

UNIVERSITE DE LILLE 1
UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE
U.F.R DE CHIMIE

THESE

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 1

Discipline : Chimie Organique et Macromoléculaire

Présentée et soutenue publiquement

Par

Marc LAMBLIN

le 29 novembre 2006

VARIATIONS SYNTHETIQUES AUTOUR DU NOYAU
PHTALIMIDINE
APPLICATIONS, LIMITES ET DEVELOPPEMENTS

Directeur de thèse : Dr. Axel COUTURE

Jury :

Président : Pr Didier BARBRY
Rapporteurs : Pr Francis MARSAIS
Pr Jean-Yves MEROUR
Examineurs : Dr. Axel COUTURE
Pr. Pierre GRANDCLAUDON

*En essayant continuellement on finit par réussir.
Donc : plus ça rate, plus on a de chance que ça marche*

Jacques Rouxel

C'est par l'expérience que la science et l'art font leur progrès chez les hommes
Aristote

*La phrase la plus excitante à entendre en science,
celle qui annonce de nouvelles découvertes,
n'est pas «Eurêka» (j'ai trouvé!), mais plutôt «Tiens, c'est marrant...»*

Isaac Asimov

à Annelise

à mes parents, à ma famille

REMERCIEMENTS

*Ce travail a été effectué au sein du Laboratoire de Chimie **Organique** et **Macromoléculaire** (LCOM, UMR 8009, Dr Christian **ROLANDO**) de l'Université des Sciences et Technologies de Lille 1 dans l'équipe « Synthèse Organique, Réactivité, Fonctionnalisation ».*

*Monsieur **Axel COUTURE**, Directeur de Recherche au CNRS, a dirigé ce travail. Je lui adresse mes remerciements les plus sincères pour m'avoir accueilli dans son équipe et je le remercie de la confiance qu'il m'a témoignée ainsi que pour l'aide précieuse et les conseils qu'il m'a prodigués en permanence dans la réalisation de ce travail.*

J'exprime également ma reconnaissance à

*Monsieur **Didier BARBRY**, Professeur et Directeur de l'UFR de Chimie de Lille 1, Président de la SFC Nord-Pas De Calais, qui m'a fait l'honneur de juger ce travail et de présider le jury de cette thèse.*

*Monsieur **Francis MARSAIS**, Professeur et Directeur de l'UMR 6014 de l'IRCOF à l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen,*

*Monsieur **Jean-Yves MEROUR**, Professeur à l'IUT d'Orléans et membre de l'UMR 6005 (ICOA), de la Faculté des Sciences de l'Université d'Orléans,*

Qui ont accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

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

*Je voudrais également remercier Monsieur **Pierre GRANDCLAUDON**, Professeur à l'E.N.S.C. de Lille, pour sa disponibilité permanente et les conseils avisés qu'il m'a prodigués durant ces années. Je lui exprime ici toute ma gratitude.*

*J'aimerais aussi exprimer ma reconnaissance à **Eric DENIAU**, Maître de conférence à l'Université de Lille 1, pour la formation pratique qu'il m'a délivrée, pour son soutien tout au long de ces années, son ingéniosité et son amitié.*

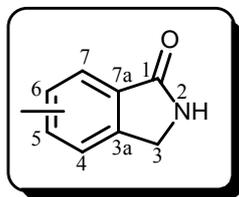
Remerciements

*De même, je remercie **Stéphane LEBRUN**, Maître de conférence à l'Université de Lille 1, pour sa disponibilité ainsi que pour son amitié.*

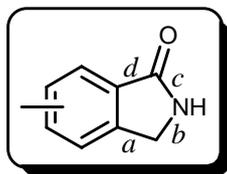
Je ne saurais oublier dans mes remerciements tous mes camarades de laboratoire, en particulier Magali L., Adina R., Mélanie D., Anne M., Gwenaëlle L., Véronique R. mais aussi toute l'équipe du Professeur Philippe COTELLE, à savoir Cédric M., Clémence Q., Muriel B. et Fabrice B. que je remercie pour leur sympathie à mon égard et leur soutien.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
SOMMAIRE	3
PRINCIPALES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
CHAPITRE 1 : NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX ISOINDOLINONES	27

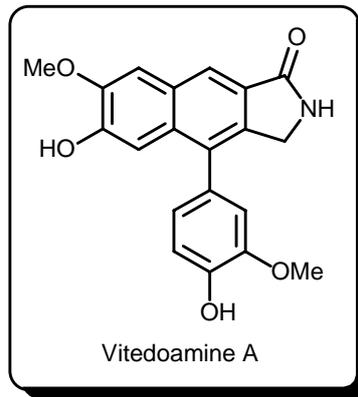


I) Rappels bibliographiques sur les synthèses d'isoindolinones



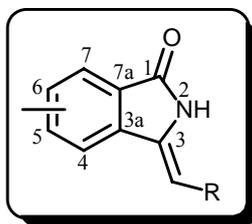
<u>1) Création de la liaison a</u>	29
<u>2) Création de la liaison b</u>	31
<u>3) Création des liaisons b et c</u>	32

<u>4) Création des liaisons c et d</u>	34
<u>II) Notre projet : Synthèse d'isoindolinones « dépouillées »</u>	36
<u>1) Le protocole de Parham</u>	36
<u>a) Première étape, la réaction d'interconversion halogène / lithium</u>	36
<u>b) Seconde étape, l'attaque de l'aryllithien sur le site électrophile</u>	38
<u>2) Notre stratégie</u>	39
<u>a) Stratégie développée au laboratoire</u>	39
<u>b) Notre stratégie</u>	40
<u>3) Etude et optimisation de notre concept</u>	41
<u>a) Préparation des précurseurs</u>	42
<u>b) La réaction de cyclisation (Parham)</u>	44
<u>α) Influence de la base lithiée</u>	44
<u>β) Influence de la nature du carbamate</u>	46
<u>c) Application et développement</u>	47
<u>d) Influence de l'halogène</u>	50
<u>4) Application et développement de notre stratégie</u>	51
<u>a) Synthèse des alcools benzyliques ortho-iodés</u>	51
<u>b) Synthèse des N,N-dialkyloxycarbonylbenzylamines</u>	53
<u>c) Synthèse des isoindolinones</u>	54

III) Application à la synthèse d'un produit naturel : la vitedoamine A 56

<u>1) Généralités</u>	56
<u>2) Stratégie de synthèse</u>	58
<u>3) Synthèse du squelette de la Vitedoamine A</u>	59
<u>4) Vers la Vitedoamine A</u>	61
<u>a) Synthèse de l'alcool 1-arylnaphthalèneméthanolique 53</u>	62
<i>α) Stratégie de synthèse</i>	62
<i>β) Synthèse</i>	63
<u>b) Halogénéation</u>	65
<u>IV) Conclusion</u>	70
<u>ANNEXE : La réaction d'ortho-méallation et les groupements ortho-directeurs</u>	73
<u>Références bibliographiques relatives au chapitre 1</u>	77

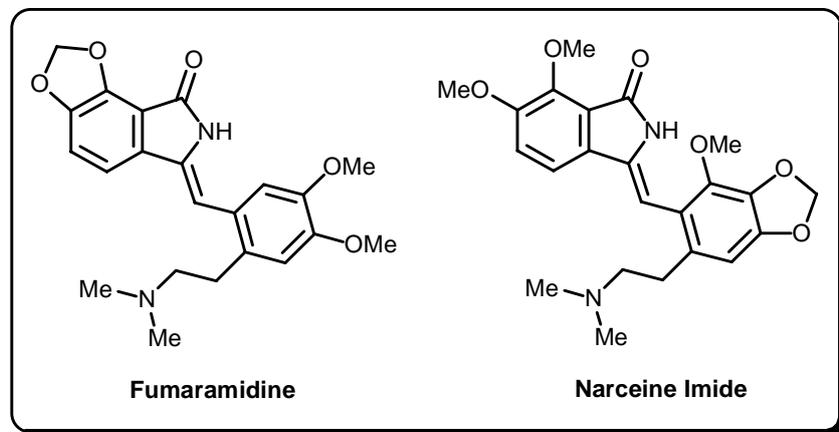
CHAPITRE 2 : NOUVELLE VOIE D'ACCES STEREOSELECTIVE AUX (Z)-3-ARYL ET 3-ALKYLMETHYLENEISOINDOLINONES 83



<u>I) Rappels bibliographiques sur les synthèses d'aryl et alkylméthylèneisoindolinones</u>	84
<u>II) Synthèse stéréosélective de (Z)-arylméthylèneisoindolinones</u>	93
<u>1) Notre projet</u>	93
<u>2) Synthèse des isoindolinones N-protégées par un groupement carbamate</u>	94
<u>3) Mise au point de la synthèse de 3-arylméthylène-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones</u>	95
<u>4) Proposition de mécanismes</u>	98
<u>5) Application et développements</u>	106
<u>a) Variation de l'aldéhyde</u>	106
<u>b) Influence des substituants présents sur la partie aromatique de l'isoindolinone</u>	108
<u>III) Conclusion et développement</u>	113
<u>Références bibliographiques relatives au chapitre 2</u>	115

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE TOTALE DE LA FUMARAMIDINE ET DU NARCÉINE IMIDE

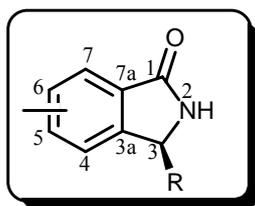
119



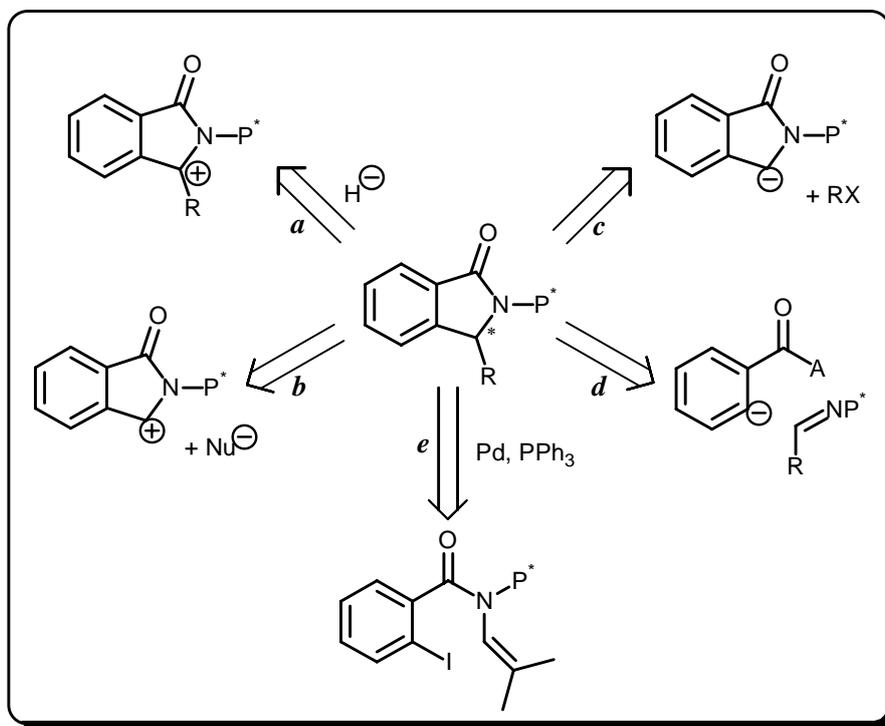
<u>I) Introduction</u>	120
<u>1) Généralités</u>	120
<u>2) Rappels bibliographiques sur les hémisynthèses des secophthalideisoquinoléines de la figure 3-1</u>	124
<u>II) Synthèse de la fumaramidine</u>	126
<u>1) Première stratégie de synthèse</u>	126
<u>a) Application de la nouvelle voie d'accès aux (Z)-arylméthylèneisoindolinones</u>	126
<u>b) Synthèse de la 7-méthoxycarbonyl-6,7-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-8-one 65</u>	127
<u>c) Synthèse de l'aldéhyde aromatique 66</u>	127
<u>d) Essai de synthèse de la fumaramidine 64 suivant la première stratégie</u>	128
<u>2) Seconde stratégie de synthèse</u>	130
<u>a) Aménagement de la première stratégie</u>	130
<u>b) Essai de synthèse de la fumaramidine par la seconde stratégie</u>	132
<u>3) Troisième stratégie de synthèse</u>	133
<u>a) Stratégie de synthèse</u>	133
<u>b) Synthèse de la 7-4(méthoxybenzyl)6,7-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-8-one 71</u>	134
<u>c) Synthèse de la fumaramidine protégée 75</u>	135
<u>d) Synthèse totale de la fumaramidine 64</u>	137

<u>III) Synthèse du narcéine imide</u>	138
<u>1) Stratégie de synthèse</u>	138
<u>a) Première stratégie envisagée</u>	138
<u>b) Seconde stratégie</u>	139
<u>2) Synthèse de l'isoindolinone 77</u>	141
<u>3) Synthèse du sel d'iminium 79</u>	142
<u>4) Synthèse du narceine imide</u>	143
<u>IV) Conclusion</u>	149
ANNEXE : Essais de synthèse de l'aldéhyde aromatique 78 nécessaire à l'élaboration du narceine imide suivant les premières stratégies envisagées	151
<u>Références bibliographiques relatives au chapitre 3</u>	155

CHAPITRE 4 : ETUDES PROSPECTIVES POUR LA SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE DE 3-ALKYLISOINDOLINONES 157



I) Rappels bibliographiques sur les synthèses stéréosélectives de 3-alkyl et 3-arylisoindolinones 158



<u>1) Voie a</u>	161
<u>2) Voie b</u>	164
<u>3) Voie c</u>	165
<u>4) Voie d</u>	166
<u>5) Voie e</u>	167

II) Approche vers la synthèse stéréosélective d'isoindolinones substituées en position 3

<u>1) Notre projet</u>	168
<u>2) Synthèse des benzylamines chirales IV</u>	169
<u>a) Choix de la méthode</u>	169
<u>b) Addition d'organomagnésiens sur les imines ortho-bromées</u>	171
<u>3) Première modification de la stratégie de synthèse</u>	172
<u>a) Nouvelles conditions de cyclisation</u>	172
<u>b) Conséquences de la modification de la stratégie de synthèse</u>	173
<u>c) Conséquences du changement de groupement protecteur</u>	175
<u>4) Application et développement de notre stratégie</u>	178
<u>a) Synthèse des benzylamines</u>	178
<u>b) Synthèse des isoindolinones</u>	180

<i><u>α) Synthèse des isoindolinones 150 à 152</u></i>	181
<i><u>β) Essai de cyclisation des produits 148 et 149</u></i>	182
<u>5) Retour vers une approche basée sur la cyclisation suivant le protocole de Parham</u>	185
<i><u>a) Synthèse de la (S)-1-(3,4-diméthoxyphenyl)éthylamine 161</u></i>	186
<i><u>b) Synthèse de la (S)-6,7-diméthoxy-2,3-diméthyl-2,3-dihydroisoindol-1-one 160</u></i>	186
<u>III) Conclusion</u>	187
<u>Références bibliographiques relatives au chapitre 4</u>	189
CONCLUSION GENERALE	193

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES	198
--------------------	-----

PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE 1	199
--	-----

<u>1) Diméthyl iminodicarboxylate (2)</u>	199
<u>2) Synthèse des alcools <i>ortho</i>-benzyliques 12 et 16</u>	199
<u>3) Synthèse des alcools <i>ortho</i>-iodobenzyliques et <i>ortho</i>-iodonaphtylique 20, 21, 23, 26 et 27</u>	203
<u>4) Réaction de Mitsunobu, synthèse des dicarbamates 3, 4, 13, 17, 18 et 28-32</u>	208
<u>5) Réaction de Parham, cyclisation des dicarbamates, synthèse de 1, 8, 9 et 33-35</u>	214
<u>6) 2,3-Dihydro-7-hydroxy-6-méthoxy-1<i>H</i>-isoindol-1-one (36)</u>	217
<u>7) 4-Phényl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-benzo[f]isoindol-1-one 42</u>	218
<u>8) Vers la synthèse de la vitédoamine A</u>	221

<u>Références bibliographiques relatives à la partie expérimentale du chapitre 1</u>	223
--	-----

PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE 2	235
--	-----

<u>1) Phtamidine (1)</u>	235
<u>2) 2-Méthoxyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindol-1-one (6) et 2-benzyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindol-1-one (59)</u>	235
<u>3) 2-<i>tert</i>-Butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindol-1-one (7)</u>	237
<u>4) Synthèse de la 2-méthoxyloxycarbonyl-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindol-1-one (77) et de la 2-méthoxyloxycarbonyl-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindol-1-one (79)</u>	237
<u>5) (<i>Z</i>)-3-aryl et alkylméthylidène-1<i>H</i>-isoindolin-1-ones</u>	243

Références bibliographiques relatives à la partie expérimentale du chapitre 2 250

PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE 3 251

I) Fumaramidine 251

- 1) Ester méthylique de l'acide 8-oxo-6,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxylique (81)** 251
- 2) 2-(2-Diméthylaminoéthyl)-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (82)** 251
- 3) 7-(4-Méthoxybenzyl)-6,7-dihydro-[1-3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-8-one (87)** 255
- 4) Fumaramidine (80)** 258

II) Narceine imide 260

- 1) 6,7-Diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (93)** 260
- 2) Iodure de 4-méthoxy-6-méthyl-7,8-dihydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]isoquinolin-6-ium (95)** 262
- 3) Narceine imide (76)** 268
- 4) Structure cristalline de 96a et 96b** 272
- 5) Essais de synthèse du 6-(2-diméthylaminoéthyl)-4-méthoxybenzo[1,3]dioxol-5-carbaldéhyde (78)** 284

Références bibliographiques relatives à la partie expérimentale du chapitre 3 293

PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE 4	295
<u>1) Synthèse des imines 122, 129-131</u>	295
<u>2) Aminoalcools 133-137</u>	297
<u>3) Aminoalcool 138, (S)-3-méthyl-2-((S)-2-méthyl-1-phénylpropylamino)butan-1-ol</u>	300
<u>4) Synthèse des benzylamines chirales 139-144</u>	301
<u>5) Amides 128, 145-149</u>	304
<u>6) Synthèse des isoindolinones 129, 150-152 (cyclisation) et des produits 156 et 157</u>	308
<u>7) Synthèse des isoindolinones 121, 153-155</u>	311
<u>8) (S)-6,7-Diméthoxy-2,3-diméthyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (158)</u>	314
<u>9) N,N-Di(méthoxycarbonyl)benzylamine (125) et 3,4-méthylènedioxy-N,N-di(méthoxycarbonyl)benzylamine (126)</u>	318
<u>10) N-Méthoxycarbonylbenzylamine (125) et 3,4-méthylènedioxy-N-méthoxycarbonylbenzylamine (127)</u>	320
<u>Références bibliographiques relatives à la partie expérimentale du chapitre 4</u>	321
INDEX DES PRODUITS SYNTHETISES	323

ABREVIATIONS

AcOEt	acétate d'éthyle
aq.	aqueux(se)
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
br d	doublet élargi (RMN)
br s	singulet élargi (RMN)
CAN	nitrate d'ammonium cérique
cbz	benzyloxycarbonyle
d	doublet (RMN)
dd	doublet de doublets (RMN)
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
Et ₂ O	diéthyléther
H _{arom}	proton aromatique (RMN)
H _{ethyl}	proton éthylénique (RMN)
H _{vinyl}	proton vinylique (RMN)
<i>i</i> -Pr	isopropyle
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
m	multiplet (RMN)
MMPP	mono-péroxyphthalate de magnésium
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
oct	octuplet (RMN)
pent	pentuplet (RMN)
Piv	pivaloyle
PivCl	chlorure de pivaloyle
q	quadruplet (RMN)
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet (RMN)
SAMP	(<i>S</i>)-aminométhylprolinol
<i>s</i> -BuLi	<i>sec</i> -butyllithium
sext	sextuplet (RMN)
SMP	(<i>S</i>)-méthylprolinol
t	triplet (RMN)
t.a. (ou r.t.)	température ambiante
td	triplet de doublets (RMN)
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -butyllithium
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine

INTRODUCTION

INTRODUCTION

I) Généralités

L'unité phthalimidine, plus précisément 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one ou encore isoindolinone, constitue un élément structural de première importance pour le chimiste organicien et suscite, de ce fait, un intérêt croissant pour de nombreux groupes de recherche depuis ces quinze dernières années. Une telle entité se trouve en effet engagée dans toute une série d'alcaloïdes à structure dépouillée comme les 3-alkyl et 3-aryl isoindolinones ou les 3-alkyl et 3-arylméthylène isoindolinones (figure I-1).

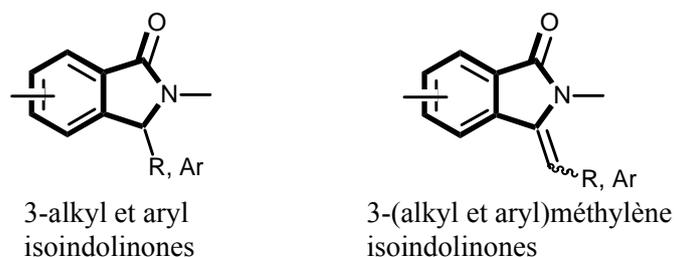


Figure I-1

Mais ce motif est également intégré dans des alcaloïdes à architecture plus élaborée et à structure fusionnée plus complexe, comme les isoindolobenzazépines, les aristocularines, les dihydroisoindoloisoquinolines ou encore les aristolactames (figure I-2).¹

¹ (a) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Hoarau, C.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63(9), 3128-3132. (b) Kundu, N. G.; Khan, M. W.; Mukhopadhyay, R.; *Tetrahedron* **1999**, 55(42), 12361-12376. (c) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Hoarau, C.; *Tetrahedron* **2000**, 56(11), 1491-1499. (d) Deniau, E.; Enders, D.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(14), 2347-2350 et références citées

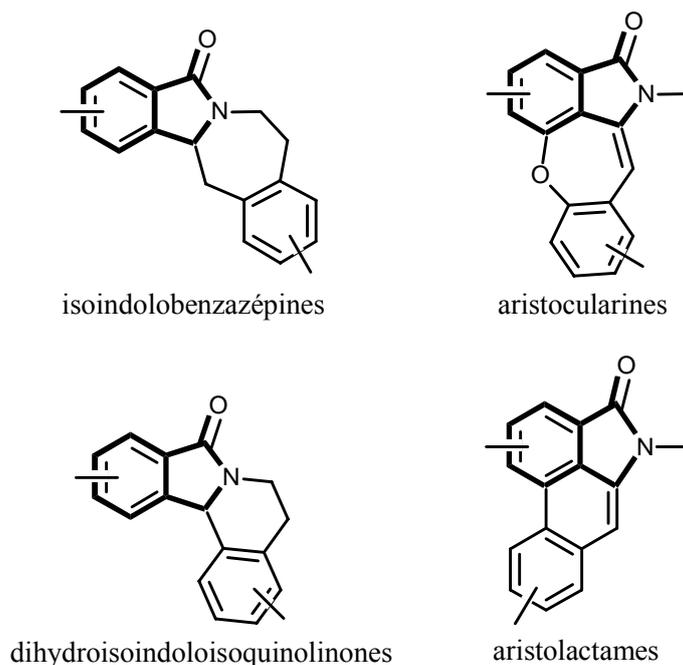


Figure I-2

La porritoxine, dont la structure a été un sujet de controverse, la zinnimidine et la cichorine (figure I-3) isolées à partir du fungus *Aternaria porri*² qui est à l'origine de la moucheture noire de la ciboule et de l'oignon *via* la production de diverses phytotoxines font parties de ces nombreux alcaloïdes à structure isoindolinonique.³ L'étude de ces espèces 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.

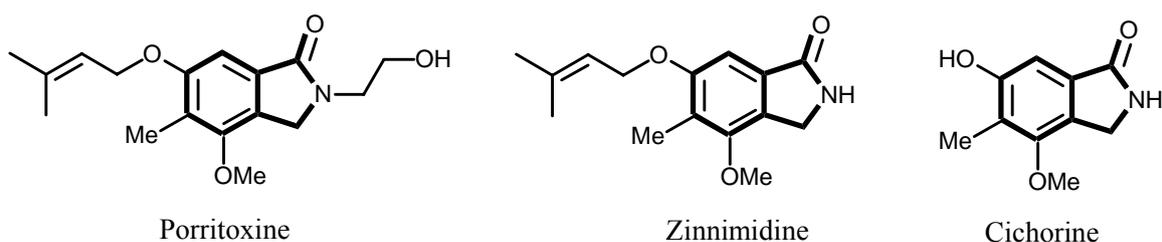
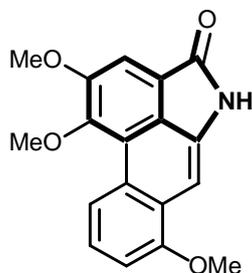


Figure I-3

² (a) Horiuchi, M.; Maoka, T.; Iwase, N.; Ohnishi, K.; *J. Nat. Prod.* **2002**, 65(8), 1204-1205. (b) Rikisaku, S.; KeiChiro, O.; Yoshiyuki, M.; Shigemi, N.; *Phytochemistry* **1995**, 38(2), 495-498. (c) Stierle, A.; Hershenthorn, J.; Gary, S.; *Phytochemistry* **1993**, 32(5), 1145-1150

³ Cotty, P. J.; Misaghi, I. J.; *Phytopathology* **1984**, 74, 785-788

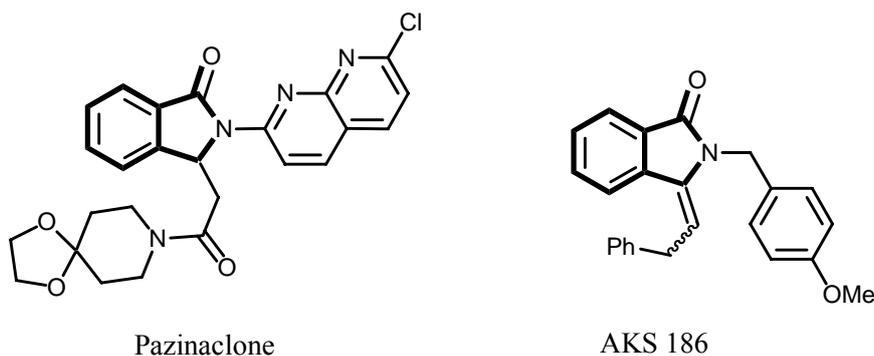
On peut également citer la taliscanine (figure I-4), extraite des plantes de la famille des *Aristolochiaceae*,⁴ qui a fait l'objet de demandes de brevets⁵ pour son utilisation dans le traitement de la maladie d'Alzheimer mais aussi dans le traitement de l'impuissance et des accidents vasculaires cérébraux.



Taliscanine

Figure I-4

Toutefois la plus grande « valeur ajoutée » des systèmes articulés autour du noyau isoindolinone réside incontestablement dans leur utilisation dans le domaine de la chimie thérapeutique. Les plus beaux fleurons recensés à ce jour dans la littérature et intégrant cette unité bicyclique, représentés sur la figure I-5, sont le pazinaclone (DN-2327)⁶ qui est un médicament préconisé dans le traitement de l'anxiété, et l'AKS 186 qui a été décrit comme inhibant la vasoconstriction induite par l'analogue A2 (U-46619) du thromboxane.⁷



Pazinaclone

AKS 186

Figure I-5

⁴ Priestap, H. A.; *Phytochemistry* **1985**, 24(4), 849-852

⁵ J.J. de la Parra; U. S. Patent 1988, 4782077

⁶ Goto, G.; Fukuda, N.; *Eur. Pat. Appl.* 1994, 602, 814; *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 134102

⁷ Achinami, K.; Ashizawa, N.; Kobayashi, F.; *Jpn Patent JP 03*, 133, 955, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 255977

De nouveaux chefs de file sont encore apparus très récemment, parmi lesquels figure un agent inhibiteur de l'enzyme β -sécrétase, responsable de la formation du peptide amyloïde A β et par conséquent des plaques séniles, qui pourrait se révéler extrêmement prometteur dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (figure I-6).⁸

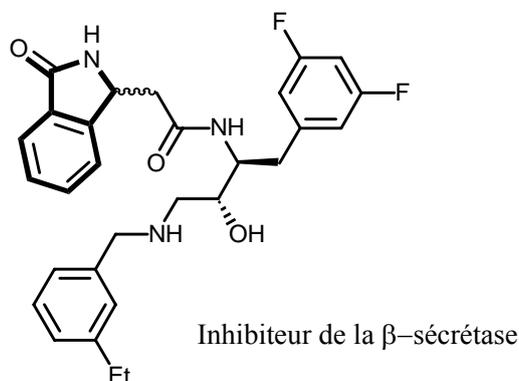


Figure I-6

D'autres produits à structure plus élaborée, comme la batracycline⁹ (figure I-7) qui est un inhibiteur néoplasique, font également partis du large panel de produits à structure isoindolinonique ayant une activité biologique marquée.

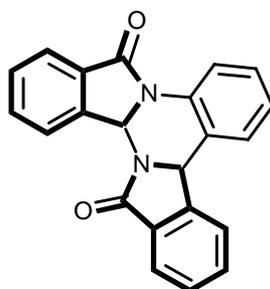


Figure I-7

Le noyau isoindolinone, de par sa structure, constitue un « mime » d'une fonction benzamide et lui impose une contrainte conformationnelle que l'on appelle plus communément une rigidification (schéma I-1). Cette propriété rend ces composés

⁸ Gailunas, A.; Hom, R.; John, V.; Maillard, M.; Chrusciel, R. A.; Fisher, J.; Jacobs, J.; Freskos, J. N.; Brown, D. L.; Fobian, Y. M.; WO 2003006423 2003 ; *Chem. Abstr.* **2003**, 58051

⁹ Plowman, J.; Paull, K. D.; Atassi, G.; Harisson, S.; Dykes, D.; Kabbe, N.; Varayan, V. L.; Yoder, O.; *Inves. New Drugs* **1988**, 6, 147

particulièrement attractifs pour les pharmacochimistes et justifie leur utilisation fréquente en tant que « tenseur » dans l'élaboration de nouveaux médicaments.

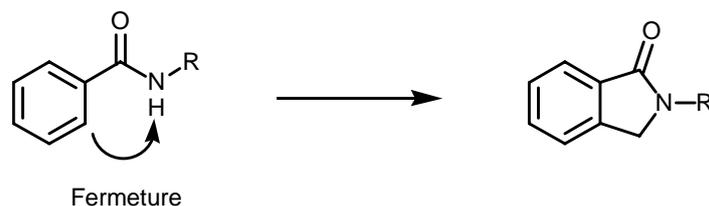


Schéma I-1

Ce concept a été utilisé par un certain nombre d'équipes de recherche en pharmacochimie. 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 I-2).¹⁰ 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 CI_{50} sur la souche citée précédemment, n'est diminuée que de moitié.

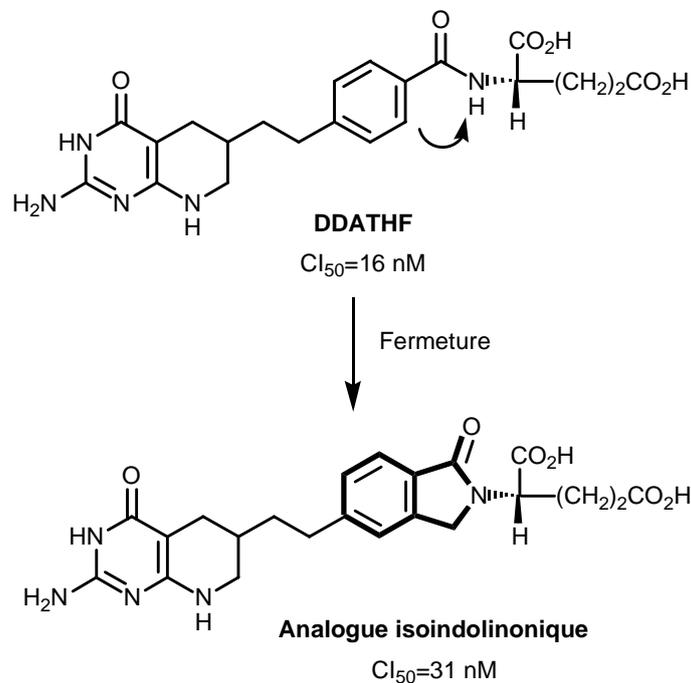


Schéma I-2

¹⁰ Taylor, E. C.; Jennings, L. D.; Mao, Z.; Hu, B.; Jun, J.-G.; Zhou, P.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62(16), 5392-5403

Un autre exemple, illustré par le PD 1172938, anti-schizophrène potentiel, montre que les isoindolinones peuvent également être utilisées comme bioisostère des alcools benzyliques (figure I-8).¹¹ D'après les auteurs, la fonction NH mime la fonction OH, connue pour subir facilement des oxydations métaboliques.¹²

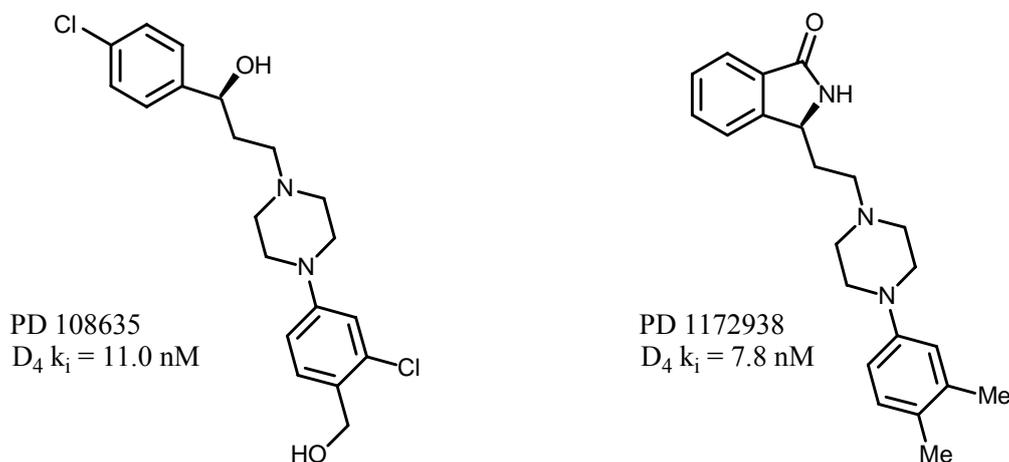


Figure I-8

II) Notre projet :

Le travail qui m'a été confié dans le cadre de la préparation de ce doctorat a eu pour objet la mise au point de nouvelles techniques d'assemblage de systèmes d'architecture diversifiée et intégrant un noyau phtalimidine. Trois familles de modèles ont été particulièrement ciblées et apparaissent sur la figure I-9. Elles se composent des :

- phtalimidines **I**, libres de tout substituant sur la partie lactamique
- phtalimidines **II**, comportant un appendice de type aryl ou alkyl méthylène en position 3
- phtalimidines **III**, monosubstituées en position 3 et intégrant de ce fait un centre stéréogénique

¹¹ Belliotti, T. R.; Brink, W. A.; Kesten, S. R.; Rubin, J. R.; Wustrow, D. J.; Zoski, K. T.; Whetzel, S. Z.; Corbin, A. E.; Pugsley, T. A.; Heffner, T. G.; Wise, L. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8(12), 1499-1502

¹² Korpi, E. R.; Costakos, D.T.; Wyatt, R. J.; *Biochemical Pharmacology*, **1985**, 34, 2923-2927

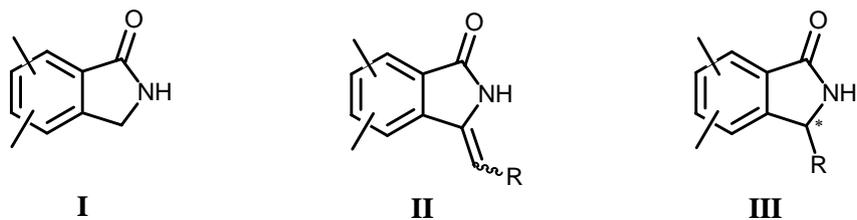


Figure I-9

Cette étude amènera à relever un certain nombre de défis synthétiques. Il faudra dans le premier cas développer une approche synthétique permettant de maîtriser le nombre et la nature des substituants décorant la partie aromatique ainsi que les sites de substitution. Dans la seconde famille étudiée, il sera important de maîtriser la stéréochimie de la double liaison énamidique et la troisième nécessitera le contrôle du centre asymétrique présent dans l'unité lactamique. La validité des nouveaux concepts synthétiques développés sera ensuite mise à l'épreuve par la synthèse de composés naturels incorporant ces différentes « briques » ou « synthons » et intégrant un certain nombre de fonctionnalités diverses et denses ce qui rehaussera le niveau des défis synthétiques. La potentialité et les limites de ces méthodes seront également évoquées.

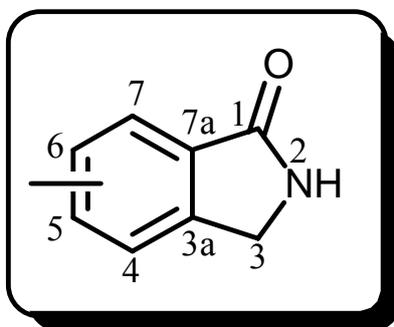
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES A L'INTRODUCTION

1. (a) Total syntheses of taliscanine, velutinam, and enterocarpam II
Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Hoarau, C.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63(9), 3128-3132
(b) Heteroannulation through combined palladium catalysed and Friedel-Crafts reactions strategy: Synthesis of 3-alkylidene isoindolin-1-ones
Kundu, N. G.; Khan, M. W.; Mukhopadhyay, R.; *Tetrahedron* **1999**, 55(42), 12361-12376
(c) A New approach to isoindolobenzazepines. A simple synthesis of lennoxamine
Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Hoarau, C.; *Tetrahedron* **2000**, 56(11), 1491-1499
(d) A new simple and convenient synthesis of 3-substituted phthalimidines
Deniau, E.; Enders, D.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(14), 2347-2350 et références citées
2. (a) Reinvestigation of structure of sorritoxin, a shytotoxin of *Alternaria porri*
Horiuchi, M.; Maoka, T.; Iwase, N.; Ohnishi, K.; *J. Nat. Prod.* **2002**, 65(8), 1204-1205
(b) Zinnimidine and 5-(3',3'-dimethylallyloxy)-7-methoxy-6-methylphthalide from *Alternaria porri*
Rikisaku, S.; KeiiChiro, O.; Yoshiyuki, M.; Shigemi, N.; *Phytochemistry* **1995**, 38(2), 495-498
(c) Zinniol-related phytotoxins from *Alternaria cichorii*
Stierle, A.; Hershenhorn, J.; Gary, S.; *Phytochemistry* **1993**, 32(5), 1145-1150
3. Zinniol production by *Alternaria* species
Cotty, P. J.; Misaghi, I. J.; *Phytopathology* **1984**, 74, 785-788
4. Seven aristololactams from *Aristolochia argentina*
Priestap, H. A.; *Phytochemistry* 1985, 24(4), 849-852
5. Taliscanin and other aristolactams for treating neurological disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and impotence
J.J. de la Parra; U. S. Patent 1988, 4782077
6. Crystal forms of optically active isoindolines and their use for treatment of anxiety
Goto, G.; Fukuda, N.; Eur. Pat. Appl. 1994, 602, 814; Chem. Abstr. 1994, 121, 134102

7. Achinami, K.; Ashizawa, N.; Kobayashi, F. ; Jpn Patent JP 03, 133, 955, 1991; Chem. Abstr. 1991, 115, 255977
8. Gailunas, A.; Hom, R.; John, V.; Maillard, M.; Chrusciel, R. A.; Fisher, J.; Jacobs, J.; Freskos, J. N.; Brown, D. L.; Fobian, Y. M.; WO 2003006423 2003 ; *Chem. Abstr.* **2003**, 58051
9. Plowman, J.; Paull, K. D.; Atassi, G.; Harisson, S.; Dykes, D.; Kabbe, N.; Varayan, V. L.; Yoder, O.; *Inves. New Drugs* **1988**, 6, 147
10. Synthesis of conformationally-constrained glutamate analogues of the antitumor agents DDATHF, LY254155, and LY231514
Taylor, E. C.; Jennings, L. D.; Mao, Z.; Hu, B.; Jun, J.-G.; Zhou, P.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62(16), 5392-5403
11. Isoindolinones enantiomers having affinity for the dopamine D₄ receptor
Bellioti, T. R.; Brink, W. A.; Kesten, S. R.; Rubin, J. R.; Wustrow, D. J.; Zoski, K. T.; Whetzel, S. Z.; Corbin, A. E.; Pugsley, T. A.; Heffner, T. G.; Wise, L. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **1998**, 8(12), 1499-1502
12. Interconversions of haloperidol and reduced haloperidol in guinea pig and rat liver microsomes
Korpi, E. R.; Costakos, D.T.; Wyatt, R. J.; *Biochemical Pharmacology*, **1985**, 34, 2923-2927

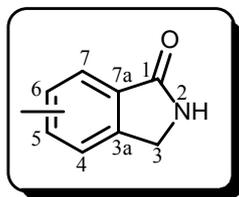
CHAPITRE 1

NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX ISOINDOLINONES



CHAPITRE 1

NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX ISOINDOLINONES



I) Rappels bibliographiques sur les synthèses d'isoindolinones

Comme cela a été expliqué dans la partie introductive de ce manuscrit, les 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, encore appelées phtalimidines, systèmes articulés autour d'un noyau lactamique à 5 chaînons fusionné à une unité aromatique, constituent l'unité structurale centrale de nombreux composés, naturels, synthétiques ou à visée thérapeutique potentielle. A ce titre elles ont donc suscité l'intérêt croissant de nombreux groupes de recherche ces quinze dernières années et par voie de conséquence de nombreux chemins d'accès à ce système lactamique bicyclique ont été développés. Cependant, comme la suite de ce chapitre va le démontrer, ces méthodes, bien qu'élégantes et efficaces, relèvent un certain nombre de limites quant à la nature, le nombre, et/ou la position des substituants pouvant être connectés sur le noyau aromatique de l'isoindolinone.

Un examen bibliographique approfondi nous a permis de distinguer les différentes voies d'accès possibles à ce système hétérobicyclique. Il faut noter que cet examen bibliographique sera volontairement limité aux isoindolinones « dépouillées », c'est à dire libres de tout substituants en positions 2 et 3 de la partie lactamique et à leurs précurseurs potentiels, puisque ce sont elles qui se trouvent au centre de notre domaine d'investigation. Les techniques d'assemblages peuvent être classées en fonction du type de liaisons créées en étape ultime, liaisons précisées sur la figure 1-1:

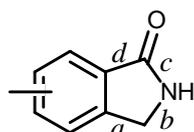


Figure 1-1

1) Création de la liaison a

A ce jour, les seules méthodes de synthèse reposant uniquement sur la création de la liaison *a* sont celles qui ont été développées au sein de notre laboratoire.¹³ Elles s'appuient sur l'attaque intramoléculaire d'une espèce α -aminocarbanionique, stabilisée par un groupement phosphorylé, sur une entité aromatique électrophile suivie d'une déphosphorylation.

Une première méthode, représentée sur le schéma 1-1 met en jeu une réaction de condensation arnyque :

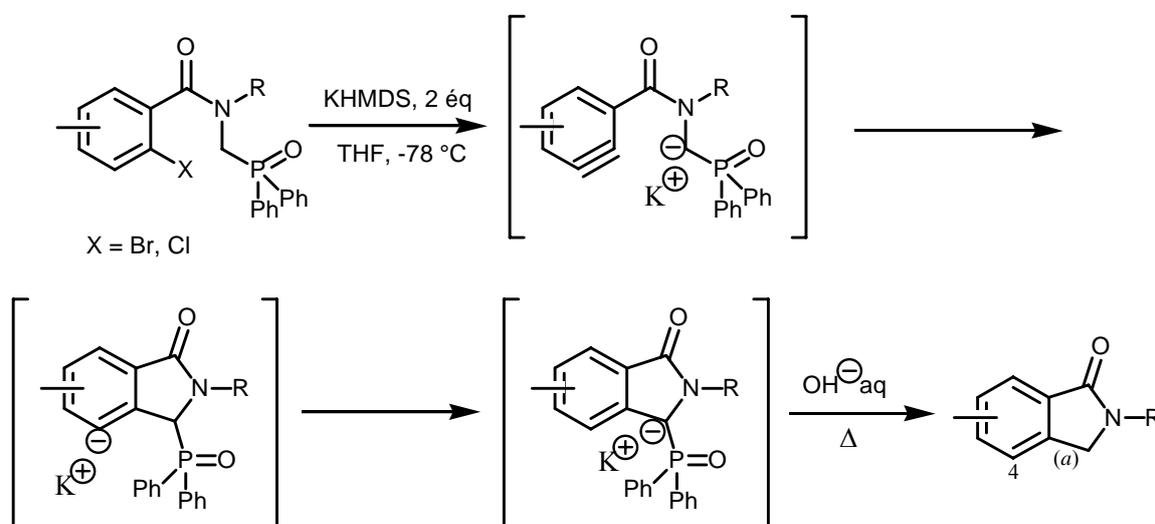


Schéma 1-1

Cette technique a donné accès à un assez large éventail de composés mais sa principale limitation est en fait inhérente au mécanisme réactionnel impliqué dans la formation de l'entité arnyque. Celle-ci interdit notamment la présence de tout type de groupement, fonctionnel ou non, en *ortho* de l'atome d'halogène dans le modèle parent, c'est-à-dire en définitive 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 représentant assez exemplaires de cette famille de composés (figure 1-2).

¹³ Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; *Synthesis* **2000**, (5), 655-660

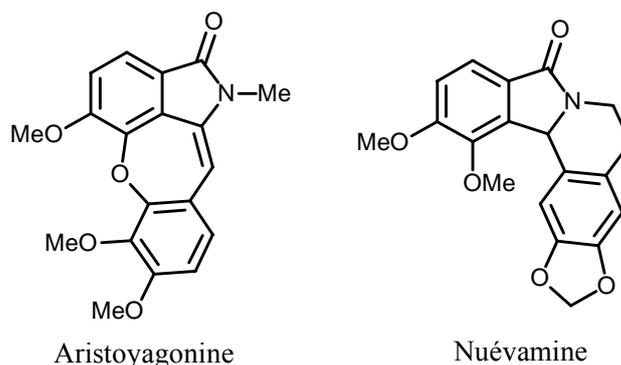
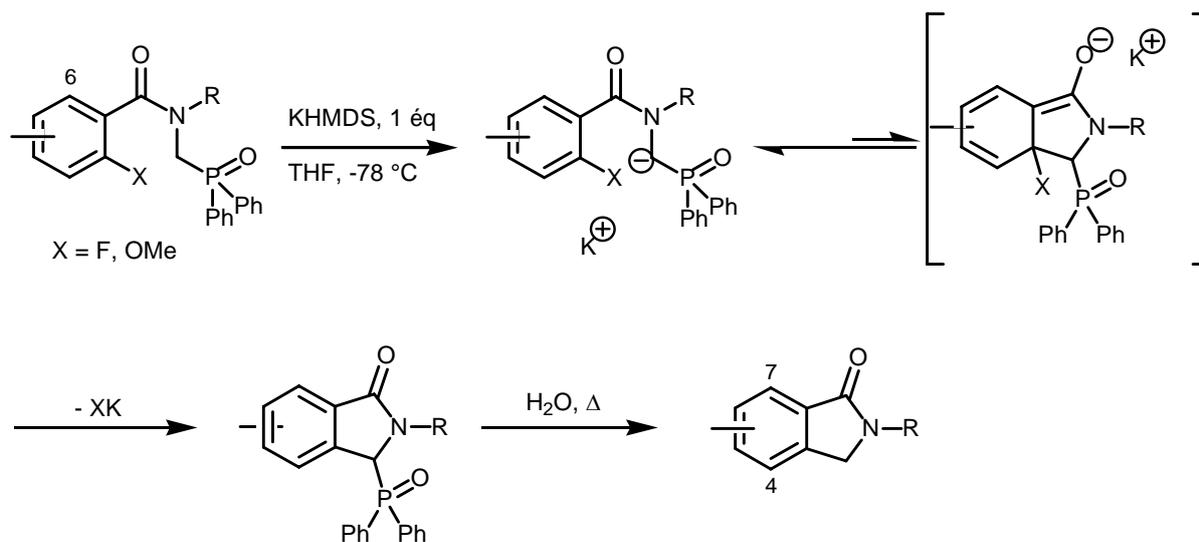


Figure 1-2

De façon à combler cette lacune, une approche synthétique alternative a été développée au laboratoire, la réaction pouvant être réalisée *via* un mécanisme de type S_NAr impliquant comme nucléofuge interne un atome de fluor ou un groupement méthoxy. La restriction précédente est alors levée et cette technique a permis l'accès à toute une série d'isoindolinones substituées en position 4 (schéma 1-2).



Cependant la méthode ne se révèle pas universelle et comporte plusieurs limites :

- la première tient à la difficulté d'élaboration de systèmes fluorés
- si les réactions de type S_NAr impliquant un groupement méthoxy peuvent s'avérer très utiles pour fonctionnaliser la position 4 du noyau isoindolinone, ce type de propriété peut également représenter une « pollution chimique » pour la synthèse de toute une série de composés intégrant un groupement alkoxy en position 7 (position 6 sur le modèle parent)

- de façon plus générale, il faut également noter que ces diverses techniques associées à la création de la liaison *a* vont conduire à des isoindolinones *N*-substituées, et qu'une étape de déprotection supplémentaire sera nécessaire pour accéder à nos modèles cibles. Notons que le groupement protecteur R (schémas 1 et 2) utilisé est dans ce cas le groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) dont le clivage s'effectue au TFA à reflux, et que ces conditions relativement dures peuvent altérer d'éventuelles fonctions connectées sur l'unité aromatique de l'isoindolinone
- enfin, ces méthodes ne sont pas « économes » en atome. On a en effet une importante perte de masse, due au départ du groupement POPh₂ pour accéder aux isoindolinones. Ceci pourrait se révéler être un inconvénient majeur dans un processus de synthèse multi-étapes.

2) Création de la liaison b

La principale méthode utilisée pour accéder aux phtalimidines, et qui repose sur la création de la liaison *b*, consiste à réduire par hydrogénation catalytique un groupement nitrile connecté sur un aromatique sur un site voisin d'une fonction ester (schéma 1-3). On génère ainsi une fonction amine primaire qui va alors, par condensation intramoléculaire avec la fonction ester, cycliser le composé pour conduire à une isoindolinone « dépouillée ».¹⁴

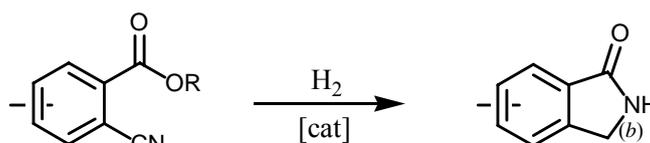


Schéma 1-3

Cette technique, bien qu'élégante, sera toutefois incompatible avec la présence de groupements connectés sur la partie aromatique et sensibles à une hydrogénation catalytique.

¹⁴ (a) Hata, K.; Watanabe, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1956**, *32*, 861-867. (b) Nelson, T. D.; LeBlond, C. R.; Frantz, D. E.; Matty, L.; Mitten, J. V.; Weaver, D. G.; Moore, J. C.; Kim, J. M.; Boyd, R.; Kim, P.-Y.; Gbewonyo, K.; Brower, M.; Sturr, M.; McLaughlin, K.; McMasters, D. R.; Kress, M. H.; McNamara, J. M.; Dolling, U. H.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*(11), 3620-3627. (c) Kende, A. S.; Deng, W.-P.; Zhong, M.; Guo, X.-C.; *Org. Lett.* **2003**, *5*(10), 1785-1788. (d) Hudkins, R. L.; Ho Park, C.; *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*(1), 135-142

Une alternative a été mise au point, elle passe par une réduction sélective du groupement nitrile par une combinaison de chlorure de cobalt et de borohydrure de sodium permettant la cyclisation.¹⁵

3) Création des liaisons b et c

La méthode couramment utilisée pour créer les liaisons *b* et *c* réside dans la réduction ménagée (Zn/AcOH) d'un certain nombre de phtalimides polysubstitués (schéma 1-4).¹⁶

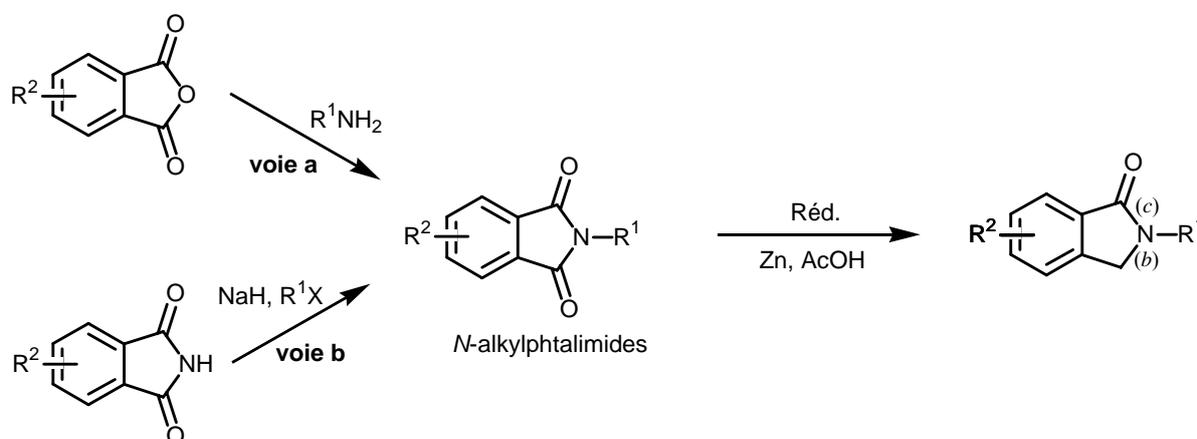


Schéma 1-4

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 1-4, **voie a**), alors que le deuxième procédé préconise l'alkylation préalable du phtalimide avant réduction (schéma 1-4, **voie b**).

Il en ressort que cette méthode, très efficace, n'est applicable qu'à un nombre restreint d'isoindolinones en raison du manque de contrôle de la régiosélectivité du processus de réduction, tout substituant introduisant un élément de dissymétrie dans les modèles parents. D'autre part, le groupement connecté à l'azote (groupement R¹) servant dans la majorité des cas de groupement protecteur, des risques de clivage, total ou partiel, pourront être observés

¹⁵ (a) Beccalli, E. M.; Gelmi, M. L.; Marchesini, A.; *Tetrahedron* **1998**, 54(24), 6909-6918. (b) Deville, J. P.; Behar, V.; *Org. Lett.* **2002**, 4(8), 1403-1405

¹⁶ (a) Hoffmann, E.; Schiff-Shenhav, H.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27(12), 4686-4688. (b) Chiro, R.; Graff, Y.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 6, 1904-1906. (c) Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62(8), 2652-2654. (d) Pendergast, W.; Dickerson, S. H.; Dev, I. K.; Ferone, R.; Duch, D. S.; Smith, G. K.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37(6), 838-844

en présence de Zn/AcOH, notamment avec des groupements benzyliques entraînant des sous-produits dont la structure est représentée sur la figure 1-3.

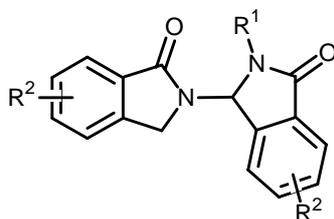


Figure 1-3

Une autre voie d'accès classique à ces composés, représentée sur le schéma 5, consiste à condenser un phthalaldéhyde avec une amine primaire selon une réaction de type Cannizzaro.¹⁷

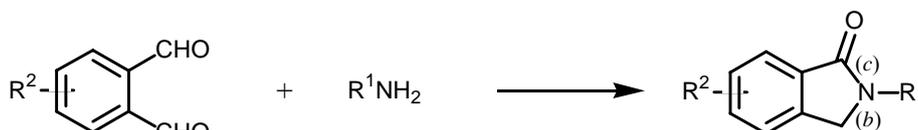


Schéma 1-5

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

Enfin, une dernière méthode *via* la création des liaisons *b* et *c* recensée dans la littérature consiste à synthétiser au préalable les esters *ortho*-toluïques appropriés puis à créer l'unité lactamique selon la séquence réactionnelle apparaissant sur le schéma 1-6.¹⁸

¹⁷ (a) Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N.; Sridharan, V.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, (17), 1183. (b) Azumaya, I.; Kagechika, H.; Fujiwara, Y.; Itoh, M.; Yamagushi, K.; Shudo, K. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(8), 2833-2838. (c) Takahashi, I.; Kawakani, T.; Hirano, E.; Yokota, H.; Kitajima, H.; *Synlett* **1996**, (4), 353-356. (d) Takahashi, I.; Hirano, E.; Kawakani, T.; Kitajima, H.; *Heterocycles* **1996**, *43*(11), 2343-2346
¹⁸ (a) Taylor, E. C.; Zhou, P.; Jennings, L. D.; Mao, Z.; Hu, B.; Jun, J.-G.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(4), 521-524. (b) Anderson, P. S.; Christy, M. E.; Colton, C. D.; Shepard, K. L.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(19), 3719-3723. (c) Norman, M. H.; Kelley, J. L.; Hollingsworth, E. B.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*(22), 3417-3423. (d) Anzani, M.; Capelli, A.; Vomero, S.; *Heterocycles* **1994**, *38*(1), 103-111. (e) Ganesan, A.; Wang, H.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*(49), 9097-9098. (f) Mertz, E.; Mattei, S.; Zimmerman, S. C.; *Org. Lett.* **2000**, *2*(19), 2931-2934. (g) Cappelli, A.; Anzini, M.; Vomero, S.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Doucet, E.; Hamon, M.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Giorgi, G.; Ghelardini C.; Collina, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*(3), 779-801. (h) Prasad, C. N. S.; Varala, R.; Adapa, S. R.; *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8*(3), 281-286



Schéma 1-6

Bien que cette méthode permette de maîtriser la position des substituants sur la partie aromatique, le problème principal n'est plus ici lié à la position mais à la nature des substituants sur cette 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 groupement méthyle sur l'unité aromatique qui se révélera donc compétitif lors de l'étape de bromation.

Il est à noter que toutes ces méthodes de synthèse doivent, encore une fois, obligatoirement être suivie d'une étape de déprotection éventuellement génératrice de troubles pour le reste de la molécule afin d'obtenir une isoindolinone libre de tout substituant sur l'azote lactamique.

4) Création des liaisons c et d

La première méthode développée *via* cette voie de synthèse a été proposée par Brunet et al.¹⁹ il y a un peu plus de vingt ans. Elle consiste à réaliser une réaction de carbonylation catalytique d'un halogénure d'aryle par irradiation (schéma 1-7).

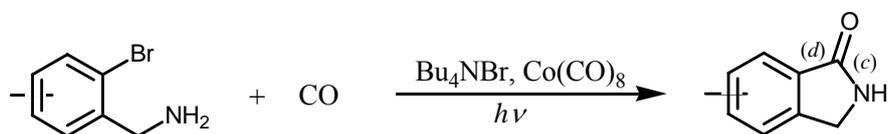


Schéma 1-7

Les points faibles de cette méthode tiennent à la nature des réactifs utilisés. En effet la réaction de carbonylation s'effectue à chaud dans un mélange de benzène, hautement toxique,

¹⁹ Brunet, J. J.; Sidot, C.; Caubere, P.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48(8), 1166-1171

sous courant de monoxyde de carbone et sous irradiation. Cette réaction est donc loin de répondre aux critères de généralité.

Enfin, une dernière méthode, développée par l'équipe de Lete et al.²⁰ permettant d'obtenir directement une isoindolinone « dépouillée » repose sur une réaction de bis-métallation d'une amine benzylique (schéma 1-8), la fonction carbonyle étant alors introduite par le biais de diméthylcarbonate qui sera alors doublement attaqué pour créer finalement l'unité lactamique.

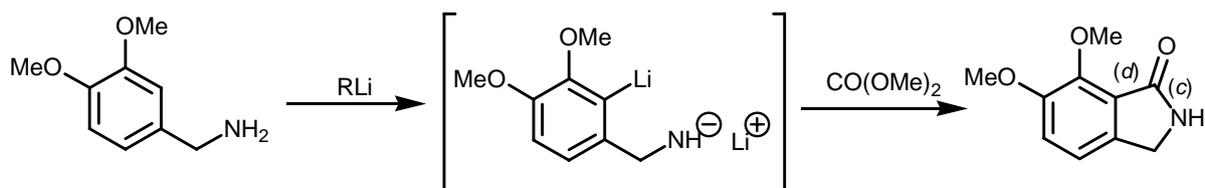


Schéma 1-8

L'inconvénient majeur de cette méthode, outre les rendements faibles (23%), tient à la régiosélectivité de la réaction de métallation de l'unité aromatique. En effet, elle nécessitera la présence de groupements orientant la métallation en *ortho* de la fonction benzylamide afin de pouvoir cycliser le composé. Les possibilités de création de modèles structurellement divers autour de ce principe se révèlent donc limitées.

Il ressort de cet examen bibliographique que les stratégies utilisées s'avèrent efficaces dans l'élaboration d'isoindolinones symétriques c'est-à-dire avec les mêmes substituants en positions 4-7 et/ou en positions 5-6 (figure 1-4), mais qu'elles doivent inévitablement être suivies d'une réaction de déprotection. Elles se révèlent par contre inadaptées à la synthèse de modèles hautement et diversement substitués intégrant notamment des groupements fonctionnels fragiles, alkoxy ou hydroxyle sur toutes les positions du noyau aromatique.

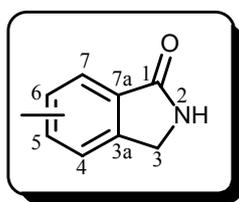


Figure 1-4

²⁰ Lete, E.; Collado, M. L.; Sotomayor, N.; Vicente, T.; Villa, M.-J.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32(6), 1751-1758

II) Notre projet : Synthèse d'isoindolinones « dépouillées »

Notre projet a porté dans un premier temps sur le développement d'une nouvelle méthode d'annélation permettant d'accéder au noyau phtalimidine tout en respectant un certain cahier des charges. Cette nouvelle voie de synthèse devra permettre la fonctionnalisation de la partie aromatique avec notamment la maîtrise de la nature et de la position des différents substituants. De plus elle devra être compatible avec la synthèse d'isoindolinones vierges de tout substituant sur la partie lactamique. D'un examen approfondi de la littérature il ressort que le protocole de Parham sera susceptible de remplir le cahier des charges préalablement établi.

Dans un premier temps, seront donc exposés le principe de Parham ainsi qu'un certain nombre d'applications. Dans un deuxième temps, nous envisagerons son application à l'échafaudage d'isoindolinones poly et diversement substituées sur la partie aromatique.

1) Le protocole de Parham

Le protocole de Parham,²¹ du nom de son initiateur William E. Parham (1922-1976), consiste à générer une espèce aryllithiée, très généralement par une réaction d'interconversion halogène / lithium, espèce qui va alors venir attaquer un groupement électrophile présent sur une chaîne latérale ce qui se traduira par l'annélation du système (schéma 1-9).

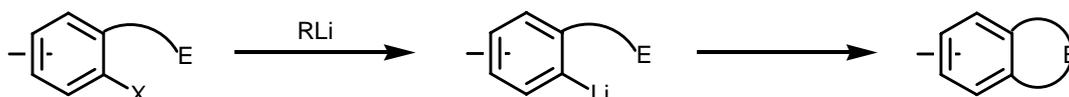


Schéma 1-9

a) Première étape, la réaction d'interconversion halogène / lithium

Les dérivés bromés ou iodés aromatiques réagissent rapidement avec les alkyllithiens, généralement à de très basse températures (-100 °C), pour conduire aux espèces aryllithiées correspondantes. Ce type d'échange, halogène / métal est inconnu avec les dérivés fluorés et

²¹ Parham, W. E.; Bradsher, C. K.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*(10), 300-305

rarissime avec les dérivés chlorés : de façon générale il est admis que ces dérivés sont inertes aux alkylolithiens.²²

Mécanistiquement parlant, la réaction d'échange fait intervenir un état de transition à quatre membres ou peut être réalisée *via* une séquence de transfert d'électron (schéma 1-10). Cependant, une attaque nucléophile a été démontrée dans le cas de l'iodobenzène²³ et ce mécanisme ne peut donc pas être formellement écarté.

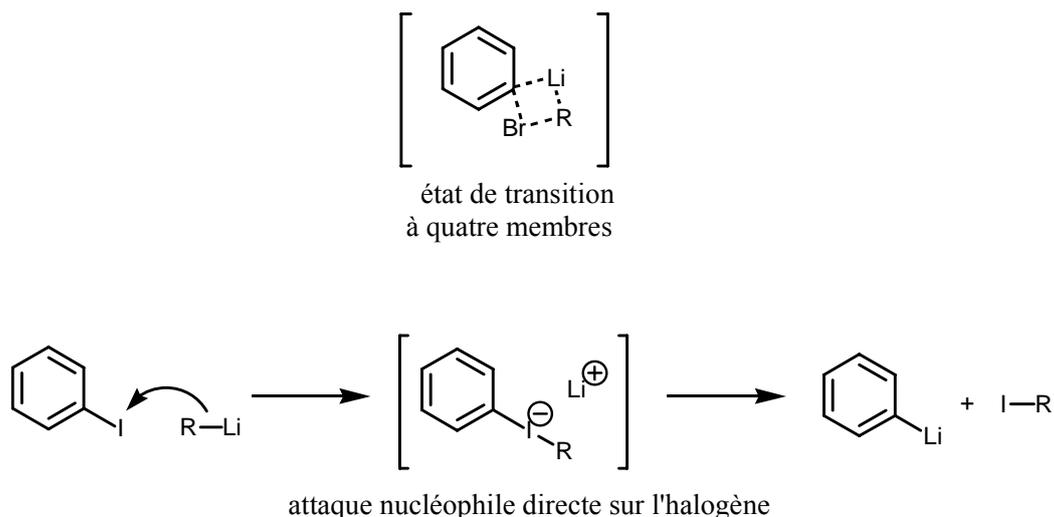


Schéma 1-10

Le réactif classique d'interconversion est le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) quand le sous-produit, le bromure de *n*-butyle, n'interfère pas avec les étapes suivantes. Quand la présence d'un bromure d'alkyle est indésirable, deux équivalents de *tert*-butyllithium (*t*-BuLi) peuvent être employés, le bromure de *tert*-butyle formé étant alors consommé durant la réaction par le second équivalent de *t*-BuLi produisant de l'isobutène (schéma 1-11).

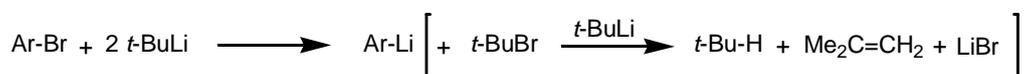


Schéma 1-11

Il est important de différencier les bases simples comme le diisopropylamide de sodium, qui ne réaliseront que des réactions de déprotonation, et les alkylolithiens qui peuvent réagir comme des bases ou des agents d'interconversion. Quand on utilise des alkylolithiens,

²² Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; "Heterocyclic chemistry"; Chapman & Hall: London; 3^{ème} édition, 1995, p 32-33

²³ Reich, H. J.; Phillips, N. H.; Reich, I. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107(13), 4101-4103

l'interconversion est favorisée par rapport à la déprotonation lorsque l'on se trouve à base température.

De plus, sur un dérivé aromatique bromé et iodé, la réaction d'interconversion se fera préférentiellement avec un iode plutôt qu'avec un brome,²⁴ la génération d'aryllithiens étant plus facile et plus rapide (de l'ordre de 100 fois plus rapide) avec un dérivé iodé que bromé.

b) Seconde étape, l'attaque de l'aryllithien sur le site électrophile

Les dérivés aryllithiés peuvent réagir avec une grande variété de composés électrophiles comme les acides carboxyliques,^{9,25} les esters,^{9,26} les nitriles,⁹ les halogénures d'alkyle,⁹ les imines,^{9,27} les groupements nitro,⁹ les amides secondaires,^{9,28} les amides de Weinreb,²⁹ les carbamates,³⁰ les époxydes,⁹ mais également les systèmes conjugués comme les accepteurs de Michaël.³¹

De nombreux exemples illustrent des réactions de cyclisation. Quelques uns sont représentés sur le schéma 1-12. Ainsi la création de cycles à quatre chaînons est possible, générés ici par l'attaque d'un aryllithien sur un bromure d'alkyle,⁹ mais également les cycles à cinq chaînons illustrés sur le schéma 1-12 par une attaque sur un sel d'acide,⁹ et bien entendu les cycles à six chaînons avec comme exemple une imine en tant qu'entité électrophile.

²⁴ Ohtsuka, Y.; Itoh, T.; Hirai, K.; Takui, T.; Tomioka, H.; *Org. Lett.* **2004**, 6(5), 847-850

²⁵ (a) Filler, R.; Fiebig, A. E.; Pelister, M. Y.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45(7), 1290-1295. (b) Sibi, M. P.; Shankaran, K.; Alo, B. I.; Hahn, W. R.; Snieckus, V.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(26), 2933-2936. (c) Kelly, T. R.; Chandrakumar, N. S.; Saha, J. K.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54(4), 980-983. (d) Kometani, T.; Takeuchi, Y.; Yoshii, E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1197-1202. (e) Boegesoe K. P.; *J. Med. Chem.* **1983**, 26(7), 935-947. (f) Bogeso, K. P.; Christensen, A. V.; Hyttel, J.; Liljefors, T.; *J. Med. Chem.* **1985**, 28(12), 1817-1828

²⁶ (a) Paleo, M. R.; Castedo, L.; Dominguez, D.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58(10), 2763-2767. (b) Hurt, C. R.; Lin, R.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64(1), 225-233

²⁷ Hays, S. J.; Novak, P. M.; Ortwine, D. F.; Bigge, C. F.; Colbry, N. L.; Johnson, G.; Lescosky, L. J.; Malone, T. C.; Michael, A.; et al.; *J. Med. Chem.* **1993**, 36(6), 654-670

²⁸ (a) Gore, M. P.; Gould, S. J.; Weller, D. D.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57(10), 2774-2783. (b) Snyder, L.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58(26), 7507-7515

²⁹ Pearson, N. D.; Broom, N. J. P.; O'Hanlon, P. J.; *Tetrahedron* **1994**, 35(22), 3771-3774

³⁰ Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, (7), 1231-1237

³¹ Cooke, M.P.; Widener, R. K.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52(8), 1381-1396

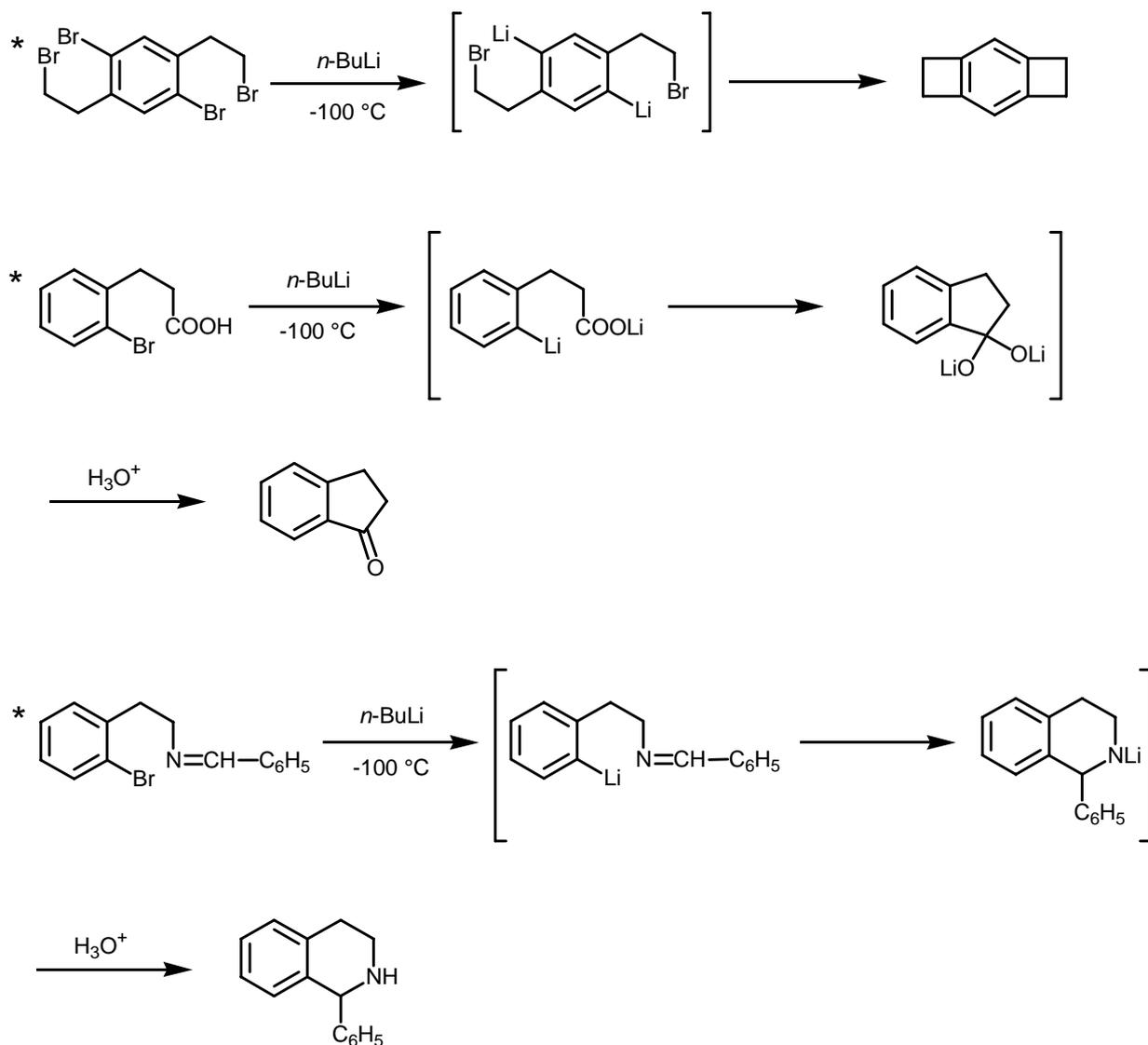
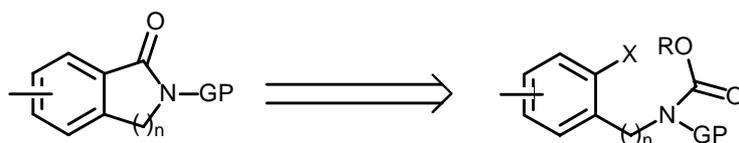


Schéma 1-12

2) Notre stratégie

a) Stratégie développée au laboratoire

Sur la base du protocole de Parham et si l'on s'en tient à l'élaboration de systèmes lactamiques à cinq (isoindolinones) ou six chaînons (isoquinolinones) il apparaît que le modèle parent devra comporter une fonction carbonyle connectée à l'azote d'une part et celle-ci devra être « équipée » d'un groupement partant participant à l'attaque par l'espèce aryllithiée. Le groupe carbamate répond parfaitement à ces spécifications, le groupement partant sera alors un alkoxy (schéma 1-13).



GP = groupement protecteur
n = 1, 2

Schéma 1-13

Une méthode a donc été développée sur ce principe au laboratoire¹⁸ (schéma 1-14). On remarque qu'il est primordial que l'azote carbamique soit protégé, ici par le groupement GP = PMB, pour éviter tout phénomène de prototropie entre l'aryllithien et l'azote lactamique, un phénomène qui annihilerait le processus d'annélation.

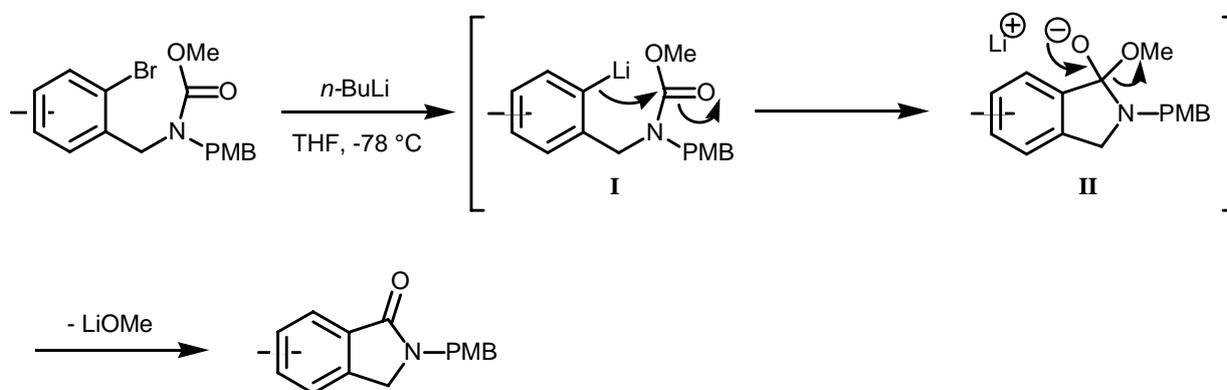


Schéma 1-14

Même si cette méthode permet d'accéder à une grande variété de composés, encore une fois, on obtiendra une isoindolinone *N*-protégée dont la déprotection pourrait altérer d'éventuelles fonctions intégrées dans les modèles ; il convient donc de trouver une méthode n'ayant pas cet inconvénient majeur et qui permette de « court-circuiter » l'étape de déprotection.

b) Notre stratégie

Si l'on s'intéresse de plus près au mécanisme (schéma 1-14), la génération de l'aryllithien **I** par l'addition de la base lithiée va ensuite s'accompagner d'une attaque de celui-ci vers le carbone de la fonction carbamate. On obtiendra alors un intermédiaire hémiacétalique **II**

cyclique qui, par retour offensif du doublet libre de l'atome d'oxygène, permettra la création de la fonction lactamique s'accompagnant de la libération d'un alcoolate.

Sur la base de ce mécanisme, il faudrait donc trouver un groupement protecteur de l'azote lactamique qui pourrait être clivé dans les conditions de cyclisation et notamment par les espèces libérées lors du processus de cyclisation. Il faudra donc que le groupement résiste initialement aux bases lithiées impliquées dans le processus de cyclisation anionique du produit mais soit sensible aux milieux basiques (notamment aux alcoolates) une fois la cyclisation terminée, en particulier lors de la remontée en température. Le groupement carbamate répondant à ces critères, nous avons donc envisagé son utilisation un tant que groupement protecteur ; le précurseur des isoindolinones comportera donc deux groupements carbamates : le premier servant à l'annélation du composé et le second servant de groupement protecteur « labile ».

Notre stratégie, exposée sur le schéma de rétrosynthèse 1-15, consistera à générer les phthalimidines « dépouillées » ciblées en enchaînant, à partir d'une *ortho*-halogénobenzylamine bis alkoxy-acylée, une réaction d'annélation de type Parham suivie de la déprotection *in situ* de l'azote lactamique. Ces précurseurs seront, quant à eux, issus d'une réaction de couplage de type Mitsunobu impliquant un dialkyl iminodicarboxylate et un alcool benzylique *ortho*-halogéné.

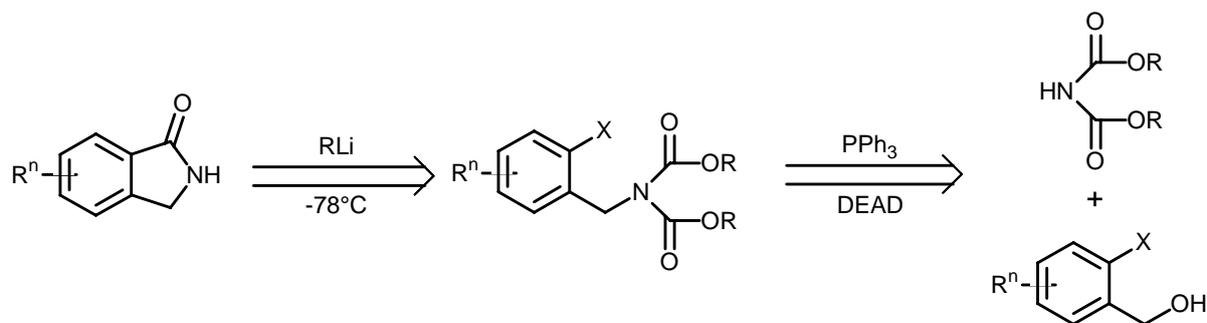


Schéma 1-15

3) Etude et optimisation de notre concept

Nous avons tout d'abord décidé de mettre au point le concept sur un modèle dépouillé de tout groupement sur la partie aromatique du noyau isoindolinonique, c'est-à-dire synthétiser la phthalimidine **1** (Rⁿ= H, schéma 1-15). Il est vrai que ce travail ne présente pas un grand intérêt

sous l'angle synthétique mais il nous permettra d'ajuster les différents paramètres qui entrent en jeu dans notre stratégie de synthèse et surtout de valider le concept.

a) Préparation des précurseurs

La réaction de cyclisation par le protocole de Parham mise au point au laboratoire¹⁸ donnant de bons résultats avec des produits bromés, notre choix s'est donc naturellement tourné vers les alcools benzyliques *ortho*-bromés, premiers partenaires dans l'élaboration de notre modèle parent. Nous avons décidé d'étudier l'influence de la nature du carbamate impliqué dans la réaction de cyclisation mais également dans l'étape de déprotection. Notre choix s'est porté sur deux groupements « populaires » dans la communauté scientifique : le carbamate de méthyle et le carbamate de *tert*-butyle ou groupement Boc.

Le diméthyl iminodicarboxylate **2**, second partenaire dans l'élaboration de nos précurseurs, a été préparé à partir du méthylcarbamate qui a été déprotoné à reflux dans le DMF par de l'hydruide de sodium puis mis en contact à 0 °C avec du chloroformiate de méthyle (schéma 1-16). Le di-*tert*-butyl iminodicarboxylate est quant à lui commercial.

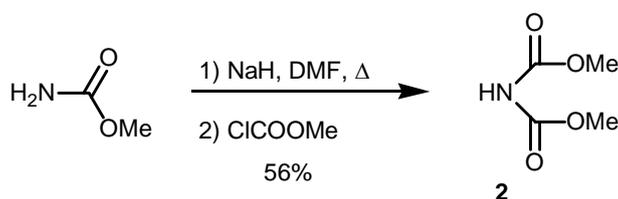


Schéma 1-16

Les 2-bromo-*N,N*-dialkyloxycarbonylbenzylamines **3** et **4** intégrant respectivement les fonctions méthyl et *tert*-butyl carbamate ont été synthétisées par une réaction de couplage de Mitsunobu qui est une réaction douce permettant d'accéder à de très nombreuses fonctions à partir d'alcools primaires ou secondaires.³² Cette technique présente l'avantage de permettre ultérieurement l'incorporation éventuelle de groupements fonctionnels sensibles connectés sur l'unité aromatique. La réaction est effectuée à froid, en raison de la faible stabilité thermique du diéthylazodicarboxylate (DEAD) réactif clé de la réaction de Mitsunobu, puis laissée à température ambiante pendant 20 heures (schéma 1-17).

³² Tuloup, R.; "Synthèse organique, quelle est donc cette réaction" ; Polytechnica ; 1994, p 92

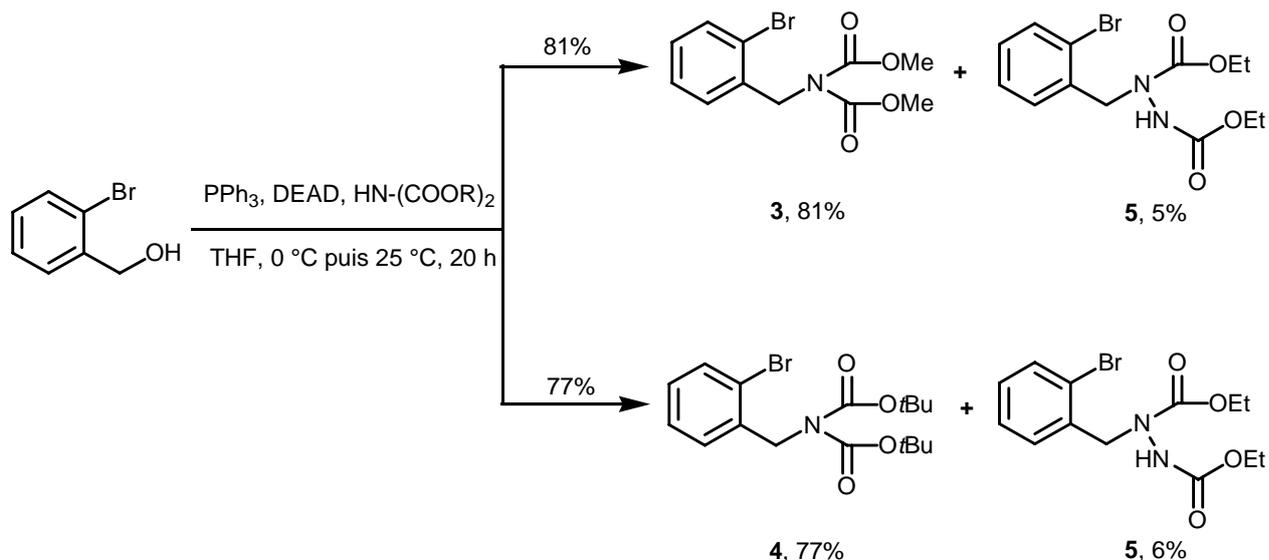


Schéma 1-17

La présence du sous produit **5** peut facilement s'expliquer si l'on détaille le mécanisme de la réaction de Mitsunobu (schéma 1-18), le produit résultant de l'utilisation du DEAD, la 1,2-diéthoxycarbonylhydrazine, pouvant entrer en compétition avec le dialkyl iminodicarboxylate.

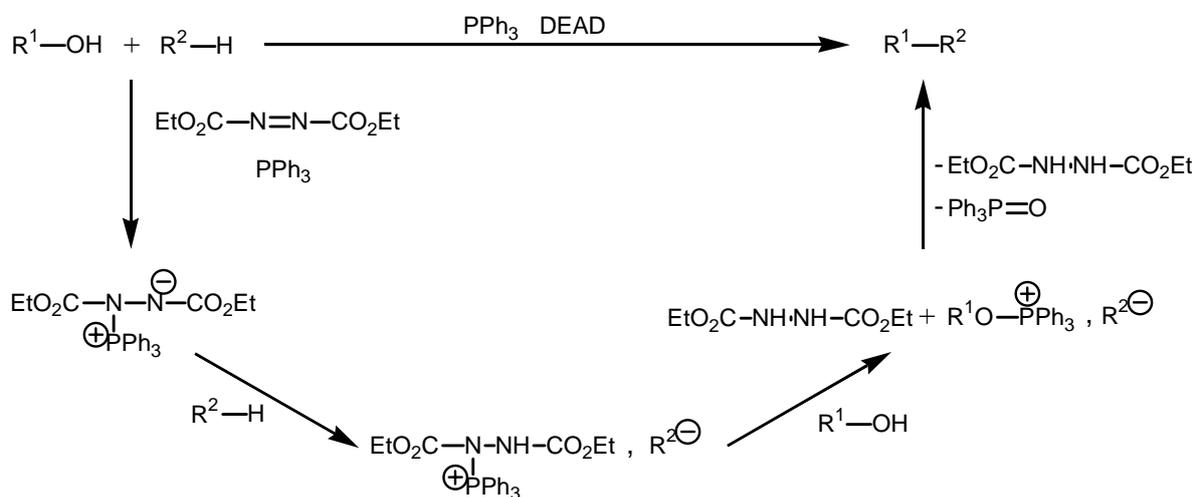


Schéma 1-18

La quantité de sous produit **5** ainsi généré par cette réaction parasite déjà observée³³ dépendra de l'acidité relative du diméthyl iminodicarboxylate et de la 1,2-diéthoxycarbonylhydrazine et donc de l'équilibre de la réaction acido-basique entre leur anions respectifs^{22c} (schéma 1-19). Il est en est de même pour le di-*tert*-butyl iminodicarboxylate.

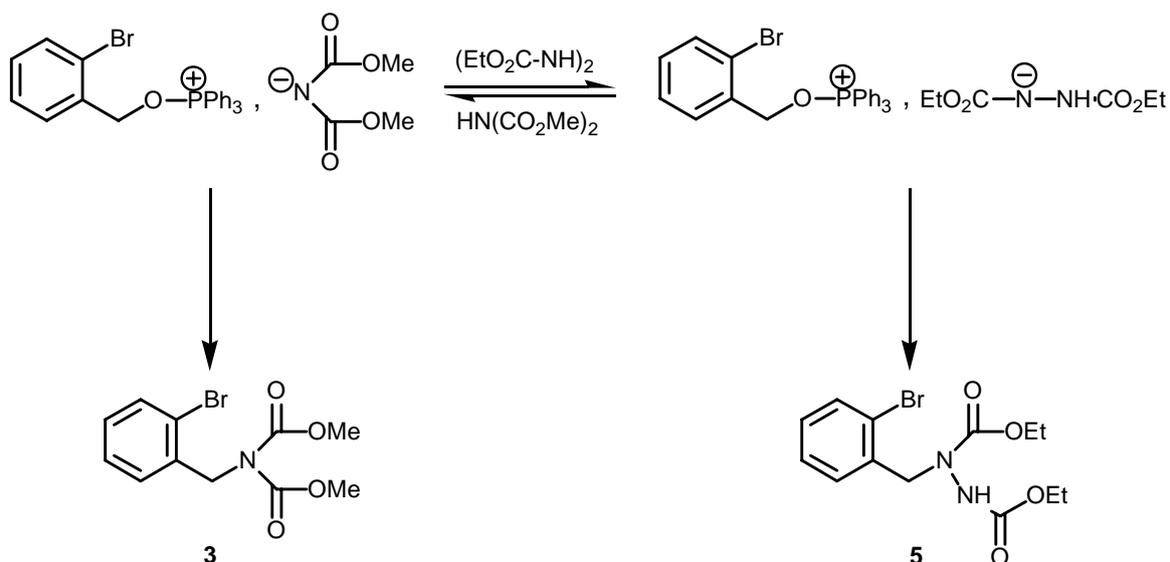


Schéma 1-19

Un excès de dialkyl iminodicarboxylate a permis de faire pencher cet équilibre en notre faveur, le sous-produit n'étant alors obtenu qu'en très faible quantité.

b) La réaction de cyclisation (Parham)

α) Influence de la base lithiée

Afin de déterminer une éventuelle influence de la base lithiée utilisée pour réaliser la réaction d'interconversion brome / lithium, nous avons testé deux types de bases courantes, à savoir le *n*-BuLi et le *t*-BuLi, ce dernier réalisant généralement plus facilement les réactions d'interconversion.

³³ (a) Grynkiewicz, G.; Jurczak, J.; *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 147-150. (b) Szarek, W. A.; Jarell, H. C.; Jones, J. K. N.; *Carbohydr. Res.* **1977**, *57*, C13-C16. (c) Kurihara, T.; Sugizaki, M.; Kime, I.; Wada, M.; Mitsunobu, O.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*(7), 2107-2112. (d) Gao, G.; Schwaradt, O.; Ernst, B.; *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2835-2840

La création de l'aryllithien est effectuée par l'ajout de la base à basse température (-90 °C) dans un solvant polaire aprotique (THF). L'aryllithien ainsi généré va ensuite attaquer la fonction carbonyle d'une des deux fonction carbamate (schéma 1-20) fournissant ainsi l'intermédiaire de type hémiacétalique qui, par éjection d'un méthylate va permettre la création de l'unité isoindolinone. Un suivi par chromatographie sur couche mince nous informe que le processus de cyclisation s'effectue en laissant lentement remonter la température jusque -60 °C.

Le clivage de la fonction carbamate restante par le méthylate de lithium présent dans le milieu réactionnel va quant à lui nécessiter un chauffage à reflux.

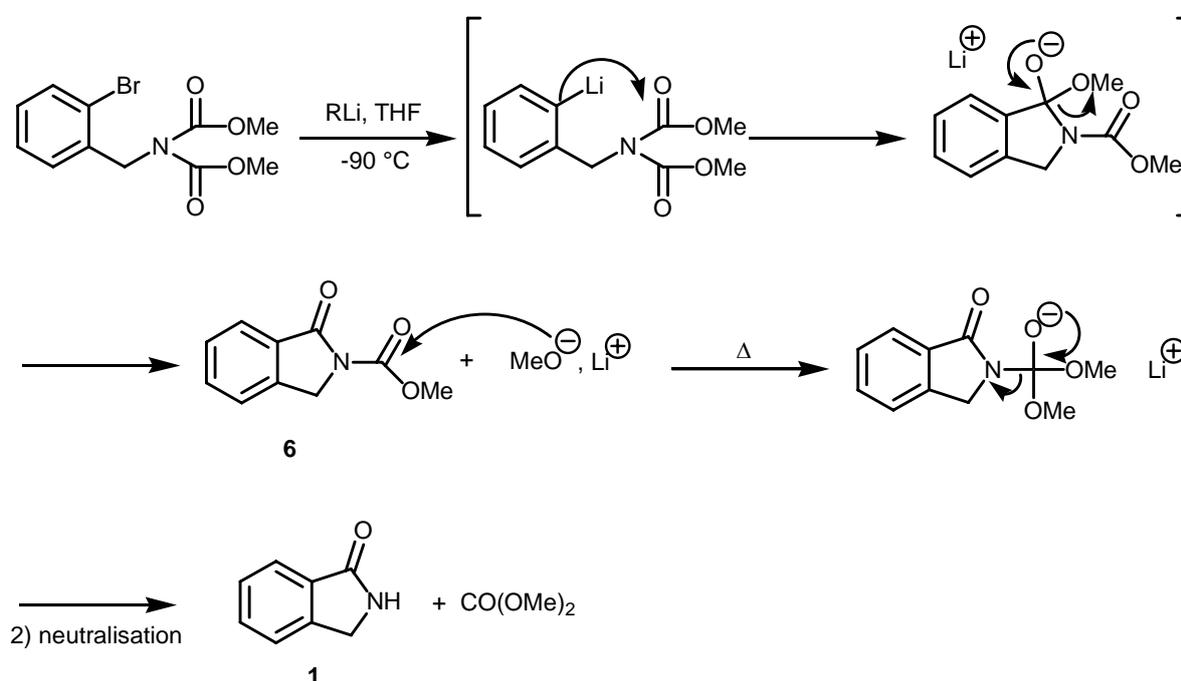


Schéma 1-20

Des essais avec 1.2 équivalent de *n*-BuLi ou 2.1 équivalent de *t*-BuLi ont été réalisés dans les mêmes conditions opératoires :

- addition de la base au mélange réactif à -90 °C
- agitation à cette température durant 15 minutes afin de s'assurer de la complète interconversion brome / lithium
- remontée lente à 25 °C durant 1 heure pour réaliser la cyclisation du produit
- mise à reflux de 30 minutes permettant de cliver le groupement carbamate restant

Il en ressort que la nature de la base n'a que peu d'influence sur la réaction puisque nous obtenons des rendements similaires respectivement de 69% et 66% pour le *n*-BuLi et le *t*-BuLi.

Il est à noter, et nous y reviendrons au chapitre 2, qu'il est possible d'arrêter la réaction au produit **6**, l'intermédiaire réactionnel *N*-protégé, en stoppant la réaction par un ajout d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique à -60 °C.

β) Influence de la nature du carbamate

Le carbamate constitue le motif clé dans le processus réactionnel de création de l'isoindolinone « dépouillée », plus particulièrement en tant que source d'alcoolate libéré lors de l'annélation. En effet, il joue un rôle de nucléofuge permettant l'annélation du système, mais également le rôle de nucléophile dans la phase de déprotection fournissant le composé final. A ce titre, il est donc possible que la nature de l'alcoolate libéré, donc du carbamate, ait une influence sur le procédé mis au point.

Nous avons donc synthétisé la phtalimidine **1** à partir de la 2-bromo-*N,N*-di-*tert*-butyloxycarbonylbenzylamine **4** dans les conditions citées précédemment en testant également le *n*-BuLi et le *tert*-BuLi afin de déterminer une éventuelle influence sur ce système plus encombré.

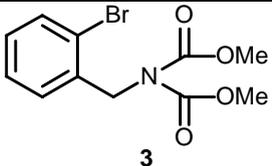
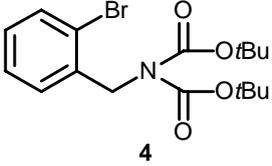
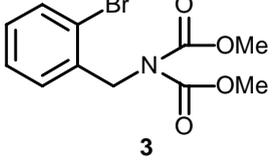
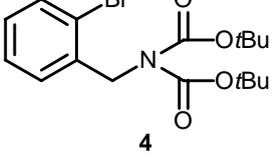
Réactif	Conditions expérimentales	Rendement
 <p>3</p>	<i>n</i> -BuLi, 1.2 éq., -90 °C, 15 min -90 °C à 25°C / 1 h reflux, 30 minutes	69%
 <p>4</p>	<i>n</i> -BuLi, 1.2 éq., -90 °C, 15 min -90 °C à 25°C / 1 h reflux, 30 minutes	71%
 <p>3</p>	<i>t</i> -BuLi, 2.1 éq., -90 °C, 15 min -90 °C à 25°C / 1 h reflux, 30 minutes	66%
 <p>4</p>	<i>t</i> -BuLi, 2.1 éq., -90 °C, 15 min -90 °C à 25°C / 1 h reflux, 30 minutes	64%

Tableau 1-1

Les résultats, rassemblés dans le tableau 1-1, corrélés avec les expériences réalisées préalablement, confirment d'une part que la nature de la base n'a que peu d'influence sur le rendement de la réaction puisque avec le système *tert*-butylique les rendements sont respectivement de 71% et 64%. Ils montrent que la nature du groupement carbamate n'influe pas sur le rendement de la réaction. Dans une optique de perte de masse minimale, facteur important dans une synthèse multi-étape, nous allons donc privilégier le groupement méthylcarbamate.

c) Application et développement

Pour cerner la potentialité de la méthode développée, nous avons ensuite décidé de la mettre en application la synthèse de deux isoindolinones, la 6,7-dihydro-1,3-dioxolo[4,5-*e*]-8*H*-isoindol-8-one **8** et la 7-benzyloxy-2,3-dihydro-5-méthoxy-1*H*-isoindol-1-one **9** (schéma 1-21), modèles choisis pour leur structure dissymétrique et pour la présence de groupements fonctionnels diversifiés.

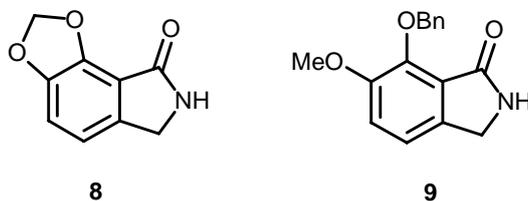


Schéma 1-21

Ces synthèses ont nécessité l'élaboration préalable des précurseurs appropriés, les dicarbamates *orthobromés* **13** et **17**. L'accès à la 2-bromo-3,4-méthylènedioxy-*N,N*-diméthylloxycarbonylbenzylamine **13** est représenté sur le schéma 1-22 :

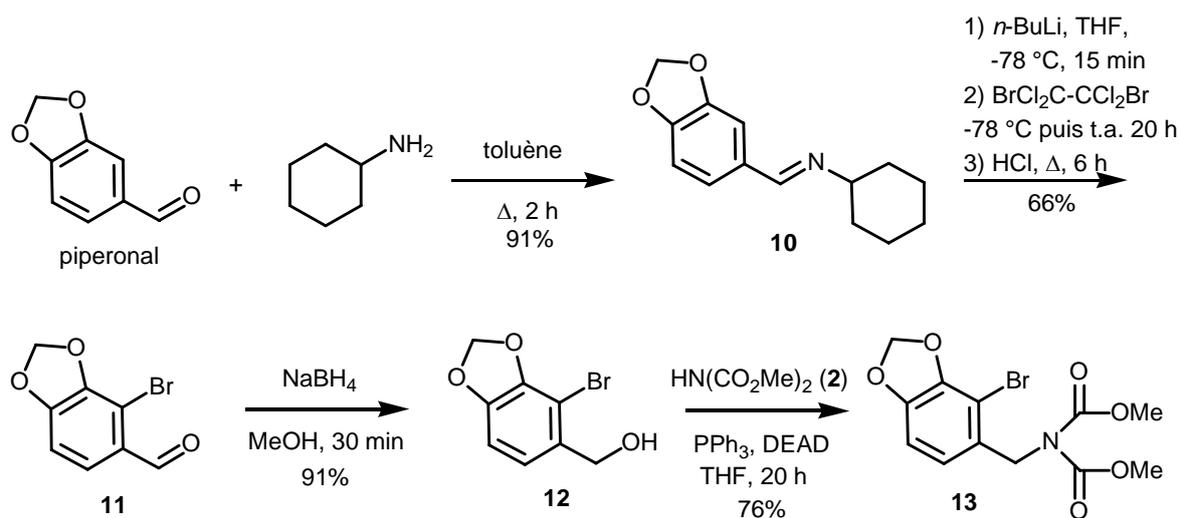


Schéma 1-22

Pour permettre la bromation régiosélective du pipéronal en position 2, un processus de métallation / bromation électrophile a été employé. La fonction aldéhyde a été préalablement transformée en fonction imine qui présente un fort pouvoir *ortho*-inducteur dans les processus de métallation. La métallation s'effectue alors sur le carbone « médian », la mise au contact avec du dibromotétrachloroéthane, agent de bromation électrophile, permet ainsi l'insertion du brome sur le carbone voulu. La fonction aldéhyde est ensuite régénérée par traitement acide puis réduite au borohydrure de sodium pour permettre de réaliser la réaction de couplage de Mitsunobu avec le dicarbamate **2**.

La 3-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxy-*N,N*-diméthylloxycarbonylbenzylamine **17** a, quant à elle, été synthétisée à partir de l'isovaniline selon la méthode décrite sur le schéma 1-23 :

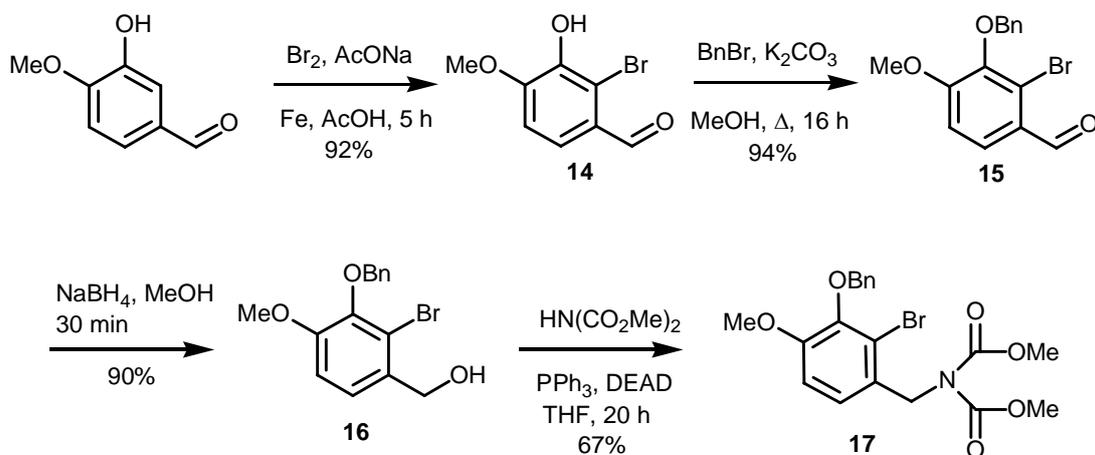


Schéma 1-23

L'isovaniline est bromée en position 2 par l'action du dibrome en milieu tampon acide acétique / acétate de sodium suivie de la protection de la fonction phénol. L'aldéhyde est, comme précédemment, réduit, fournissant un alcool benzylique qui permet l'accession *via* une réaction de Mitsunobu au dicarbamate **17**.

Les deux composés **13** et **17** ont ensuite été traités dans les conditions développées précédemment, c'est-à-dire par un traitement au *n*-BuLi à basse température afin de réaliser l'interconversion brome / lithium. Une remontée lente à température ambiante permet l'attaque de l'aryllithien sur un motif carbamate et donc la cyclisation, un chauffage à reflux étant alors requis pour cliver la fonction carbamate (schéma 1-24).

Le composé **13** ne donne que très peu de produit cyclisé, le rendement de la réaction n'étant que de 33%. Ceci s'explique vraisemblablement par une mauvaise interconversion, attestée par la présence d'une quantité non négligeable de produit de départ dans le brut réactionnel et par la difficulté de l'aryllithien à se cycliser, ceci expliquant la présence du produit déshalogéné.

Dans le cas du composé **17**, il semble que la réaction d'interconversion ne se produit pas puisque le produit bromé survie à l'attaque de la base lithiée. Des essais ont été réalisés en variant la base, notamment avec du *t*-BuLi ou avec un système *n*-BuLi accompagné de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), bases plus volumineuses favorisant l'interconversion, mais ces essais se sont révélés infructueux.

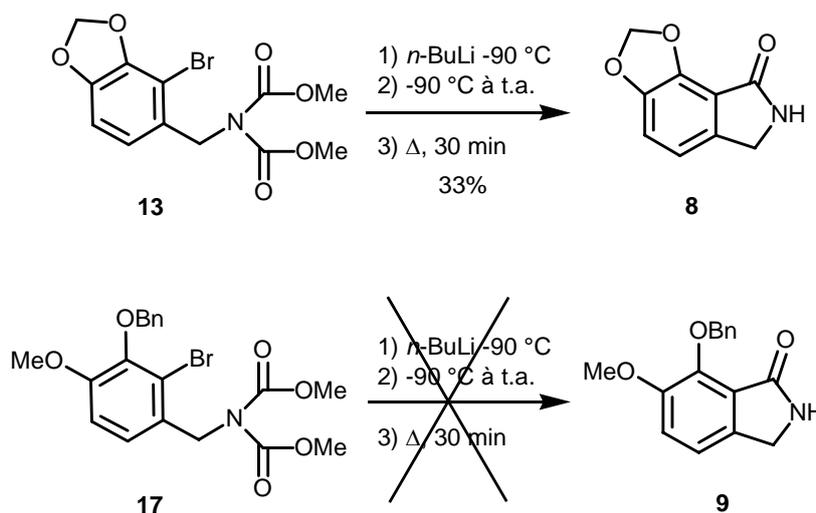
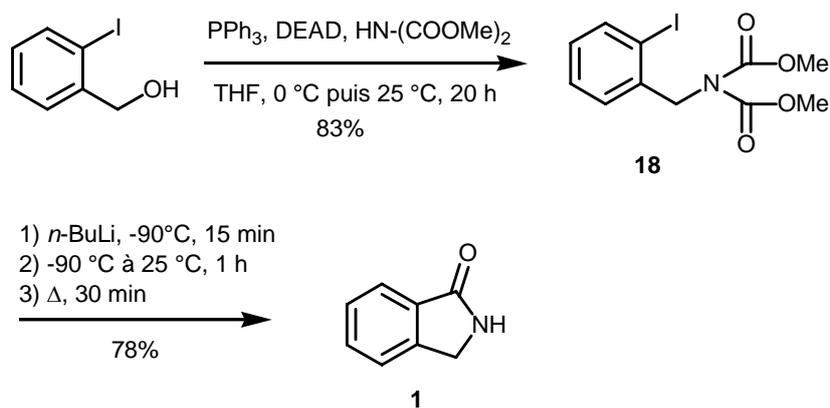


Schéma 1-24

A l'examen de ces résultats, il nous a semblé judicieux de changer la nature de l'halogène de façon à faciliter la réaction d'interconversion halogène / lithium.

d) Influence de l'halogène

Afin d'étudier l'influence de la nature de l'halogène, nous avons entrepris de réaliser la synthèse de la 2-iodo-*N,N*-diméthoxyoxycarbonylbenzylamine **18** à partir de l'alcool 2-iodobenzyle commercial (schéma 1-25).

**Schéma 1-25**

La création du précurseur intégrant les deux fonctions carbamate a été réalisé comme précédemment par une réaction de type Mitsunobu avec toujours un excès de diméthyl iminodicarboxylate pour contrer l'éventuelle formation de sous-produit provenant du couplage de l'alcool benzylique et du résidu du DEAD (voir page 43)

La réaction de cyclisation a été effectuée dans les mêmes conditions qu'avec les dérivés bromés, à savoir par addition de 1.2 équivalent de *n*-BuLi à -90 °C, suivi d'une remontée lente en température et d'un chauffage à reflux de 30 minutes. Il en ressort que la réaction d'interconversion générant l'aryllithien se fait beaucoup plus rapidement, la cyclisation du composé étant en effet plus rapide, l'avantage majeur étant d'empêcher les éventuelles réactions parasites. La phtalimidine **1** est obtenue avec un rendement de 78%, soit près de 10% de plus qu'avec la 2-bromo-*N,N*-diméthoxyoxycarbonylbenzylamine **3**.

Nous pouvons donc en conclure que les produits iodés sont des précurseurs d'isoindolinones plus réactifs que leurs homologues bromés pour ce qui concerne le processus de cyclisation anionique.

Afin de valider le concept réactionnel, nous avons donc entrepris de nous engager dans la synthèse d'isoindolinones poly-substituées sur la partie aromatique, notamment vers une série d'isoindolinones non symétriques, les plus difficiles d'accès, à partir de leurs précurseurs iodés.

4) Application et développement de notre stratégie

a) Synthèse des alcools benzyliques ortho-iodés

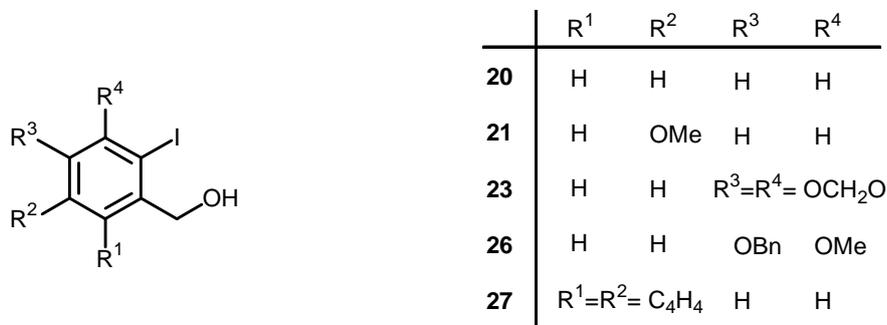


Figure 1-4

Différentes méthodes existent pour accéder aux dérivés aromatiques iodés. Elles sont fonction de la résultante des effets inductifs et/ou mésomères des divers substituants connectés sur l'unité aromatique (voir annexe de ce chapitre).

L'alcool 3-méthoxybenzylique **19** (schéma 1-26) obtenu par réduction au borohydrure de sodium du *mé*ta-anisaldéhyde sera iodé en position 6 grâce à un traitement par le système I₂ / CF₃COOAg, agent iodant par réaction de substitution électrophile aromatique tandis qu'un traitement par deux équivalents du *n*-BuLi assurera la métallation de l'aromatique en position 2 ce qui permettra, par un ajout d'iode, l'accès à l'alcool 2-iodo-3-méthoxybenzylique **20**.

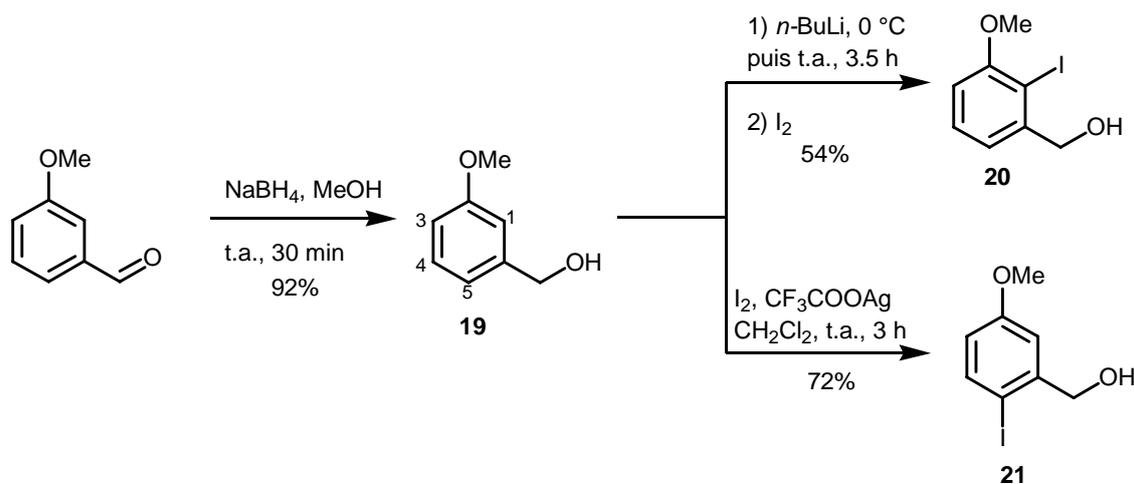


Schéma 1-26

L'alcool 2-iodo-3,4-méthylènedioxybenzylique **23**, sera quant à lui obtenu par une réaction de métallation, l'iodation par le système I_2 / CF_3COOAg se faisant en position 6 (schéma 1-27).

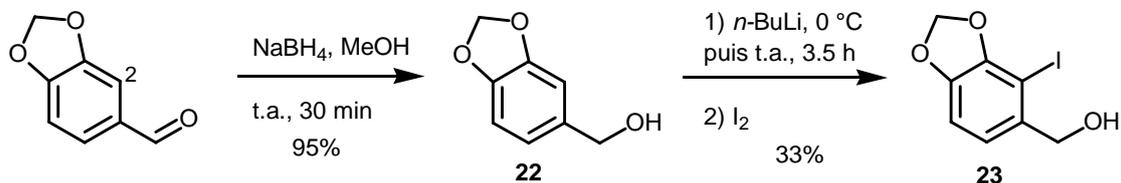


Schéma 27

L'alcool 3-benzyloxy-2-iodo-4-méthoxybenzylique **26** a été obtenu selon une méthode de iodation décrite dans la littérature³⁴ et qui passe par l'utilisation de chlorure d'iode selon le schéma réactionnel décrit dans le schéma 1-28 :

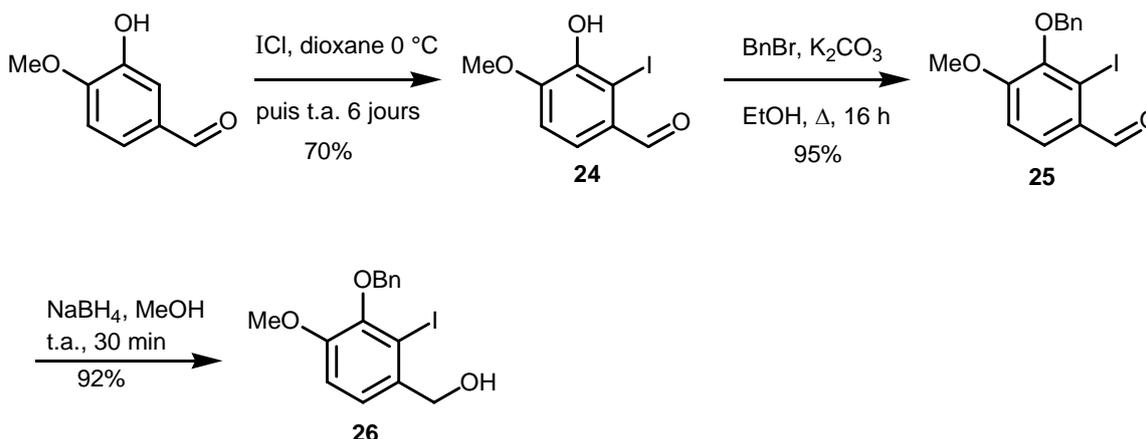
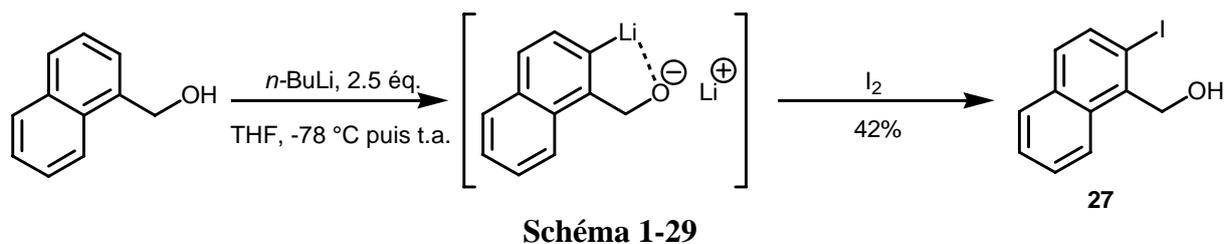


Schéma 1-28

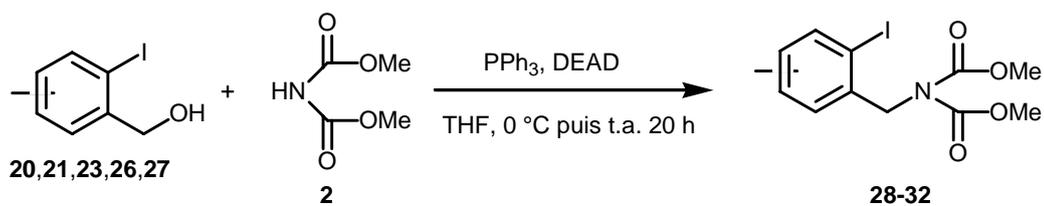
Le 1-iodo-2-naphtylméthanol **27** est enfin accessible par une séquence métallation / iodation électrophile en se servant de l'effet *ortho*-directeur de l'alcoolate formé par l'addition de base (schéma 1-29) :

³⁴ Markovich, K. M.; Tantishaiyakul, V.; Hamada, A.; Miller, D. D.; Romstedt, K. J.; Shams, G.; Shin, Y.; Fraundorfer, P. F.; Doyle, K.; Feller, D. R.; *J. Med. Chem.* **1992**, 35(3), 466-479



b) Synthèse des N,N -dialkyloxycarbonylbenzylamines

Les *ortho*-iodo- N,N -diméthoxyoxycarbonylbenzylamines utilisées pour notre étude ont toutes été synthétisées suivant la réaction de Mitsunobu (schéma 1-30) détaillée précédemment. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1-2 :



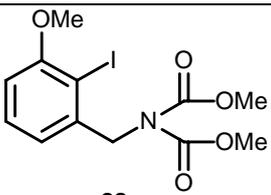
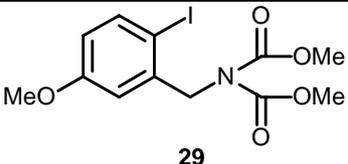
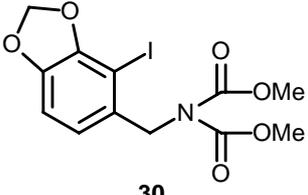
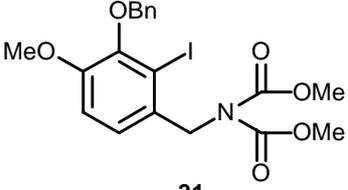
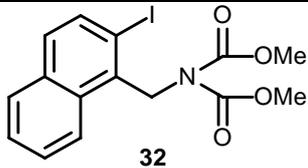
Produit	Rendement
 <p style="text-align: center;">28</p>	71%
 <p style="text-align: center;">29</p>	69%
 <p style="text-align: center;">30</p>	81%
 <p style="text-align: center;">31</p>	79%
 <p style="text-align: center;">32</p>	76%

Tableau 1-2

Les rendements sont sensiblement du même ordre quel que soit l'alcool employé : il n'y donc pas d'influence des substituants présents sur la partie aromatique sur la réaction de Mitsunobu.

c) Synthèse des phtalimidines

La réaction de cyclisation de type Parham a donc été effectuée par interconversion à l'aide du *n*-BuLi dans le THF à -90 °C suivi d'une remontée lente en température permettant à l'aryllithien de se cycliser. Elle a été suivie d'un chauffage à reflux facilitant le clivage du groupement protecteur méthylcarbamate de l'unité lactamique créée (schéma 1-31). Les

différents modèles de structure diverse qui ont été élaborés pour cette technique apparaissent dans le tableau 1-3 :

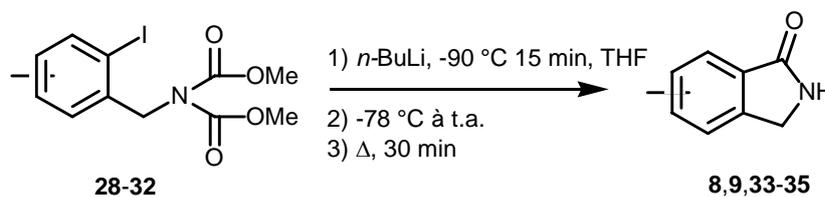


Schéma 1-31

Produit	Rendement
<p style="text-align: center;">33</p>	55%
<p style="text-align: center;">34</p>	51%
<p style="text-align: center;">8</p>	52%
<p style="text-align: center;">9</p>	64%
<p style="text-align: center;">35</p>	65%

Tableau 1-3

Il faut remarquer que le dicarbamate **31** est bien sujet ici à la réaction d'interconversion permettant l'annélation du cycle et fournissant le composé **9**, contrairement à son homologue bromé **17**. On peut aussi observer que l'isoindolinone **8** est obtenue avec un meilleur

rendement que précédemment (52% au lieu de 33%). Ces résultats justifient donc bien l'avantage et la nécessité de travailler avec les produits iodés plutôt que bromés.

Le groupement benzyle de la 7-benzyloxy-2,3-dihydro-5-méthoxy-1*H*-isoindol-1-one **9**, peut être ensuite éliminé par hydrogénation catalytique avec un rendement presque quantitatif. Cette opération permet ainsi de libérer la fonction phénol ultérieurement fonctionnalisable (schéma 1-32).

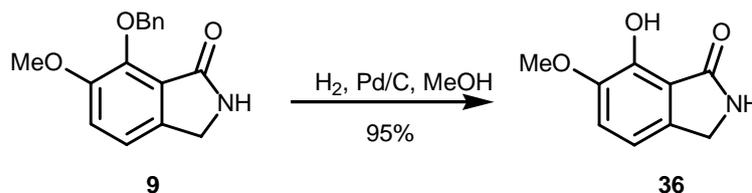


Schéma 1-32

III) Application à la synthèse d'un produit naturel : la vitedoamine A

1) Généralités

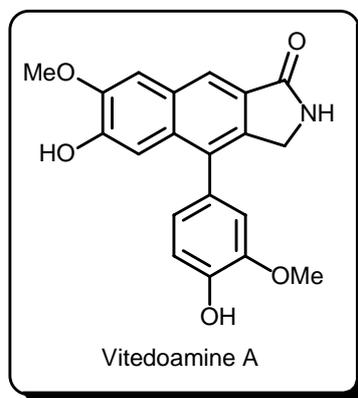


Figure 1-5

La Vitedoamine A (figure 1-5) est un alcaloïde récemment extrait de la *Vitex negundo* Linnaeus, plante de la famille des Verbenaceae ou plus couramment appelées verveines³⁵(figure 1-6).

³⁵ Ono, M.; Nishida, Y.; Masuoka, C.; Li, J. C.; Okawa, M.; Ikeda, T.; Nohara, T.; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67(12), 2073-2075

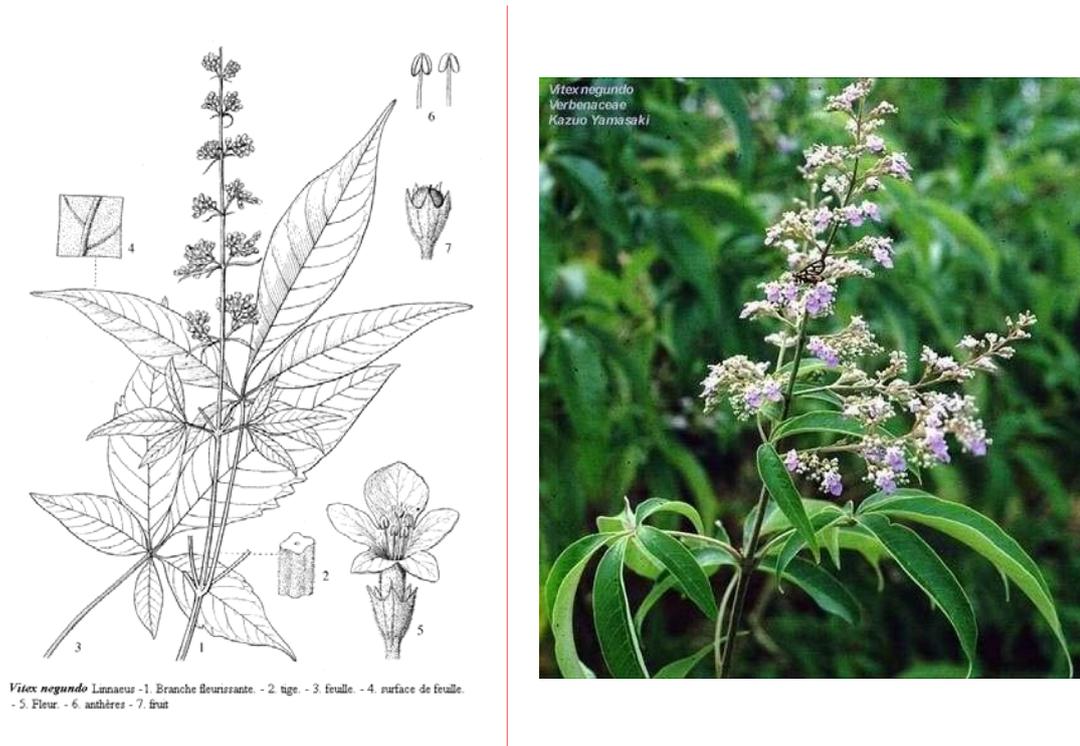


Figure 1-6

La *Vitex Negundo* se développe largement à travers l'Asie du sud, le Japon, l'Afrique de l'est et l'Amérique de sud. Cette plante est utilisée en médecine traditionnelle chinoise ainsi que dans la pharmacopée indienne en temps qu'analgésique et agent sédatif.³⁶ La plante serait préventive de la malaria et elle est également utilisée contre la dysenterie bactérienne, la toux ainsi que la gastroentérite.³⁷ Les préparations à base de feuilles sont utilisées comme sédatif, pour combattre le choléra et l'eczéma tandis qu'une infusion de ses tiges (appelée « Ching li ») est utilisée pour soigner l'anxiété, les convulsions, le mal de tête et les vertiges. Le fruit quant à lui, est utilisé pour traiter les angines et les douleurs rhumatismales.²⁶ Des extraits de feuilles ont montré une activité antitumorale contre la tumeur ascite d'Ehrlich.³⁸

Des préparations à base de *Vitex Negundo* sont aujourd'hui vendues pour le traitement de l'acné, des inflammations, des irritations et en tant que crème antiseptique.³⁹

La vitedoamine A possède une meilleure activité anti-oxydante que la BHA (3-*t*-butyl-4-hydroxyanisole) ou que l' α -tocopherol (vitamine E), et a également été testée comme piègeur de carbocation.²³

³⁶ Murakami, T.; Kyouda, K.; "*Chyugoku Yuyou Syokubutu Zukan*"; Horikawa Publishing Co; Tokyo, 1991; p 356

³⁷ Duke, J. A.; Ayensu, E. S.; "*Medicinal plants of china, volume two*"; Reference Publication, Inc; Michigan; 1985; p 642

³⁸ C.S.I.R (Council of Scientific and Industrial Research); 1948-1976; *The Wealth of India*; New Delhi; 11 vols

³⁹ www.indische-naturprodukte.de

2) Stratégie de synthèse

On retrouve dans la Vitedoamine A le motif phthalimidine fusionné à un motif benzo et substitué en position 4 par une unité aromatique (schéma 1-32). La stratégie de synthèse représentée sur le schéma de rétrosynthèse 1-33 reposera sur la méthode mise au point et développée dans le premier chapitre de ce mémoire ; c'est à dire une réaction de cyclisation de Parham permettant la création du cycle lactamique précédée d'une réaction de couplage de type Mitsunobu entre le dicarbamate **2** et un alcool qui sera ici non plus benzénique mais naphthalénique.

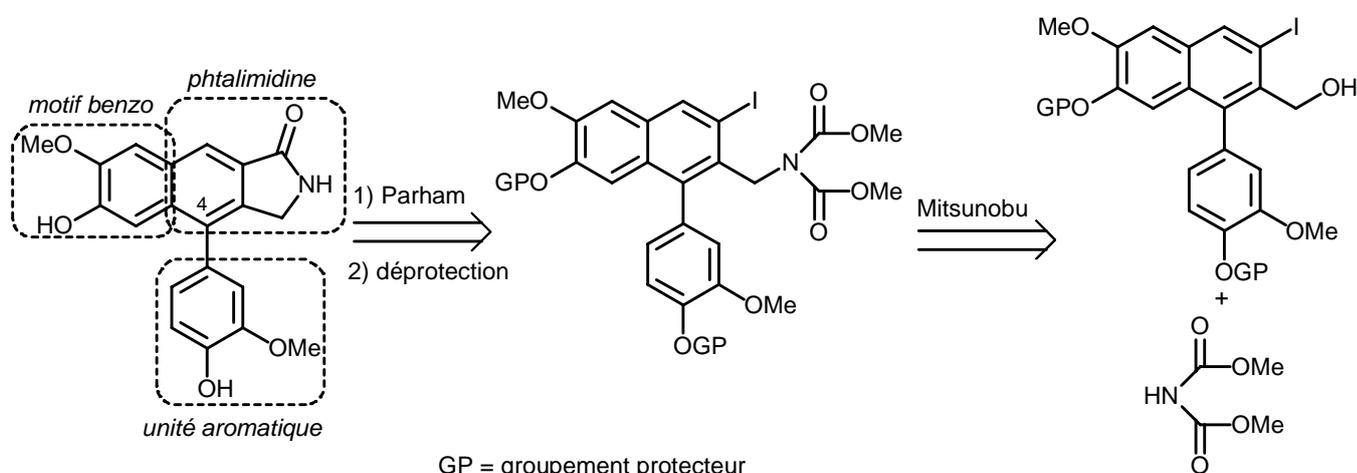
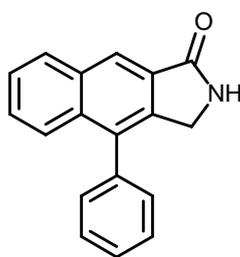


Schéma 1-33

Afin de nous assurer de la validité du concept pour synthétiser la Vitedoamine A, nous avons donc tout d'abord décidé de synthétiser son squelette, la 4-phényl-2,3-dihydrobenzo[f]isoindol-1-one **42** (figure 1-7).



42

Figure 1-7

3) Synthèse du squelette de la vitedoamine A

La stratégie de synthèse proposée pour accéder au 3-iodo-1-phényl-2-naphtalénométhanol **40** précurseur du dicarbamate nécessaire pour réaliser la cyclisation de Parham, repose sur l'introduction de l'unité aromatique sur un l'alcool 1-bromo-2-naphtalénométhanolique **38** *via* une réaction de couplage de type Suzuki, l'atome d'iode étant ensuite introduit par une réaction de métallation du naphthalène et mise en contact avec de l'iode (schéma 1-34).

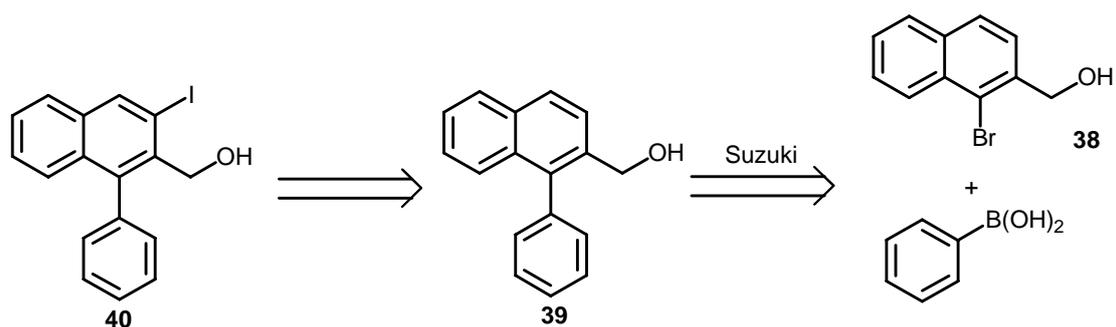


Schéma 1-34

Pour accéder à l'alcool naphthalénique **38**, le 1-bromo-2-méthyl-naphtalène commercial (schéma 1-35) a été transformé par réaction de bromation radicalaire en 1-bromo-2-(bromométhyl)naphtalène **37**. La fonction alcool est ensuite générée par hydrolyse de l'espèce halogénée **37** en présence de carbonate de calcium. L'introduction de l'unité aromatique en position 1 a été effectuée par une réaction de couplage de type Suzuki avec l'acide phénylboronique. Ce couplage a permis l'assemblage de l'alcool 1-phényl-2-naphtalénométhanolique **39**. Enfin l'incorporation du noyau halogéné a été réalisée par une séquence métallation / iodation selon le protocole développé précédemment pour le composé **27**. Il faut noter que cette stratégie est facilitée par la présence d'une unité aromatique voisine qui « règle » le problème de régiosélectivité du processus métallation / iodation électrophile.

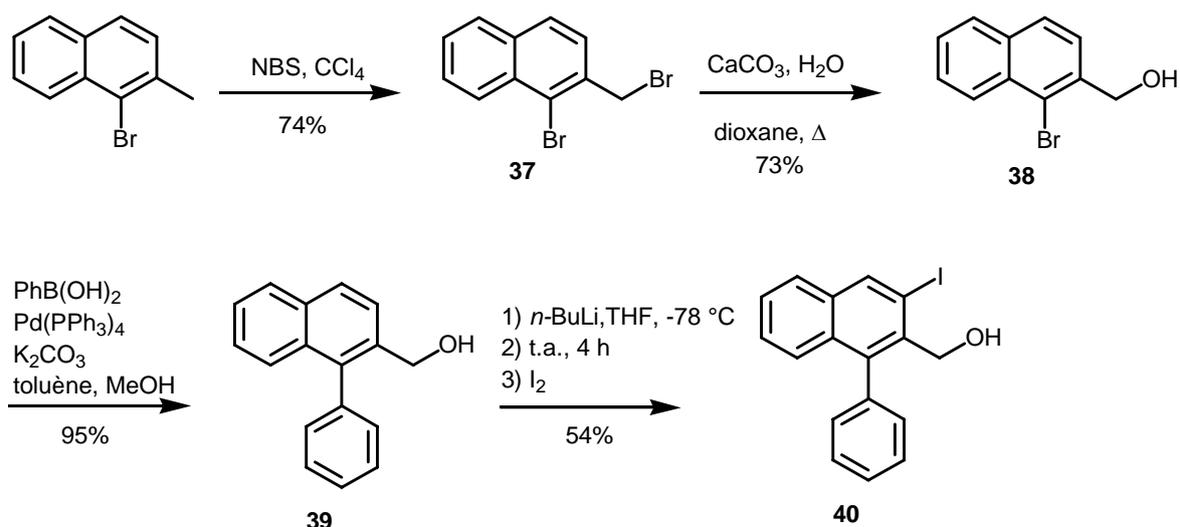


Schéma 1-35

L'alcool naphthalénique **40** peut alors être engagé dans l'élaboration du dicarbamate requis pour la réaction de Parham. Le couplage de type Mitsunobu est alors effectué avec le diméthyl iminodicarboxylate **2** pour conduire au modèle parent intégrant toutes les fonctionnalités requises (schéma 1-36). La réaction de cyclisation peut être ensuite réalisée selon le protocole mis au point précédemment et l'ensemble de l'opération a permis de réaliser l'assemblage du modèle tétracyclique **42** avec un rendement tout à fait satisfaisant de 63%.

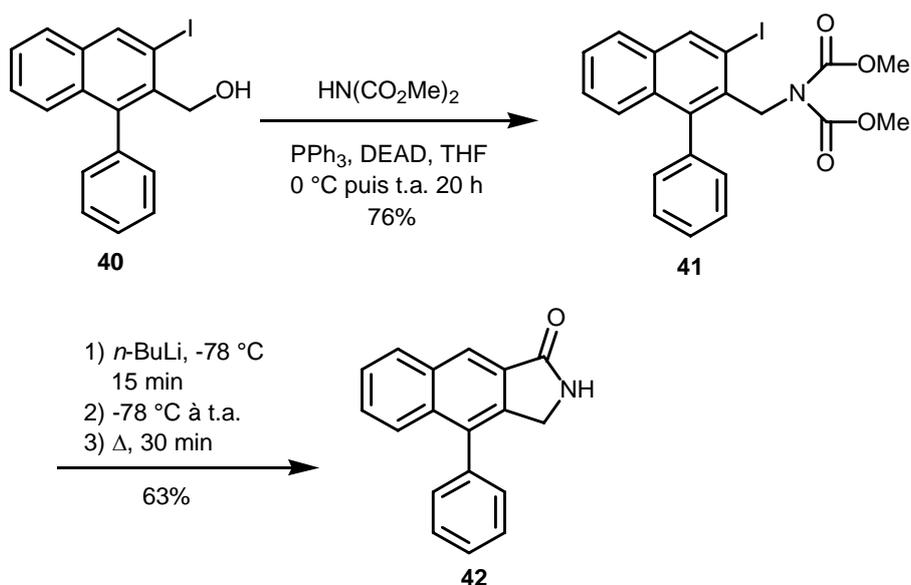


Schéma 1-36

Cette approche synthétique nous a donc semblé prometteuse pour envisager la synthèse totale de l'alcaloïde, la vitedoamine A.

4) Vers la Vitedoamine A

La stratégie de synthèse va reprendre les travaux encourageants réalisés pour accéder au produit **42** (schéma 1-37). Dans un premier temps nous allons détailler la synthèse de l'alcool 1-arylnaphtalénométhanolique **53** substitué en positions 6 et 7 de la partie naphthalénique ainsi qu'en positions 3 et 4 de l'unité aryle.

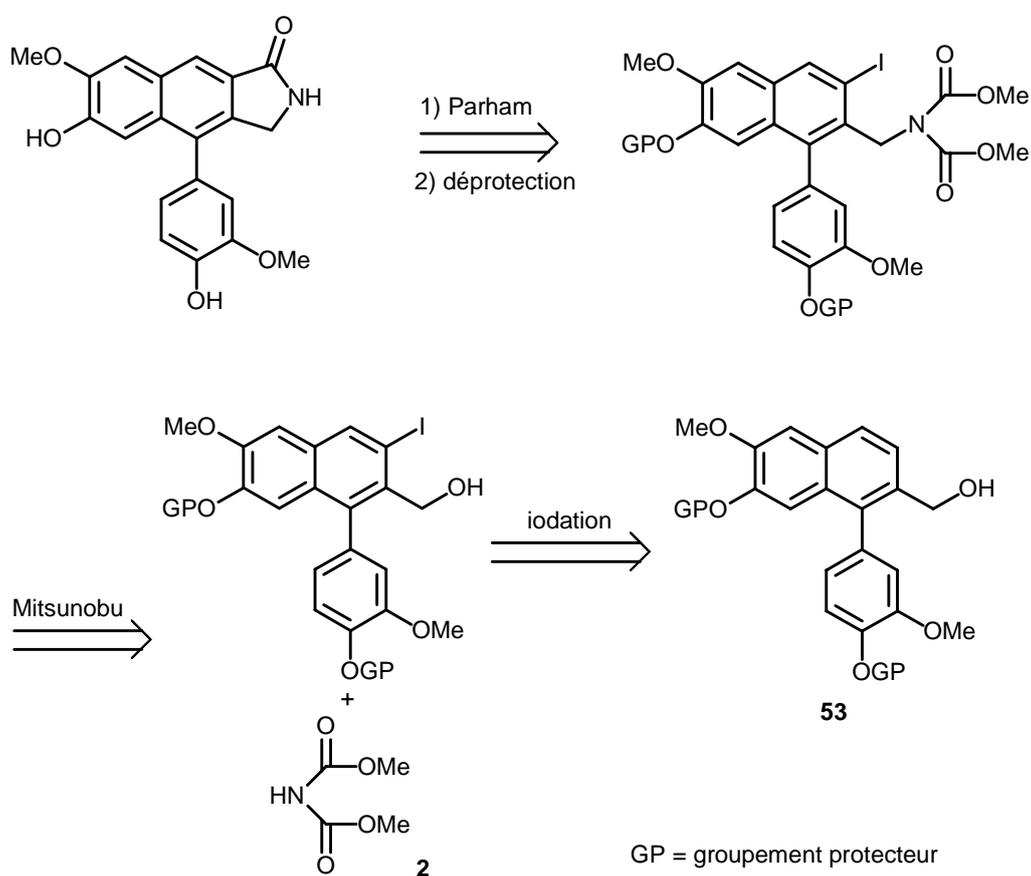
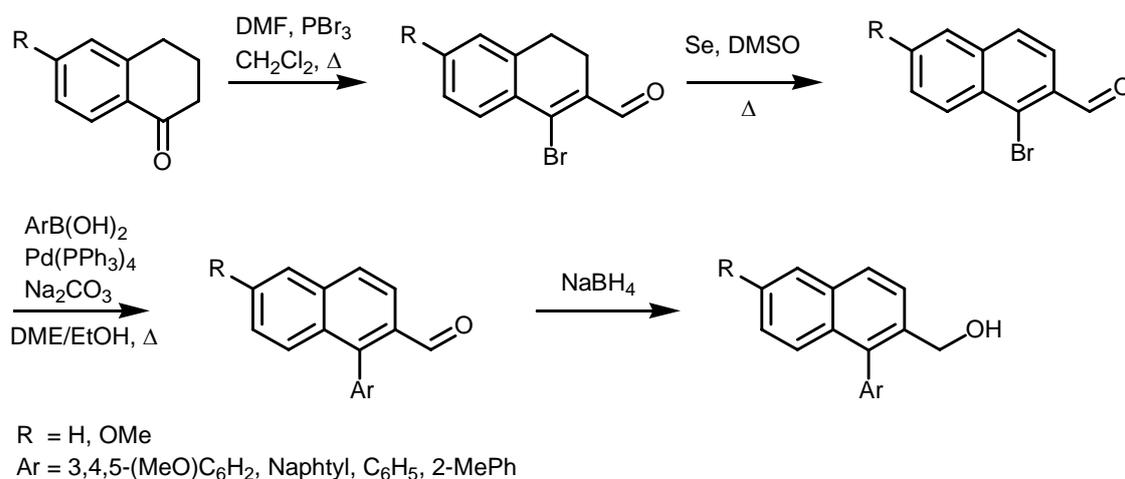


Schéma 1-37

a) Synthèse de l'alcool 1-arylnaphtalèneméthanolique 53**α) Stratégie de synthèse**

Pour synthétiser l'alcool naphthalénique **53** qui sera ensuite halogéné pour permettre la suite réactionnelle, nous nous sommes appuyés sur les travaux réalisés par Moleele et al.⁴⁰ qui proposent une méthodologie pour la synthèse d'arylnaphtalènes 1,2-disubstitués à partir d' α -tétralones (schéma 1-38).

**Schéma 1-38**

Notre dérivé naphthalénique désiré comportant respectivement un groupement méthoxy et une fonction phénol (qui sera protégée) en positions 6 et 7, cette méthodologie s'avère donc idéale pour l'échafaudage de la charpente naphthalénique.

L' α -tétralone disubstituée requise sera obtenue par une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire d'un acide 4-phénylbutyrique (schéma 1-39). Celui-ci sera synthétisé par une réaction de Friedel-Crafts entre le guaiacol et l'anhydride succinique suivi d'une réaction de réduction de Clemmensen.

⁴⁰ Moleele, S.S.; Michael, J.P.; De Koning, C.B.; *Tetrahedron* **2006**, 62(12), 2831-2844

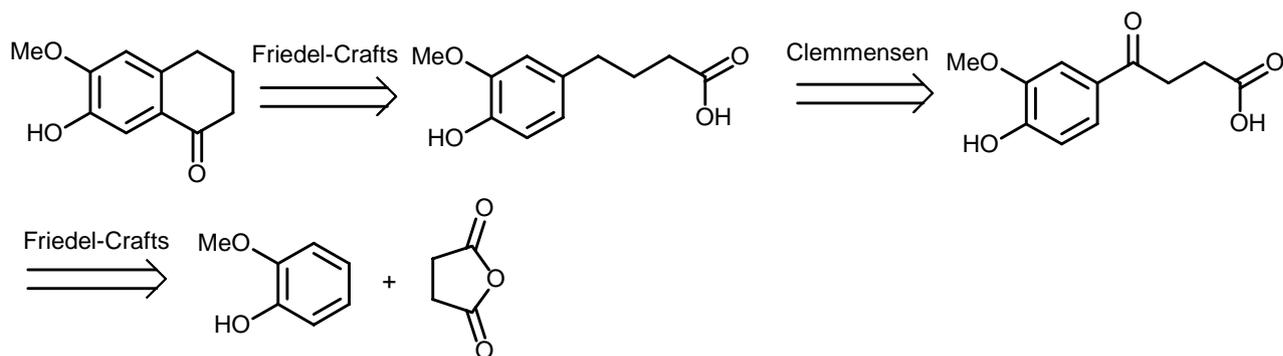


Schéma 1-39

Il sera dans un premier temps primordial de protéger la fonction phénol. La stratégie de synthèse comportant 11 étapes, nous avons décidé d'introduire un groupement protecteur de masse faible afin de ne pas avoir une perte de masse trop importante en fin de synthèse. Le groupement protecteur devra résister à une haute température (170 °C) lors de l'aromatisation du 3,4-dihydronaphthalène au sélénium (schéma 1-38) mais également aux milieux fortement basiques (*n*-BuLi) utilisés pour halogéner le naphthalène ainsi que pour réaliser la réaction de cyclisation de Parham. A ce titre, nous avons choisi d'utiliser le groupement isopropyle, facilement connectable sur un phénol et dont le clivage s'effectue au BCl_3 .

B) Synthèse

La synthèse de l' α -tétalone a été réalisée avec succès suivant la stratégie proposée précédemment, les résultats sont rassemblés dans le schéma 1-40 :

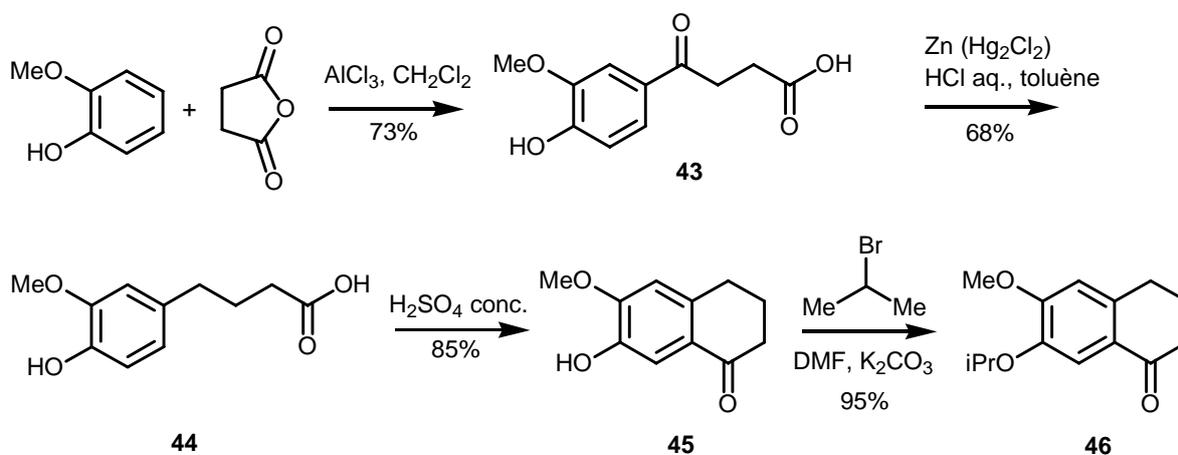


Schéma 1-40

Nous nous sommes ensuite engagés dans la synthèse de l'alcool 1-arylnaphthalénométhanolique, *via* l'aldéhyde **48**, selon la méthode proposée par Moleele et al.. L' α -tétralone **46** est transformée en 1-bromo-7-isopropoxy-6-méthoxy-3,4-dihydronaphthalène-2-carbaldéhyde **47** par réaction avec l'analogue bromé de la réaction de Vilsmeier conformément à la procédure développée par Arnold et Holy⁴¹ (schéma 1-41). L'aromatisation du composé **47** est assurée par un traitement au sélénium à chaud (170 °C).

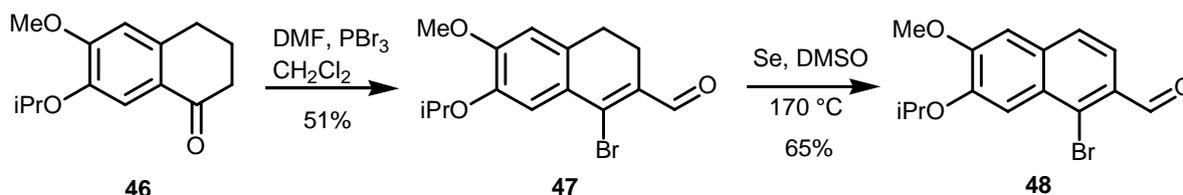


Schéma 1-41

L'acide boronique nécessaire à la réaction de couplage de Suzuki permettant de connecter l'unité arylique a facilement été obtenu à partir du guaiacol (schéma 1-42) :

- le tribromotétrabutylammonium (Bu_4NBr_3) permet de bromer sélectivement en position 4,
- la fonction phénol est ensuite protégée avec un groupement isopropyle comme pour la partie naphthalénique,
- une réaction d'inversion brome / lithium permet de générer un aryllithien qui pourra réagir avec le triméthylborate, un traitement acide permet de créer la fonction acide boronique.

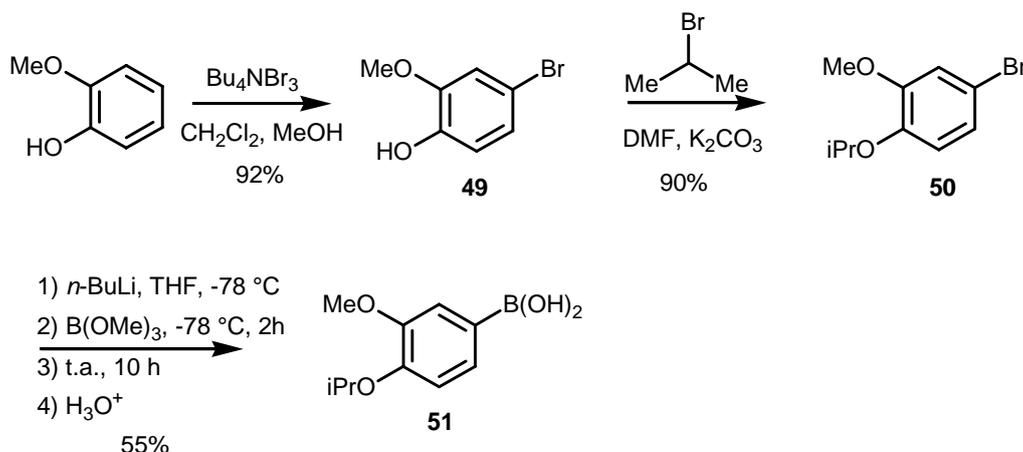


Schéma 1-42

⁴¹ Arnold, Z.; Holy, A.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, 26, 3059-3073

Nous avons ensuite connecté les deux partenaires **48** et **51** par une réaction de couplage de type Suzuki (schéma 1-43), la fonction aldéhyde étant aisément réduite au NaBH_4 et fournissant ainsi l'alcool désiré **53** qui va pouvoir être engagé dans le processus de métallation / iodation électrophile.

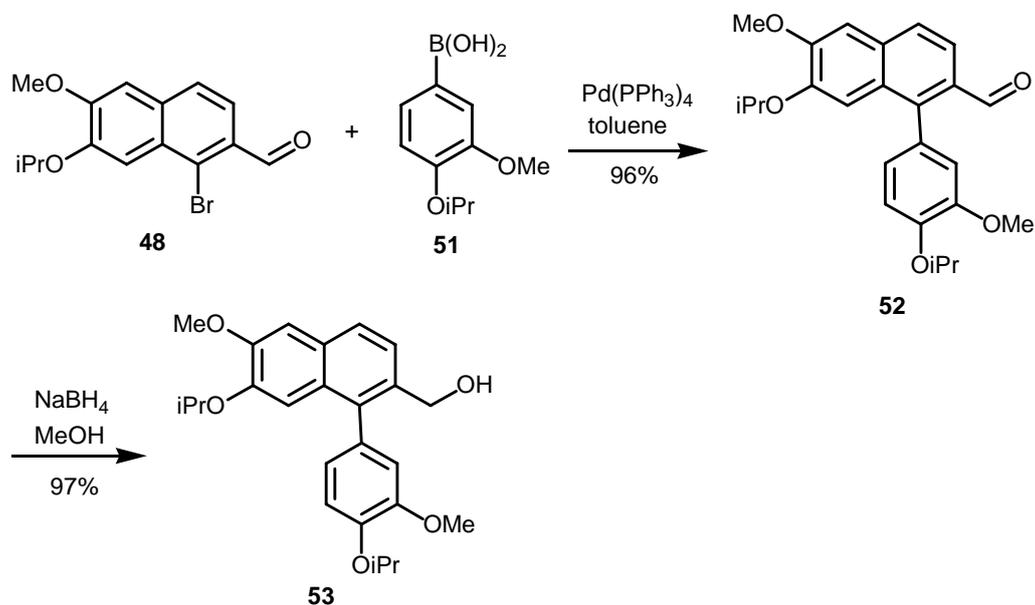


Schéma 1-43

b) Halogénéation

Nous avons tout d'abord envisagé de réaliser la réaction d'iodation sur l'alcool **53** selon la méthode utilisée pour synthétiser le modèle dépourvu ; c'est-à-dire par bis-métallation de l'alcool puis mise en contact avec de l'iode. Malheureusement, la réaction n'a pas permis de venir connecter un atome d'iode puisque nous ne récupérons que du produit de départ et du produit oxydé, c'est-à-dire l'aldéhyde **52** (schéma 1-44).

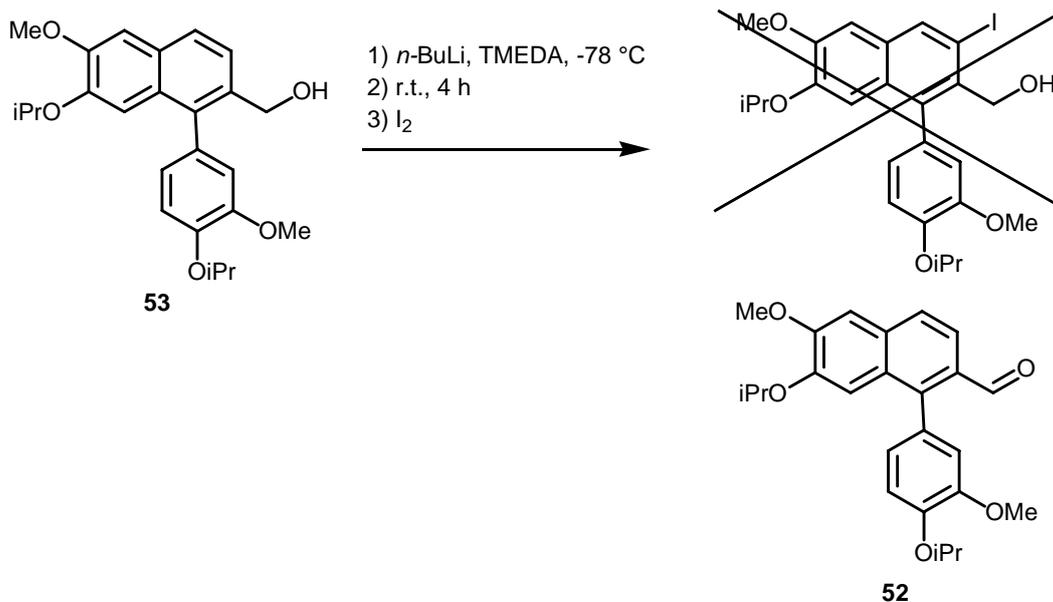


Schéma 1-44

Nous avons également utilisé un autre groupement *ortho*-directeur, une imidazoline. Les deux azotes de celle-ci agissent comme une véritable « pince » permettant la chélation du lithium orientant donc la réaction de métallation en *ortho* (figure 1-8).

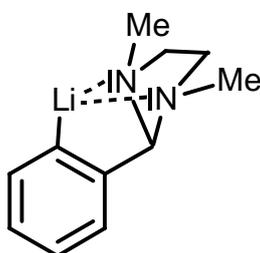


Figure 1-8

La synthèse de l'imidazoline a été réalisée à partir de l'aldéhyde **52** et de *N,N'*-diméthyléthylènediamine par chauffage à reflux dans le toluène et distillation azéotropique de l'eau formée (schéma 1-45). Cependant, la réaction d'iodation ne s'effectue toujours pas puisque, après traitement acide, nous retrouvons l'aldéhyde **52**.

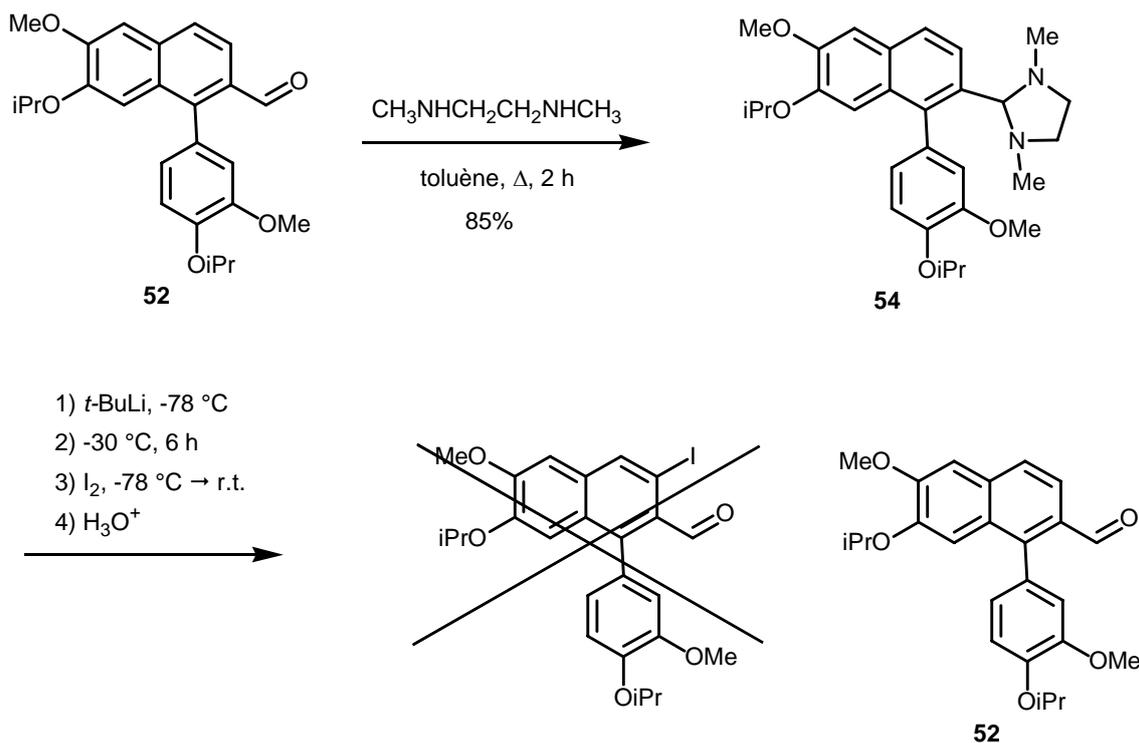


Schéma 1-45

Le manque de réactivité n'est peut être pas du à une non-méallation de notre dérivé naphthalénique, mais à un manque de réactivité de l'électrophile. Nous avons donc entrepris d'utiliser un électrophile plus fort, le dibromotétrachloroéthane : la réaction fournirait alors le dérivé bromé. Nous avons donc engagé le dérivé imidazolinique **54** dans un processus de méallation suivi d'une mise en contact avec le dibromotétrachloroéthane puis un traitement acide afin de régénérer la fonction aldéhyde (schéma 1-46).

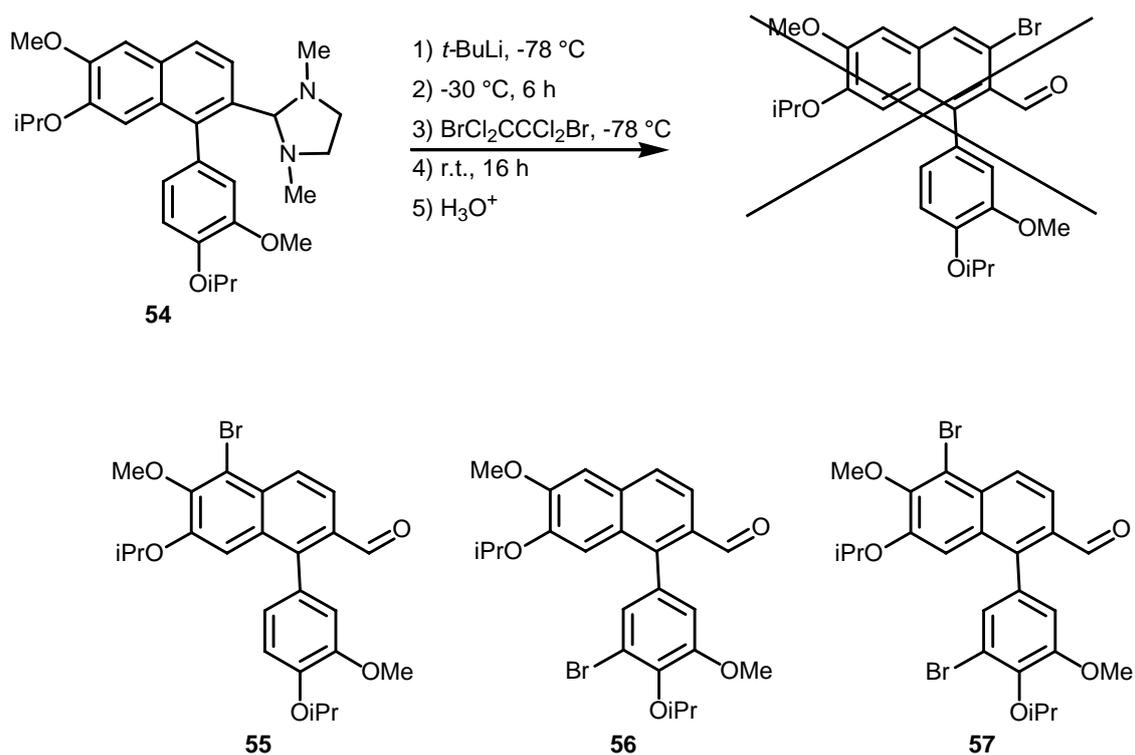


Schéma 1-46

Les données spectroscopiques des trois produits isolés, comparées avec les données spectroscopiques de l'aldéhyde **52**, indiquent que le produit s'est bromé en positions 6 de la partie naphthalénique et/ou en position 5 de la partie arylique. La métallation ne s'effectue pas sur la position souhaitée, celle-ci étant certainement trop riche en électrons par rapport aux autres positions.

Partant de ce principe, nous avons donc envisagé une réaction d'halogénéation électrophile classique :

- Dans un premier temps, nous avons tenté de ioder l'alcool **53** avec le système I₂ / Hg(OAc)₂. Malheureusement, la réaction fournit exclusivement du produit oxydé, l'aldéhyde **52**.
- Dans un second temps, nous avons envisagé la bromation au dibrome : la réaction fournit un mélange complexe de produits bromés, le brome n'étant pas assez sélectif.
- Une bromation avec un équivalent de bromure de tétrabutylammonium (Bu₄NBr₃) fournirait, d'après les comparaisons des spectres RMN des produits et du réactif, le produit bromé en position 6 de la partie naphthalénique (schéma 1-47).

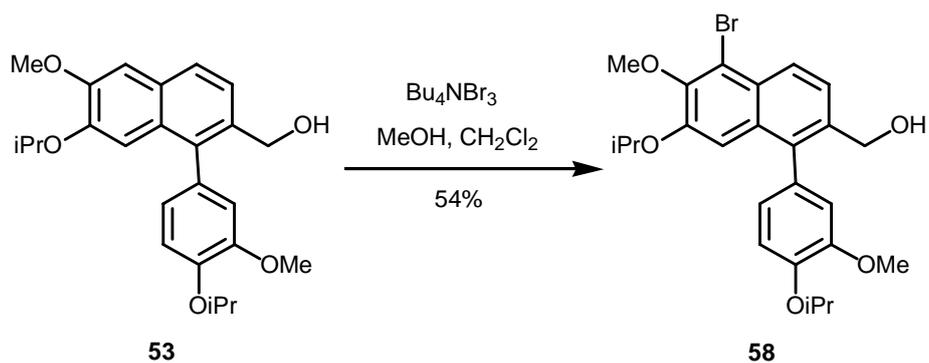


Schéma 1-47

A ce jour, le produit halogéné en position 3, permettant la poursuite de la stratégie de synthèse, n'a pas été synthétisé. La réaction de métallation est gouvernée par les groupements méthoxy et isopropoxy et non par les groupements *ortho*-directeurs que nous avons testés, à savoir un alcoolate et une imidazoline. Les groupements que nous avons testé sont dit « faibles » (voir annexe de ce chapitre), il faudrait donc envisager la connexion d'un groupement *ortho*-directeur « fort » afin d'orienter plus sélectivement la réaction de métallation. Une fonction oxazoline semblerait répondre à ce manque de réactivité et pourrait permettre de connecter un iode ou un halogène en position 3 (schéma 1-48).

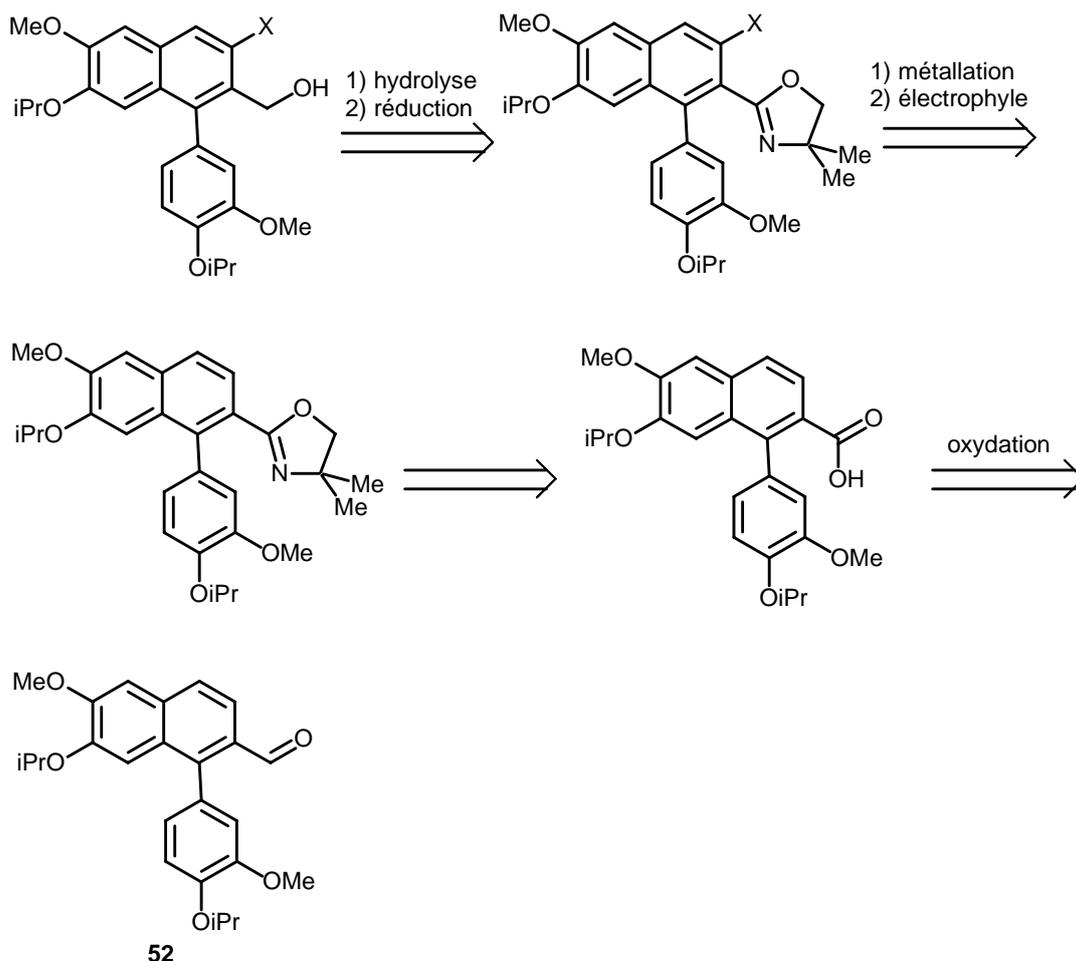


Schéma 1-48

Des travaux sont en cours au laboratoire suivant cette stratégie de synthèse.

IV) Conclusion

L'ensemble des résultats qui viennent d'être exposés dans ce chapitre démontre donc l'efficacité, la rapidité et la généralité de notre nouvelle stratégie d'accès aux isoindolinones « dépouillées » qui repose sur une réaction de Mitsunobu entre un alcool benzylique *ortho*-iodé et le diméthyl iminodicarboxylate suivi d'une réaction de cyclisation anionique de type Parham qui s'accompagnera *in situ* de la déprotection de l'azote lactamique.

Cette méthode révèle un grand potentiel quant aux possibilités de connexion de substituants sur les différentes positions de la partie benzénique de l'isoindolinone, aucun site ne se révélant « inaccessible » par cette méthode. La seule véritable contrainte sera donc d'avoir des éventuels groupements résistant au méthylate de lithium à reflux dans le THF,

conditions de déprotection du groupement carbamate protecteur de la fonction lactame cyclique.

L'application de cette méthode à la synthèse de la vitedoamine A n'a pu être effectuée, bien que le squelette de celle-ci ait été synthétisé avec succès. Le problème réside uniquement au niveau de la réaction d'halogénéation puisque nous n'avons pas été en mesure de connecter un iode ou un brome dans la position permettant par la suite de réaliser la réaction de cyclisation de Parham.

ANNEXE

La réaction d'*ortho*-métallation et les groupements *ortho*-directeurs⁴²

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 A1-1) :

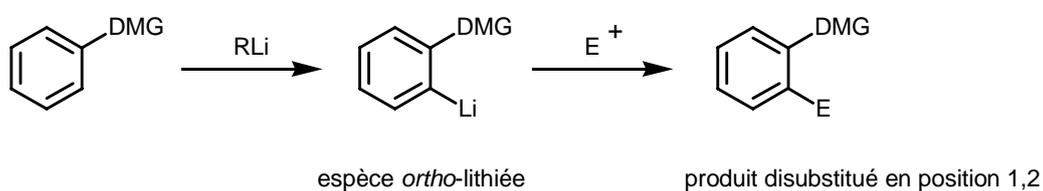


Schéma A1-1

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 *ortho*-directeurs de différents groupements DMG selon deux échelles, basées sur le carbone ou sur l'hétéroatome présent.

⁴² Snieckus, V.; *Chem. Review* **1990**, 90(6), 879-933

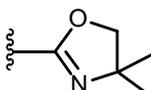
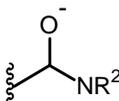
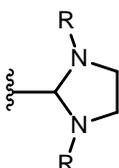
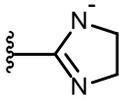
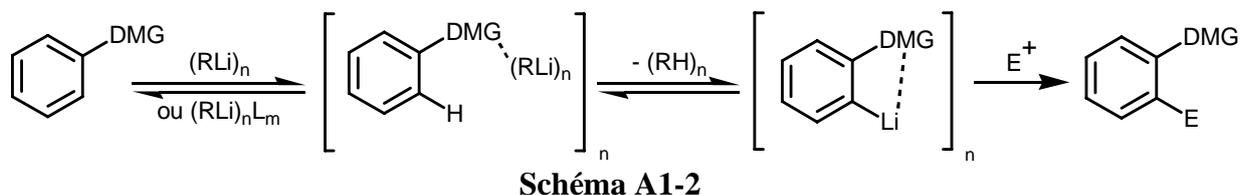
Pouvoir <i>ortho</i> -directeur (échelle basée sur le carbone)	Pouvoir <i>ortho</i> -directeur (échelle basée sur l'hétéroatome)
<p>FORT</p> <p>CON-R CSN-R CONR₂ CON(R)CH(Z)TMS, Z=H, TMS</p>  <p>CH=NR (CH₂)_nNR₂, n=1, 2 CH(OH)CH₂NR₂ CN</p> <p>MOYEN</p> <p>CF₃</p>  <p>FAIBLE</p> <p>C(OTMS)=CH₂ CH(OR)₂ CH₂O⁻</p>   <p>C≡C⁻ Ph</p>	<p>FORT</p> <p>N-COR N-CO₂R OCONR₂ OPO(NR)₂ OCH₂OMe OTHP OPh SO₃R SO₂N-R SO₃⁻ SO₂-tBu SO-tBu</p> <p>MOYEN</p> <p>NR₂ N≡C OMe OCH=CH₂ OPO(OR)₂ O(CH₂)₂X, X=OMe, NR₂ F Cl PO(NR)₂ PS(Ph)NR₂</p> <p>FAIBLE</p> <p>O⁻ S⁻</p>

Tableau A1-1 : 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 tétramère-dimère dans les solvants basiques (THF ou éther). Les solvants basiques diminuent la solvataion 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 plus efficace.

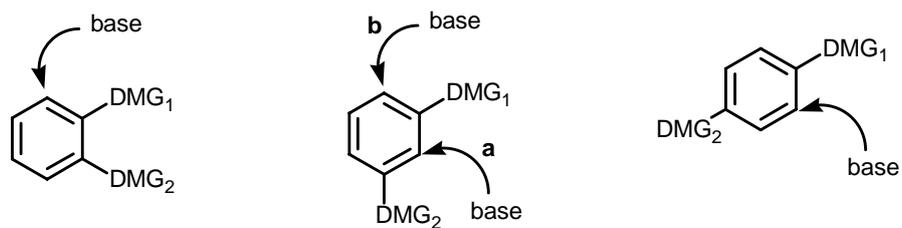
La réaction d'*ortho*-métallation peut être considérée comme une succession de trois étapes : coordination de l'agrégat (RLi)_n à l'hétéroatome du groupement *ortho*-directeur, déprotonation conduisant à l'espèce aryllithiée et attaque de cette dernière sur le réactif électrophile (schéma A1-2).



Le groupement *ortho*-directeur (DMG) doit présenter deux propriétés essentielles : il doit constituer un bon site de coordination pour la base alkyllithiée (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 A1-3) présente les différents sites de métallation possibles en présence de deux groupements *ortho*-directeurs DMG₁ et DMG₂ :



$DMG_1 > DMG_2$

$a \gg b$ si absence de facteurs stériques (effet coopératif en **a**)

Schéma A1-3

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 alkylolithiée et donc sur la formation de l'espèce aryllithiée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RELATIVES AU CHAPITRE 1

1. A versatile synthesis of poly- and diversely substituted isoindolin-1-ones
Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; *Synthesis* **2000**, (5), 655-660
2. (a) Catalytic hydrogenation of aromatic nitriles
Hata, K.; Watanabe, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1956**, 32, 861-867
(b) Asymmetric synthesis of 3-substituted isoindolinones: application to the total synthesis of (+)-Lennoxamine
Comins, D. L.; Schilling, S.; Zhang, Y.; *Org. Lett.* **2005**, 7(1), 95-98
(c) Stereoselective synthesis of a potent thrombin inhibitor by a novel P2-P3 lactone ring opening
Nelson, T. D.; LeBlond, C. R.; Frantz, D. E.; Matty, L.; Mitten, J. V.; Weaver, D. G.; Moore, J. C.; Kim, J. M.; Boyd, R.; Kim, P.-Y.; Gbewonyo, K.; Brower, M.; Sturr, M.; McLaughlin, K.; McMasters, D. R.; Kress, M. H.; McNamara, J. M.; Dolling, U. H.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69(11), 3620-3627
(d) Enantioselective total synthesis and structure revision of spirodihydrobenzofuranlactam 1. Total synthesis of stachybotrylactam
Kende, A. S.; Deng, W.-P.; Zhong, M.; Guo, X.-C.; *Org. Lett.* **2003**, 5(10), 1785-1788
(e) Synthesis of indeno[2,1-*a*]pyrrolo[3,4-*c*]carbazole lactam regioisomers using ethyl *cis*- β -cyanoacrylate as a dienophile and lactam precursor
Hudkins, R. L.; Ho Park, C.; *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40(1), 135-142
3. (a) A new synthesis of staurosporinone
Beccalli, E. M.; Gelmi, M. L.; Marchesini, A.; *Tetrahedron* **1998**, 54(24), 6909-6918
(b) Tandem conjugate cyanide addition-dieckmann condensation in the synthesis of the ABCD-ring system of lactonamycin
Deville, J. P.; Behar, V.; *Org. Lett.* **2002**, 4(8), 1403-1405
4. (a) Some observations on the synthesis of phthaloylamino acids
Hoffmann, E.; Schiff-Shenhav, H.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27(12), 4686-4688
(b) Reaction of 1,4-diacid anhydrides with meta-disubstituted aromatic compounds. I. succinic anhydride and resorcinol.
Chiro, R.; Graff, Y.; *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1967**, 6, 1904-1906
(c) Lewis acid and hexamethyldisilazane-promoted efficient synthesis of *N*-alkyl- and *N*-arylimide derivatives
Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62(8), 2652-2654

- (d) Benzo[f]quinazoline inhibitors of thymidylate synthase: methyleneamino-linked aroylglutamate derivatives
Pendergast, W.; Dickerson, S. H.; Dev, I. K.; Ferone, R.; Duch, D. S.; Smith, G. K.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37(6), 838-844
5. (a) A simple one-step synthesis of N-substituted isoindolin-1-ones. Diastereofacially selective protonation of an intermediate isoindolinol
Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N.; Sridharan, V.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, (17), 1183
- (b) Twisted intramolecular charge-transfer fluorescence of aromatic amides: conformation of the amide bonds in excited states
Azumaya, I.; Kagechika, H.; Fujiwara, Y.; Itoh, M.; Yamagushi, K.; Shudo, K. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113(8), 2833-2838
- (c) Novel phthalimidine synthesis. Mannich condensation of *o*-phthalaldehyde with primary amines using 1,2,3-1*H*-benzotriazole and 2-mercaptoethanol as dual synthetic auxiliaries
Takahashi, I.; Kawakani, T.; Hirano, E.; Yokota, H.; Kitajima, H.; *Synlett* **1996**, (4), 353-356
- (d) Application of the phthalimidine synthesis with use of 1,2,3-1*H*-benzotriazole and 2-mercaptoethanol as dual synthetic auxiliaries. Part 1. A simple synthesis of (±)-Indoprofen
Takahashi, I.; Hirano, E.; Kawakani, T.; Kitajima, H.; *Heterocycles* **1996**, 43(11), 2343-2346
6. (a) Novel synthesis of a conformationally-constrained analog of DDATHF
Taylor, E. C.; Zhou, P.; Jennings, L. D.; Mao, Z.; Hu, B.; Jun, J.-G.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(4), 521-524
- (b) A useful synthesis of 3-oxodihydroisoindoles
Anderson, P. S.; Christy, M. E.; Colton, C. D.; Shepard, K. L.; *J. Org. Chem.* **1978**, 43(19), 3719-3723
- (c) Conformationally restricted analogs of remoxipride as potential antipsychotic agents
Norman, M. H.; Kelley, J. L.; Hollingsworth, E. B.; *J. Med. Chem.* **1993**, 36(22), 3417-3423
- (d) Synthesis of 2-substituted 2,3-dihydro-9-phenyl-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]quinolin-3-ones as potential peripheral benzodiazepine-receptor ligands
Anzani, M.; Capelli, A.; Vomero, S.; *Heterocycles* **1994**, 38(1), 103-111
- (e) Total synthesis of the cytotoxic alkaloid luotonin A
Ganesan, A.; Wang, H.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(49), 9097-9098
- (f) Synthetic Receptors for CG Base Pairs
Mertz, E.; Mattei, S.; Zimmerman, S. C.; *Org. Lett.* **2000**, 2(19), 2931-2934
- (g) Novel potent 5-HT₃ receptor ligands based on the pyrrolidone structure: synthesis, biological evaluation, and computational rationalization of the ligand–receptor interaction modalities

- Cappelli, A.; Anzini, M.; Vomero, S.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Doucet, E.; Hamon, M.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Giorgi, G.; Ghelardini C.; Collina, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*(3), 779-801
- (h) A facile preparation of phthalimides and a new approach to the synthesis of indoprofen via carbonylation
Prasad, C. N. S.; Varala, R.; Adapa, S. R.; *Heterocycl. Com.* **2002**, *8*(3), 281-286
7. Sunlamp-irradiated phase-transfer catalysis. 1. Cobalt carbonyl catalyzed SRN1 carbonylations of aryl and vinyl halides
Brunet, J. J.; Sidot, C.; Caubere, P.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*(8), 1166-1171
8. Application of the *ortho*-lithiation-cyclization strategy to *N*-benzyl- and *N*-phenethylamine derivatives
Lete, E.; Collado, M. L. ; Sotomayor, N.; Vicente, T.; Villa, M.-J.; *J. Het. Chem.* **1995**, *32*(6), 1751-1758
9. Aromatic organolithium reagents bearing electrophilic groups. Preparation by halogen-lithium exchange
Parham, W. E.; Bradsher, C. K.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*(10), 300-305
10. Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; “*Heterocyclic chemistry*”; Chapman & Hall: London; 3^{ème} edition, 1995, p 32-33
11. Lithium-metalloid exchange reactions. Kinetic evidence for an intermediate in the lithium-iodine exchange
Reich, H. J.; Phillips, N. H.; Reich, I. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*(13), 4101-4103
12. Quintet Bis(carbene) from triplet diarylcarbenes introduced at the 1,8-position of anthracene
Ohtsuka, Y.; Itoh, T.; Hirai, K.; Takui, T.; Tomioka, H.; *Org. Lett.* **2004**, *6*(5), 847-850
13. (a) Fluorocarbanion chemistry. Octafluorofluorene and companions
Filler, R.; Fiebig, A. E.; Pelister, M. Y.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*(7), 1290-1295
- (b) Overriding normal Friedel-Crafts regiochemistry in cyclacylation. regiospecific carbodesilylation and Parham cyclization routes to 7-methoxy-1-indanols
Sibi, M. P.; Shankaran, K.; Alo, B. I.; Hahn, W. R.; Snieckus, V.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*(26), 2933-2936
- (c) A chiral catechol with C₂ symmetry
Kelly, T. R.; Chandrakumar, N. S.; Saha, J. K.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*(4); 980-983
- (d) Pyranonaphthoquinone antibiotics. Part 2. Syntheses of (±)-nanaomycin A and (±)-eleutherins
Kometani, T.; Takeuchi, Y.; Yoshii, E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1197-1202
- (e) Neuroleptic activity and dopamine-uptake inhibition in 1-piperazino-3-phenylindans
Boegesoe K. P.; *J. Med. Chem.* **1983**, *26*(7), 935-947

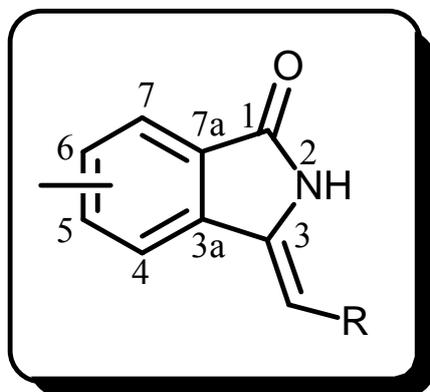
- (f) 3-Phenyl-1-indanamines. Potential antidepressant activity and potent inhibition of dopamine, norepinephrine, and serotonin uptake
Bogeso, K. P.; Christensen, A. V.; Hyttel, J.; Liljefors, T.; *J. Med. Chem.* **1985**, 28(12), 1817-1828
14. (a) Synthesis of 2-[N-(9-phenylfluoren-9-yl)amino]-1-indanones by anionic cyclization of phenylalanine-derived oxazolidinones
Paleo, M. R.; Castedo, L.; Dominguez, D.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58(10), 2763-2767
(b) Enantiospecific synthesis of (*R*)-4-amino-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenz[*cd*]indole, an advanced intermediate containing the tricyclic core of the Ergots
Hurt, C. R.; Lin, R.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64(1), 225-233
15. Synthesis and pharmacological evaluation of hexahydrofluorenamines as noncompetitive antagonists at the *N*-methyl-D-aspartate receptor
Hays, S. J.; Novak, P. M.; Ortwine, D. F.; Bigge, C. F.; Colbry, N. L.; Johnson, G.; Lescosky, L. J.; Malone, T. C.; Michael, A.; et al.; *J. Med. Chem.* **1993**, 36(6), 654-670
16. (a) Synthesis of putative intermediates in the biosynthesis of the kinamycin antibiotics: total synthesis of phenanthroviridin aglycon and related compounds
Gore, M. P.; Gould, S. J.; Weller, D. D.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57(10), 2774-2783
(b) Synthesis of enantiomerically pure hydrinden-2-ones and benz[*e*]inden-2-ones via asymmetric alkylations of chiral bicyclic lactams
Snyder, L.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58(26), 7507-7515
17. Preparation of *E*-(2-substituted-1-methylethylidene)indanones derived from monic acid
Pearson, N. D.; Broom, N. J. P.; O'Hanlon, P. J.; *Tetrahedron* **1994**, 35(22), 3771-3774
18. A short total synthesis of the alkaloids piperolactam C, goniopedaline, and stigmactam
Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1231-1237
19. Lithium-halogen exchange-initiated cyclization reactions. 3. Intramolecular conjugate addition reactions of unsaturated acylphosphoranes
Cooke, M.P.; Widener, R. K.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52(8), 1381-1396
20. Tuloup, R.; "Synthese organique, quelle est donc cette réaction" ; Polytechnica ; 1994, p 92
21. (a) The synthesis of *N*-glycosyl-1,2-dialkoxycarbonylhydrazines
Gryniewicz, G.; Jurczak, J.; *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 147-150
(b) Synthesis of glycosides: reactions of the anomeric hydroxyl group with nitrogen-phosphorus betaines
Szarek, W. A.; Jarell, H. C.; Jones, J. K. N.; *Carbohydr. Res.* **1977**, 57, C13-C16
(c) Stereospecific and stéréosélective reactions. V. Alkylation of active methylene compounds by the use of alcohols, diethyl azodicarboxylate, and triphenylphosphine
Kurihara, T.; Sugizaki, M.; Kime, I.; Wada, M.; Mitsunobu, O.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54(7), 2107-2112

(d) Synthesis of aryl sialosides using Mitsunobu conditions

Gao, G.; Schwardt, O.; Ernst, B.; *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 2835-2840

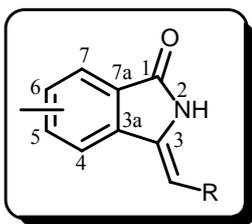
22. Synthesis of halogenated trimetoquinol derivatives and evaluation of their β -agonist and thromboxane A₂ (TXA₂) antagonist activities
Markovich, K. M.; Tantishaiyakul, V.; Hamada, A.; Miller, D. D.; Romstedt, K. J.; Shams, G.; Shin, Y.; Fraundorfer, P. F.; Doyle, K.; Feller, D. R.; *J. Med. Chem.* **1992**, 35(3), 466-479
23. Lignan derivatives and a Norditerpene from the seeds of *Vitex negundo*
Ono, M.; Nishida, Y.; Masuoka, C.; Li, J. C.; Okawa, M.; Ikeda, T.; Nohara, T.; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67(13), 2073-2075
24. Murakami, T.; Kyouda, K.; “*Chyugoku Yuyou Syokubutu Zukan*”; Horikawa Publishing Co; Tokyo, 1991; p 356
25. Duke, J. A.; Ayensu, E. S.; “*Medicinal plants of china, volume two*”; Reference Publication, Inc; Michigan; 1985; p 642
26. C.S.I.R (Council of Scientific and Industrial Research); 1948-1976; *The Wealth of India*; New Delhi; 11 vols
27. www.indische-naturprodukte.de
28. Methodology for the synthesis of 1,2-disubstituted aryl naphthalenes from α -tetralones
Moleele, S.S.; Michael, J.P.; De Koning, C.B.; *Tetrahedron* **2006**, 62(12), 2831-2844
29. Arnold, 2.; Holy, A.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, 26,3059-73
30. Directed ortho metalation. Tertiary amide and *O*-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics
Snieckus, V.; *Chem. Review* **1990**, 90(6), 879-933

CHAPITRE 2
NOUVELLE VOIE D'ACCES STEREOSELECTIVE AUX
(Z)-3-ARYL ET 3-ALKYLMETHYLENEISOINDOLINONES



CHAPITRE 2

NOUVELLE VOIE D'ACCES STEREOSELECTIVE AUX (Z)-3-ARYL ET 3-ALKYLMETHYLENEISOINDOLINONES



I) Rappels bibliographiques sur les synthèses d'aryl et alkylméthylèneisoindolinones

Au cours des dernières années, les systèmes 3-(hétéro)aryl et alkylméthylèneisoindolinoniques sont devenus une cible synthétique de grande importance pour le chimiste organicien car ils constituent la structure de base de toute une série de produits naturels ou synthétiques possédant des propriétés biologiques variées. L'un des problèmes majeurs posé par l'élaboration de ces modèles libres de tout substituant sur l'azote lactamique est incontestablement constitué par le contrôle stéréochimique de la double liaison exocyclique à la fois styrénique et énamidique. A titre d'exemple, dans la synthèse de produits naturels comme la taliscaline ou encore l'entérocarpam II⁴³ (figure 2-1), le stéréoisomère (*E*) est indispensable à la cyclocondensation (par voie radicalaire) donnant accès aux composés polycycliques, alors que c'est la configuration (*Z*) qui est requise pour les modèles ouverts comme la fumaridine⁴⁴ (figure 2-1). Il est donc primordial de pouvoir contrôler la stéréochimie de la double liaison exocyclique lors de la conception de ces composés.

⁴³ Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Hoarau, C.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63(9), 3128-3132

⁴⁴ Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; *Tetrahedron* **2003**, 59(34), 6615-6620

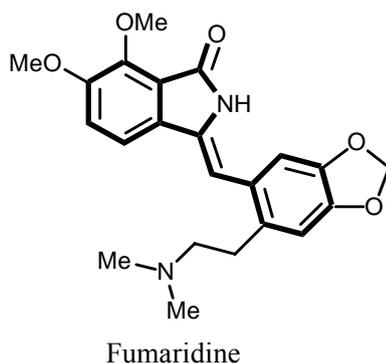
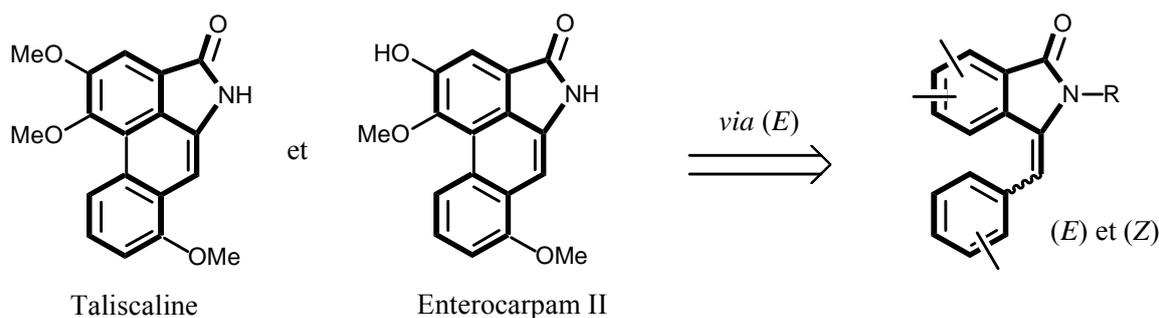


Figure 2-1

Comme dans le premier chapitre, un examen bibliographique se révèle nécessaire afin de dresser un tableau des différentes voies d'accès développées pour obtenir ces composés.

Outre le traitement à l'ammoniac ou avec une amine primaire du phtalide correspondant,⁴⁵ la méthode la plus utilisée repose sur l'addition d'un réactif de Grignard sur un phtalimide (schéma 2-1)⁴⁶ fournissant une 3-hydroxyisoindolinone **I** qui sera ensuite déshydratée afin de générer la double liaison exocyclique de l'alkyl ou arylméthylèneisoindolinone **II**.

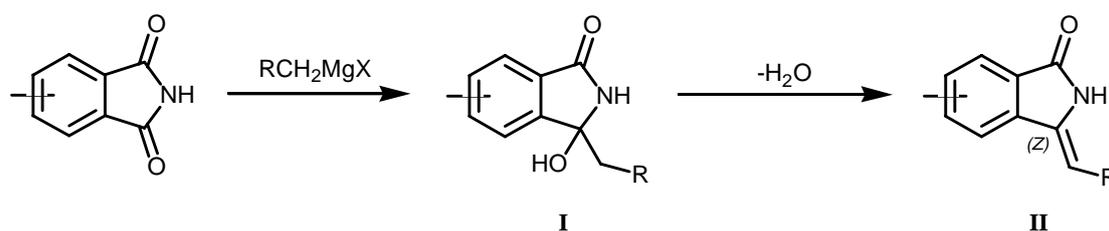


Schéma 2-1

⁴⁵ (a) Marsili, A.; Scartoni, V; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9(21), 2511–2516. (b) Rein, M.; Hanack, M.; *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1601–1608. (c) Scartoni, V.; Tognetti, T.; *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1499–1503. (d) Nishio, T.; Yamamoto, H.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 883–892. (e) Cid, H. M. B.; Traenkle, C.; Baumann, K.; Pick, R.; Mies-Klomfass, E.; Kostenis, E.; Mohr, K.; Holzgrabe, U.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43(11), 2155–2164. (f) Katritzky, A. R.; He, H.-Y.; Jiang, R.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(15), 2831–2833.

⁴⁶ (a) Yoshiaki, K.; Takemoto, M.; Kazuo, A.; *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41(11), 2003–2006. (b) Jeong, I. Y.; Woo Song, W.; Goto, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Nagao, Y.; *Tetrahedron* **1998**, 54(48), 14437–14454. (c) Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S.; Jin, S. J.; Butsugan, Y.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56(7), 2538–2542

Les 3-hydroxyisoindolinones, précurseurs de leurs homologues déshydratés sont également accessibles à partir des phtalimides *via* une réaction d'addition radicalaire photoinitiée entre un anion du phtalimide et une entité donneuse d'hydrogène radicalaire (RH)⁴⁷ représentée sur le schéma 2-2.

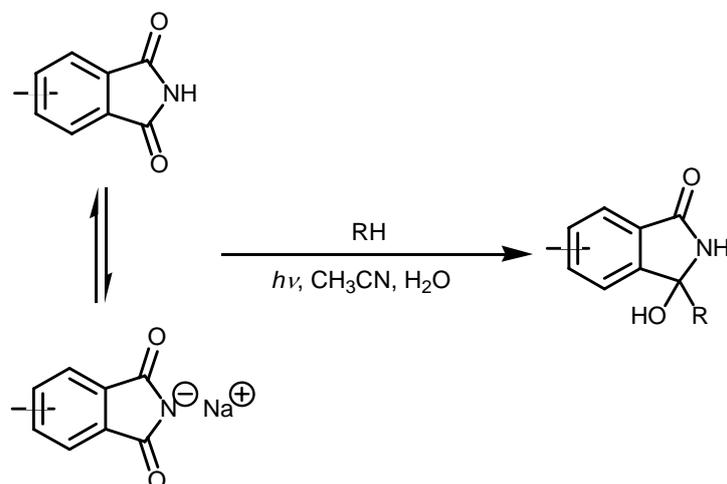


Schéma 2-2

Une dernière alternative à l'addition de réactifs de Grignard consiste à réaliser une addition photodécarboxylante d'alkyl ou arylcarboxylates sur des phtalimides *N*-substitués *via* un transfert d'électron photoinduit (schéma 2-3).⁴⁸

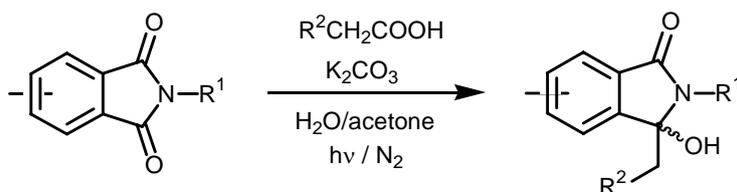


Schéma 2-3

L'étape de déshydratation peut être évitée en réalisant une réaction d'addition entre une fonction carbonyle du phtalimide et un réactif de Wittig (schéma 2-4).⁴⁹

⁴⁷ (a) Sánchez-Sánchez, C.; Pérez-Inestrosa, E.; Garcia-Segura, R.; Suau, R.; *Tetrahedron* **2002**, 58(36), 7267-7274. (b) Freccero, M.; Fasani, E.; Albin, A.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58(7), 1740-1745

⁴⁸ (a) Griesbeck, A. G.; Kramer, W.; Oelgemöller, M.; *Synlett* **1999**, (7), 1169-1178. (b) Griesbeck, A. G.; Warzecha, K.-D.; Neudörfl, J.M.; Göner, H.; *Synlett* **2004**, (13), 2347-2350

⁴⁹ Flisch, W.; Peters, H.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10(15), 1161-1162

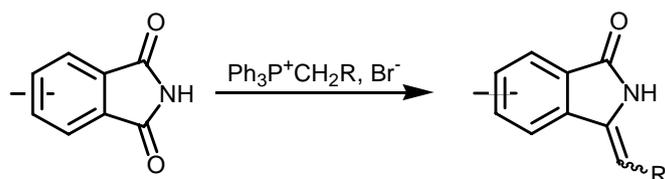


Schéma 2-4

Cependant, le problème majeur associé à ces méthodes, bien que fournissant d'excellents rendements, repose sur le manque de régiosélectivité de l'addition sur un des carbonyles du phtalimide. Sur des modèles non-symétriques, la réaction fournira inexorablement un mélange de deux composés mis à part les cas où un fort encombrement stérique généré par un substituant de la partie aromatique du phtalimide empêchera l'attaque du réactif.⁵⁰ Un exemple représentatif est exposé dans le schéma 2-5. Toutefois cette possibilité relève de cas exceptionnels difficilement prévisibles que seule l'expérience pourra vérifier.

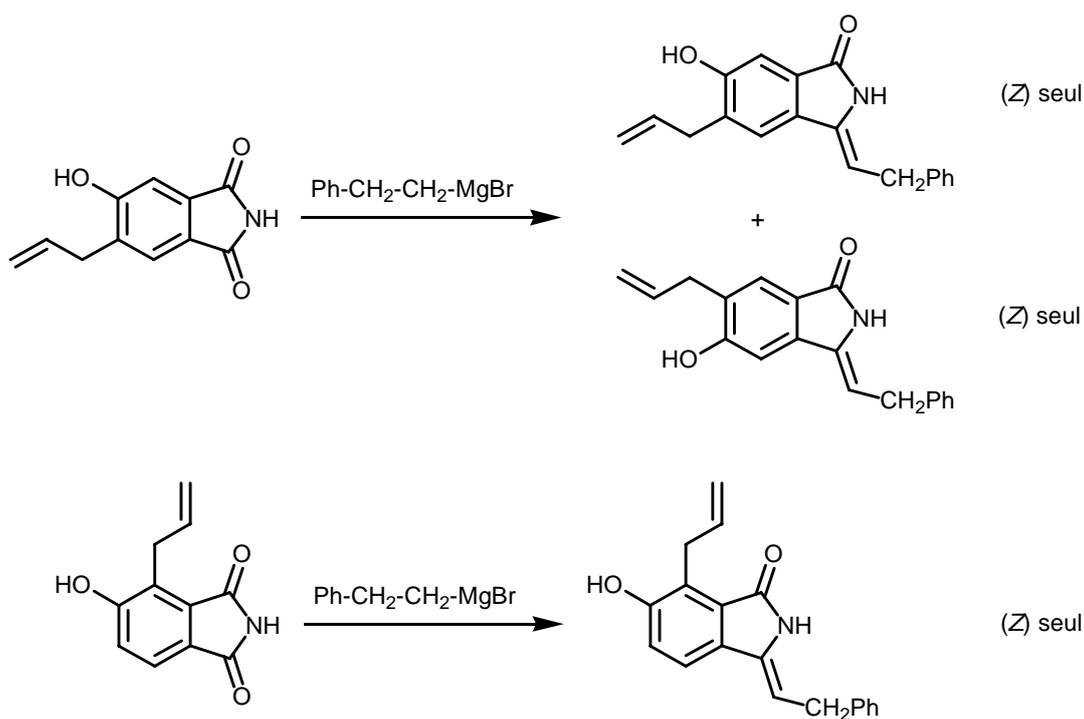


Schéma 2-5

⁵⁰ Kato, Y.; Ebiike, H.; Achiwa, K.; Ashizawa, N.; Kurihara, T.; Kobayashi, T.; *Chem Pharm Bull.* **1990**, 38(7), 2060-2062

Une autre voie d'accès aux 3-hydroxyisoindolinones consiste à réaliser une réaction de cyclisation anionique d'une espèce *ortho*-lithiée qui sera générée par un traitement d'un *N*-acyl-2-bromobenzamide par un agent organométallique (schéma 2-6).⁵¹

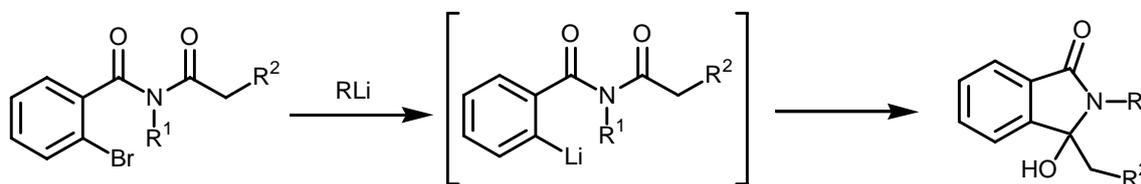


Schéma 2-6

Une alternative à ces synthèses basées sur une réduction d'une 3-hydroxyisoindolinone implique le passage intermédiaire par une 3-iminoisoindolinone,⁵² le carbone de la fonction imine étant plus réactif que celui du carbonyle (schéma 2-7). Ces 3-iminoisoindolinones peuvent être bâties par une réaction de cyclisation impliquant le traitement à l'ammoniac d'un ester *ortho*-cyanobenzoïque (schéma 2-7) et peuvent donner naissance aux ènelactames par traitement basique en présence d'un aldéhyde approprié.

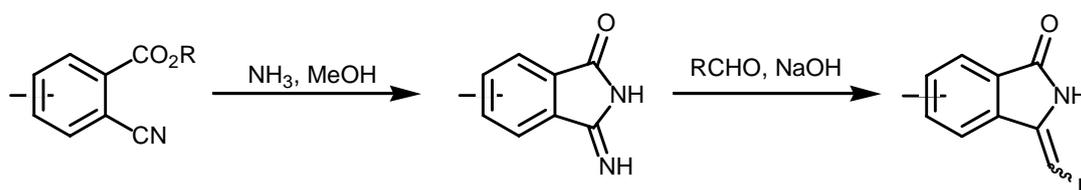


Schéma 2-7

Cette méthode, efficace et élégante permet l'accès à des phtalimidines non symétriques (si la synthèse des précurseurs est maîtrisée) mais ne se révèle malheureusement pas sélective pour ce qui concerne la stéréochimie de la double liaison exocyclique.

Une autre stratégie, développée dans le même objectif, exploite une réaction de cyclisation intramoléculaire d'un *ortho*-alkynylbenzamide induite par un traitement au méthylate de sodium à reflux de méthanol (schéma 2-8).⁵³

⁵¹ Hendi, M. S.; Natalie, K. J., Jr.; Hendi, S. B.; Campbell, J. A.; Greenwood, T. D.; Wolfe, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(3), 275-278

⁵² (a) Kranz, J.; *Chem. Ber.* **1967**, 100(7), 2261-2273. (b) Guillaumel, J.; Boccara, N.; Demerseman, P.; Royer, R.; Bideau, J.P.; Cotrait, M.; Platzer, N.; *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27(3), 605-614

⁵³ (a) Wu, M.J.; Chang, L.J.; Wei, L.M.; Lin, C.F.; *Tetrahedron* **1999**, 55(46), 13193-13200. (b) Kundu, N.G.; Khan, M.W.; *Tetrahedron* **2000**, 56(27), 4777-4792. (c) Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A.L.; Schimid, B.; Knochel, P.; *Tetrahedron* **2003**, 59(9), 1571-1588. (d) Khan, M.W.; Kundu, N.; *Synlett.* **1997**, (12), 1435-1437

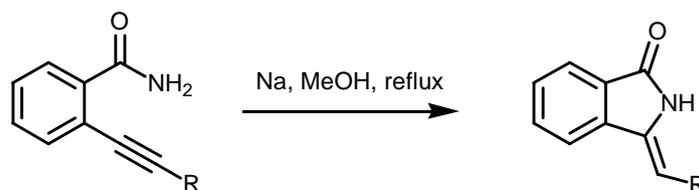


Schéma 2-8

Les *ortho*-alkynylbenzamides secondaires, quant à eux, peuvent également conduire aux énamides par une réaction de cyclisation électrophile *via* un traitement à l'iode ou au chlorure d'iode (schéma 2-9). Cependant cette réaction fournit un composé *N*-substitué nécessitant donc une étape supplémentaire de déprotection de l'azote lactamique.

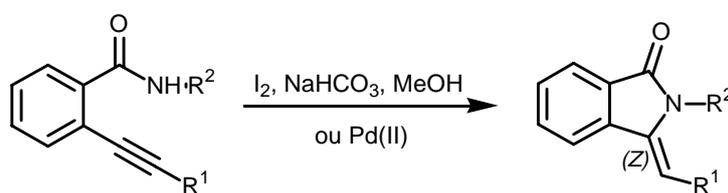


Schéma 2-9

En exploitant le même principe, Wu et al.⁵⁴ ont développé une méthode permettant d'accéder aux composés cibles à partir des *ortho*-arynylbenzonitriles (schéma 2-10). Il convient néanmoins de noter que cette stratégie se limitera aux dérivés de type arylméthylène car la cyclisation des *ortho*-alkynylbenzonitriles conduit à la formation préférentielle d'un cycle à six chaînons et fournit de ce fait des 3-alkyl-2*H*-isoquinolin-1-ones.

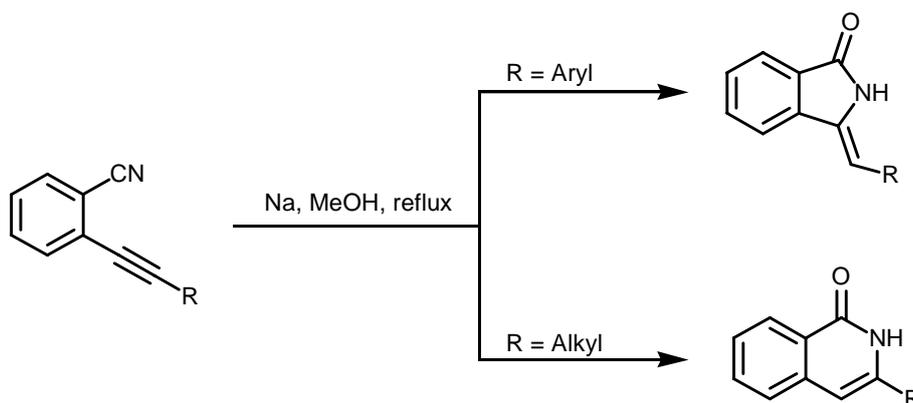


Schéma 2-10

⁵⁴ Lu, W.D.; Lin, C.F.; Wang, C.J.; Wang, S.J.; Wu, M.J.; *Tetrahedron* **2002**, 58(36), 7315-7319

Cho et all. proposent une méthode catalytique de synthèse de 3-méthylèneisoindolines qui passe par une condensation à trois composantes : une 2-bromoacétophénone, une amine primaire et du monoxyde de carbone (schéma 2-11).⁵⁵ A ce jour, seuls des systèmes 3-méthylèneisoindolinoniques ont été obtenus par cette technique.

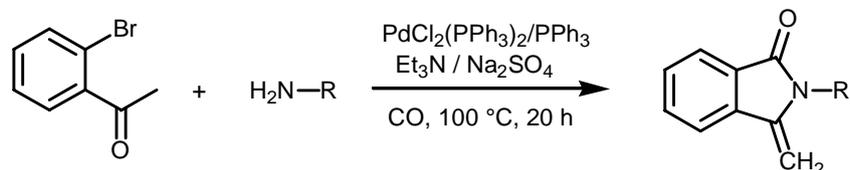


Schéma 2-11

Dans le cadre de la synthèse d'alcaloïdes polycycliques condensés, notre laboratoire s'est engagé dans une étude portant sur l'addition diastéréosélective d'isoindolines métallées sur divers aldéhydes aromatiques et sur l'enchaînement avec un processus d'élimination pour accéder aux produits ciblés à structure ènelactamique.⁵⁶ Les résultats sont repris sur le schéma 2-12.

⁵⁵ Cho, C. S.; Shim, H. S.; Choi, H.-J.; Kim, T.-J.; Shim, S. C.; -J.; Kim, T.-J.; Shim, S. C.; *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1821-1827

⁵⁶ Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Hoarau, C.; Rys, V.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(12), 2207-2210

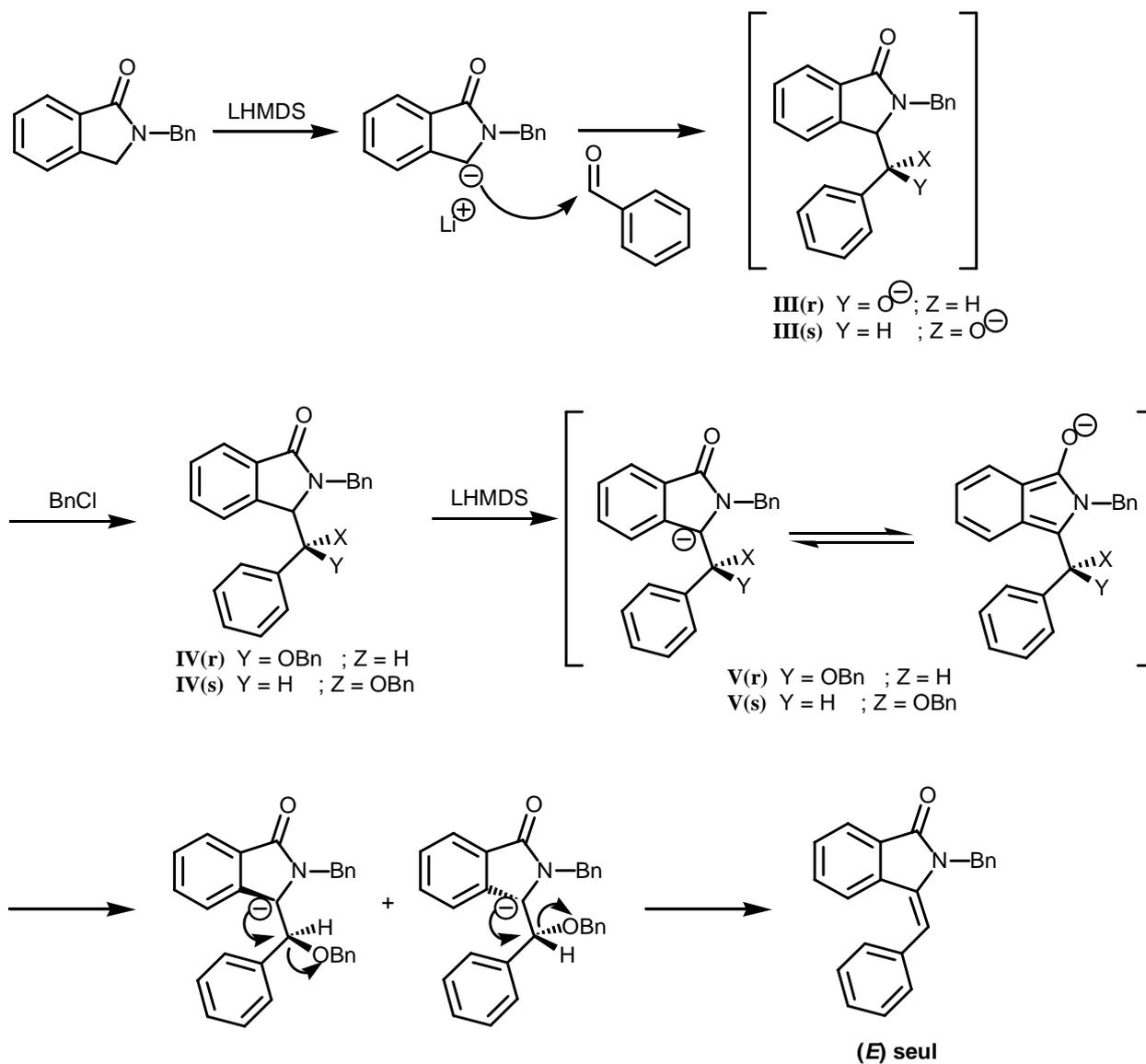


Schéma 2-12

C'est la conversion des adduits en éthers suivie d'une élimination de type E1bc qui permet la formation de la double liaison exocyclique. Il a également été montré au cours de cette étude que, quelle que soit la nature, *érythro* ou *thréo* de l'adduit **IV(r)** ou **IV(s)**, l'élimination conduisait invariablement au composé de configuration (*E*). Ce phénomène peut s'expliquer par la participation importante de la forme semiquinonique dans l'intermédiaire anionique **V**.

Une autre méthode développée au laboratoire découle du procédé mis au point pour synthétiser les phtalimidines et exposé dans la première partie de ce mémoire (page 29). Cette voie d'accès s'appuie sur l'attaque intramoléculaire d'une espèce α -aminocarbanionique stabilisée par un groupement phosphorylé sur une entité électrophile suivie d'une déphosphorylation. Il est possible de venir condenser l'isoindolinone phosphorylée sur un

benzaldéhyde. La déphosphorylation du composé **VI** en milieu acide s'accompagnera d'une réaction d'élimination fournissant la double liaison énamidique (schéma 2-13).⁵⁷

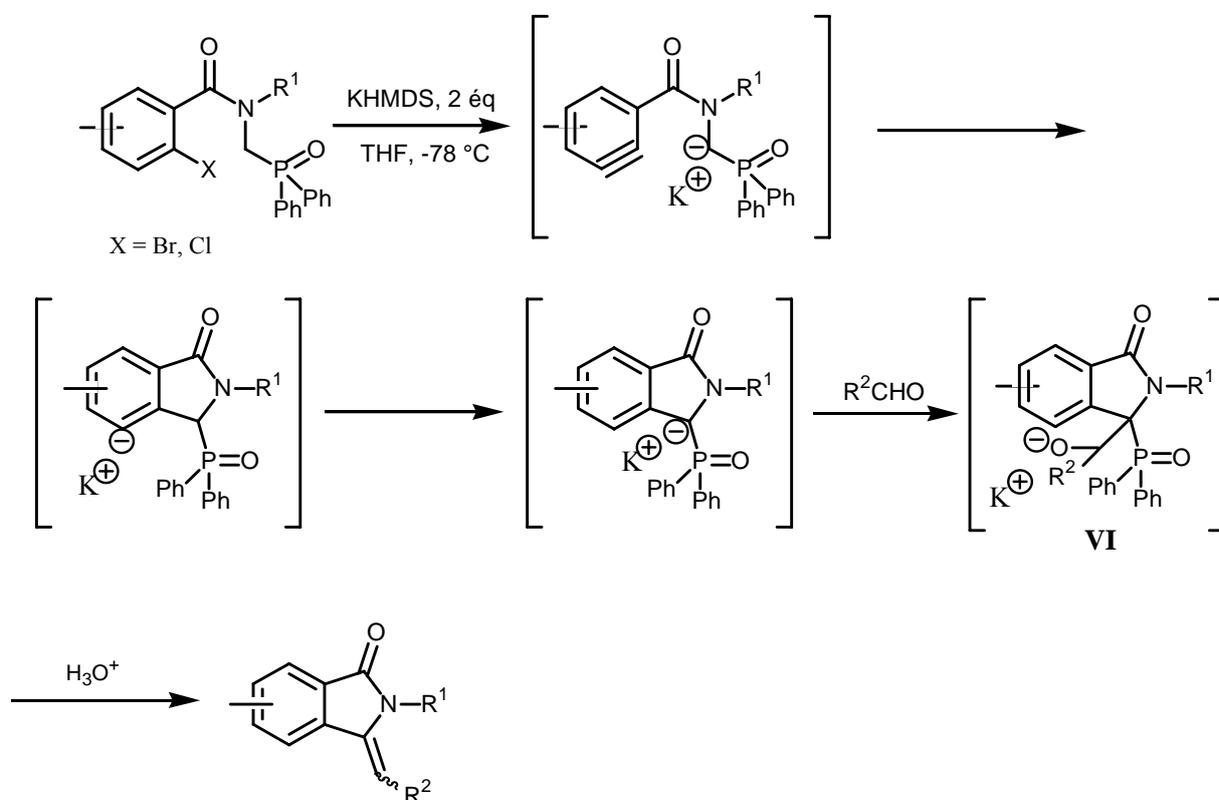


Schéma 2-13

Le bilan de cet examen bibliographique conduit à plusieurs constatations :

- en général les synthèses développées au départ du squelette phtalimide ne sont pas régiosélectives
- les quelques synthèses régiosélectives décrites impliquent une stratégie prenant en compte la construction simultanée du cycle lactamique et de la double liaison exocyclique
- la plus part des méthodes fournissent un composé *N*-substitué, impliquant donc une étape supplémentaire de déprotection éventuellement génératrice de troubles pour le reste de la molécule
- dans pratiquement tous les cas, la stéréochimie de la double liaison exocyclique n'est pas contrôlée. Un seul exemple décrit la formation d'une double liaison de configuration (*E*) mais il implique une étape de déprotection de l'azote lactamique.

⁵⁷ Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; *Tetrahedron* **1997**, 53(30), 10313-10330

Il n'existe à ce jour, aucune méthode efficace pour accéder aux arylméthylèneisindolinones de configuration (Z).

II) Synthèse stéréosélective de (Z)-arylméthylèneisindolinones

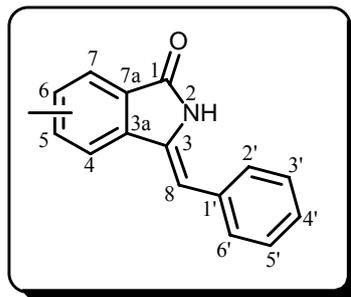


Figure 2-2

1) Notre projet

Le défi que nous nous sommes proposés de relever va être de développer une nouvelle voie d'accès vers les arylméthylèneisindolinones **libres de tout substituant sur l'azote lactamique** tout en contrôlant la configuration de la double liaison exocyclique (figure 2-2). Des conclusions de l'examen bibliographique précédent, il ressort que nous devons d'abord nous atteler à construire le motif lactamique de la phtalimidine de manière à maîtriser la nature et la position des différents substituants connectés sur la partie aromatique. Dans un souci d'efficacité, si la partie lactamique doit à ce stade du chemin synthétique être protégée, il importe que le groupement connecté à l'atome d'azote (noté X-Y) ne soit pas un simple agent protecteur, mais un véritable partenaire de la réaction qui participe à la formation et au contrôle de la double liaison exocyclique et qu'il puisse être « largué » lors d'une des étapes du processus d'assemblage. Ces différentes contraintes apparaissent symboliquement sur le schéma 2-14. Le « cahier des charges » défini pour ce groupement fonctionnel comporte plusieurs volets :

- être facilement connectable sur le noyau phtalimidine
- autoriser la réaction de métallation du chaînon méthylenique benzylique et la connexion d'un appendice de type hydroxyalkyle
- être sensible à une attaque intramoléculaire de l'oxanion intermédiaire

- libérer une entité anionique Y^- suffisamment basique pour provoquer la déprotonation et l'élimination E1bc concomitante (en cela nous nous inspirerons des résultats rapportés schéma 2-12)
- donner facilement accès au produit d'élimination de type arylidèneisoindolinone lors de son élimination
- permettre le contrôle de la configuration de la double liaison exocyclique

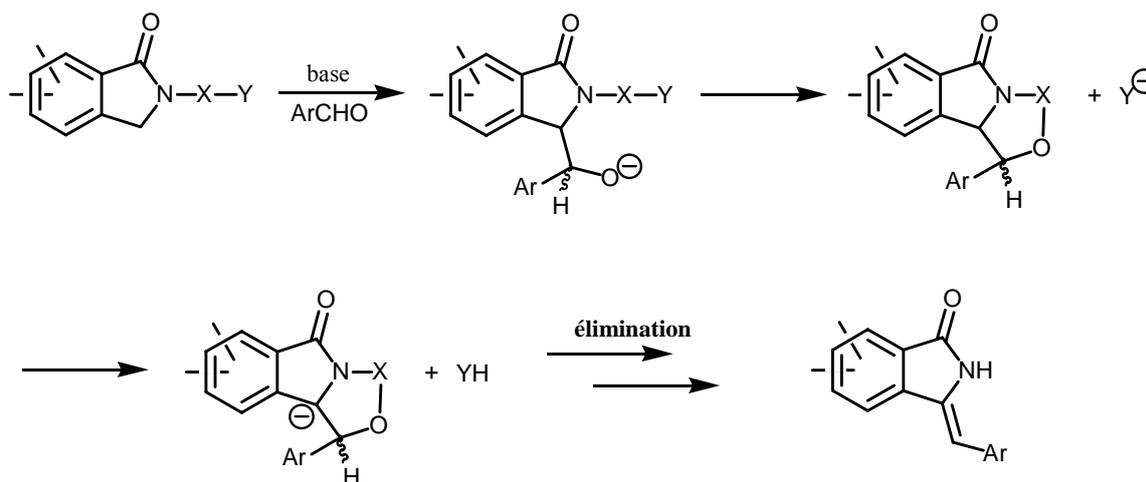


Schéma 2-14

C'est le **groupement carbamate** qui nous a semblé répondre le mieux au plus grand nombre de points du cahier des charges. En effet cette protection autorise et même facilite une attaque basique de la position benzylique de l'entité lactamique et la condensation avec un aldéhyde.⁵⁸

2) Synthèse des isoindolinones N-protégées par un groupement carbamate

- ★ Afin de valider le concept et de permettre la mise au point de la méthode, un modèle simplifié, c'est à dire la phtalimidine N-protégée, a d'abord été utilisé. Sa synthèse a été réalisée de la manière la plus simple, par réduction du phtalimide commercial suivie de la connexion de la fonction carbamate par condensation avec un chloroformiate ou un dicarbonate (schéma 2-15).

⁵⁸ (a) Rico, R.; Bermejo, F.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(32), 5809-5812. (b) Agami, C.; Couty, F.; *Tetrahedron* **2002**, 58(14), 2701-2724. (c) Li, W.-R.; Lin, S.T.; Hsu, N.-M.; Chern, M.-S.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67(14), 4702-4706

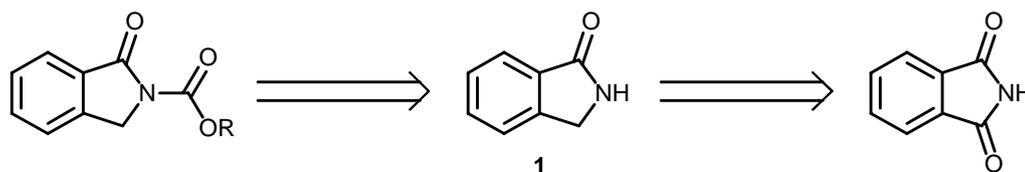


Schéma 2-15

★ Les modèles substitués sur la partie aromatique seront quant à eux synthétisés suivant la méthode développée et exposée dans le premier chapitre de ce mémoire et rappelée sur le schéma 2-16. Nous avons montré que l'enchaînement de la réaction de Mitsunobu et de la cyclisation de type Parham permettait l'accès à une grande diversité d'isoindolinones **VI** protégées par un groupement alkoxy-carbonylé. Ces modèles polyfonctionnels sont isolables par un traitement du milieu réactionnel avec une solution éthanolique d'acide chlorhydrique à basse température (-60 °C), pour prévenir un clivage de la protection. Par un simple contrôle de la température il sera possible de prévenir toute attaque de la fonction carbamate de **VI** par l'alkoxylibéré lors de la cyclisation.

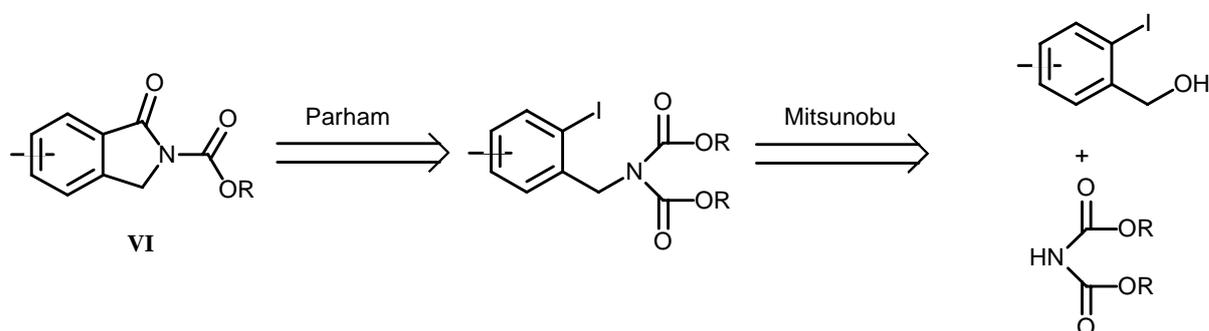


Schéma 2-16

3) Mise au point de la synthèse de 3-arylméthylène-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones

Sur les isoindolinones *N*-protégées par un carbamate, il conviendra ensuite:

- de vérifier la condensation en milieu basique d'un aldéhyde suivie de l'attaque intramoléculaire de l'oxanion formé,
- de déterminer les conditions permettant l'élimination E1bc concomitante,
- de contrôler la stéréosélectivité de la réaction.

Afin de mettre au point la réaction de création de l'arylméthylèneisoindolinone, nous avons travaillé sur le système le plus simple, composé d'une part d'une phthalimidine dépouillée de tout groupement fonctionnel sur la partie aromatique et d'autre part du benzaldéhyde qui fournira le squelette de la future unité arylméthylénique. Nous avons donc mis au point le concept en utilisant la 3-méthoxycarbonyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one **6** ainsi que ses homologues porteurs d'un groupement carbamate de type Boc **7** ou Cbz **59** (schéma 2-17). Plusieurs combinaisons de base (NaH, KHMDS, LHMDS, EtONa) et de solvant (DMF, THF, éthanol) ont été expérimentées en variant la nature du carbamate, ceci afin de déterminer dans quelles conditions le meilleur rapport *Z/E*, avec (*Z*) ou (*E*) majoritaire, pouvait être obtenu.

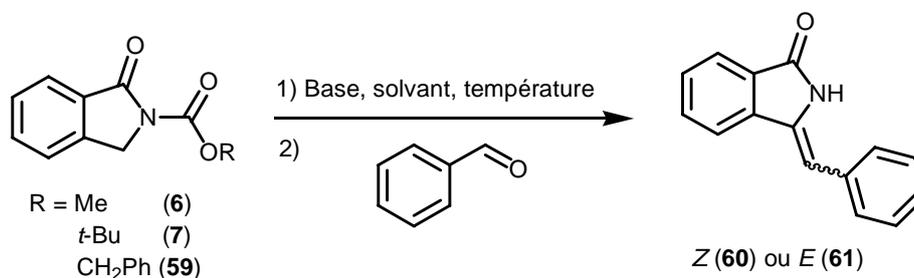


Schéma 2-17

Les proportions de composés (*Z*) ou (*E*) ont été déterminées par analyse du brut en RMN du proton, le déplacement chimique du proton vinylique étant différent et bien identifiable pour les deux espèces. Un spectre RMN proton d'un brut réactionnel est représenté figure 2-3 ; le pic à 6.56 ppm correspond à la forme (*Z*) (62%) tandis que le pic à 6.72 ppm correspond à l'isomère de configuration (*E*) (38%).

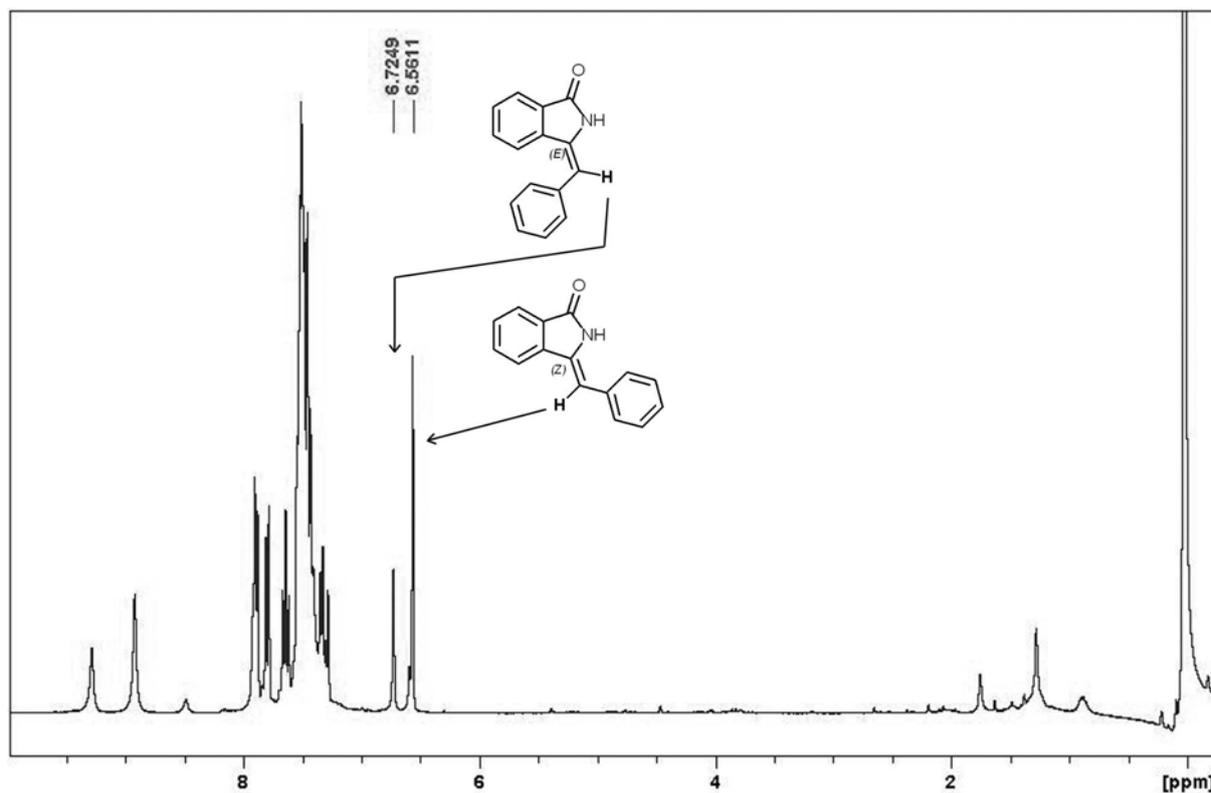


Figure 2-3

Quelques résultats rassemblés dans le tableau 2-1 ont permis d'orienter nos essais :

expérience	Groupe- ment protecteur	solvant	Base	reflux	Rendement	Z/E	Rendement en (Z)
1	méthoxy-carbonyle	THF	EtONa	Non	0%	X	0%
2	méthoxy-carbonyle	Ethanol	EtONa	15 h	25%	90/10	22%
3	méthoxy-carbonyle	THF	LHMDS	Non	43%	40/60	17%
4	méthoxy-carbonyle	THF	KHMDS	Non	48%	40/60	19%
5	méthoxy-carbonyle	THF	KHMDS	15 h	34%	70/30	24%
6	méthoxy-carbonyle	DMF	KHMDS	15 h	54%	89/11	48%
7	méthoxy-carbonyle	Ethanol	KHMDS	15 h	25%	89/11	22%
8	Cbz	Ethanol	KHMDS	15 h	20%	89/11	18%
9	Boc	Ethanol	KHMDS	15 h	25%	89/11	22%
10	méthoxy-carbonyle	THF	NaH	Non	26%	77/23	20%
11	méthoxy-carbonyle	DMF	NaH	15 h	84%	89/11	75%

Tableau 2-1

De cette étude succincte, il ressort que la formation de l'isomère de configuration (*Z*) est favorisée dans la majorité des cas de figure étudiés. En effet la plupart des expériences fournissent un mélange où l'isomère (*Z*) se révèle largement majoritaire avec un rapport *Z/E* de l'ordre de 90/10. La forme (*E*) n'est obtenue majoritairement que dans un rapport *Z/E* de 40/60 et dans deux expériences seulement (expériences 3 et 4) sans qu'il soit possible d'avancer une explication. Nous avons donc décidé essentiellement d'optimiser le rendement de la réaction en favorisant la forme (*Z*). Les meilleures conditions préconisent :

- l'emploi de l'hydrure de sodium comme base ; la réaction de déprotonation de l'isoindolinone est de ce fait irréversible, ce qui a probablement une grande importance
- le DMF comme solvant. Si sa polarité importante est un facteur qu'il ne faut pas écarter, la température d'ébullition est très certainement l'élément le plus déterminant
- un chauffage à reflux succédant à l'addition de l'aldéhyde afin d'augmenter le rendement en conservant un rapport *Z/E* favorable.

Les expériences réalisées avec des carbamates différents n'ont pas montré de réel impact lié à la nature de la chaîne du groupement alkoxy. Afin de réaliser une perte de masse minimale, nous avons donc privilégié l'emploi du méthylcarbamate.

4) Proposition de mécanismes

Deux mécanismes peuvent rendre compte des résultats obtenus. Ils reposent tous deux sur la formation préalable d'une entité oxazolidinonique **VIII** représentée sur le schéma 2-18.

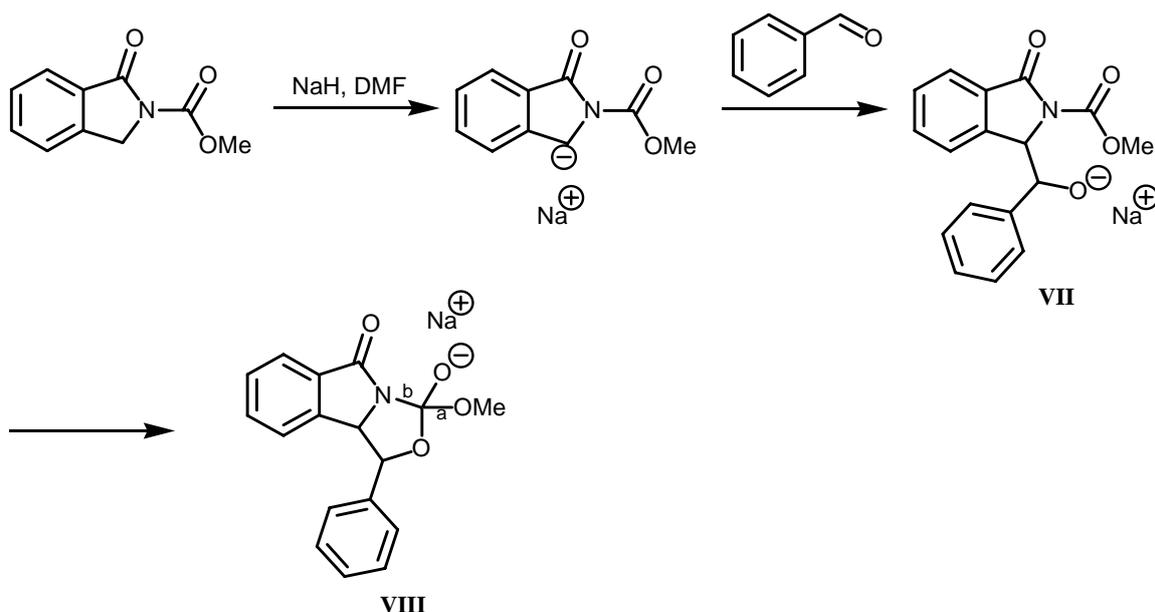


Schéma 2-18

Il est intéressant d'observer que la configuration des adduits primaires **VII** peut être à priori *syn* ou *anti*. Or il a été montré sur des systèmes similaires (schéma 2-19) que seul le dérivé *syn* permet une cyclisation⁵⁹ :

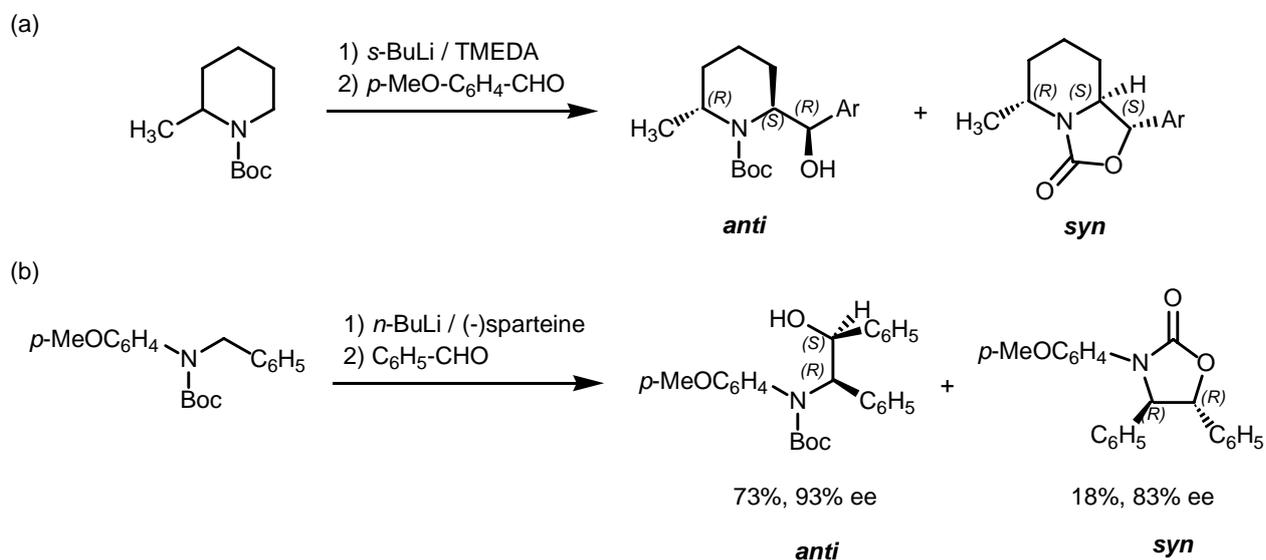


Schéma 2-19

Appliqué à notre système, seuls les composés **VII** de configuration (*R-R*) ou (*S-S*) devraient permettre la création de l'entité oxazolidinonique **VIII** (schéma 2-20).

⁵⁹ (a) Beak, P.; Lee, W.K.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58(5), 1109-1117. (b) Park, Y.S.; Boys, M.L.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(15), 3757-3758

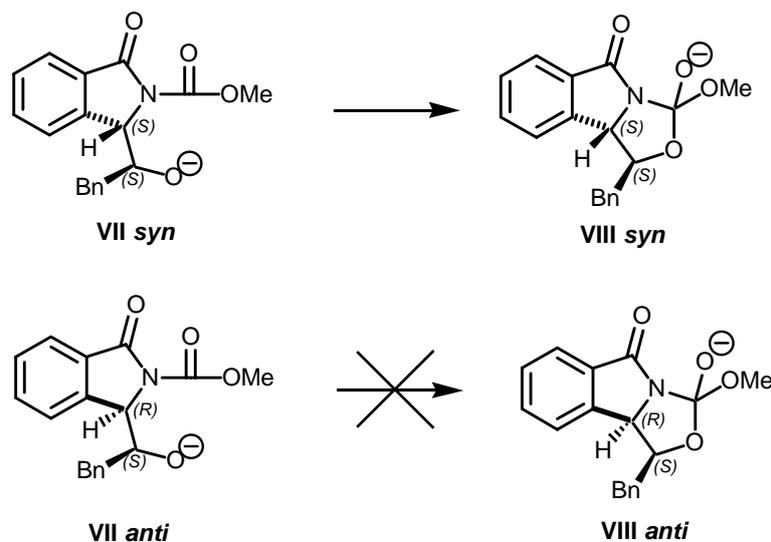


Schéma 2-20

Le fait que la réaction soit totale repose sur un phénomène d'épimérisation du diastéréoisomère *anti* décrit sur le schéma 2-21 et qui justifie de la totale "consommation" du produit primaire **VII**. On a donc affaire à une résolution cinétique dynamique.

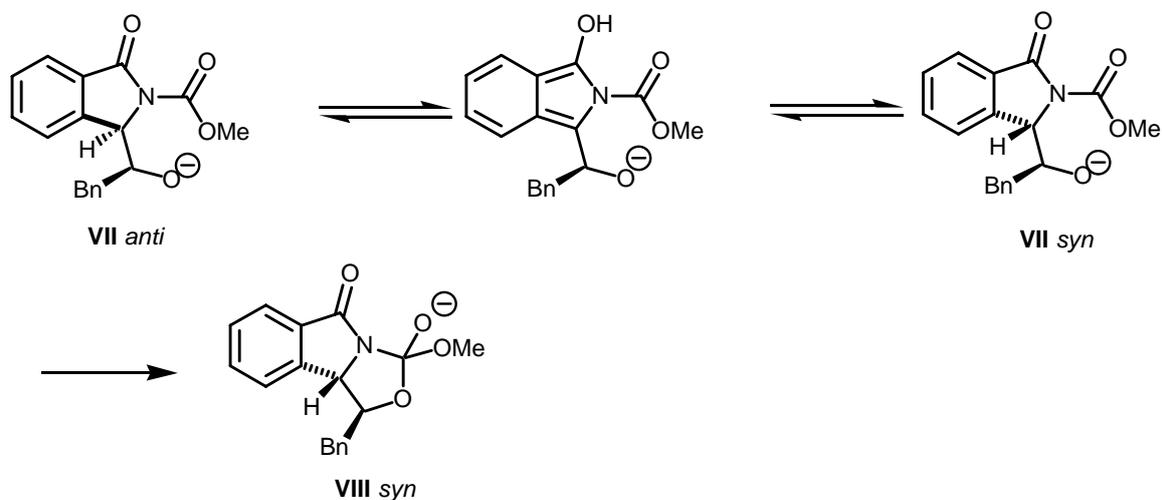


Schéma 2-21

A partir du composé **VIII**, deux mécanismes sont envisageables pour expliquer la formation de l'arylméthylèneisoindolinone.

Dans une première hypothèse, représentée sur le schéma 2-22, on peut envisager la rupture de la liaison *a* (liaison C-O) formant ainsi une oxazolidinone **IX** et un alcoolate **X**. L'alcoolate formé peut ensuite venir déprotoner la position benzylique de l'isoindolinone

(carbone 3) permettant ainsi la réaction d'élimination de type E1bc s'accompagnant d'un dégagement de CO₂ et libérant alors la fonction lactamique de l'isoindolinone.

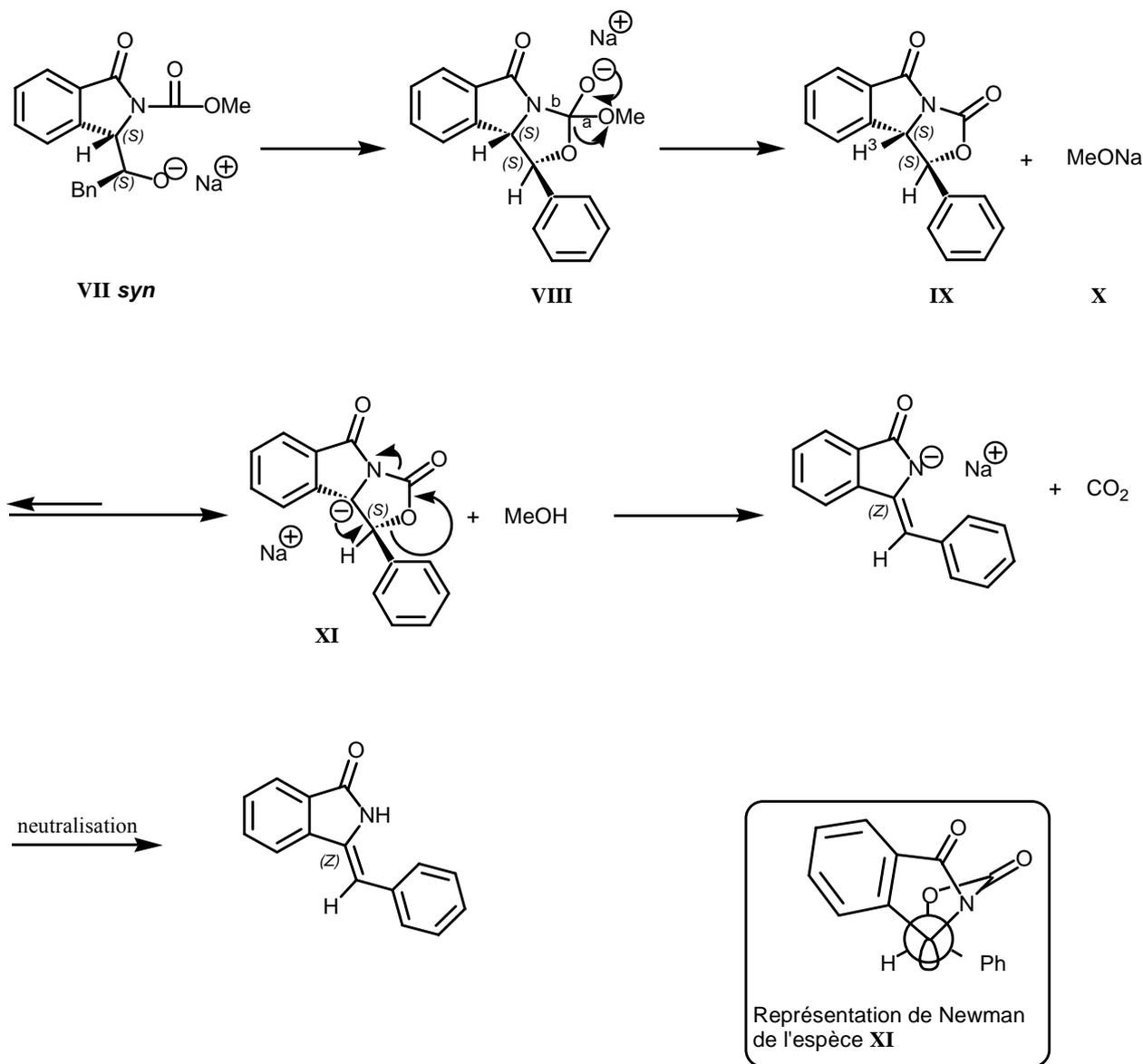


Schéma 2-22

Le composé **VII** (schéma 2-22) est de configuration *syn* (*S-S*). Il apparaît alors que la charge négative créée lors de la déprotonation en position 3 (composé **XI**) doit forcément être en position *anti* par rapport à l'oxygène afin de réaliser la réaction d'élimination.⁶⁰ La représentation de Newman du carbanion (schéma 2-22) nous montre clairement que la

⁶⁰ Deslongchamps, P.; "Stereochemical effects in Organic Chemistry"; Pergamon Press: Oxford; *Organic Series Volume 1*, 2nd édition, 1984, p 254

réaction d'élimination conduira à une double liaison de configuration (*Z*). Il en est de même si l'on considère le composé de configuration (*R-R*).

Dans une seconde hypothèse représentée sur le schéma 2-23 il faut envisager la rupture de la liaison b (liaison N-C) qui conduit au composé **XII**, ce qui revient à transposer le groupement méthoxycarbonyle de l'azote de la fonction lactamique sur l'oxygène de la fonction alcoolate du composé **VII**. Mais dans cette hypothèse et pour justifier de la réaction d'élimination, il faut considérer qu'il y a un équilibre acido-basique entre l'azote et le carbone benzylique 3 (composés **XII** et **XIII**). Cet équilibre n'est que faiblement déplacé vers la forme **XIII** étant donné que la basicité de l'azote est supérieure à celle du carbone. Cependant l'étape suivante du processus réactionnel, la réaction d'élimination, est irréversible puisque l'on a dégagement de CO₂. C'est la raison pour laquelle ce mécanisme doit être pris en compte, au même titre que le précédent.

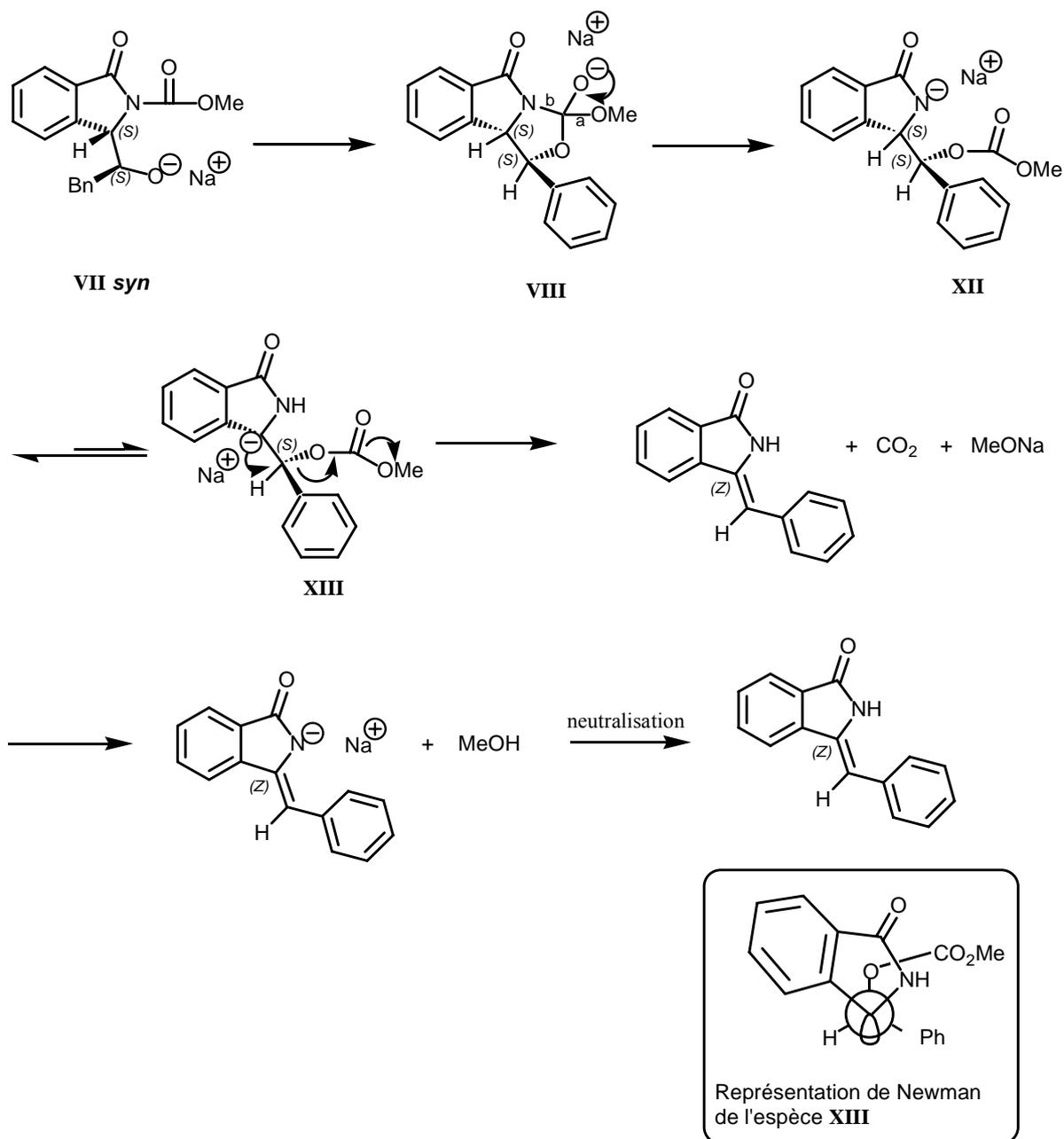


Schéma 2-23

Cette seconde hypothèse revient donc à considérer un transfert du groupement oxycarbonyle de l'azote lactamique sur l'oxygène provenant de la fonction aldéhyde. C'est le mécanisme qu'on a retenu Li et All.^{16a} pour expliquer la formation de la double liaison exocyclique sur leur modèle (schéma 2-24).

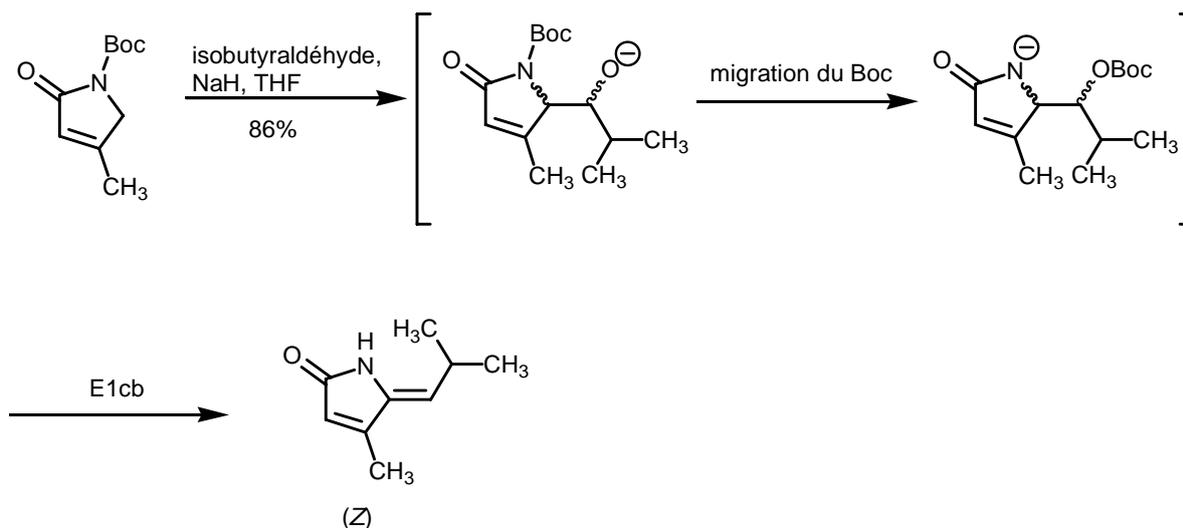


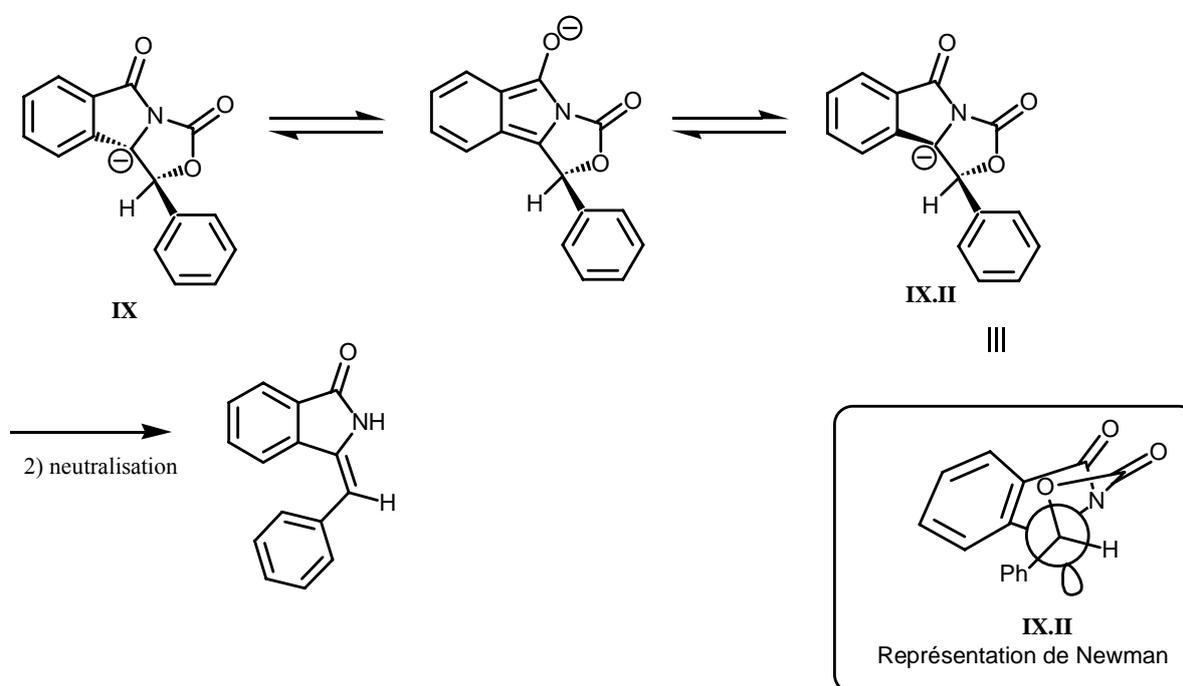
Schéma 2-24

Comme pour le premier mécanisme, il convient de considérer le mécanisme du point de vue de la stéréochimie. Le composé **XII**, ici de configuration (*S-S*) réalise une réaction de prototropie fournissant le carbanion **XIII**, la représentation de Newman (schéma 2-24) montre que le groupement partant, le carbonate, doit alors se trouver en *anti* de la charge négative ce qui conduira à un ènelactame de configuration (*Z*). De même que pour le premier mécanisme, la forme (*R-R*) conduira également à une double liaison de configuration (*Z*).

Justification de la formation de composé de stéréochimie (*E*) :

L'existence dans le brut réactionnel de phenylméthylèneisoindolinone de configuration (*E*) peut s'expliquer par une inversion de configuration du carbanion aidée par la conjugaison avec le cycle aromatique et le groupement carbonyle (schéma 2-25a et b).

Selon le premier mécanisme proposé, on considère le carbanion **IX** ; celui-ci peut donc subir une épimérisation (schéma 2-25a), la représentation de Newman du carbanion **IX.II** démontre bien que la réaction d'élimination fournira une arylméthylène de configuration (*E*) (schéma 2-25a).

premier mécanisme:**Schéma 2-25a**

Dans notre seconde hypothèse, le carbanion **XII** peut s'épimériser en carbanion **XII.II** selon le mécanisme décrit dans le schéma 2-25b. Grâce à la représentation de Newman (schéma 2-25b), on observe bien que la réaction d'élimination fournira le composé d'élimination de configuration (*E*).

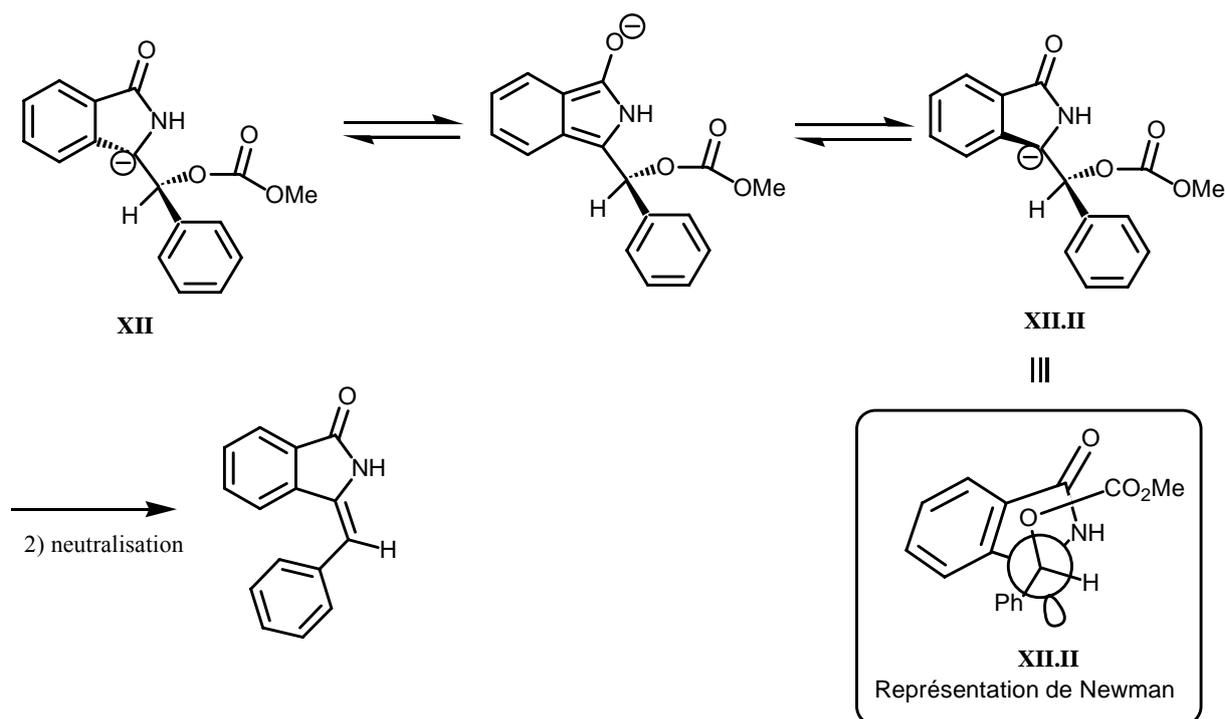
Second mécanisme:

Schéma 2-25b

En conclusion, deux mécanismes semblent donc envisageables pour expliquer la formation de l'arylméthylèneisoindolinone, partant tous les deux de la forme oxazolidinonique **VIII**. Celle-ci devant forcément être de configuration *syn*, les deux mécanismes rendent alors compte de la formation préférentielle de la double liaison exocyclique de configuration (*Z*).

5) Application et développements**a) Variation de l'aldéhyde**

Dans le but de cerner les limites et les développements potentiels de notre nouvelle approche synthétique, nous l'avons étendue à l'incorporation d'autres aldéhydes sur notre isoindolinone « dépouillée » **6** afin d'avoir accès à une plus large gamme d'énamides de configuration (*Z*). Les différentes synthèses ont été effectuées en mettant en œuvre les conditions optimales définies précédemment avec l'hydrure de sodium comme base, le DMF comme solvant et la mise à reflux du mélange réactionnel. Les modèles utilisés et l'ensemble des résultats obtenus apparaissent sur le tableau 2-2.

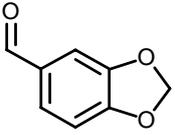
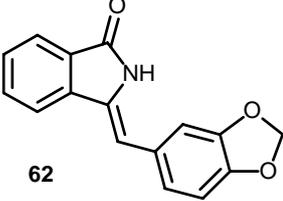
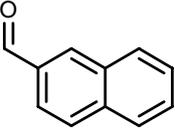
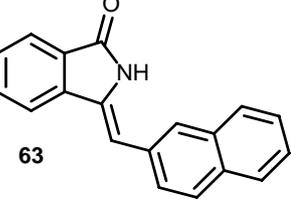
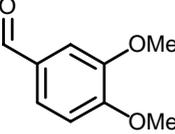
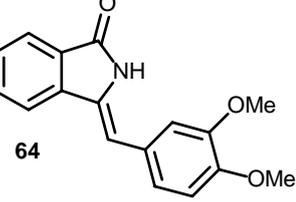
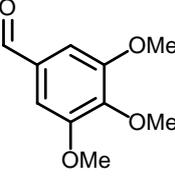
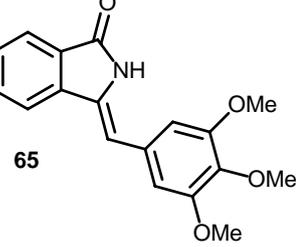
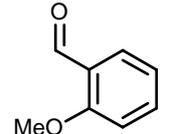
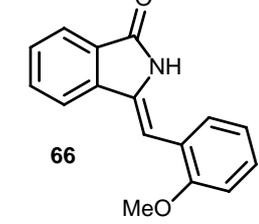
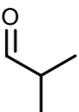
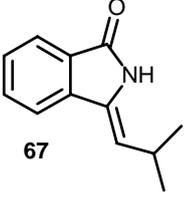
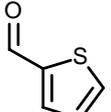
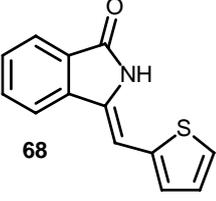
Aldéhyde	Phtalimidine	Produit	Rapport Z/E	Rendement en Z
	6		89/11	70%
	6		87/13	70%
	6		90/10	73%
	6		86/14	73%
	6		90/10	69%
	6		89/11	75%
	6		90/10	69%

Tableau 2-2

De ces sept expériences, on peut déduire que notre méthode est généralisable puisqu'une grande variété d'aldéhydes peut être connectée sur l'isoindolinone. Les rendements sont tous du même ordre (de 69 à 75%) et surtout les rapports *Z/E* sont sensiblement égaux (de 87 à 90% de forme (*Z*)). Il ne semble donc pas y avoir d'influence induite par la nature de l'aldéhyde sur la stéréosélectivité de la réaction.

Notons également que l'emploi d'un aldéhyde aliphatique (produit **67**) ne génère pas d'isoquinolinone comme sous-produit contrairement aux méthodes de synthèse par cyclisation d'*ortho*-alkynylbenzonitriles exposées dans l'examen bibliographique (page 89).

b) Influence des substituants présents sur la partie aromatique de l'isoindolinone

Un substituant connecté sur la partie aromatique de l'isoindolinone peut générer un encombrement stérique susceptible d'influer sur la stéréosélectivité de la réaction comme l'indique l'exemple cité dans l'analyse bibliographique page 87.

Nous avons donc décidé de synthétiser deux composés polysubstitués sur la partie aromatique de l'isoindolinone (figure 2-4). Les deux composés intègrent des substituants soit orientés vers la partie haute de l'isoindolinone (**69**) soit vers la partie basse (**70**). Il est à noter que nous avons choisi des modèles substitués non symétriquement, les modèles symétriques étant facilement accessibles à partir des phthalimides.

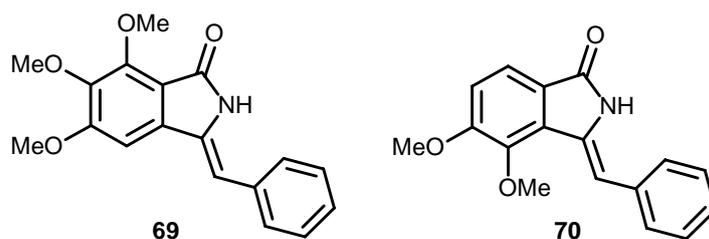


Figure 2-4

Les isoindolinones ont été synthétisées suivant le protocole mis au point et exposé dans la première partie de ce mémoire. Les précurseurs intégrant l'atome d'iode et les deux fonctions carbamates nécessaires à la réaction de cyclisation de type Parham ont du être synthétisés préalablement suivant un mode opératoire unique décrit sur le schéma 2-26.

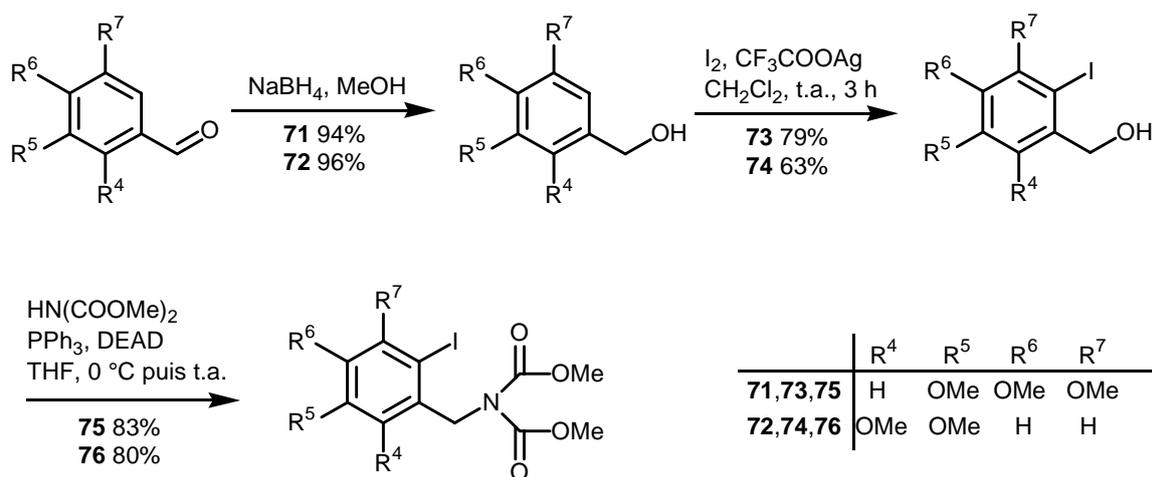


Schéma 2-26

La réaction de cyclisation fournissant l'isoindolinone est effectuée en réalisant l'interconversion iode / lithium à base température (-100 °C) suivie d'une remontée lente jusque -60 °C pour assurer l'annélation du composé (schémas 2-27 et 2-28). Le milieu réactionnel est alors neutralisé avec une solution éthanolique d'acide chlorhydrique pour prévenir tout clivage de la protection carbamate nécessaire à la suite du processus réactionnel.

Il est intéressant de signaler que la cyclisation de la 2-iodo-3,4,5-triméthoxy-*N,N*-diméthoxycarbonylbenzylamine **75** fournit un mélange de deux composés : un produit majoritaire de type hémiacétal **78** accompagné du produit attendu, la 2-méthoxycarbonyl-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one **77** (schéma 2-27). La présence de l'hémiacétal conforte donc le mécanisme de la cyclisation de Parham, l'aryllithien attaquant bien le carbonyle de la fonction carbamate pour fournir un intermédiaire hémiacétalique, isolé ici. Le composé **78** est transformé quantitativement en isoindolinone **77** par un traitement acide (chauffage à reflux dans le toluène avec de l'APTS) offrant donc un rendement global de 64% pour la synthèse de cette *N*-méthoxycarbonylisoindolinone.

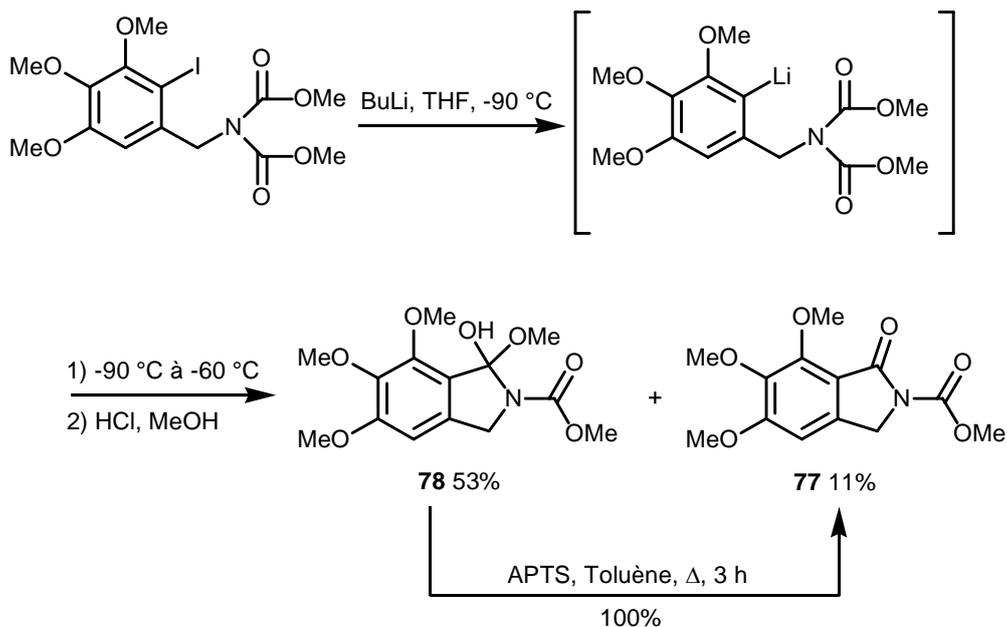


Schéma 2-27

La stabilité du composé **78** pourrait être expliquée par la présence d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène de la fonction hémiacétalique et un doublet libre de l'oxygène du groupement méthoxy connecté en position 7 (figure 2-5).

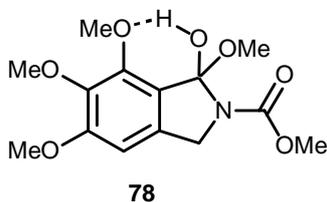


Figure 2-5

Le composé **76** est quant à lui cyclisé directement en isoindolinone sans trace d'intermédiaire hémiacétalique (schéma 2-28) ce qui pourrait conforter l'hypothèse formulée précédemment.

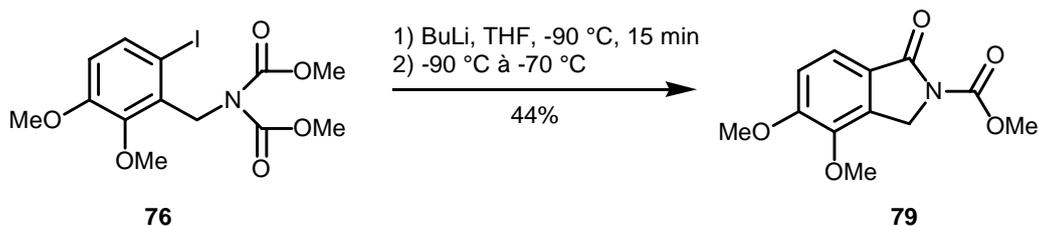


Schéma 2-28

Nous avons ensuite mis en jeu nos deux isoindolinones substituées sur la partie aromatique afin de réaliser l'assemblage des arylméthylèneisoindolinones correspondantes en les faisant réagir avec le benzaldéhyde (schéma 2-29).

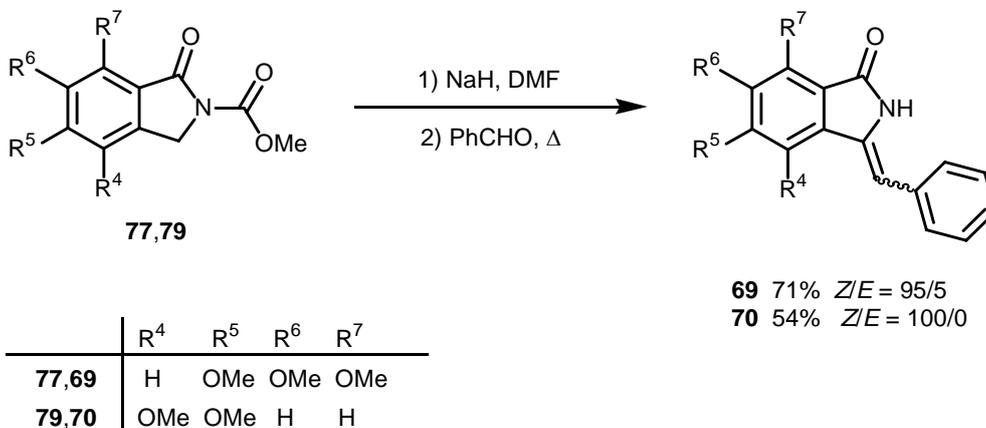
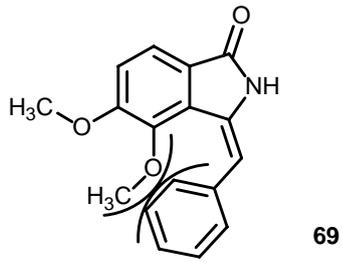
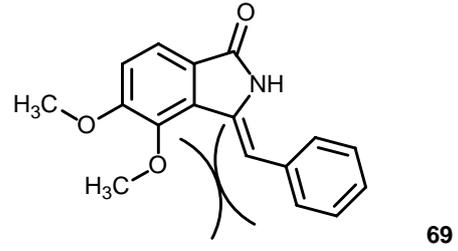


Schéma 2-29

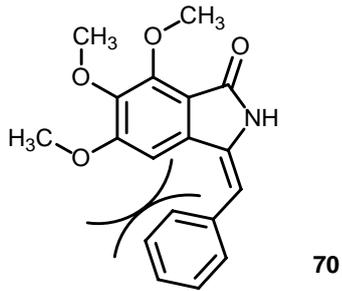
Le résultat le plus saillant de cette étude, outre le fait que la méthode est validée pour les isoindolinones substituées sur leur partie aromatique, est le déplacement du rapport *Z/E* en faveur de la forme (*Z*). Ceci est très certainement dû à un encombrement stérique plus ou moins important généré par les groupements méthoxy déstabilisant la forme (*E*) (figure 2-5). Ainsi le composé **70** possédant un groupement méthoxy en position 4 de la partie isoindolinonique empêche la formation de la forme (*E*). La forme (*Z*) s'en trouve alors favorisée bien qu'elle soit également sujette à un encombrement stérique expliquant certainement le rendement plus faible (54%). De même, la forme (*Z*) du produit **69** n'est pas sujette à des interactions stériques contrairement à sa forme (*E*) (figure 2-6).



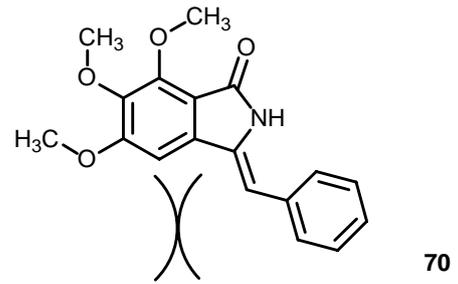
Forme (E), interactions stériques importantes



Forme (Z), interactions stériques moindres



Forme (E), interactions stériques faibles



Forme (Z), pas d'interactions stériques

Figure 2-6

Il ressort de cet examen qu'un composé ayant des substituants en position 4 et/ou 5 de la partie isoindolinonique (figure 2-7) aura probablement tendance à favoriser la forme (Z).

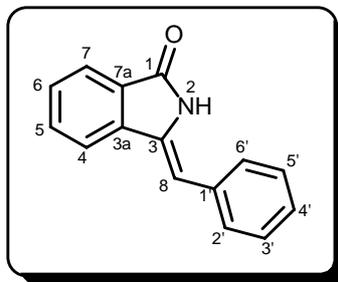


Figure 2-7

III) Conclusion et développement

Au cours de ce second chapitre, dont l'objectif était d'accéder rapidement à des alkyl et arylméthylèneisoindolinones non substituées sur l'azote lactamique en contrôlant la stéréochimie du composé, nous avons développé une méthode générale très efficace de synthèse de produits en configuration (Z)* dont les avantages sont :

- une bonne stéréosélectivité dans les systèmes faiblement substitués et une sélectivité totale dans les systèmes substitués en position isoindolinonique 4.
- une facilité de mise en œuvre qui permet l'obtention en « *one pot* » d'un énamide non substitué sur sa position lactamique
- une méthode générale permettant d'accéder à des composés poly et diversement substitués aussi bien sur la partie aromatique nord du composé (partie isoindolinonique) que sur la partie sud, sans restriction de position

Cette méthode étant généralisable, il devient donc maintenant possible de hausser le défi synthétique et de s'engager dans la synthèse de composés à charpente plus élaborée. C'est la raison pour laquelle nous avons envisagé son application à la synthèse totale de deux alcaloïdes de la famille des secophthalideisoquinoléines, la fumaramidine et le narcéine imide (schéma 2-30). Ils intègrent le squelette de type arylméthylèneisoindolinone et sont polysubstitués aussi bien sur la partie aromatique nord que sur la partie sud. La synthèse de ces composés fera l'objet de la troisième partie de ce mémoire.

* Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Synthesis* (Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; *Synthesis* **2006**, (8), 1333-1338)

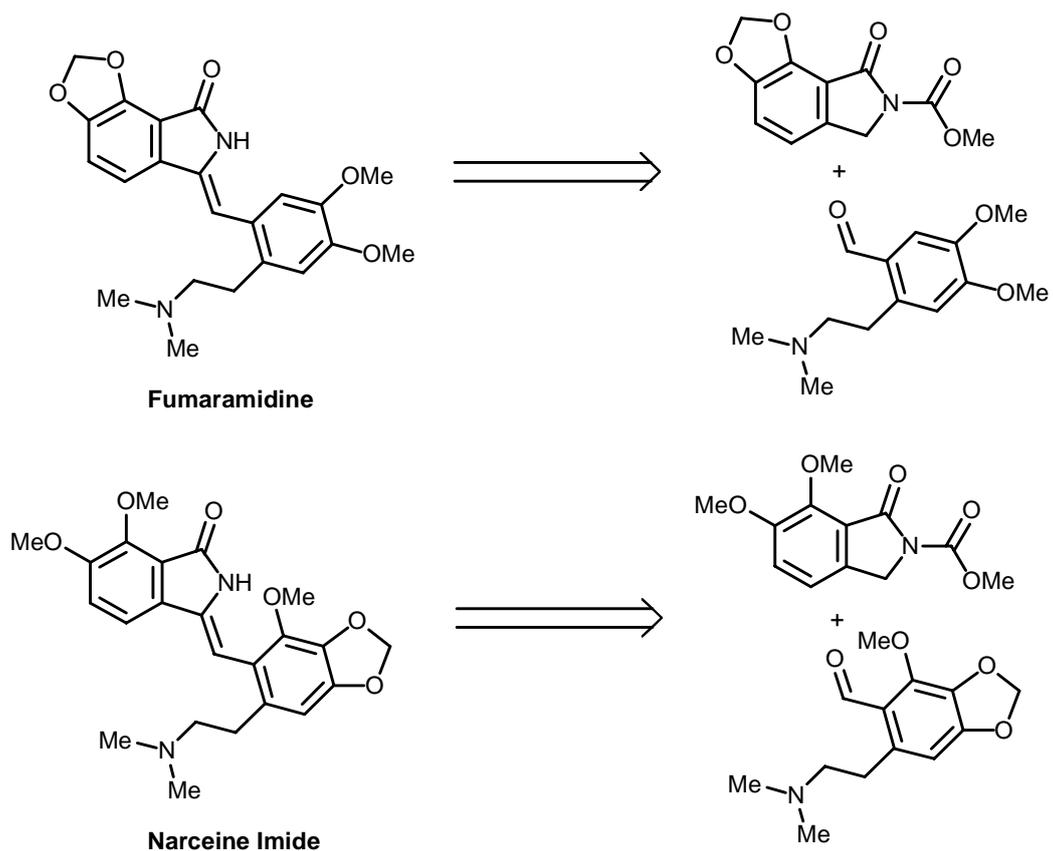


Schéma 2-30

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

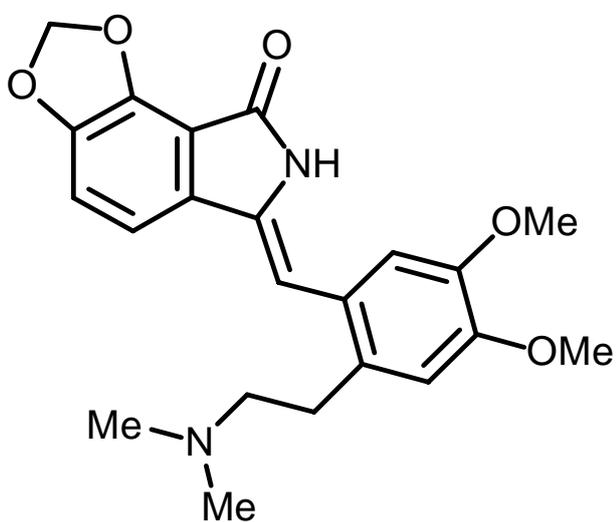
RELATIVES AU CHAPITRE 2

1. Total syntheses of taliscanine, velutinam, and enterocarpam II
Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Hoarau, C.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(9), 3128-3132
2. First total synthesis of fumaridine
Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; *Tetrahedron* **2003**, 59(34), 6615-6620
3. (a) Some novel rearrangements of 2-benzyl-3-(α -bromobenzylidene)phthalimidine
Marsili, A.; Scartoni, V; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9(21), 2511–2516
(b) Rein, M.; Hanack, M.; *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1601–1608
(c) 2-Phenylphthalimidine derivatives. A probable formation mechanism of adducts from 3-benzylidenephthalide and aniline
Scartoni, V.; Tognetti, T. ; *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1499–1503
(d) Preparation of 3-hydroxyisoindolin-1-ones and *o*-acylbenzamides. A study of ring-chain tautomerism
Nishio, T.; Yamamoto, H.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 883–892
(e) Structure-activity relationships in a series of bisquaternary bisphthalimidine derivatives modulating the muscarinic M₂-receptor allosterically
Cid, H. M. B.; Traenkle, C.; Baumann, K.; Pick, R.; Mies-Klomfass, E.; Kostenis, E.; Mohr, K.; Holzgrabe, U.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43(11), 2155–2164
(f) Convenient syntheses of dihydropyrrolo[2',1':3,4]pyrazino- and dihydropyrrolo[2',1':3,4][1,4]diazepino-[2,1-*a*]isoindolones
Katrutzky, A. R.; He, H.-Y.; Jiang, R.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(15), 2831–2833.
4. (a) Prostanoids and related compounds. VI. Synthesis of isoindolinone derivatives possessing inhibitory activity for thromboxane A₂ analog (U-46619)-induced Vasoconstriction
Yoshiaki, K.; Takemoto, M.; Kazuo, A.; *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41(11), 2003-2006
(b) Novel heterocyclic ring-expansion and/or dehydration-hydration reactions of propargylic and allenyl hydroxy γ -lactams in the presence of strong base or Lewis acid
Jeong, I. Y.; Woo Song, W.; Goto, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Nagao, Y.; *Tetrahedron* **1998**, 54(48), 14437-14454
(c) Preparation and some reactions of allylic indium reagents
Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S.; Jin, S. J.; Butsugan, Y.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56(7), 2538-2542
5. (a) SET photochemistry of phthalimide anion and its reactivity with hydrogen donors
Sánchez-Sánchez, C.; Pérez-Inestrosa, E.; Garcia-Segura, R.; Suau, R.; *Tetrahedron* **2002**, 58(36), 7267-7274

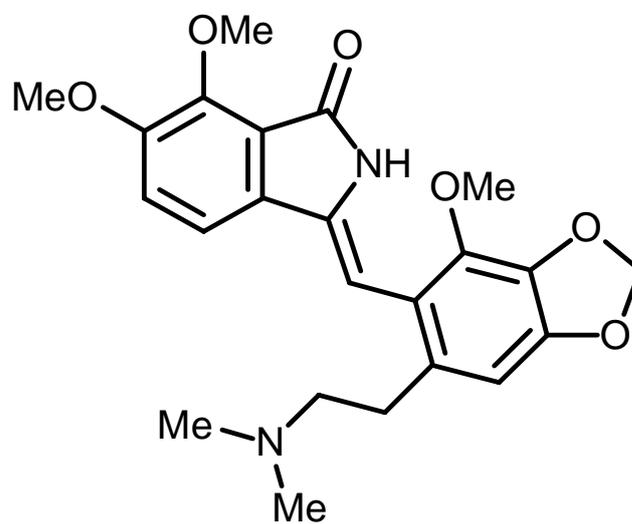
- (b) Photochemical reaction of phthalimides and dicyanophthalimides with benzylic donors
Freccero, M.; Fasani, E.; Albini, A.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58(7), 1740-1745
6. (a) Synthetic applications of photoinduced electron transfer decarboxylation reactions
Griesbeck, A. G.; Kramer, W.; Oelgemöller, M.; *Synlett* **1999**, (7), 1169-1178
(b) Photodecarboxylative benzylation of *N*-alkylphthalimides: a concise route to the aristolactam skeleton
Griesbeck, A. G.; Warzecha, K.-D.; Neudörfl, J.M.; Göner, H.; *Synlett* **2004**, (13), 2347-2350
7. Wittig-reaktionen an imiden
Flisch, W.; Peters, H.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10(15), 1161-1162
8. Newly synthesized isoindolinone derivatives inhibited the concentration of pig coronary induced by U-46619, a thromboxane A₂ analog
Kato, Y.; Ebiike, H.; Achiwa, K.; Ashizawa, N.; Kurihara, T.; Kobayashi, T.; *Chem Pharm Bull.* **1990**, 38(7), 2060-2062
9. Aromatic heteroannulation via *ortho* lithiation-cyclization of *N*-acyl-2-bromobenzamides
Hendi, M. S.; Natalie, K. J., Jr.; Hendi, S. B.; Campbell, J. A.; Greenwood, T. D.; Wolfe, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(3), 275-278
10. (a) Kranz, J.; *Chem. Ber.* **1967**, 100(7), 2261-2273
(b) A new alkaline rearrangement of the benzofuran skeleton. One step transformation of 2-(2-benzofuranyl)benzotrioles into (*Z*)-phenylmethyleisoindolinones
Guillaumel, J.; Boccara, N.; Demerseman, P.; Royer, R.; Bideau, J. P.; Cotrait, M.; Platzer, N.; *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27(3), 605-614
11. (a) Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases
Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schimid, B.; Knochel, P.; *Tetrahedron* **2003**, 59(9), 1571-1588
(b) Palladium-catalysed heteroannulation with terminal alkynes: a highly regio- and stereoselective synthesis of (*Z*)-3-aryl(alkyl)idene isoindolin-1-ones
Kundu, N. G. ; Khan, M. W.; *Tetrahedron* **2000**, 56(27), 4777-4792
(c) A direct anionic cyclization of 2-alkynylbenzotriole to 3-substituted-1(2*H*)-isoquinolones and 3-benzylideneisoindol-2-ones initiated by methoxide addition
Wu, M. J.; Chang, L. J.; Wei, L. M.; Lin, C. F.; *Tetrahedron* **1999**, 55(46), 13193-13200
(d) A highly regio and stereoselective synthesis of (*Z*)-3-aryl(alkyl)idene isoindolin-1-ones via palladium catalyzed annulation of terminal alkynes
Khan, M. W.; Kundu, N. G.; *SynLett* **1997**, (12), 1435-1437
12. Substituent effect on anionic cycloaromatization of 2-(2-substituted ethynyl)benzotrioles and related molecules

- Lu, W. D.; Lin, C. F.; Wang, C. J.; Wang, S. J.; Wu, M. J.; *Tetrahedron* **2002**, 58(36), 7315-7319
- 13.** Palladium-catalysed convenient synthesis of 3-methyleneisoindolin-1-ones
Cho, C. S.; Shim, H. S.; Choi, H.-J.; Kim, T.-J.; Shim, S. C.; -J.; Kim, T.-J.; Shim, S. C.; *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1821-1827
- 14.** Diastereoselective addition of metalated isoindolin-1-ones to aldehydes. Stereoselective preparation of (*E*)-3-arylideneisoindolin-1-ones
Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Hoarau, C.; Rys, V.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(12), 2207-2210
- 15.** An efficient one-pot synthesis of 3-(aryl and alkyl)methylene-1*H*-isoindolin-1-ones *via* aryne cyclization and Horner reaction of *o*-(and *m*-)halogeno-*N*-phosphorylmethylbenzamide derivatives
Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; *Tetrahedron* **1997**, 53(30), 10313-10330
- 16.** (a) Stereoselective preparation of (5*E*)- and (5*Z*)-5-benzylidene-3-methyl-3-pyrrolin-2-ones. Application to the synthesis of ampullicine and isoampullicine
Rico, R.; Bermejo, F.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(32), 5809-5812
(b) The reactivity of the *N*-Boc protecting group: an underrated feature
Agami, C.; Couty, F.; *Tetrahedron* **2002**, 58(14), 2701-2724
(c) Efficient Total Synthesis of Pulchellalactam, a CD45 Protein Tyrosine Phosphatase Inhibitor
Li, W.-R.; Lin, S.T.; Hsu, N.-M.; Chern, M.-S.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67(14), 4702-4706
- 17.** (a) α -Lithioamine synthetic equivalents: syntheses of diastereoisomers from Boc derivatives of cyclic amines
Beak, P.; Lee, W.K.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58(5), 1109-1117
(b) (-)-Sparteine-Mediated α -Lithiation of *N*-Boc-*N*-(*p*-methoxyphenyl)benzylamine: Enantioselective Syntheses of (*S*) and (*R*) Mono- and Disubstituted *N*-Boc-benzylamines
Park, Y.S.; Boys, M.L.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(15), 3757-3758
- 18.** Deslongchamps, P.; “*Stereoelectronic effects in Organic Chemistry*”; Pergamon Press: Oxford; *Organic Series Volume 1*, 2nd edition, 1984, p 254

CHAPITRE 3
SYNTHESE TOTALE DE LA FUMARAMIDINE
ET DU NARCÉINE IMIDE



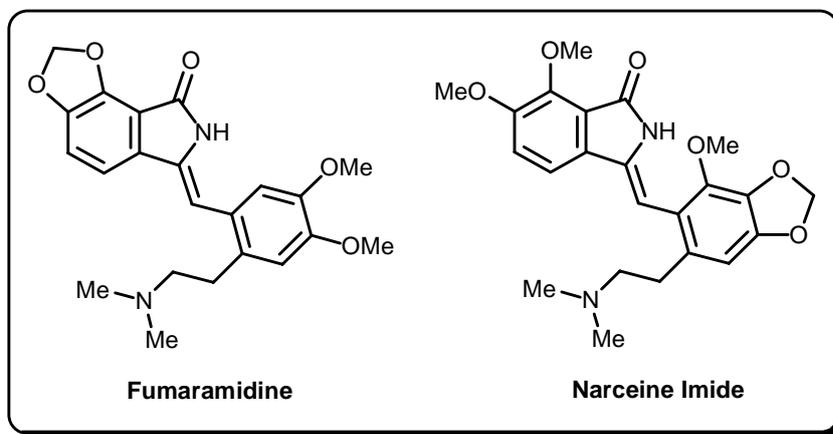
Fumaramidine



Narceine Imide

CHAPITRE 3

SYNTHESE TOTALE DE LA FUMARAMIDINE ET DU NARCÉINE IMIDE



I) Introduction

1) Généralités

La fumaramidine et le narcéine imide sont deux des quatre produits naturels à structure ènelactamique appartenant à la famille des secophtalideisoquinoléines connus à ce jour, avec la fumaramine et la fumaramidine (figure 3-1).

La fumaramidine est un alcaloïde qui a été extrait de la *Fumaria parviflora* Lam⁶¹ (figure 3-2), plante de la famille des *Papaveraceae* et du genre des *Fumariaceae*, plus communément appelées fumeterres. La fumeterre est une plante dicotylédone qui fleurit depuis le mois d'avril jusqu'au milieu de l'été et pousse dans les champs, les terrains vagues, les décombres et sur les bords des chemins. Son nom, qui signifie *fumée de terre*, serait dû au fait que le jus de la plante fait pleurer les yeux, comme la fumée. On peut aussi penser que ses feuilles grisâtres donnent l'impression d'une sorte de fumée sortant de terre. Ce nom est attesté au début du XIII^{ème} siècle sous la forme *fumus terrae*. La fumeterre est une plante annuelle, à tige molle et glabre. Si certaines espèces (*F. capreolata*) peuvent atteindre 1 m de haut, la plupart ne dépassent pas 50 cm. Les feuilles sont gris-vert, et les fleurs poussent en épis (de 6 à 20 fleurs par épi selon les espèces). D'une taille d'environ 1 cm, parfois moins, elles sont tubulaires, bilabiées et munies d'un éperon. Leur couleur varie du blanc au rose plus ou moins sombre, avec des taches pourpres à leur extrémité. Le fruit est une capsule ne renfermant qu'une graine (figure 3-2).

⁶¹ Hussain, S.F.; Minard, R.D.; Freyer, A.J.; Shamma, M.; *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*(2), 169-178

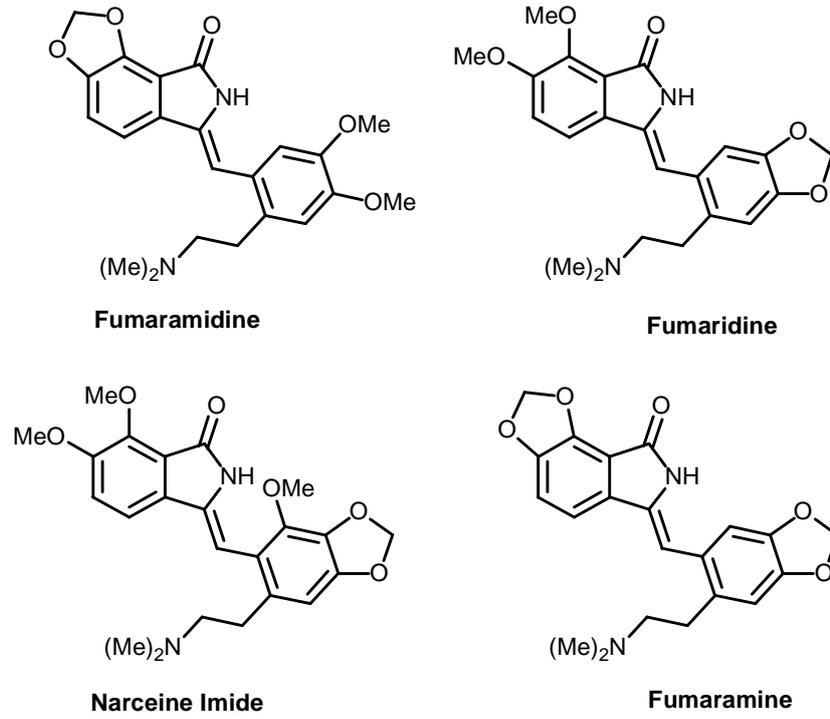


Figure 3-1

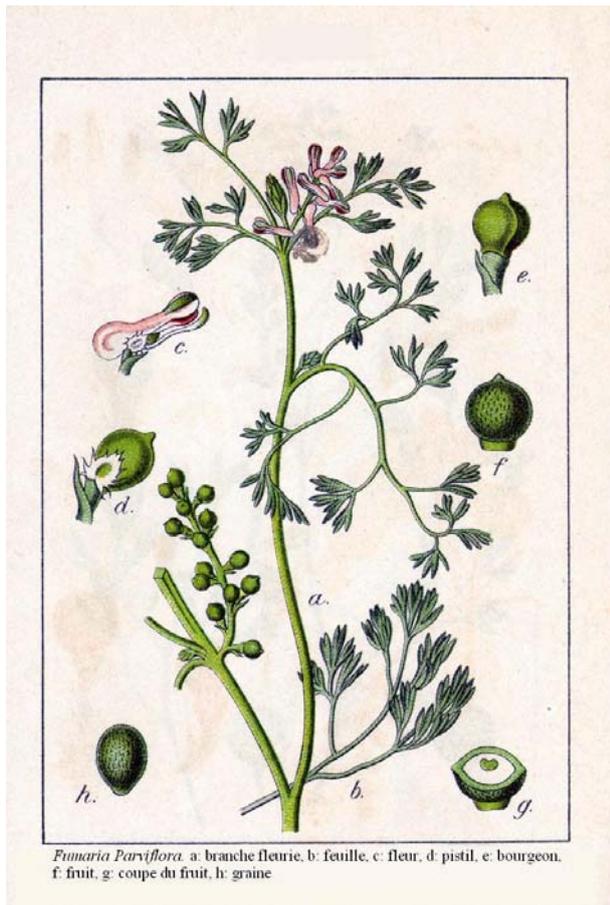


Figure 3-2 *Fumaria parviflora* Lam

La fumeterre possède des propriétés médicinales connues depuis l'antiquité. C'est la partie aérienne fleurie de la plante qui est utilisée, sa récolte se faisant peu avant la floraison complète. La fumeterre

permet de combattre l'insuffisance hépatique. Des préparations permettent également de régulariser l'activité du foie et de la vésicule biliaire et donc de faciliter la digestion. Elle calme aussi les spasmes intestinaux. Les femmes enceintes peuvent en consommer pour calmer les migraines provenant d'un mauvais fonctionnement hépatique. Plus particulièrement, la *Fumaria parviflora*, qui pousse dans le nord du Pakistan, dont le nom commun est Shahtara papra,⁶³ est utilisée en médecine traditionnelle pour purifier le sang, comme antiparasite, mais également pour le traitement des maladies de la peau et des diarrhées.⁶⁴

On trouve une multitude de médicaments contenant des alcaloïdes de fumariacées dans les centres d'auto médication américains. C'est notamment le cas du **SKN-AV**[®] ayant des vertus de désintoxication de la peau dans le traitement des psoriasis, eczéma et acné, ou encore des capsules **AYULITE Ayurvedic** proposées dans le rétablissement des fonctions du foie.

Le narcéine imide a, quant à lui, été extrait d'une plante de la même famille que les *Fumariaceae* mais du genre des *Papaveraceae* à savoir le *Papaverum somniferum* (figure 3-3), plus connu sous le nom de pavot en tant que source d'opium.

⁶³ Tariq, M.; Syed, I.H.; Khalid, M.K.; Ghulam, J.; Ghulam, H.; *Asian Journal of Plant Sciences* **2002**, 4(1), 412-413

⁶⁴ Ikram, M.; Hussain, S. F.; *Compendium of Medicinal Plants*; PCSIR: Peshawar, Pakistan, **1978**

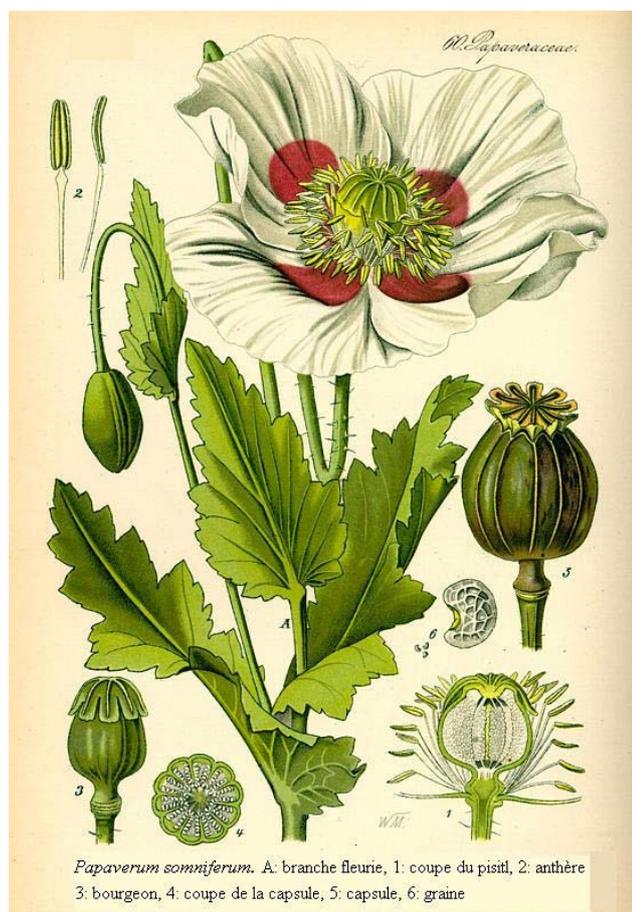


Figure 3-3 *Papaverum somniferum*

Le pavot contient toute une série d'alcaloïdes et a longtemps été utilisé pour le traitement de la douleur. Son utilisation peut provoquer une dépendance particulièrement due aux extraits d'opium comme la morphine. Il convient donc de l'utiliser avec la plus grande prudence. Le jus sec (latex) des capsules vertes non mures est une source riche en alcaloïdes actifs, il est extrait en faisant des incisions peu profondes dans les capsules dès que les pétales sont fanés. Le latex exsude des capsules et sèche au contact de l'air. Ce latex est antitussif, astringent, soporifique, narcotique et sédatif. Le latex a été également employé comme anesthésiant, tandis que ses propriétés astringentes le rendent utile dans le traitement de la dysenterie. Un remède homéopathique est fait à partir du latex, celui-ci est employé dans le traitement d'une quantité de symptômes, notamment la constipation, les fièvres et l'insomnie.⁶⁸

Ces ènelactames **V** peuvent être formées par une voie métabolique dans l'espèce vivante à partir d'une phtalideisoquinoléine **I** (schéma 3-1) incorporant une γ -lactone. Ce mécanisme complexe impliquerait une réaction de *N*-méthylation, fournissant un analogue quaternaire **II**, suivi d'une réaction d'élimination d'Hoffmann (schéma 3-1, voie a). Cependant leur présence dans le milieu naturel n'est pas

⁶⁸ Castro. M. *Le Manuel Complet d'Homéopathie*, Macmillan. Londres. ISBN 1990 0-333-55581-3

garantie et est toujours sujette à discussion. En effet il a été montré que le composé **II** peut être converti en ènelactame **V** par un traitement à l'ammoniaque,⁶⁹ celle-ci étant utilisée lors du procédé d'extraction. Ce mécanisme doit donc être pris en compte. Les ènelactones **III** peuvent réagir avec l'ammoniaque pour former un hydroxylactame **IV** qui pourra alors réaliser facilement une réaction de déshydratation fournissant un ènelactame **V** (schéma 3-1, voie b).⁷⁰ Les hydroxylactames **IV** étant présents dans les extraits de ces plantes, il est donc difficile de déterminer si ces ènelactames sont des alcaloïdes vrais ou des artefacts dus au traitement.

Le problème n'étant pas résolu à ce jour, nous avons considéré que la fumaramidine et le narcéine imide étaient des alcaloïdes vrais, donc présents dans la plante et nous avons décidé d'aborder leur synthèse totale.

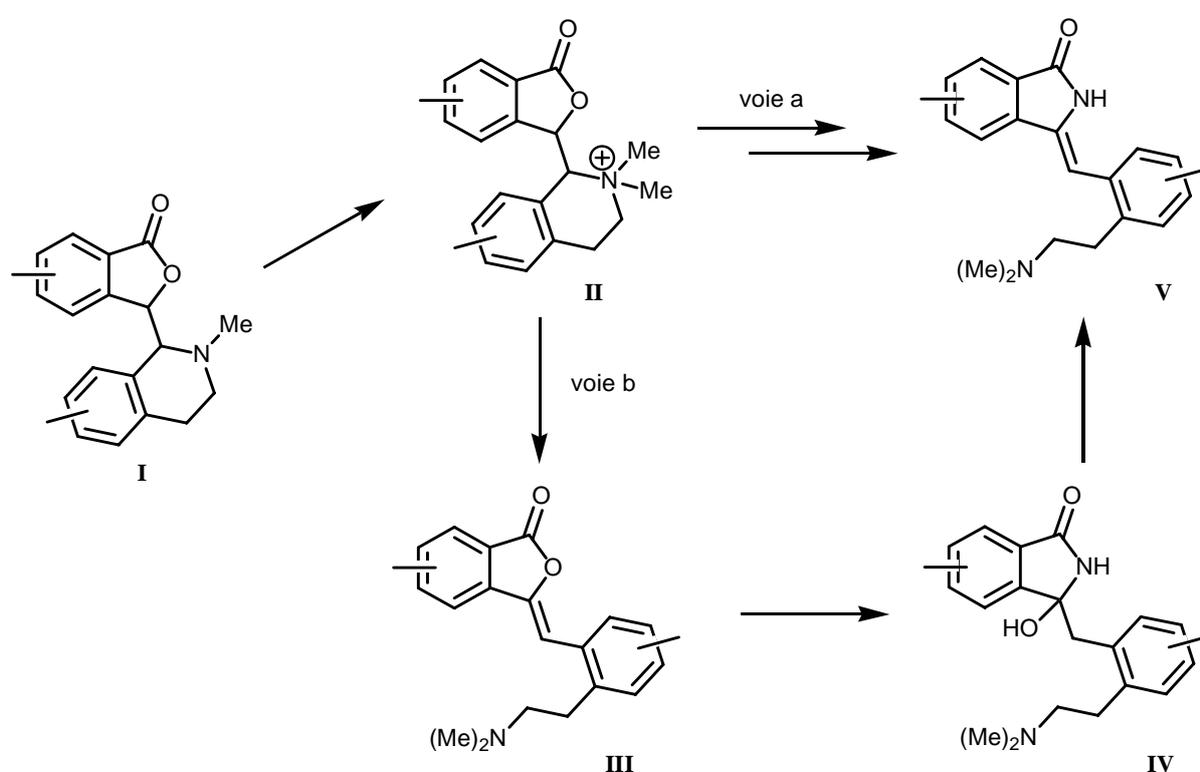


Schéma 3-1

2) Rappels bibliographiques sur les hémisynthèses des secophtalideisoquinoléines de la figure 3-1

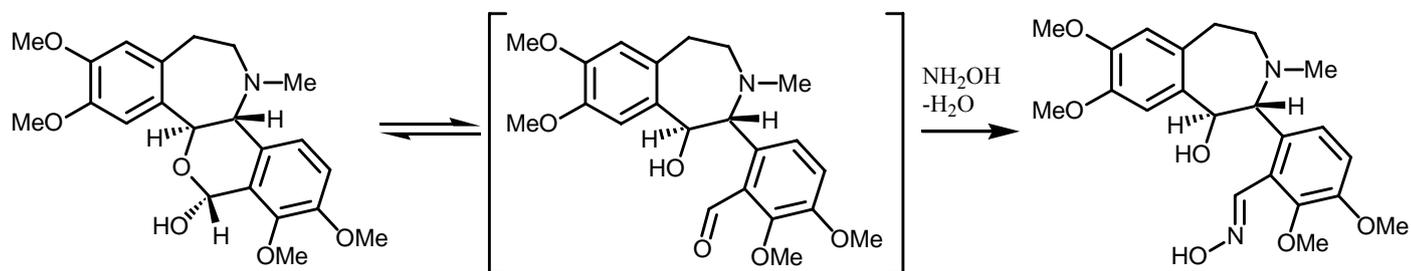
Seules deux hémisynthèses conduisant à ces modèles intégrant diverses fonctionnalités ont été recensées dans la littérature. La première résulte de l'ouverture du cycle 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine

⁶⁹ Blasko, G.; Gula, D.J.; Shamma, M.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21(18), 1693-1696

⁷⁰ Blasko, G.; Elango, V.; Sener, B.; Freyer, A.J.; Shamma, M.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47(5), 880-885

d'une β -hydrastine II par une élimination d'Hoffmann intramoléculaire (schéma 3-1, voie b).⁷¹ Elle réplique le processus évoqué dans le paragraphe précédent.

La seconde, plus élaborée, utilise un précurseur du groupe des rhoeadines, l'alpinigénine (schéma 3-2).⁷²



Alpinigénine

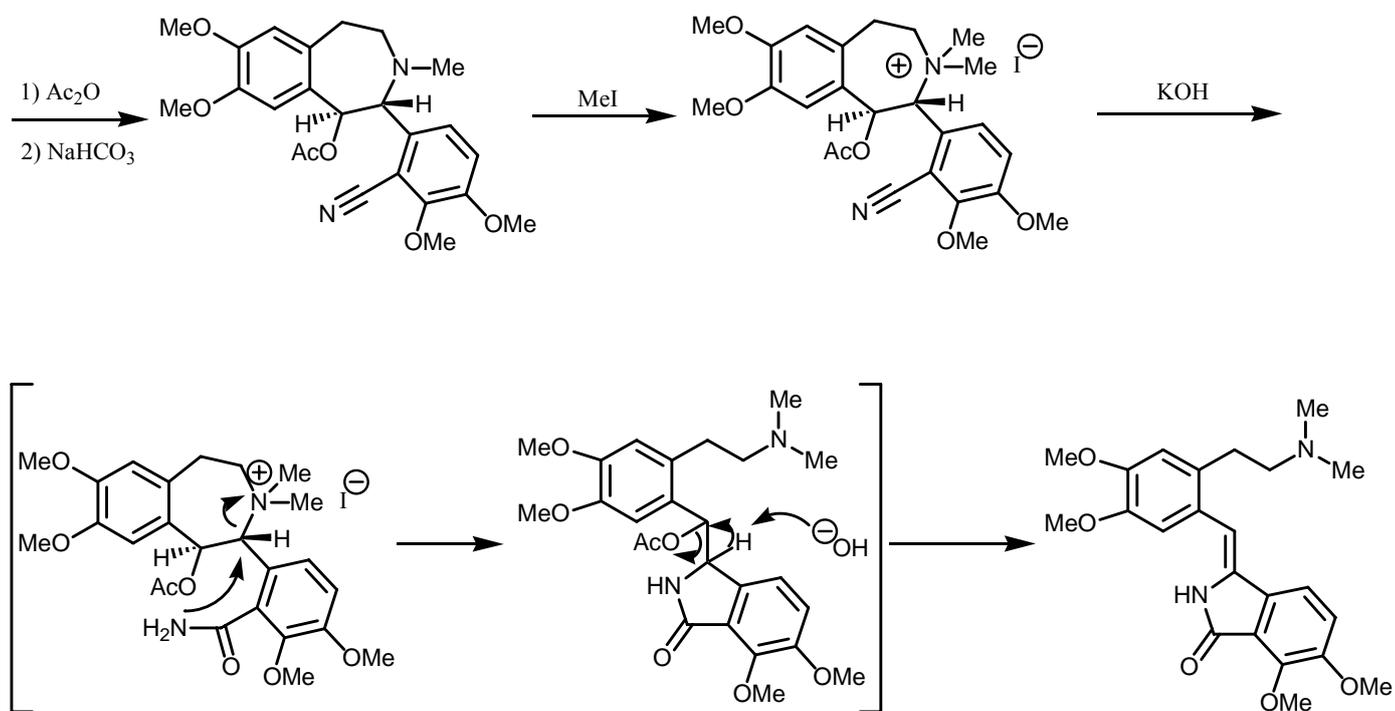


Schéma 3-2

L'hémiacétal cyclique est tout d'abord amené à réagir, sous forme ouverte, avec l'hydroxylamine pour former l'oxime correspondante. Le traitement par l'anhydride acétique permet alors de convertir cette oxime en nitrile et d'acétyle simultanément l'alcool libéré lors de la première étape. La méthylation de l'amine tertiaire cyclique par l'iodure de méthyle délivre ensuite un sel d'ammonium qui servira de nucléofuge. Un traitement basique par de la potasse provoque une hydrolyse partielle du nitrile en amide qui, par substitution nucléophile intramoléculaire, libère la chaîne aminée. L'ion hydroxyle intervient

⁷¹ Kiryakov, H.G.; Mardirossian, Z. H.; Hughes, D.W.; MacLean, D.B.; *Phytochemistry* **1980**, 19(11), 2507-2509

⁷² H. Rönsch, *Tetrahedron* **1981**, 37(2), 371-375

enfin dans la réaction d'élimination concomitante du groupement acétoxy donnant ainsi naissance à la double liaison exocyclique.

Il est à noter que ces deux voies synthétiques n'ont pas été exploitées pour l'élaboration de nos modèles cibles.

II) Synthèse de la fumaramidine

1) Première stratégie de synthèse

a) Application de la nouvelle voie d'accès aux (Z)-arylméthylèneisoindolinones

Dans le second chapitre de ce mémoire, nous avons exposé une nouvelle voie d'accès stéréosélective au (Z)-aryl et alkylméthylèneisoindolinones qui a été développée au laboratoire. Nous avons donc envisagé son application à la synthèse de la fumaramidine **80** puisque sa structure, détaillée sur le schéma 3-3, intègre le squelette isoindolinone connecté en position 3 *via* une double liaison exocyclique de configuration (Z) à une unité aromatique polysubstituée et surtout polyfonctionnalisée.

La stratégie, représentée sur le schéma de rétrosynthèse 3-3 et qui s'appuie sur nos acquis, consistera donc à condenser l'isoindolinone **81**, métallée en position isoindolinonique 3, avec le 2-(2-diméthylaminoéthyl)-4,5-diméthoxybenzaldéhyde **82** pour enchaîner *in situ* une réaction d'élimination de type E1bc. L'isoindolinone **81**, substituée sur sa partie aromatique par un groupement méthylènedioxy sera obtenue par une réaction d'annélation de type Parham sur la 2-iodo-3,4-méthylènedioxy-*N,N*-diméthylloxycarbonylbenzylamine **30** dont la synthèse est décrite dans la première partie de ce mémoire.

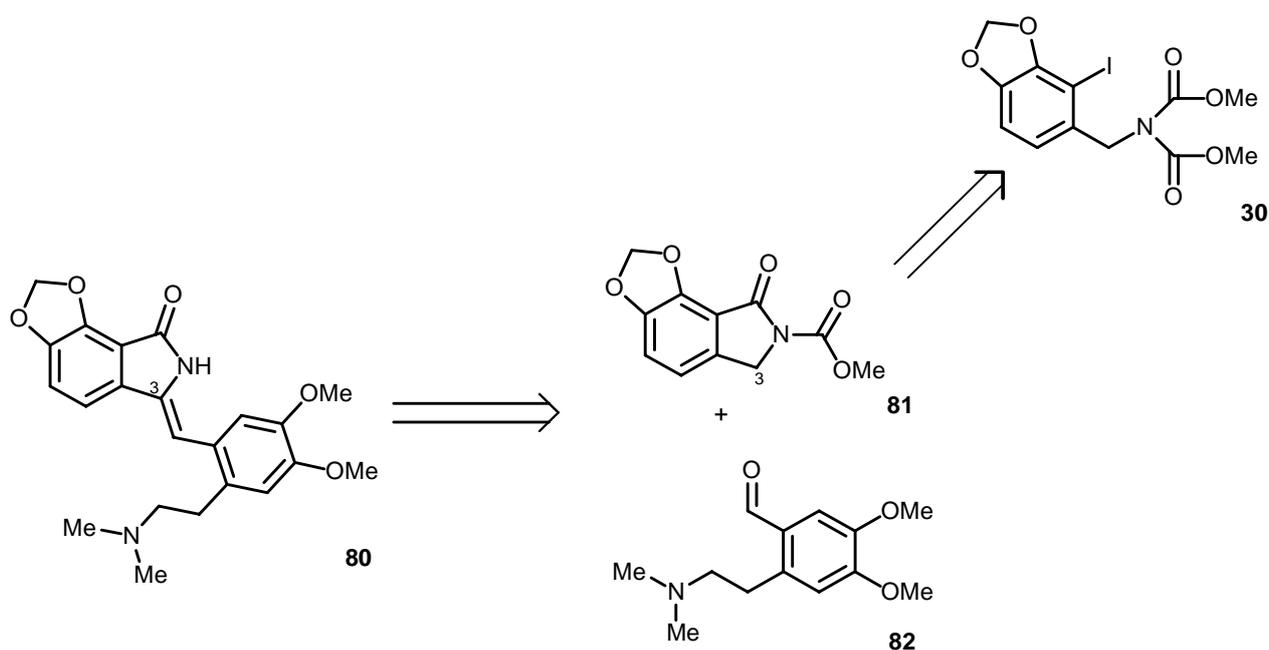


Schéma 3-3

Nous avons donc, dans un premier temps, entrepris l'élaboration de ces deux partenaires, l'isoindolinone **81** substituée en positions 6 et 7 par un groupement méthylènedioxy et l'aldéhyde **82** polysubstitué par deux groupements méthoxy en positions 4 et 5 ainsi qu'une chaîne 2-diméthylaminoéthyle en position 2.

b) Synthèse de la 7-méthoxycarbonyl-6,7-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-8-one 81

La cyclisation du dicarbamate **30**, dont la synthèse est détaillée page 53, fournit l'isoindolinone **81** par un traitement au *n*-BuLi à basse température (-90 °C). Une remontée lente en température assure la cyclisation par attaque de l'aryllithien, préalablement formé par interconversion iode / lithium, sur l'une des fonctions carbamate et la neutralisation du milieu réactionnel à -60 °C permet d'empêcher le clivage de la fonction carbamate restante, sa survie étant primordiale à la suite de notre stratégie de synthèse (schéma 3-4).

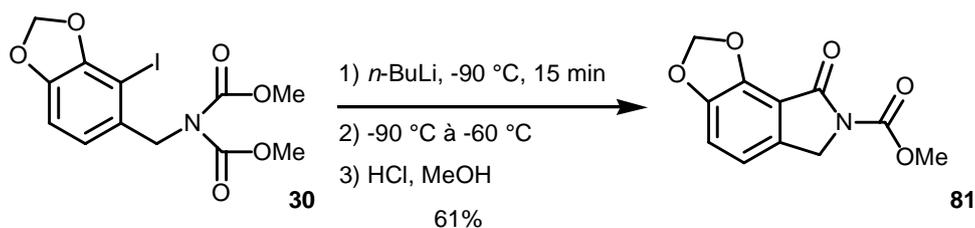


Schéma 3-4

L'isoindolinone **81** est obtenue avec un rendement acceptable de 61%.

c) Synthèse de l'aldéhyde aromatique 82

L'aldéhyde **82**, second partenaire qui va être impliqué dans le processus de création de l'énolactame a été synthétisé selon le protocole expérimental décrit sur le schéma 3-5.⁷³

⁷³ Dunmore, G.C.; Manske, R.H.;Rodrigo, R.; *Heterocycles* **1977**, 8, 391

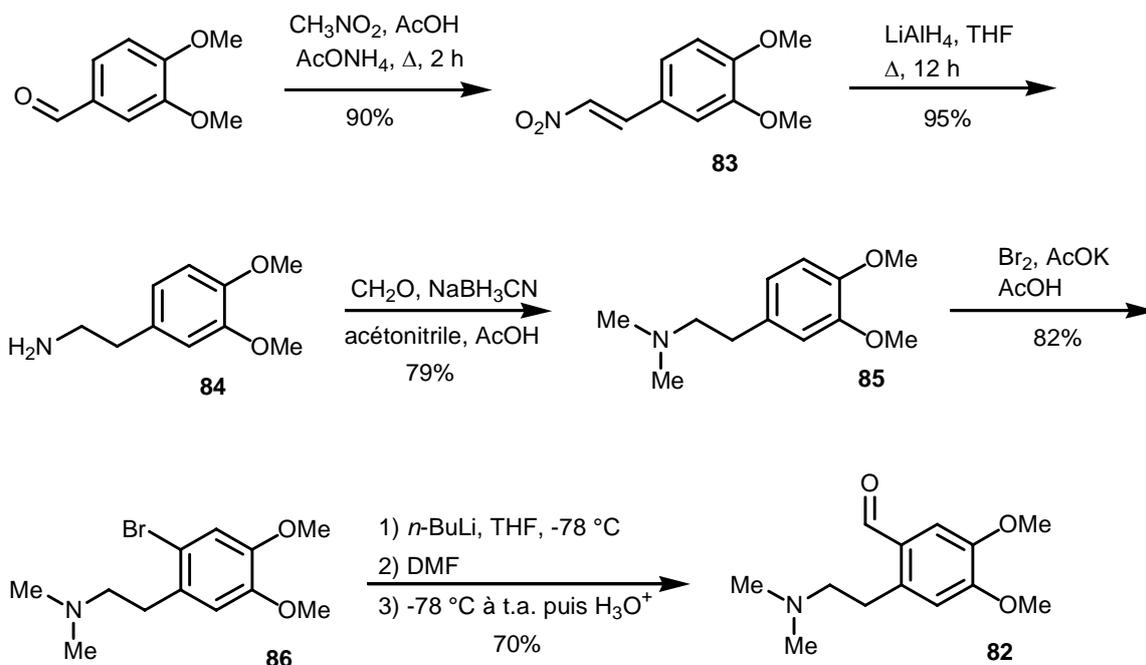


Schéma 3-5

La condensation du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde avec le nitrométhane dans l'acide acétique génère le β -nitrostyrène **83**. Le traitement par LiAlH_4 provoque la réduction simultanée de la double liaison éthylénique et du groupement nitro pour conduire à l'amine primaire **84**. La double *N*-méthylation est effectuée par amination réductrice en présence de cyanoborohydrure de sodium et de formol. Le produit **86** est obtenu ensuite par une bromation classique au moyen de dibrome dans l'acide acétique. Enfin, l'addition de *n*-BuLi assure l'interconversion brome / lithium et l'espèce aryllithiée ainsi générée peut être piégée par le diméthylformamide pour donner l'aldéhyde **82** qui sera engagé dans la réaction de synthèse de la fumaramidine.

L'aldéhyde **82** est obtenu avec un rendement global de 39% sur 5 étapes.

d) Essai de synthèse de la fumaramidine **80** suivant la première stratégie

Les deux partenaires de la réaction de couplage, l'isoindolinone **81** et l'aldéhyde **82**, étant synthétisés, nous avons donc entrepris de réaliser l'assemblage de l'arylméthylèneisoindolinone squelette de base de la fumaramidine, suivant la méthode mise au point dans le second chapitre de ce mémoire. Malheureusement, la réaction, menée dans les conditions expérimentales définies dans le chapitre précédent, s'est soldée par un échec. La condensation des deux réactifs ne semble pas se réaliser malgré un chauffage de 9 h. L'aldéhyde est récupéré tel quel à la fin du processus réactionnel tandis que l'isoindolinone « perd » son groupement protecteur (schéma 3-6). En effet comme nous l'avons vu dans

le premier chapitre, un chauffage à reflux en milieu basique provoque le clivage du groupement carbamate.

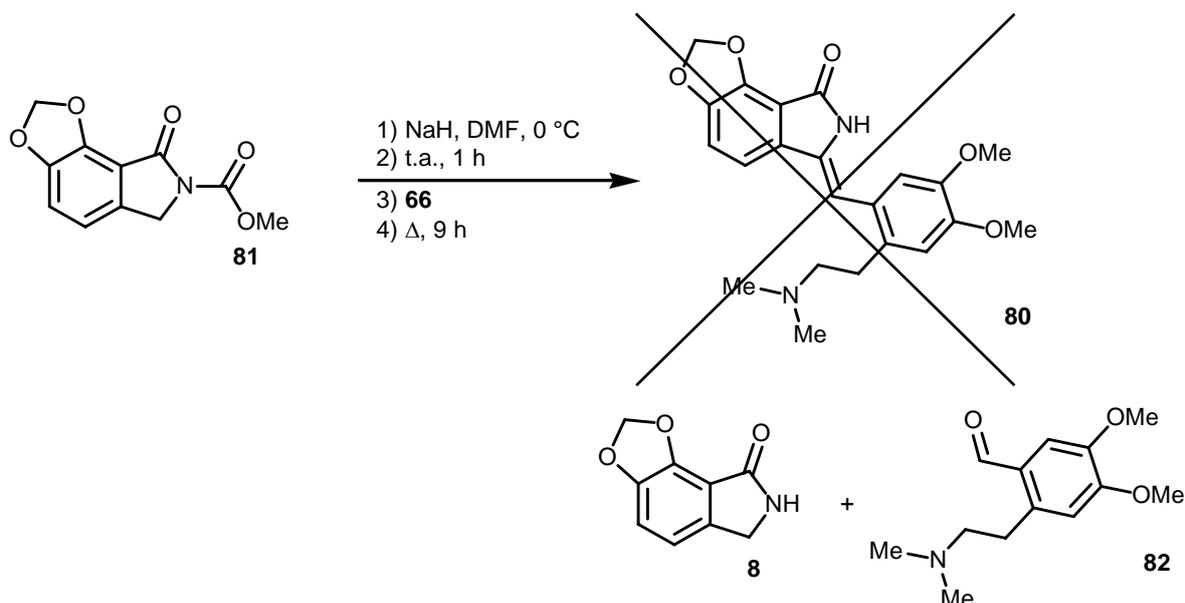


Schéma 3-6

Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cet échec :

- Dans le cas le plus favorable, la condensation a lieu pour conduire à l'adduit primaire **VI** (schéma 3-7), mais la gêne stérique engendrée notamment par la chaîne 2-diméthylaminoéthyle ne permet pas à l'oxanion de se placer favorablement pour générer l'entité oxazolidinone **VII**, intermédiaire clé vers la création de la double liaison exocyclique. L'intermédiaire **VII** ne peut alors évoluer que par séparation des deux entités constitutives, la partie phtalimidinique étant consommée dans la réaction de déprotection.
- Dans la seconde éventualité, plus défavorable, la condensation ne s'effectue pas. L'aldéhyde trop encombré ne permet pas la fixation de l'anion dérivant de l'isoindolinone.

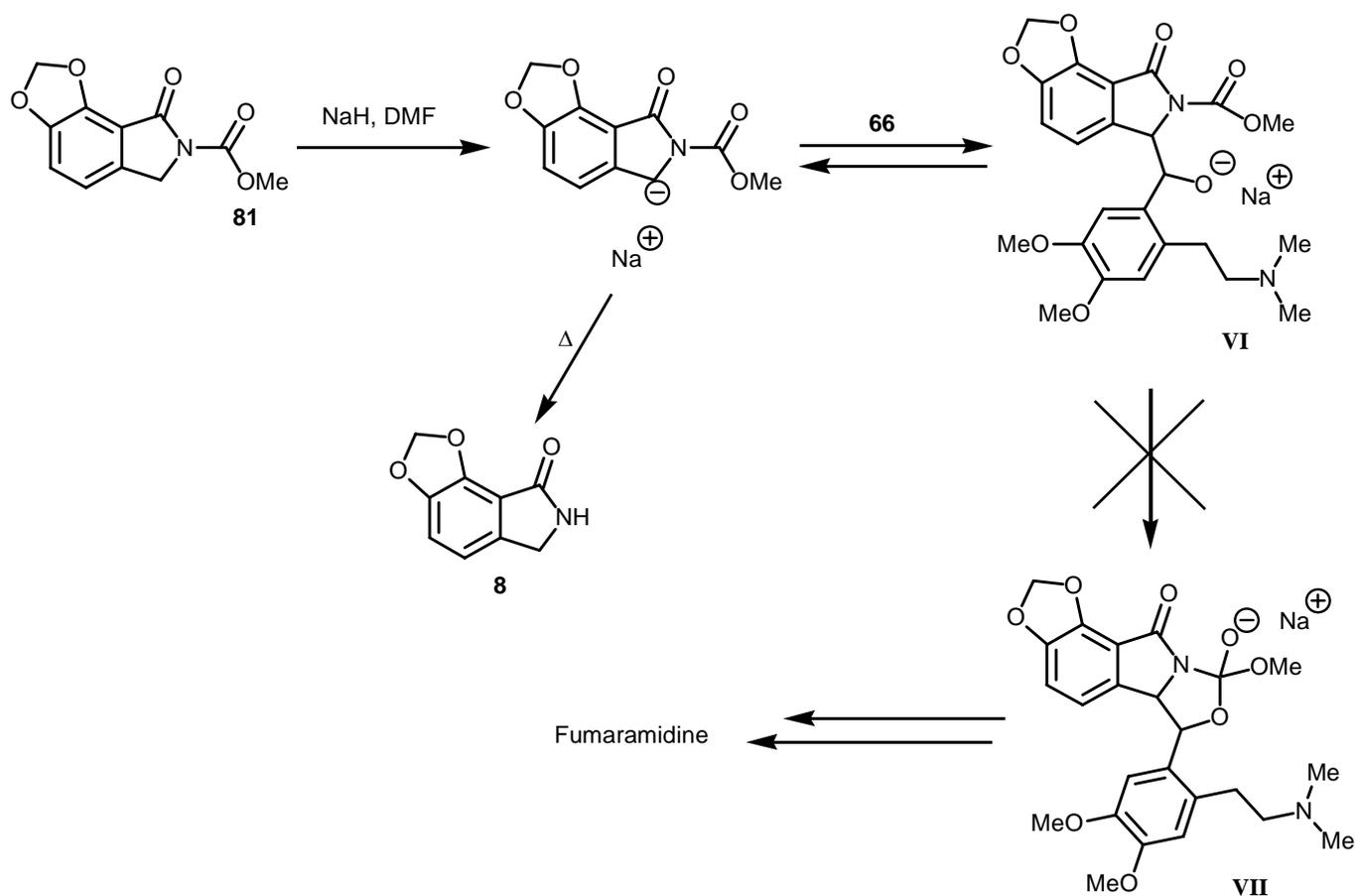


Schéma 3-7

2) Seconde stratégie de synthèse

a) Aménagement de la première stratégie

Devant l'échec de la première stratégie envisagée pour synthétiser la fumaramidine, mais qui peut en partie trouver sa justification dans le caractère particulièrement « congestionné » du modèle ciblé, nous avons donc dû remanier notre stratégie de synthèse. Si la condensation entre les deux partenaires peut être réalisée mais que l'alcoolate de type VI reste inerte, il devrait être possible de le piéger puis, dans un second temps, de provoquer la création de la double liaison exocyclique.

Lors de l'examen bibliographique réalisé dans le cadre du chapitre 2 page 91 nous avons détaillé une autre voie d'accès aux arylméthylèneisoindolinones développée au laboratoire. Cette méthode, rappelée succinctement dans le schéma 3-8, consiste à condenser une isoindolinone porteuse d'un groupement protecteur sur l'azote lactamique avec un aldéhyde aromatique. L'alcoolate formé est silylé, ce qui permet par une seconde réaction de métallation de réaliser une élimination de type E1bc donnant naissance à la double liaison styrénique. Il faut cependant remarquer que cette méthode fournit un composé de

stéréochimie (*E*) et que la fumaramidine étant de configuration (*Z*), une étape d'isomérisation devra être envisagée.

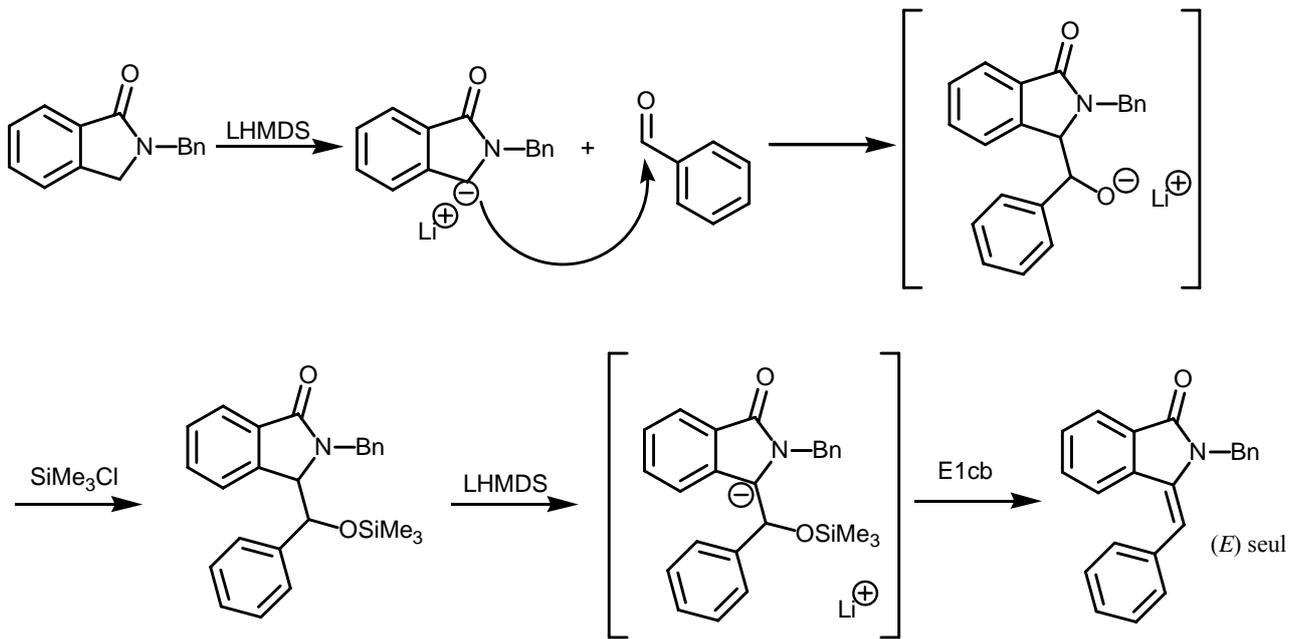


Schéma 3-8

La seconde stratégie de synthèse est résumée dans le schéma de rétrosynthèse 3-9.

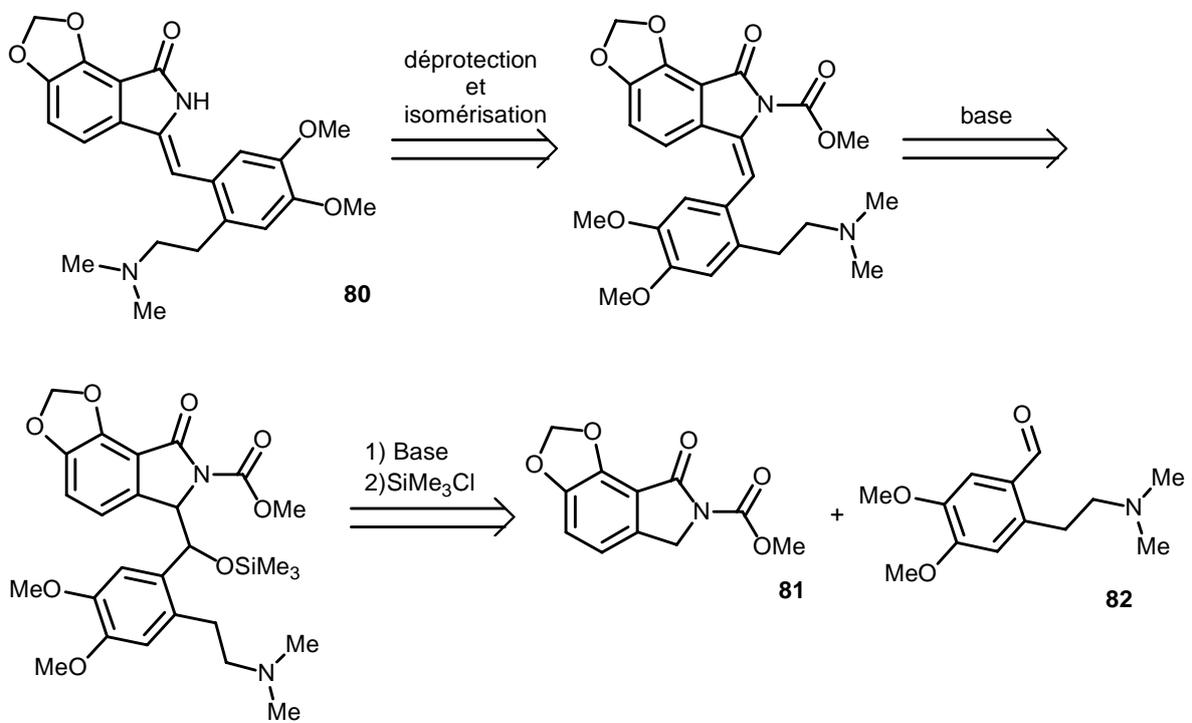


Schéma 3-9

b) Essai de synthèse de la Fumaramidine par la seconde stratégie

Cette fois encore, la stratégie de synthèse s'est révélée inefficace, et aucune trace d'un adduit primaire n'a pu être détectée dans le milieu réactionnel (schéma 3-10). Ceci signifie probablement que l'encombrement de l'aldéhyde ne permet pas une attaque suffisamment rapide de l'isoindolinone métallée. Celle-ci maintenue dans le milieu réactionnel basique perd alors rapidement sa protection méthoxycarbonyle.

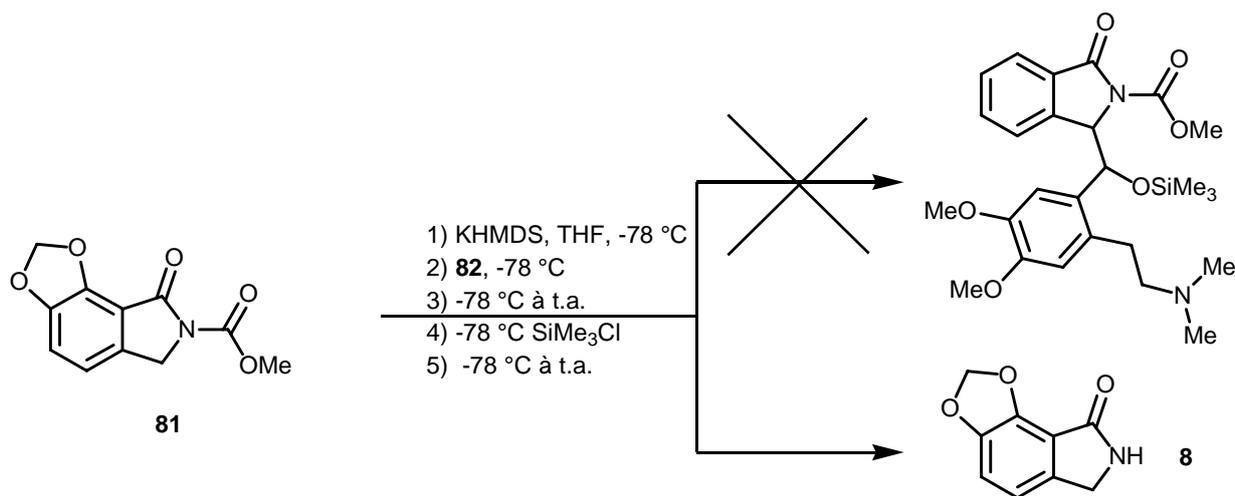


Schéma 3-10

Afin de vérifier si le groupement méthylènedioxy n'était pas impliqué dans ces échecs, cette stratégie a été testée avec la 3-méthoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one **6**, isoindolinone dépouillée de tout groupement fonctionnel sur sa partie aromatique et l'aldéhyde aromatique **82** (schéma 3-11).

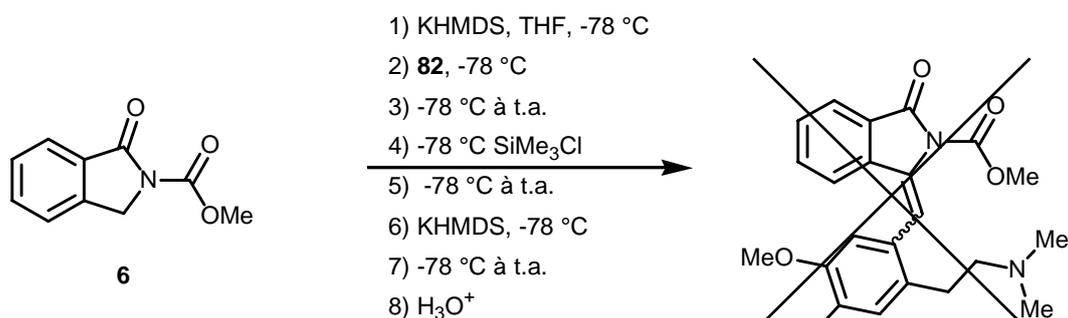


Schéma 3-11

Cette réaction s'est une nouvelle fois soldée par un échec ce qui corrobore l'hypothèse selon laquelle l'encombrement stérique de l'aldéhyde **82** imposerait des conditions qui ne permettent pas la sauvegarde de la protection de type carbamate. Pour valider cette hypothèse il nous est donc apparu nécessaire de

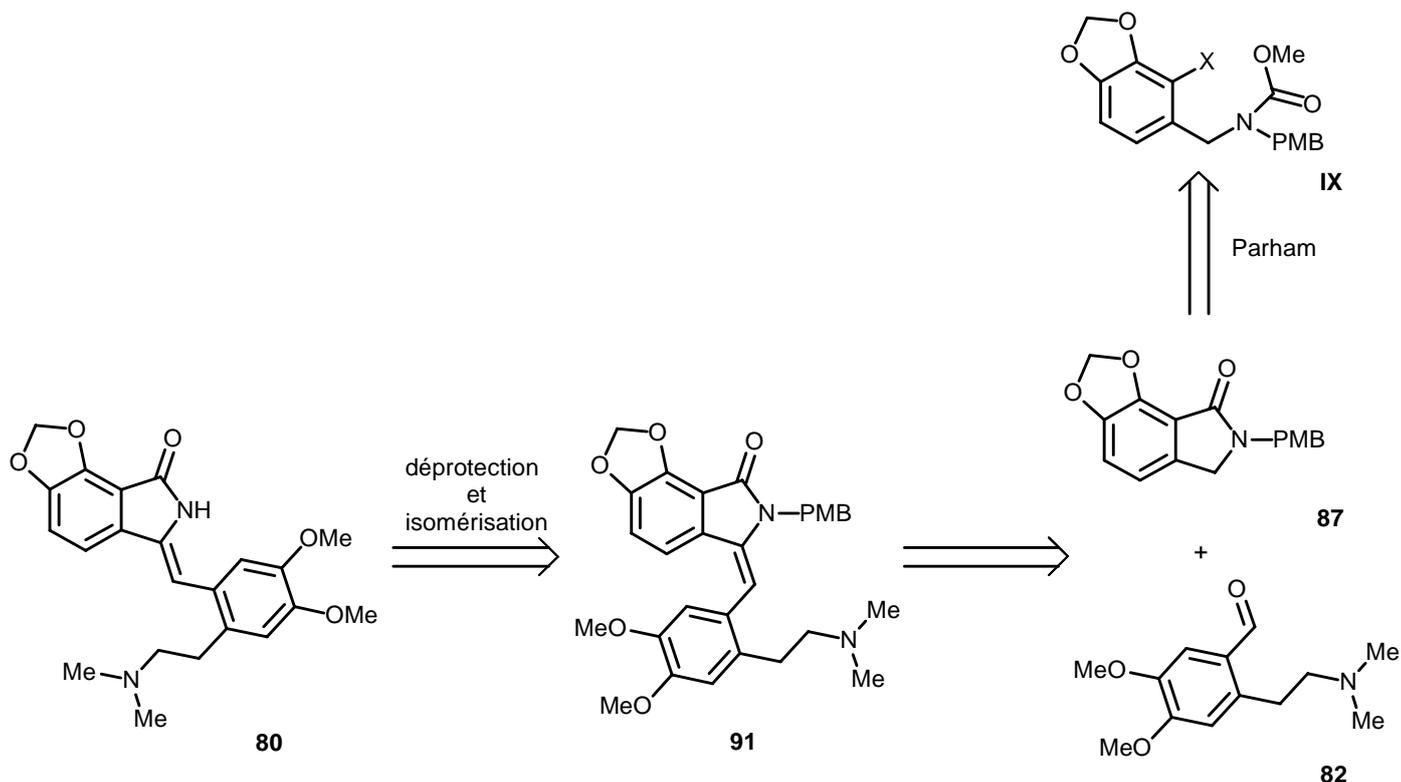
changer le groupement protecteur de l'azote lactamique et de mettre ce groupement à l'épreuve pour la synthèse totale de la fumaramidine.

3) Troisième stratégie de synthèse

a) Stratégie de synthèse

Un examen du savoir faire acquis au laboratoire nous a donc dirigés vers la synthèse d'une isoindolinone portant un groupement protecteur autre que le carbamate, à savoir le groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB). Ce type de groupement a été impliqué dans la stratégie rappelée dans le schéma 3-8, mais il faut remarquer que cette approche conduit au stéréoisomère de configuration (*E*) alors que la fumaramidine est de configuration (*Z*). Il a été noté précédemment (page 92) que la déprotection de celui-ci impliquait des conditions dures, à savoir un chauffage à reflux dans le TFA avec de l'anisole comme piège de carbocation. Ces conditions de déprotection devraient favoriser la formation du stéréoisomère de configuration (*Z*) thermodynamiquement plus stable, l'isomérisation (*E*)→(*Z*) pouvant également être assurée par voie photochimique.⁷⁴ Les groupements connectés sur les parties aromatiques de la fumaramidine, c'est à dire un groupement de type méthylènedioxy, deux groupements méthoxy et une chaîne 2-diméthylaminoéthyle supportant le traitement acide du clivage, nous avons donc envisagé une voie de synthèse de la fumaramidine **80**, utilisant comme précurseur l'isoindolinone **87** accessible par une cyclisation exploitant le protocole de Parham (schéma 3-12). La condensation de l'aldéhyde s'accompagnerait de la formation de la double liaison exocyclique de stéréochimie (*E*) par élimination de type E1bc. La déprotection de la partie lactamique effectuée dans des conditions assez dures devrait pouvoir induire l'isomérisation thermique de la double liaison pour conduire à la fumaramidine. Dans le cas contraire une isomérisation photoinduite pourrait assurer la formation du stéréoisomère requis.

⁷⁴ Guillaumel, J.; Boccara, N.; Demerseman, P.; Royer, R.; Bideau, J.P.; Cotrait, M.; Platzer, N.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27(3), 605-614



La stratégie de synthèse de ce lactame bicyclique repose sur la cyclisation de type Parham d'une *ortho*-halogénobenzylamine **IX** porteuse d'une fonction carbamate et du groupement protecteur de type PMB. Des études antérieures réalisées au laboratoire⁷⁵ ont fourni de très bons résultats à partir des systèmes bromés. Ceux-ci étant plus facilement accessibles que leurs homologues iodés, nous avons donc entrepris la construction d'un précurseur incorporant un brome en position aromatique 2, intermédiaire clé pour l'élaboration de l'isoindolinone.

b) Synthèse de la 7-4(méthoxybenzyl)6,7-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-8-one 87

La synthèse du modèle bromé parent **90** et celle du précurseur lactamique **87** sont décrits dans le schéma 3-13. Le 2-bromopipéronal **11** est transformé en imine par une mise en contact avec la *para*-méthoxybenzylamine et élimination de l'eau par distillation azéotropique. L'imine **89** est ensuite réduite en amine par un traitement au borohydrure de sodium puis transformée en méthylcarbamate pour fournir le composé **90**, l'espèce clé de la réaction de cyclisation. Un traitement au *n*-BuLi permet l'interconversion brome / lithium générant l'aryllithien qui va attaquer le groupement carbamate et permettre la réaction d'annélation. L'isoindolinone est obtenue avec un rendement global de 42%.

⁷⁵ Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, (7), 1231-1237

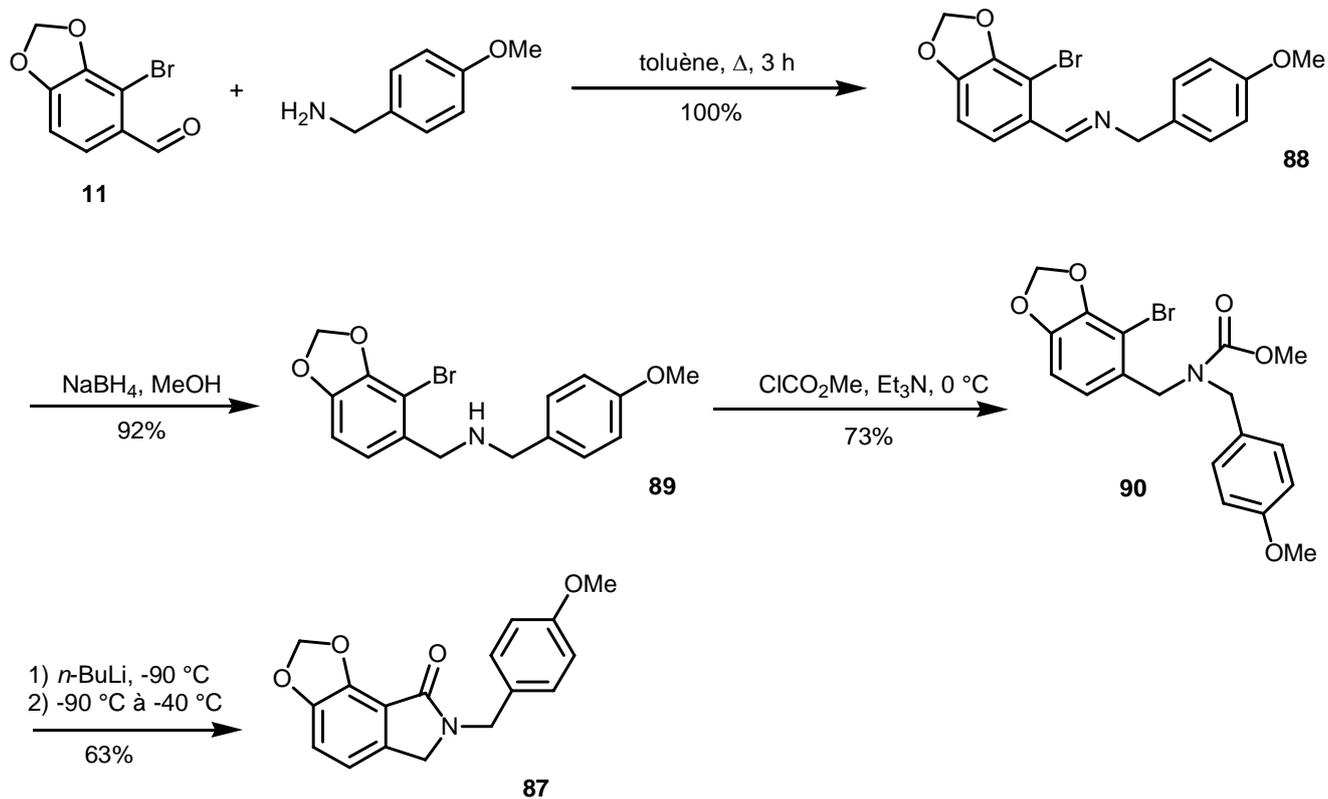


Schéma 3-13

c) Synthèse de la fumaramidine protégée 91

L'isoindolinone **87** munie d'une protection suffisamment solide peut alors être substituée à l'isoindolinone **81** (insuffisamment protégée par un carbamate) dans la séquence réactionnelle proposée dans le point précédent et reprise dans le schéma 3-14.

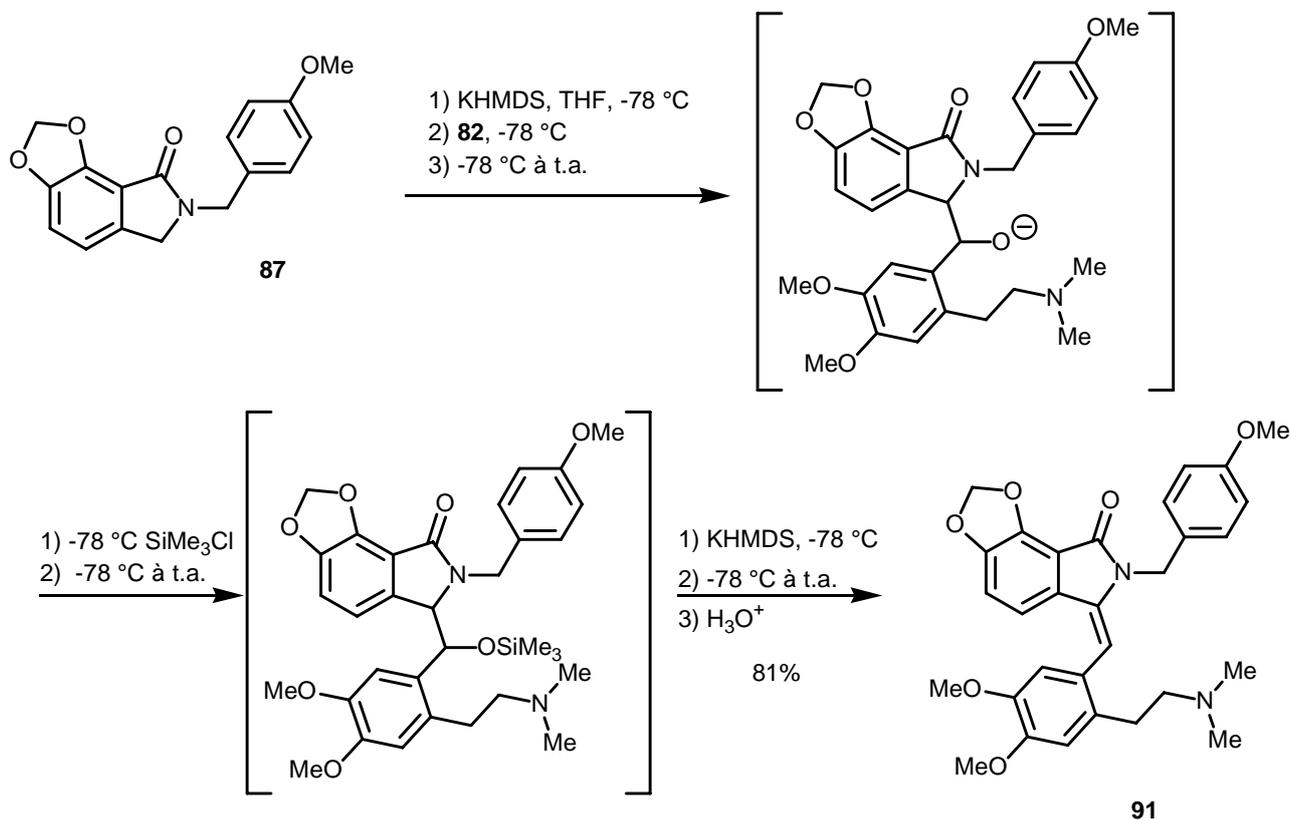


Schéma 3-14

Comme le prédisaient les résultats antérieurs, la double liaison styrylique dans l'adduit **91** est exclusivement de configuration (*E*), ainsi que le montrent les spectres RMN proton, enregistrés avec la technique NOE (Nuclear Overhauser Effect)

La technique NOE permet de mettre en évidence le couplage spatial existant entre le proton vinylique et les protons benzyliques du groupement PMB (figure 3-4). Le fait que seul le couplage entre le proton vinylique du stéréoisomère (*E*) et les protons benzyliques (le proton vinylique du stéréoisomère (*Z*) étant suffisamment éloigné) soit observable a permis d'attribuer sans ambiguïté les signaux observés ainsi que la stéréochimie du composé obtenu.

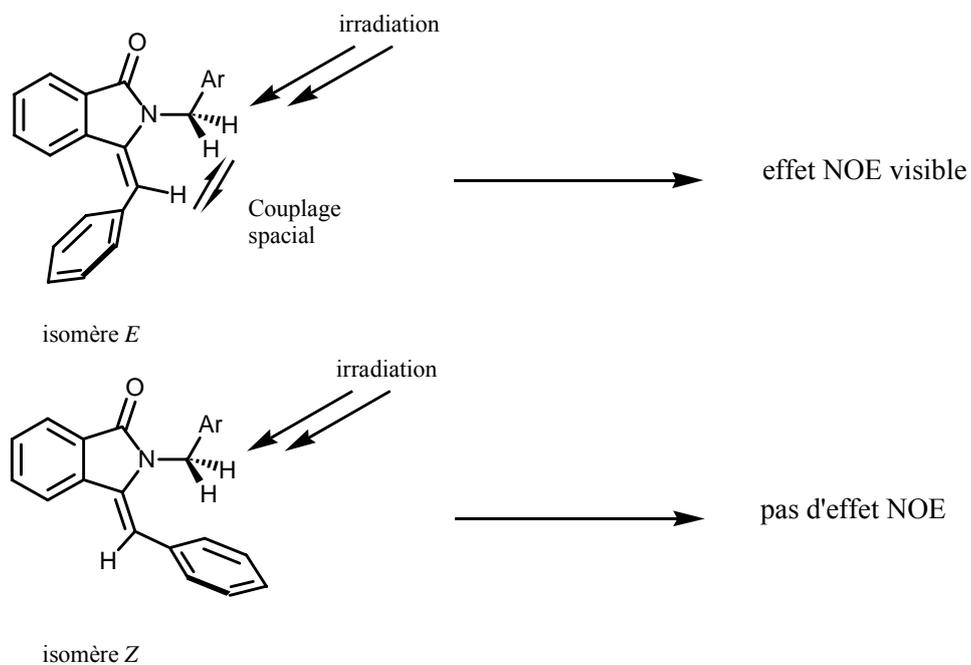


Figure 3-4

d) Synthèse totale de la fumaramidine 80

Le clivage de la protection PMB est réalisé à l'aide d'acide trifluoroacétique en présence d'anisole à reflux. L'iminium intermédiaire ainsi généré possède une liaison carbone-carbone en libre rotation susceptible d'orienter la molécule vers la position la moins encombrée conduisant après déprotection à l'isomère (Z) désiré (schéma 3-15).

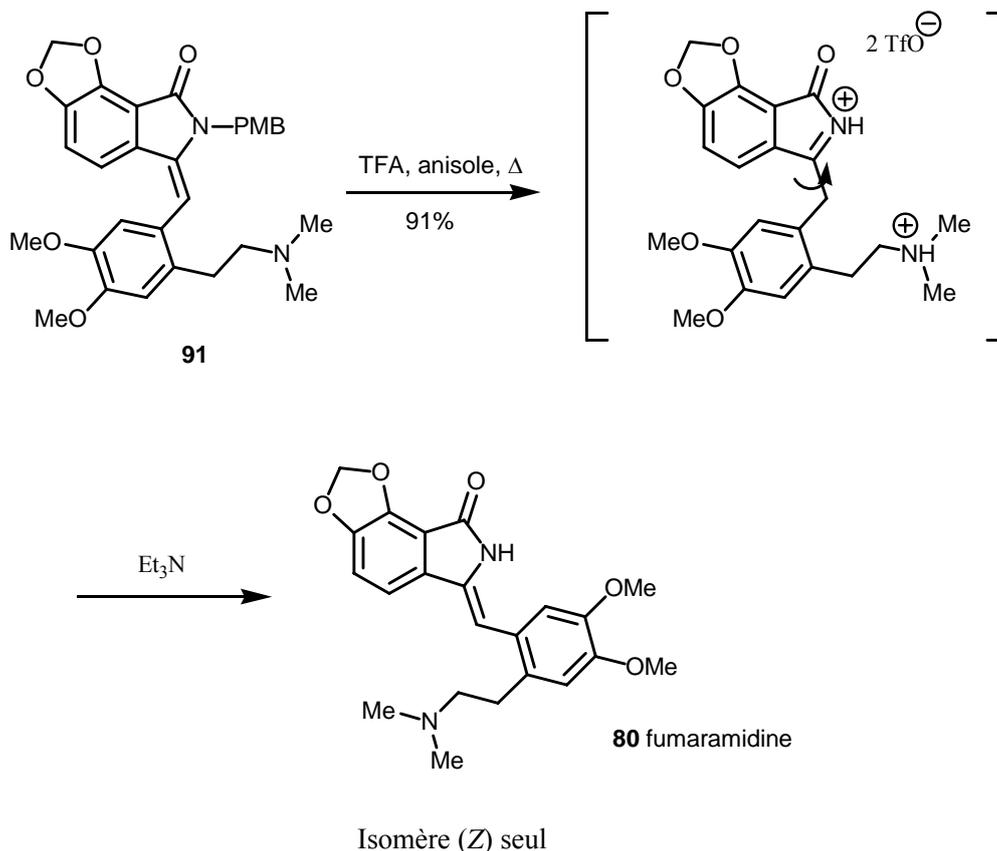


Schéma 3-15

L'isomère (Z), formé de manière exclusive, peut être récupéré après neutralisation des sels d'acide trifluoroacétique par neutralisation à la triéthylamine. Le produit obtenu purifié par recristallisation possède les mêmes caractéristiques physiques et spectrales (point de fusion, masse, RMN ¹H et ¹³C) que le produit « naturel », la fumaramidine.

III) Synthèse du narcéine imide

1) Stratégie de synthèse

a) Première stratégie envisagée

A la suite des échecs rencontrés lors de la mise au point de la synthèse de la fumaramidine et liés essentiellement au caractère hautement « décoré » des partenaires réactionnels, nous avons directement envisagé la synthèse du narcéine imide *via* le couplage de l'isoindolinone appropriée **93** comportant un groupement protecteur de type PMB avec l'aldéhyde aromatique **94** (schéma de rétrosynthèse 3-16). L'aldéhyde aromatique **94** ayant en effet un niveau d'encombrement encore plus élevé que son analogue **92** utilisé lors de la synthèse de la fumaramidine, il y avait peu de chances que les premières stratégies

précédemment envisagées se révèlent efficaces pour assurer l'assemblage d'un modèle aussi congestionné et seule la dernière stratégie avait quelques chances de réussir.

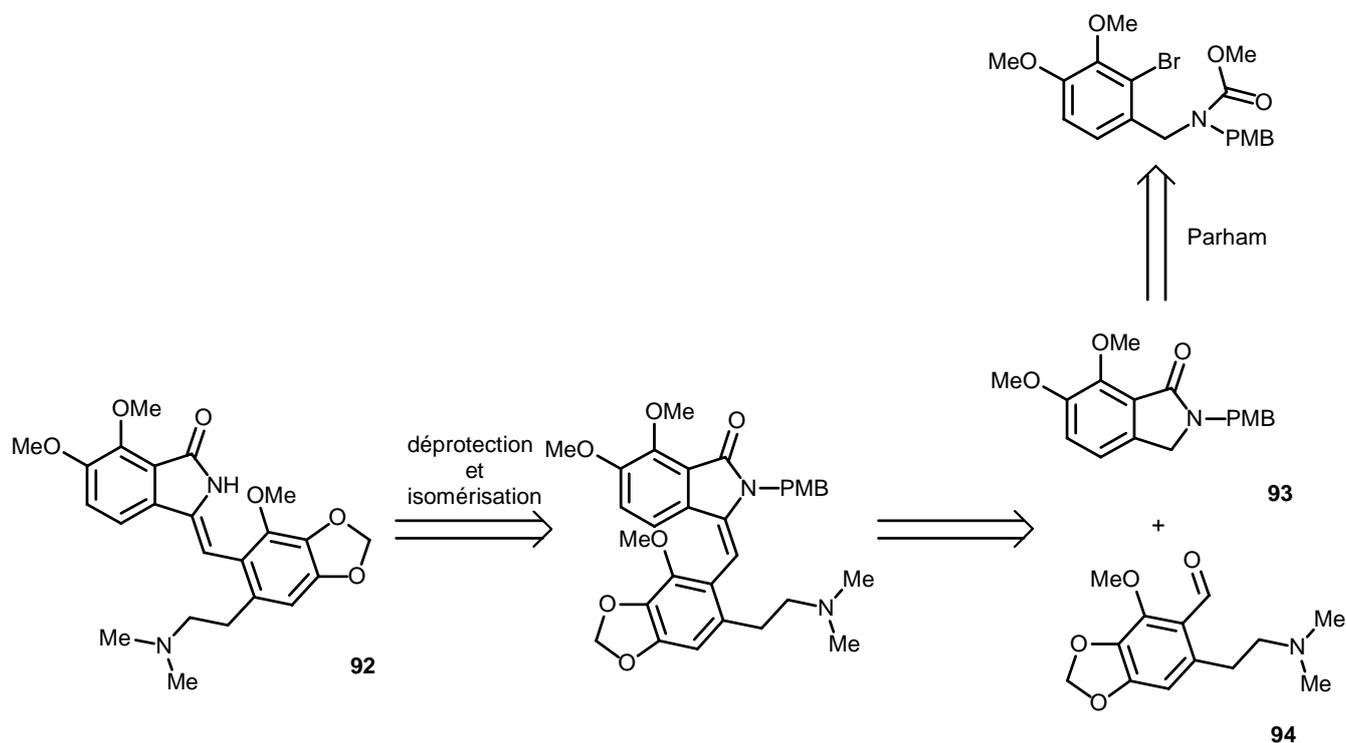


Schéma 3-16

Si l'isoindolinone **93** a bien pu être obtenue par une cyclisation de type Parham, la construction de l'aldéhyde **94** s'est révélée par contre beaucoup plus problématique. Les différentes stratégies envisagées pour accéder au composé **94**, aldéhyde aromatique comportant de nombreux substituants de nature diverse n'ont pas été concluantes. Elles sont néanmoins exposées en annexe de ce chapitre.

b) Seconde stratégie

L'unique problème, à ce stade de notre réflexion, a été posé par la synthèse de la partie « sud » du narcéine imide. Nous avons donc envisagé de garder sensiblement la même stratégie de synthèse mais en remplaçant l'aldéhyde aromatique **94** par un équivalent synthétique moins encombré ayant un site électrophile particulièrement réactif et permettant l'attaque de l'isoindolinone métallée en position 3. Le sel d'iminium **95** (schéma 3-17) nous semble répondre à ce cahier des charges puisqu'il intègre tous les éléments structuraux du squelette ciblé, avec notamment un site électrophile et un moindre encombrement dérivant de sa structure cyclique qui fige la partie éthylamino. Cette hypothèse a été confortée par les

résultats de Shirasaka et al.⁷⁶ qui ont synthétisé le sel d'iminium **95** en tant que précurseur de la cotarine (schéma 3-17). Celui-ci réagissant avec de la soude, nucléophile mou, il était parfaitement concevable d'anticiper la connexion d'une isoindolinone métallée.

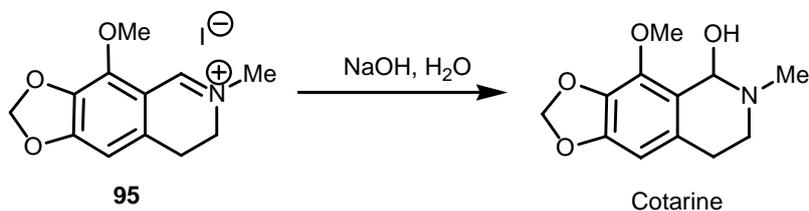


Schéma 3-17

La modification majeure va alors consister à adopter comme étape clé la conversion de l'intermédiaire **96**, formé lors de la condensation des deux partenaires, en structure intégrant le motif stilbénique du narcéine imide (schéma 3-18). La voie métabolique décrite dans le schéma 3-1 nous a servi de guide dans cette opération. Une perméthylation accompagnée d'une élimination d'Hoffmann devrait pouvoir répondre à cette attente en créant la double liaison exocyclique et en libérant la chaîne diméthylaminoéthyle. Quel que soit l'isomère obtenu, comme l'a montré la synthèse de la fumaramidine, il semblait raisonnable d'augurer que la déprotection qui conclut la séquence réactionnelle s'accompagnerait du contrôle thermodynamique de la stéréochimie de la liaison oléfinique exocyclique.

⁷⁶ Shirasaka, T.; Takuma, Y.; Shimpuku, T.; Imaki, N.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55(12), 3767-3771

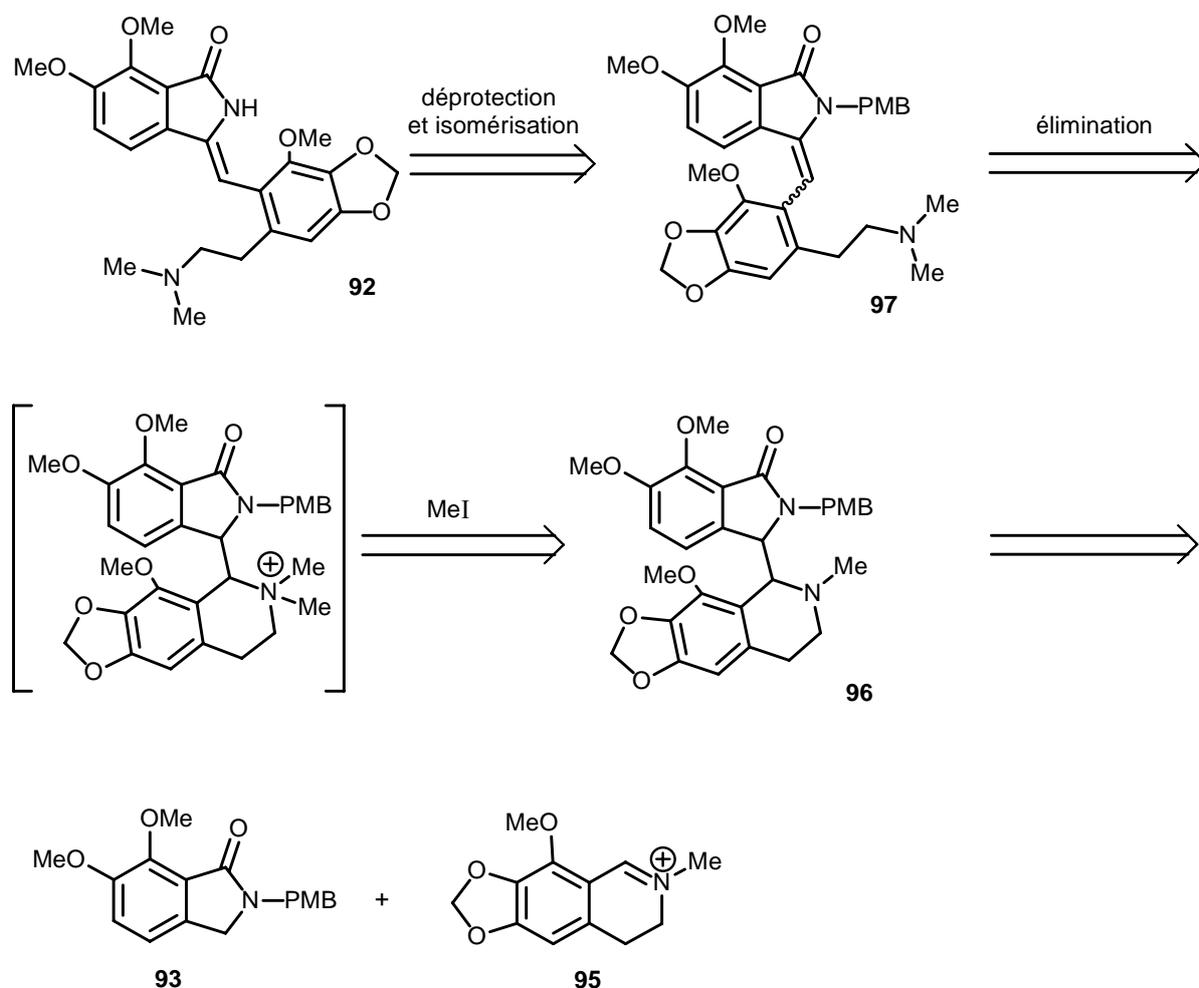


Schéma 3-18

2) Synthèse de l'isoindolinone 93

Le schéma de synthèse utilisé pour préparer la partie isoindolinonique de la fumaramidine a été transposé à la construction de l'isoindolinone **93** (schéma 3-19).

La 2-bromoisoaniline **14** est préalablement O-méthylée pour fournir le 2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde **98**. L'amination réductrice de **98** avec la *para*-méthoxybenzylamine fournit la di-benzylamine **99** qui est alors transformée en carbamate **100** par un traitement au chloroformiate de méthyle. Enfin, la réaction de cyclisation de Parham fournit l'isoindolinone **93**, partie « nord » du narcéine imide avec un rendement global de 30%.

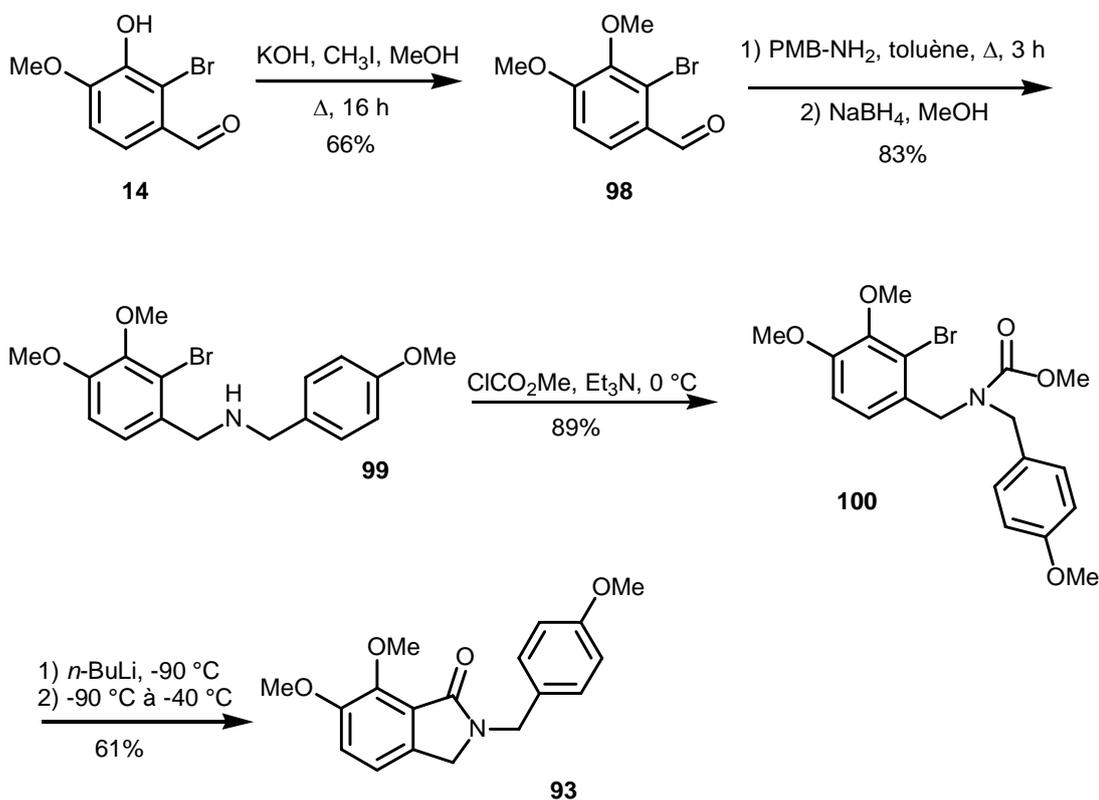


Schéma 3-19

3) Synthèse du sel d'iminium 95

Pour accéder à la partie « sud » du narceine imide, le sel d'iminium **95**, nous nous sommes inspirés des travaux de Shirasaka et al.¹¹ Les différentes réactions utilisées sont décrites dans le schéma 3-20.

La fonction aldéhyde du pipéronal est préalablement transformée en imine pour générer un groupement *ortho*-directeur qui autorise la métallation régiosélective en position 2. Le groupement hydroxyphénolique est ensuite introduit par le biais d'une séquence condensation sur le triméthylborane, oxydation à l'acide péraétique. L'hydrolyse finale du borate régénère également la fonction aldéhyde pour donner le 2-hydroxypipéronal **101** avec un rendement de 59%. Après O-méthylation de la fonction phénol, le produit **102** ainsi généré est transformé en amine **103** par condensation avec du diéthylacétalaminoacétaldéhyde suivie d'une réduction au NaBH₄. L'amine **103** est méthyliée par une réaction de Eschweiler-Clarke pour fournir le composé **104** qui est alors cyclisé par une réaction de Pomeranz-Fritsch en 8-hydroxytétrahydroisoquinoléine **105**. L'acétylation de l'alcool permet l'accès à la tétrahydroisoquinoléine **107** par hydrogénolyse catalysée au palladium du dérivé acétylé **106**. La réduction directe de l'alcool fournit le même composé mais avec un rendement global inférieur.¹¹ La tétrahydroisoquinoléine **107** est facilement transformée en sel d'iminium **95** par oxydation à l'iode.

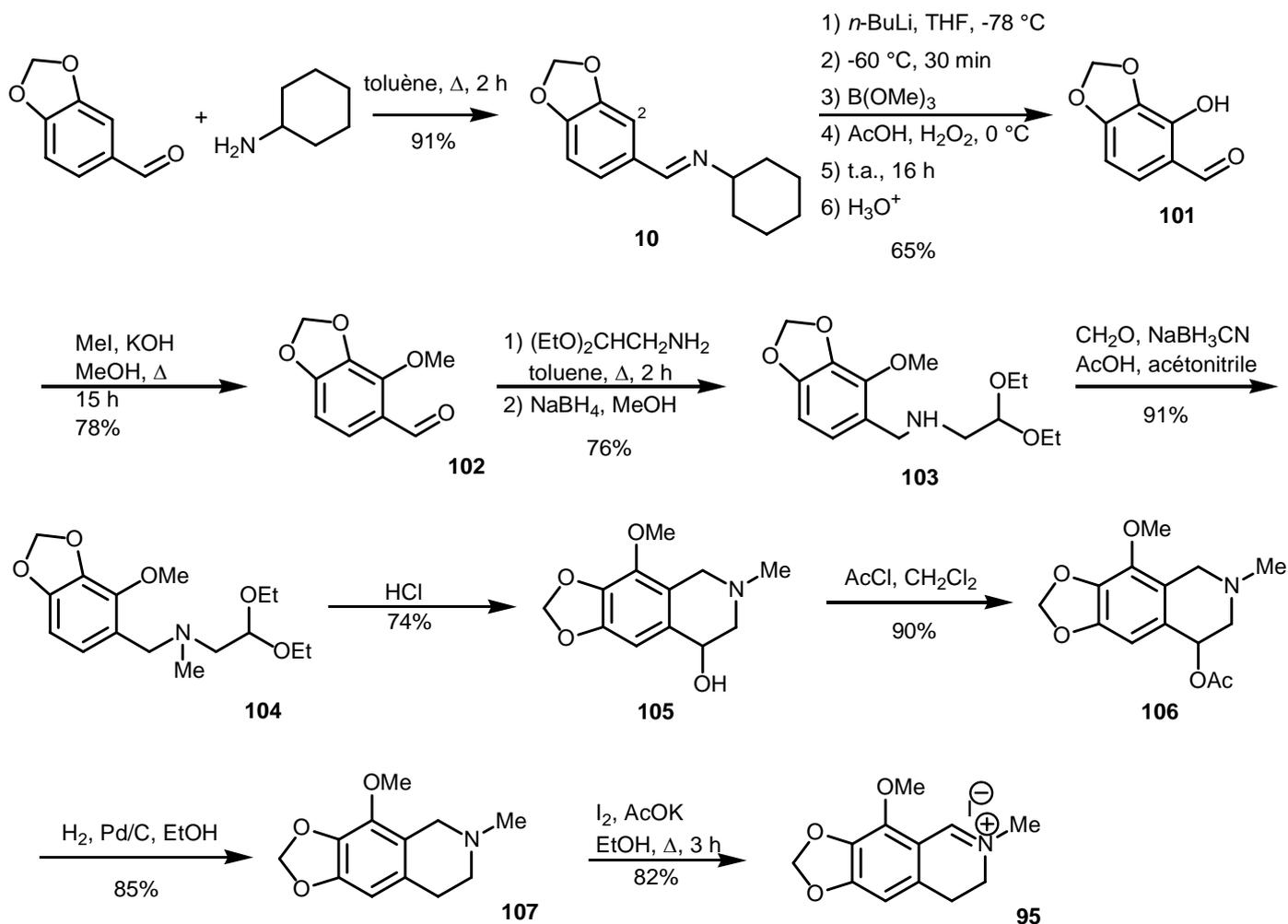


Schéma 3-20

4) Synthèse du narceine imide

Les deux partenaires étant synthétisés, nous avons donc entrepris de les assembler par une réaction d'addition nucléophile. L'isoindolinone **93** est métallée à basse température (-78 °C) à l'aide de KHMDS pour permettre, par addition du sel d'iminium **95**, la connexion des deux entités. Après traitement post-réactionnel classique et purification par chromatographie sur colonne de silice, l'analyse RMN fait apparaître la présence en quantité équimolaire des deux diastéréoisomères racémiques **96a** et **96b** (schéma 3-21). La réaction d'addition n'est donc pas stéréospécifique.

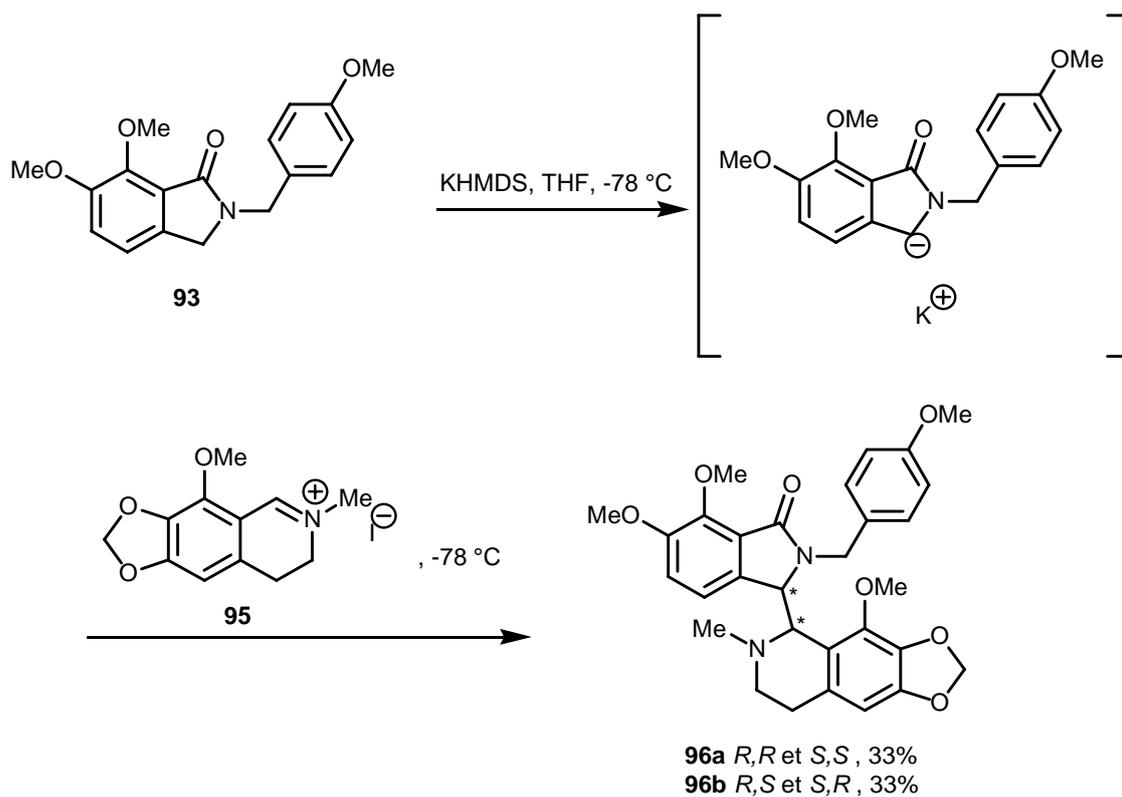


Schéma 3-21

La configuration relative des adduits **96a** et **96b** a été déterminée par diffraction des rayons X. Les diagrammes ORTEP des deux adduits apparaissent sur les figures 3-5 et 3-6.

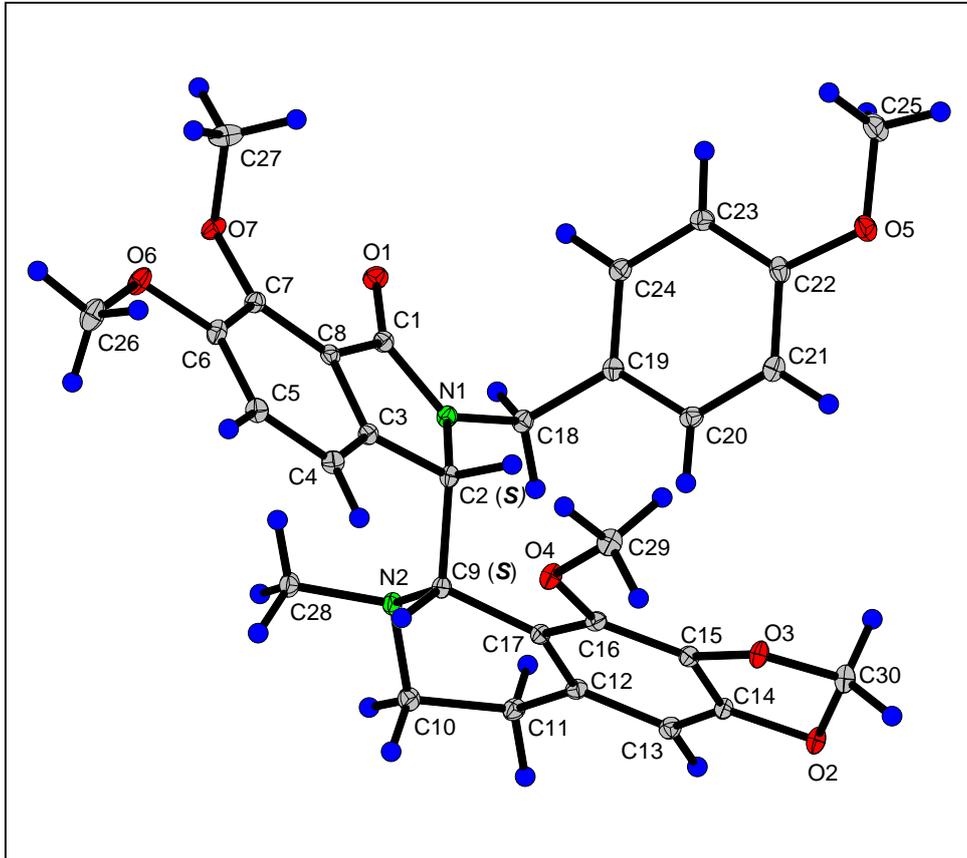


Figure 3-5 diastéréoisomère like 96a

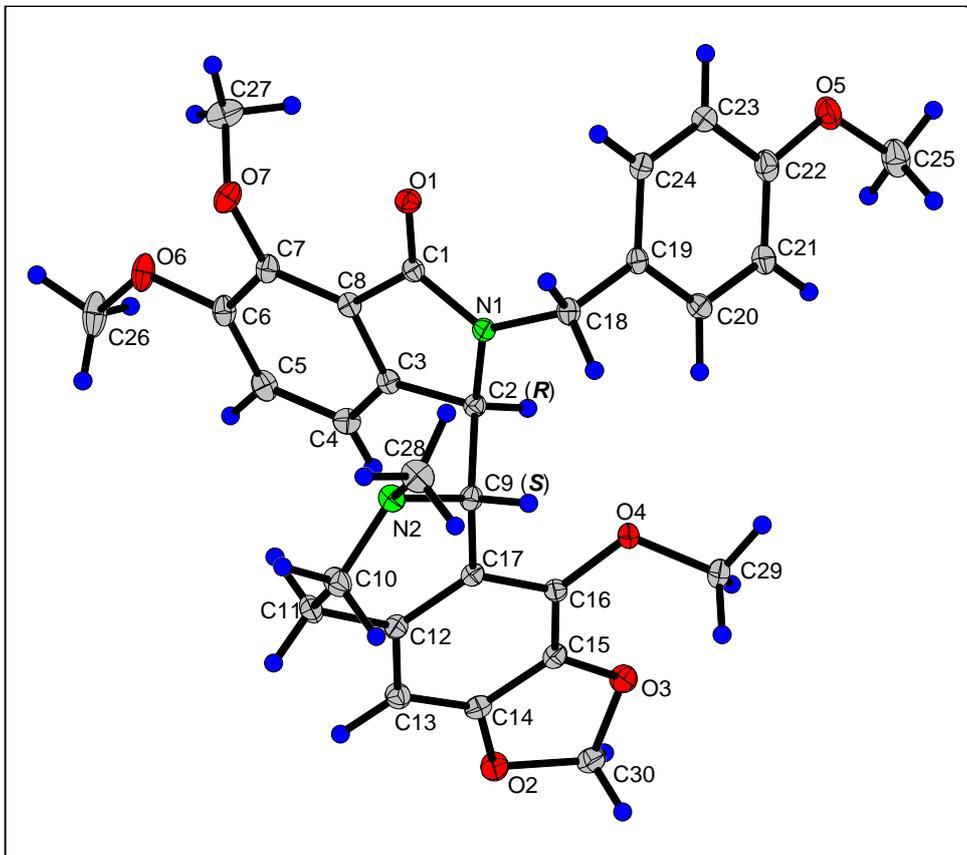


Figure 3-6 diastéréoisomère unlike 96b

Pour réaliser la réaction d'élimination produisant la double liaison ènelactamique désirée, les composés **96a** et **96b** ont été quaternisé par méthylation à l'iodure de méthyle. La réaction d'élimination a été effectuée parallèlement sur les deux diastéréoisomères **96a** et **96b**.

Théoriquement la réaction d'élimination sur l'isomère *like* (*R, R* et *S, S*) devrait entraîner la création d'une double liaison de configuration (*Z*), la charge négative et l'amine quaternaire devant être en *anti* (schéma 3-22). Il devrait en être de même pour l'isomère *unlike* (*R, S* et *S, R*) qui devrait quant à lui donner une arylméthylèneisoindolinone de configuration (*E*) (schéma 3-23).

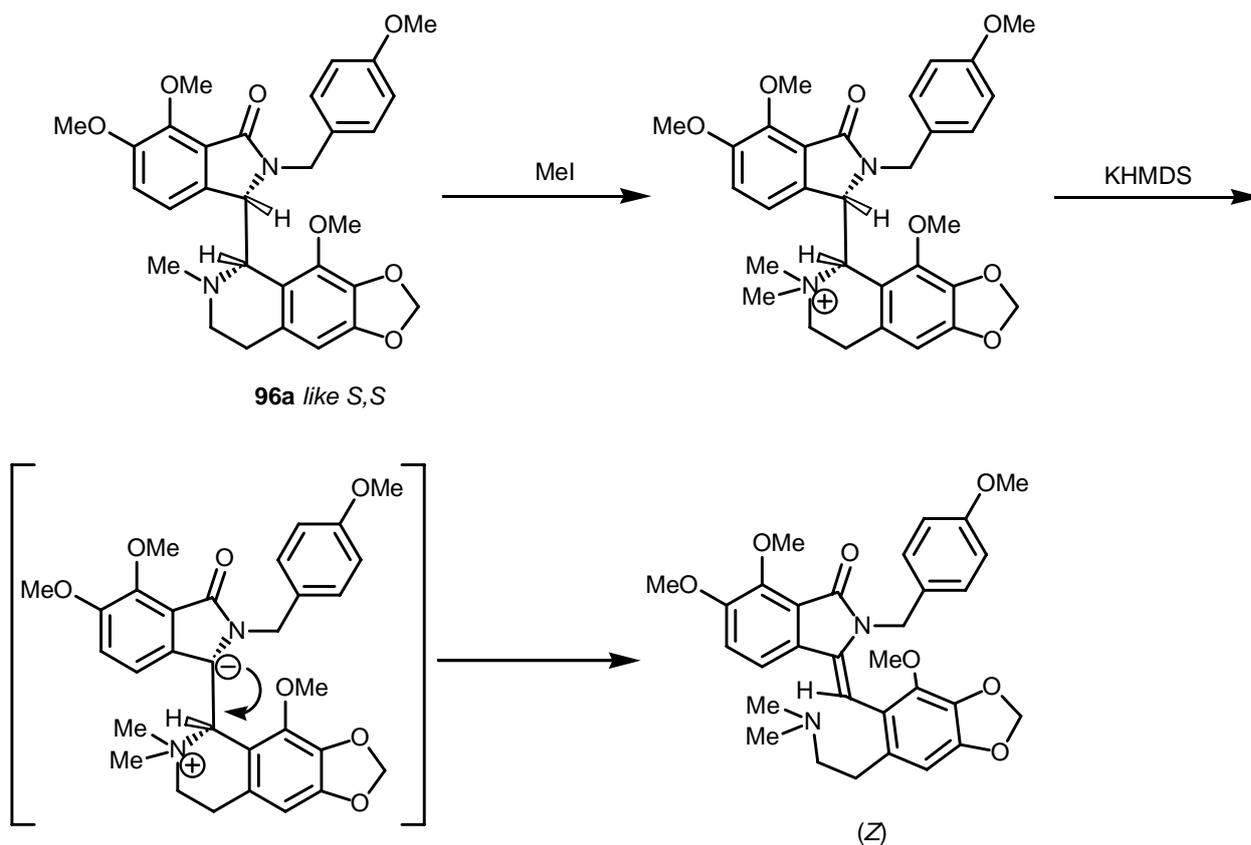
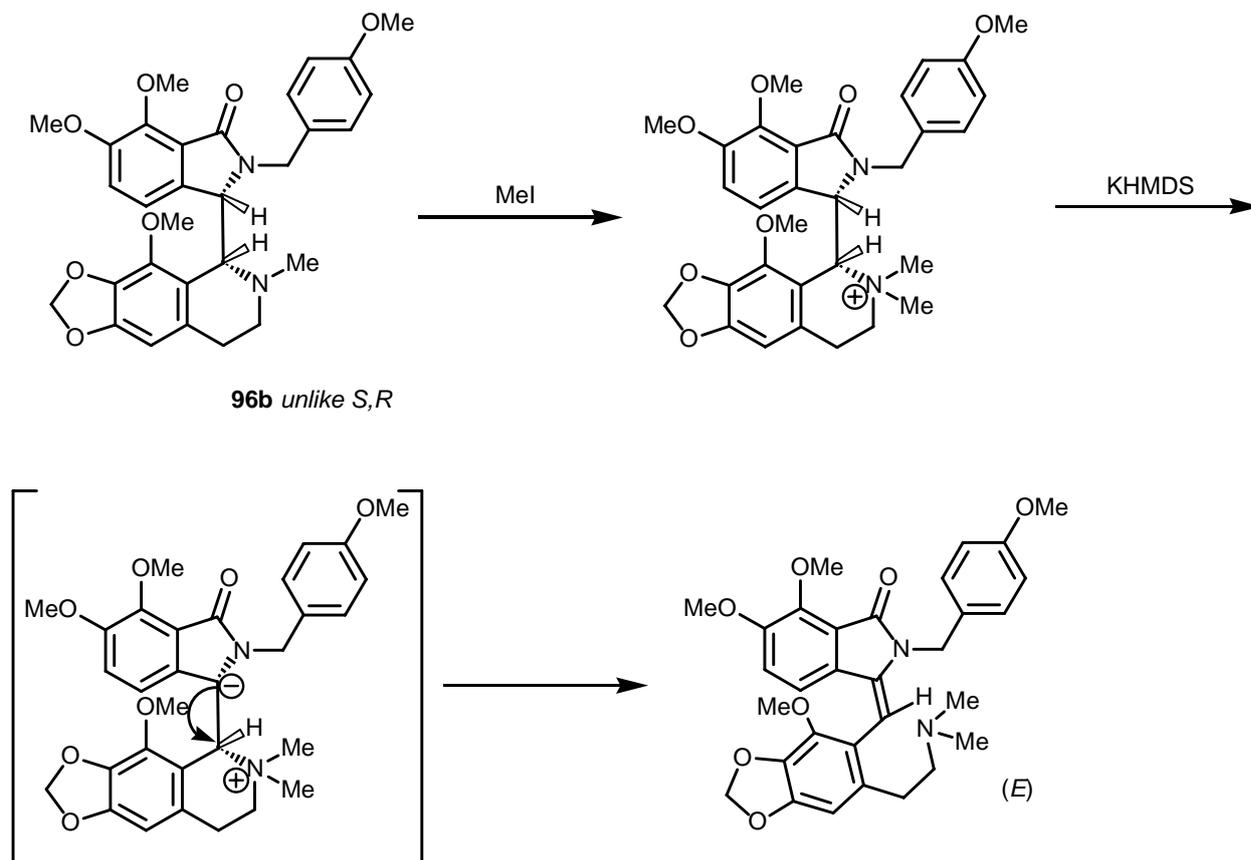
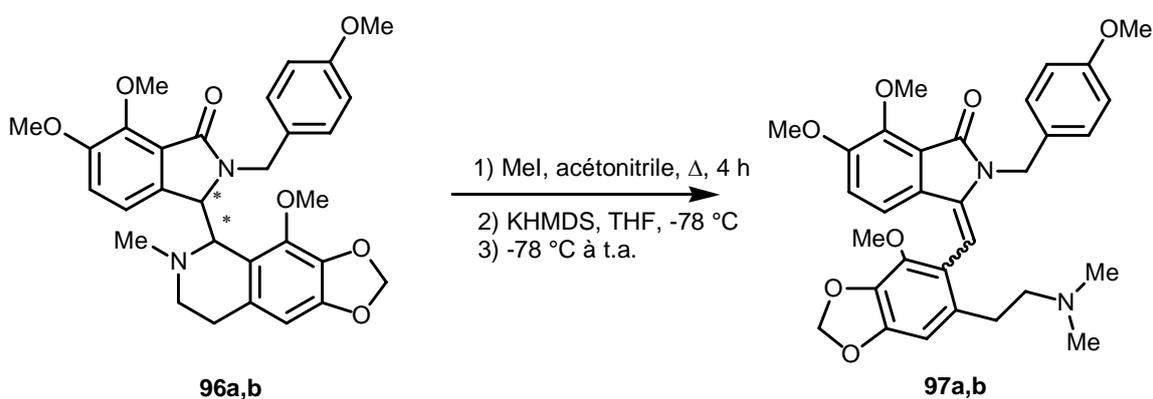


Schéma 3-22



Cependant, les résultats des expériences réalisées parallèlement sur les deux diastéréoisomères (schéma 3-24) se révèlent sensiblement identiques aussi bien en terme de rendement qu'en proportion relative de produit de configuration (*E*) ou (*Z*) avec dans les deux cas formation préférentielle du stéréoisomère de configuration (*E*).



	% (<i>E</i>) 97a	% (<i>Z</i>) 97b	rendement global
96a	83%	17%	85%
96b	77%	23%	87%

Schéma 3-24

Les résultats obtenus confirment que le mécanisme de la réaction est bien de type E1bc et non un mécanisme concerté de type E2. Cependant la réaction s'accompagne d'une épimérisation du carbanion isoindolinonique (schéma 3-25). La configuration privilégiée (*E*) s'explique par l'encombrement stérique généré par la libre rotation du groupement PMB favorisant la conformation thermodynamiquement la plus stable (schéma 3-25).

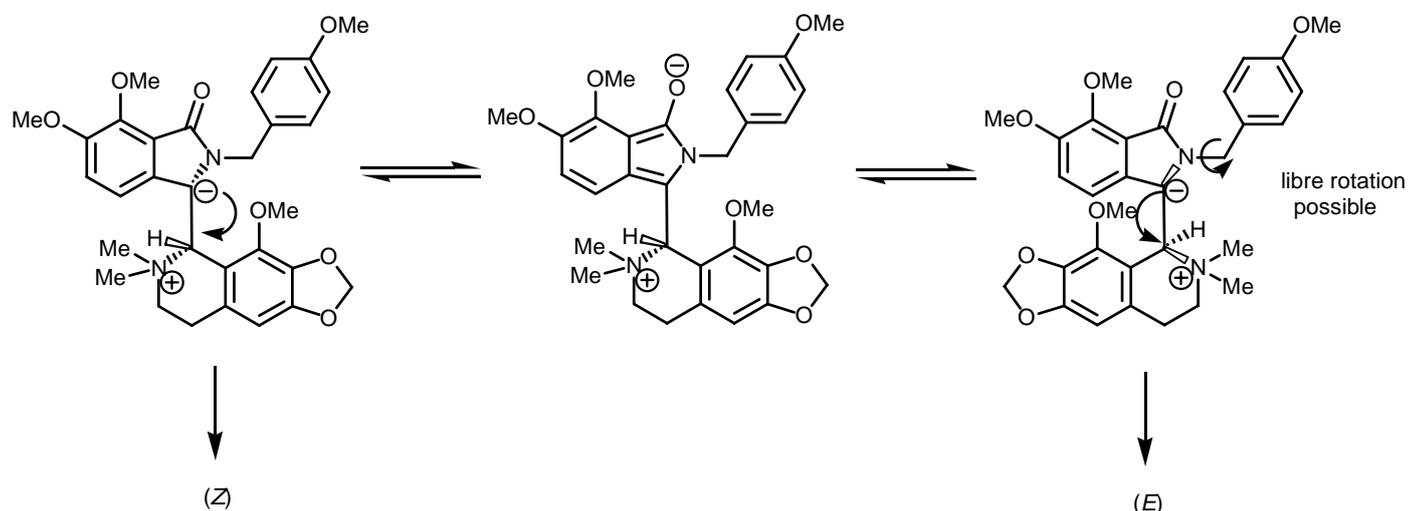


Schéma 3-25

La dernière étape permettant d'accéder au narceine imide est la déprotection de la fonction lactamique par clivage du groupement PMB. Comme dans le cas de la fumaramidine, les fonctions connectées sur les parties aromatiques « nord » et « sud » ne sont heureusement pas affectés par le traitement au TFA nécessaire à la déprotection de l'azote lactamique. La déprotection éliminant la contrainte stérique imposée par le groupement PMB, la double liaison énamidique vas alors s'isomériser dans sa forme désirée : (*Z*) (schéma 3-26) pour donner naissance au produit naturel ciblé et dans sa configuration naturelle.

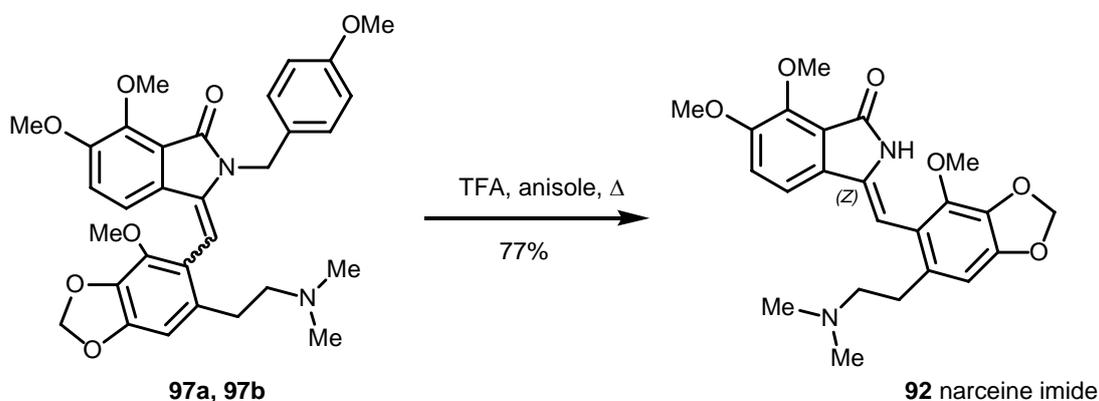


Schéma 3-26

Le produit obtenu purifié par chromatographie possède les mêmes caractéristiques physiques et spectrales (point de fusion, masse, RMN ^1H et ^{13}C) que le produit « naturel ».

IV) Conclusion

Le travail présenté dans ce chapitre rassemble les premières synthèses totales de la fumaramidine⁷⁷ et du narceine imide.

Il faut cependant reconnaître que la première stratégie envisagée, découlant de la méthode mise au point dans le second chapitre de ce mémoire, s'est révélée inadaptée. Il est incontestable que cet échec tient à la structure poly et diversement substituée du modèle relativement congestionné dont la synthèse a constitué notre objectif. Ceci nous a amené à revoir notre stratégie et intégrer un groupement protecteur de la fonction lactamique plus « solide » que le groupement carbamate. La seule limite de cette méthode sera son cantonnement à des systèmes ayant des groupements fonctionnels résistants à un reflux de TFA, conditions de clivage du groupement protecteur (PMB).

Nous avons su relever la difficulté posée par l'accès à la partie « sud » du narceine imide en proposant une nouvelle approche conceptionnelle qui préconise l'attaque de l'isoindolinone sur un sel d'iminium cyclique, équivalent synthétique d'un *ortho*-aminoéthylbenzaldéhyde, la double liaison énamidique étant générée par une réaction d'élimination d'Hoffmann, libérant de façon concomitante la chaîne aminée.

Toutefois nous devons concéder qu'aucun des procédés employés n'assure la stéréochimie de la double liaison exocyclique dès son installation. C'est l'étape ultime de déprotection qui fixe cette stéréochimie ce qui pose une limite au caractère général de ce type de synthèse.

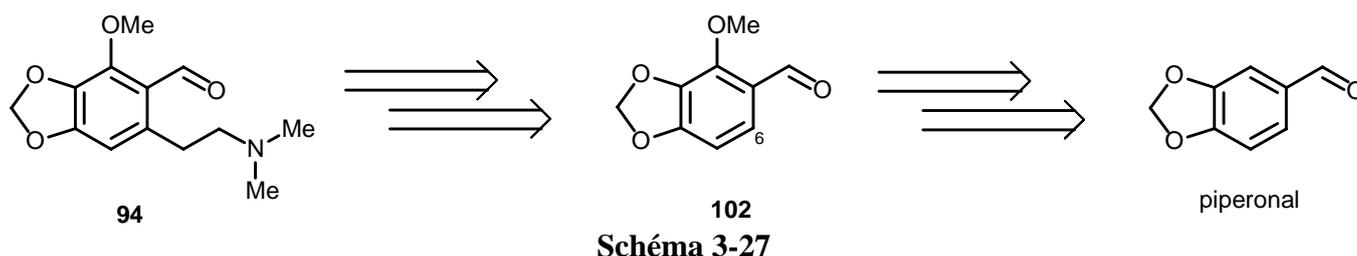
⁷⁷ Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; *Tetrahedron* **2006**, 62(12), 2917-2921

ANNEXE

Essais de synthèse de l'aldéhyde aromatique **94** nécessaire à l'élaboration du narceine imide suivant les premières stratégies envisagées

1) Première approche

La première stratégie envisagée consistait à partir du piperonal, puis à connecter la fonction méthoxy en position 2 pour créer ensuite la chaîne aminée (schéma de rétrosynthèse 3-27).



La synthèse du 2-méthoxypiperonal **102** a été réalisée sans problème, et se trouve détaillée dans le schéma 3-20 page 143. Nous avons ensuite tenté de métaller la position 6 de ce produit afin de créer une fonction aldéhyde par formylation au diméthylformamide. Cependant, malgré de nombreux essais incluant divers groupements *ortho*-directeurs issus de la fonction aldéhyde ou carboxaldéhyde (schéma 3-29), nous n'avons pas été en mesure de formyler les produits préalablement élaborés, la réaction de métallation ne se réalisant probablement pas. Le composé est certainement trop riche en électrons pour permettre une réaction de métallation. La fin de la synthèse passant par la formation d'un nitrostyrène précurseur de la chaîne aminoéthyl qu'il ne resterait plus qu'à diméthylmer n'a donc pu être envisagée (schéma 3-28).

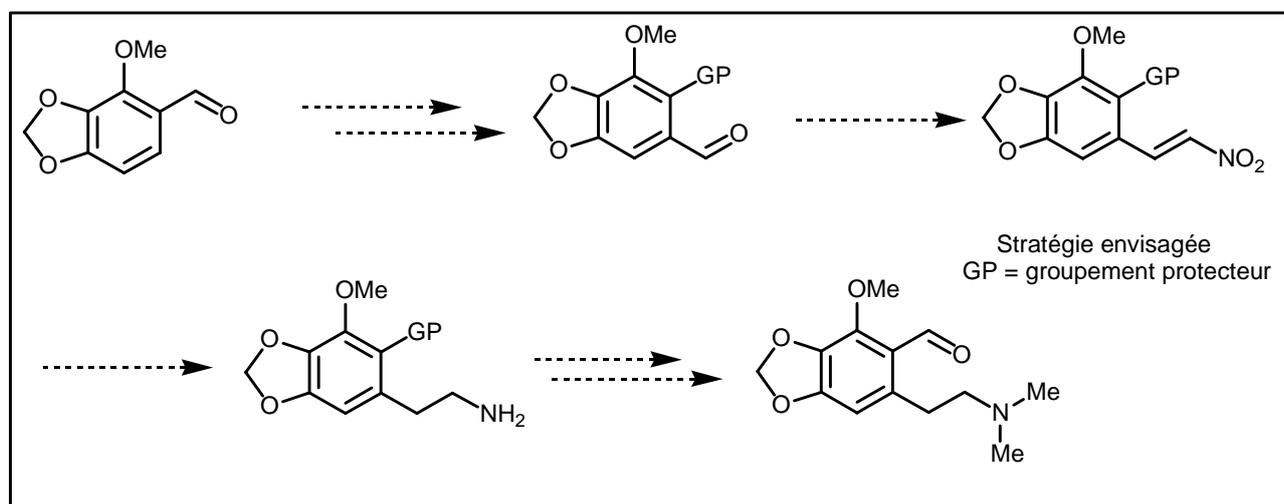


Schéma 3-28

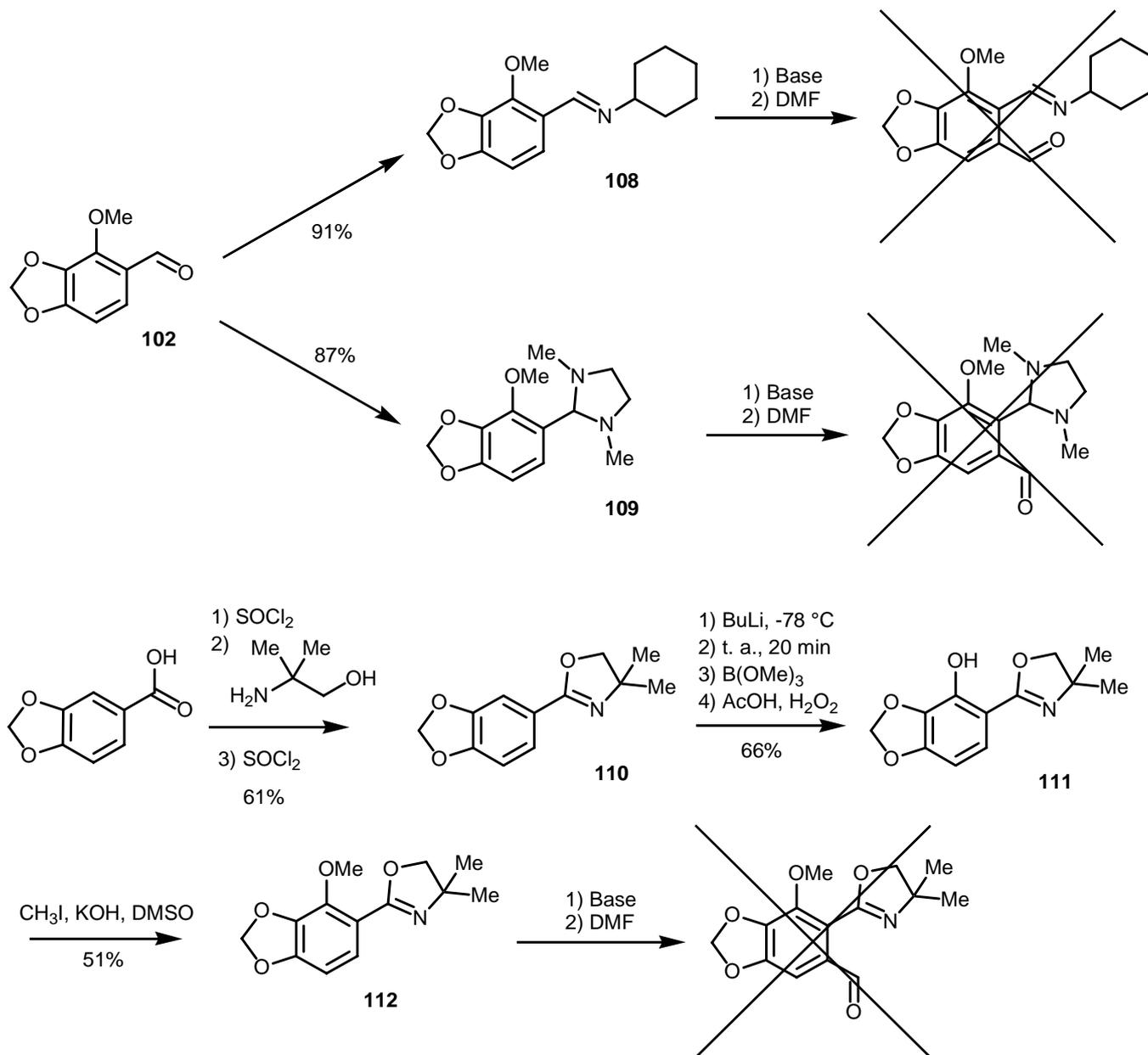


Schéma 3-29

Nous avons donc ensuite envisagé de bromer la position 6, avec l'objectif de réaliser une réaction d'interconversion halogène / lithium afin. Malheureusement la réaction de bromation fournit le dérivé **97** substitué en position 5 et non en 6 (schéma 3-30).

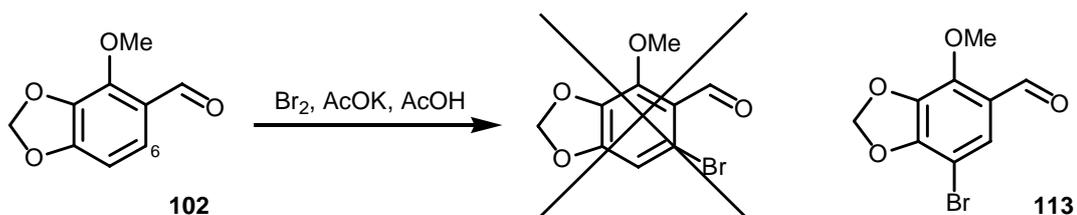
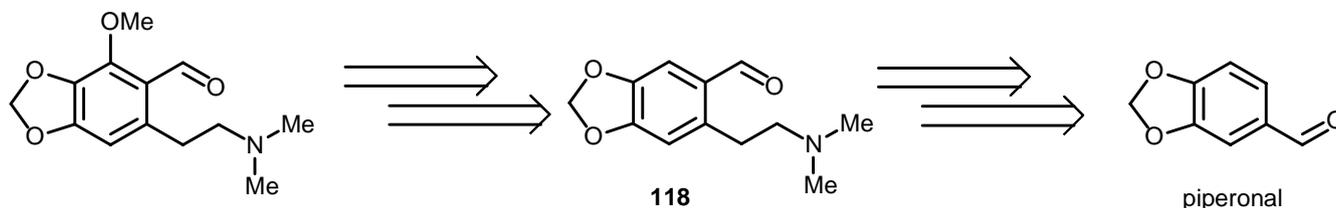


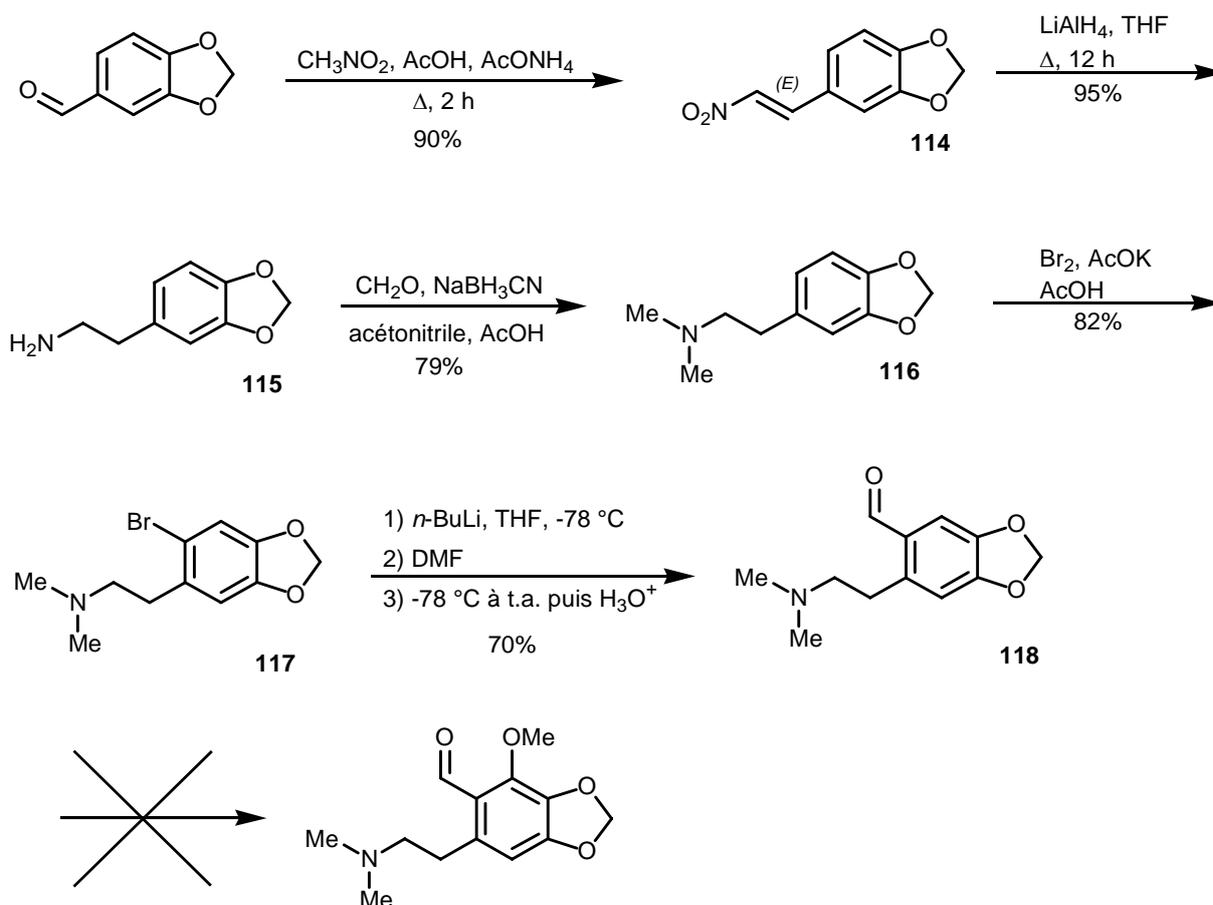
Schéma 3-30

2) Seconde approche

La seconde stratégie envisagée consistait à partir encore une fois du piperonal pour créer, cette fois, la chaîne aminée à partir de l'aldéhyde avant de venir connecter une nouvelle fonction carboxaldéhyde puis implanter le groupe méthoxy (schéma de rétrosynthèse 3-31).

**Schéma 3-31**

Nous avons donc synthétisé avec succès le 6-(2-diméthylaminoéthyl)-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde **118** sur la base de la stratégie employée pour accéder à l'aldéhyde **94** utilisé pour synthétiser la fumaramidine (schéma 3-32).

**Schéma 3-32**

Nous avons voulu ensuite créer la fonction phénol par le biais d'une réaction de métallation de la position en *ortho* de la fonction carbonyle convertie préalablement en groupement *ortho*-directeur. Malheureusement malgré la présence des différents groupements *ortho*-directeur, la réaction de métallation s'est à nouveau soldée par un échec (schéma 3-33).

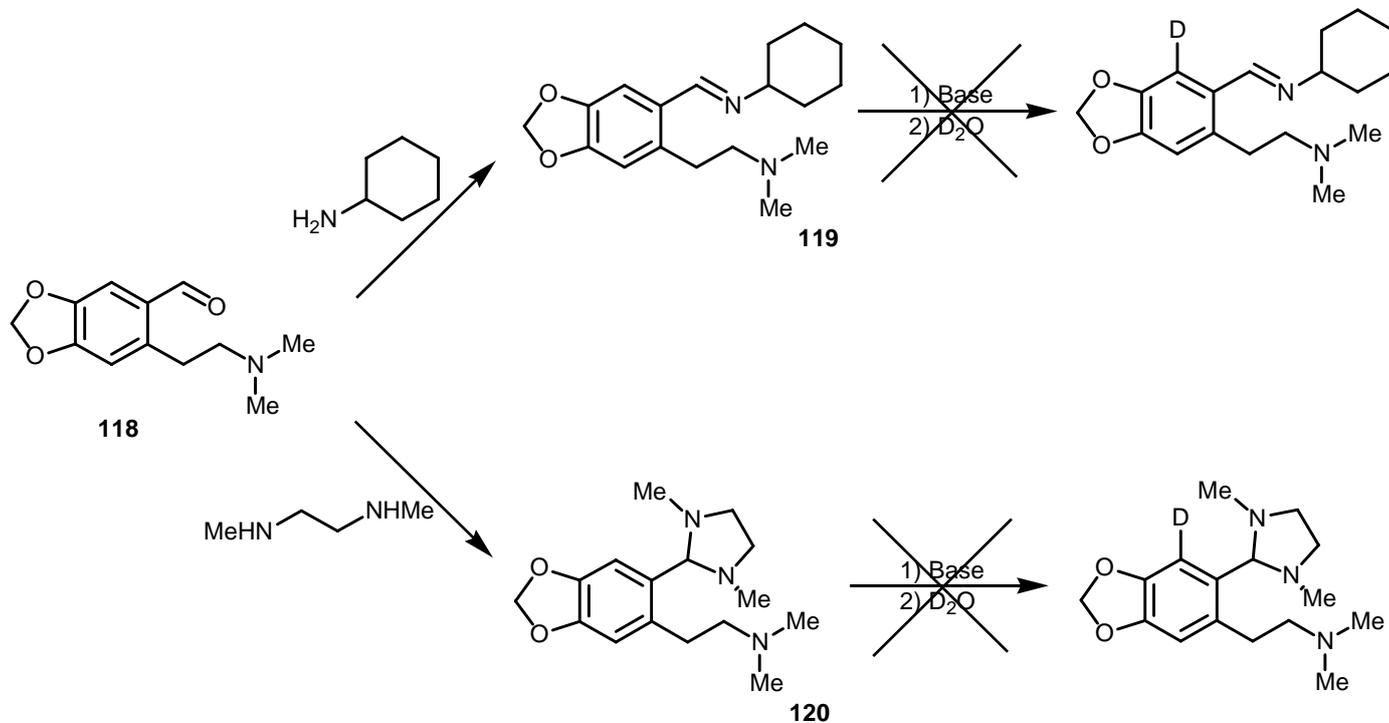


Schéma 3-33

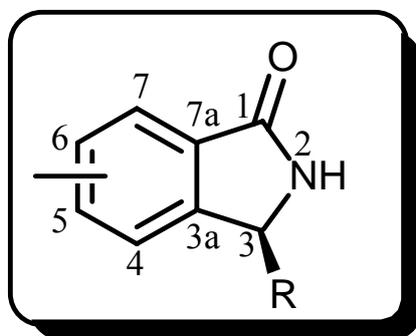
L'échec de ces diverses tentatives mises en œuvre pour synthétiser cet aldéhyde justifie donc le remaniement de stratégie mis en place pour accéder au narceine imide.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RELATIVES AU CHAPITRE 3

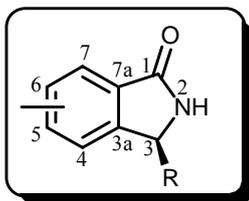
1. New alkaloids from *Fumaria parviflora*
Hussain, S.F.; Minard, R.D.; Freyer, A.J.; Shamma, M.; *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*(2), 169-178
2. Weed control in garlic crop in relation to weedicides
Tariq, M.; Syed, I.H.; Khalid, M.K.; Ghulam, J.; Ghulam, H.; *Asian Journal of plant sciences* **2002**, *1*(4), 412-413
3. Ikram, M.; Hussain, S. F.; *Compendium of Medicinal Plants*; PCSIR: Peshawar, Pakistan, 1978
4. Castro. M. *Le Manuel Complet d'Homéopathie*, Macmillan. Londres. ISBN 1990 0-333-55581-3
5. The catabolism of phthalideisoquinoline alkaloids
Blasko, G.; Gula, D.J.; Shamma, M.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*(18), 1693-1696
6. Secophthalideisoquinolines
Blasko, G.; Elango, V.; Sener, B.; Freyer, A.J.; Shamma, M.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*(5), 880-885
7. Fumschleicherine, an alkaloid of *Fumaria schleicheri*
Kiryakov, H.G.; Mardrossian, Z. H.; Hughes, D.W.; MacLean, D.B.; *Phytochemistry* **1980**, *19*(11), 2507-2509
8. On *papaver bracteatum*—XIV: Ready access to benzylidene phthalimidine compounds from rhoeadine alkaloid-derived nitriles
H. Rönsch, *Tetrahedron* **1981**, *37*(2), 371-375
9. The synthesis of cryptopleurospermine, a benzilic alkaloid of *Cryptocarya pleurosperma*
Dunmore, G.C.; Manske, R.H.;Rodrigo, R.; *Heterocycles* **1977**, *8*, 391
10. A new alkaline rearrangement of the benzofuran skeleton. One step transformation of 2-(2-Benzofuranyl)benzonnitriles into (Z)-phenylmethylenisoindolinones
Guillaumel, J.; Boccara, N.; Demerseman, P.; Royer, R.; Bideau, J.P.; Cotrait, M.; Platzer, N.; *J. Heterocycl. Chem* **1990**, *27*(3), 605-614
11. A short total synthesis of the alkaloids Piperolactam C, Goniopedaline, and Stigmalactam
Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, (7), 1231-1237
12. Practical synthesis of 5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-6-methyl-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-ol (cotarnine)
Shirasaka, T.; Takuma, Y.; Shimpuku, T.; Imaki, N.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(12), 3767-3771
13. A brief total synthesis of fumaramidine
Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; *Tetrahedron* **2006**, *62*(12), 2917-2921

CHAPITRE 4
ETUDES PROSPECTIVES POUR LA SYNTHÈSE
STERÉOSELECTIVE DE 3-ALKYLPHTHALIMIDINES



CHAPITRE 4

ETUDES PROSPECTIVES POUR LA SYNTHÈSE STERÉOSELECTIVE DE 3-ALKYLPHTALIMIDINES



I) Rappels bibliographiques sur les synthèses stéréosélectives de 3-alkyl et 3-arylphtalimidines

Un certain nombre de produits naturels sont construits sur la base d'une structure phthalimidine (2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one) et possèdent un centre d'asymétrie au niveau du carbone 3 de cette entité. C'est notamment le cas de la chilénine, de la lennoxamine ou encore de la nuevamine (figure 4-1). Assez curieusement ces divers composés n'ont été extraits de végétaux de la famille des Berbérises⁷⁸ que sous forme racémique et, à ce jour, aucun produit naturel intégrant une structure de phthalimidine substituée en position 3 n'a été isolé sous forme énanti enrichie. Cette racémisation tient probablement à la biogenèse de ces alcaloïdes^{1b,c} qui seraient issus directement ou indirectement de protoberbérines ou de berbérines par des enchaînements de réactions impliquant des réarrangements et des processus d'oxydoréduction.

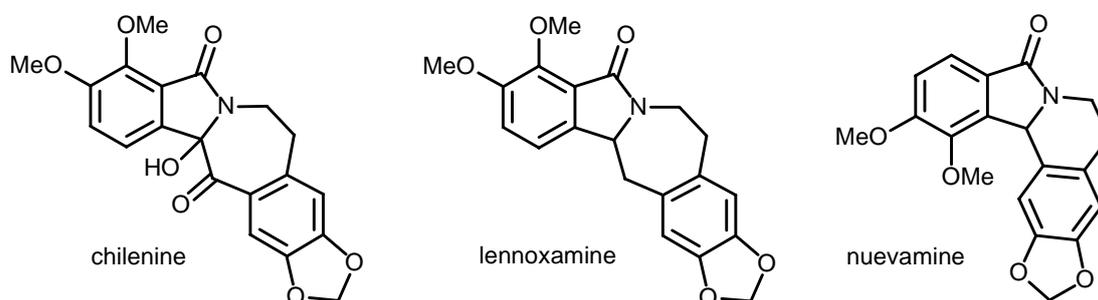


Figure 4-1

⁷⁸ (a) Suau, R.; Posadas, N.; Silva, V.; Valpuesta, M.; *Phytochemistry* **1998**, *49*(8), 2545-2549. (b) Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*(6), 599-602. (c) Fajardo, V.; Elango, V.; Cassels, B. K.; Shamma, M.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*(1), 39-42

En revanche, c'est dans le domaine de la chimie thérapeutique que la configuration absolue du carbone 3 révèle toute son importance dans l'activité des isoindolinones. A titre d'exemple, la pagoclone ou CI-1043 (figure 4-2), qui est actuellement en test pré-clinique comme agoniste partiel sur le site benzodiazépinique du récepteur GABA_A, dans le traitement des troubles de l'anxiété, est de configuration (*S*).⁷⁹

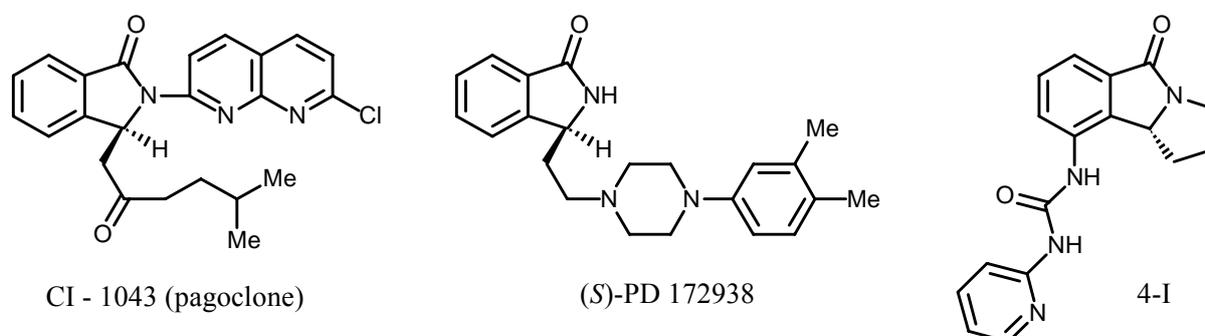


Figure 4-2

Il a également été montré que le (*S*)-PD-172938 (figure 4-2), antipsychotique potentiel, qui possède un carbone asymétrique en position 3 de configuration (*S*), présente une activité 5.4 fois plus importante que son homologue de configuration (*R*) sur le récepteur dopaminergique D₄.⁸⁰

Enfin, le composé 4-I (figure 4-2), anti-cancéreux potentiel, de configuration (*R*) qui inhibe la kinase Cdk4 jouant un rôle dans le cycle de la cellule, possède une activité 4.5 fois plus importante que l'énantiomère de configuration (*S*).⁸¹

Les 3-alkylphthalimidines chirales présentent également un intérêt comme auxiliaire en synthèse asymétrique. En effet, Oppolzer et al. furent les premiers à se servir de la (*R*)-3-méthylisoindolinone pour induire de l'asymétrie dans des réactions de cyclisation de Diels-Alder stéréosélective (schéma 4-1).⁸²

⁷⁹ Bourzat, J. D. ; Capet, M. ; Cotrel, C. ; Labaudiniere, R.; Pitchen, P.; Roussel, G.; U. S. Patent 4,960,779, 1990

⁸⁰ Belliotti, T. R. ; Brink, W. A. ; Kesten, S. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8(12), 1499-1502

⁸¹ Honma, T.; Hayashi, K.; Aoyama, T.; Hashimoto, N.; Machida, T.; Fukasawa, K.; Iwama, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Iwasawa, Y.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44(26), 4615-4627

⁸² Oppolzer, W. ; Wills, M. ; Kelly, M. J. ; Signer, M. ; Blagg, J. ; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(35), 5015-5018

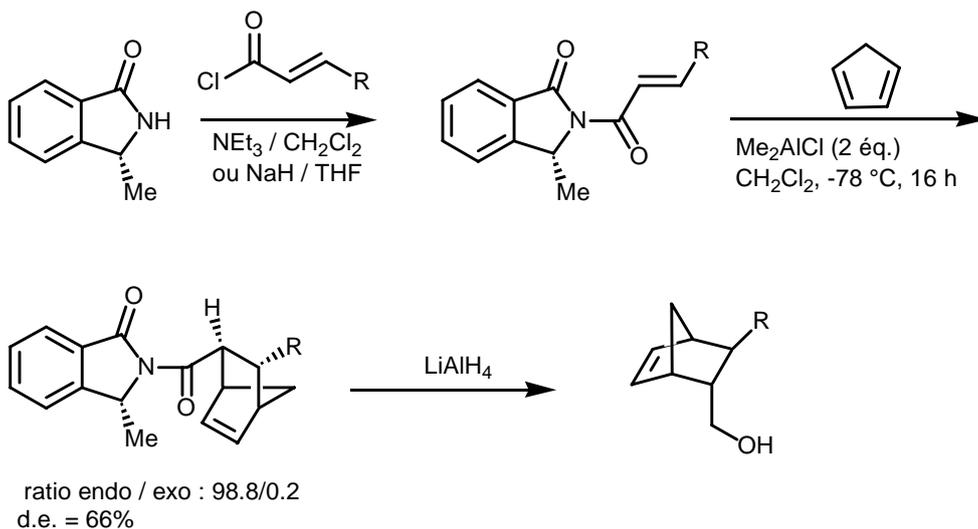


Schéma 4-1

Il apparaît donc que le contrôle de la configuration du carbone asymétrique 3 de la partie isoindolinone vas s'avérer essentiel dans l'échafaudage de telles structures. A ce titre, différentes voies de synthèse énantiosélectives ou énantiospécifiques ont été développées au cours de ces dernières années. Elles peuvent être classées suivant le type de réaction permettant la création du centre stéréogénique (schéma 4-2). Toutes ces méthodes nécessitent bien évidemment l'emploi d'une copule chirale adaptée (figurée par P* dans le schéma 4-2) qui sera fixée sur l'un des réactifs mis en jeu.

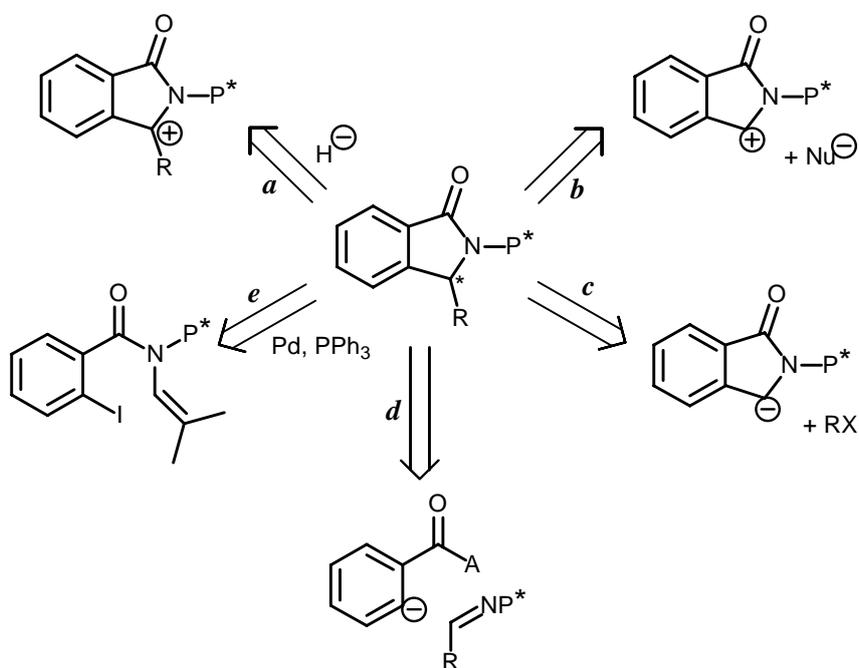
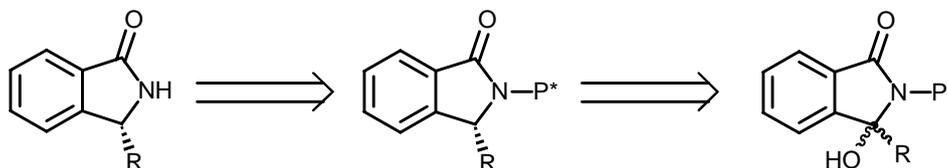


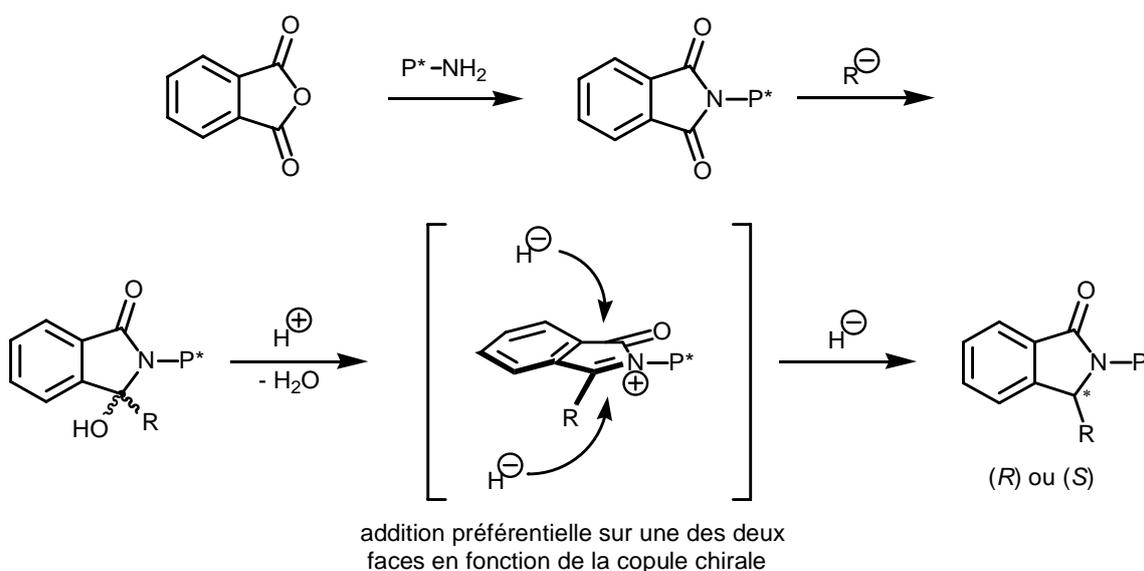
Schéma 4-2

1) Voie a

Les méthodes développées suivant la voie de synthèse *a* reposent toutes sur le même schéma de rétrosynthèse (schéma 4-3). L'isoindolinone est obtenue après clivage de la copule chirale connectée à l'azote lactamique qui a permis la réduction stéréosélective d'une 3-alkyl-3-hydroxyisoindolinone.

**Schéma 4-3**

L'introduction de la copule chirale est réalisée lors de la condensation entre un anhydride phtalique et une amine primaire chirale. L'addition d'un dérivé organométallique fournit ensuite le précurseur sous forme d'une 3-alkyl ou 3-aryl-isoindolinone hydroxylée sur cette même position (schéma 4-4).

**Schéma 4-4**

Cette voie de synthèse repose donc sur la réduction diastéréosélective d'un sel d'iminium ou d'hydrazonium, contrôlée par la copule chirale (schéma 4-4).

Le choix de l'auxiliaire chirale s'avère donc essentiel et doit s'appuyer sur un cahier des charges bien précis. Il doit non seulement être connecté facilement mais aussi être à l'origine d'un bon degré d'induction et surtout son clivage ne doit pas entraîner de racémisation du substrat.

A ce jour, trois types de copules chirales qui répondent à ces exigences ont été utilisées dans le cadre de la voie *a* :

- Phénylglycinol (figure 4-3)

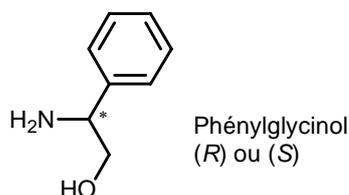


Figure 4-3

Le phénylglycinol a été largement utilisé en synthèse asymétrique.⁸³ Le succès de cet auxiliaire chiral est partiellement dû à sa préparation facile à partir de la phénylglycine, à son faible coût et à un clivage facile par hydrogénolyse. Depuis, d'autres méthodes de clivage en milieu non réductif⁸⁴ ont étendu la portée de cet inducteur asymétrique. Cependant, l'élimination de cette copule sur une phtalimidine (obtenue suivant le principe réactionnel décrit dans le schéma 4-4) par les méthodes décrites jusqu'alors⁸⁵ entraîne une racémisation totale ou partielle du produit, le carbone substitué en position 3 du système isoindolinone étant facilement épimérisable dans des conditions acides, basiques ou réductrices (schéma 4-5).

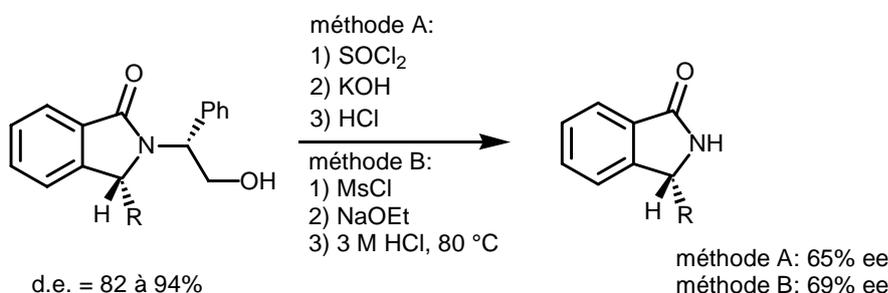


Schéma 4-5

⁸³ Groaning, M.; Meyers, A. I.; *Tetrahedron* **2000**, 56(51), 9843-9873 et références citées

⁸⁴ (a) Chakraborty, T. K.; Reddy, G. V.; Hussain, K. A.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(51), 7597-7600. (b) Spero, D. M.; Kapadia, S. R.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62(16), 5537-5541. (c) Pridgen, L. N.; Mokhallalati, M. K.; Wu, M. J.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57(4), 1237-1241. (d) Chen, L.; Trilles, R. V.; Tilley, J. W.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(48), 8715-8718. (e) Chakraborty, T. K.; Hussain, K. A.; Reddy, G. V.; *Tetrahedron* **1995**, 51(33), 9179-9190. (f) Delorme, D.; Berthelette, C.; Lavoie, R.; Roberts, E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9(22), 3963-3966. (g) Blanchet, J.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H. P.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65(20), 6423-6426. (h) Chang, Z. Y.; Coates, R. M.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55(11), 3475-3483. (i) Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Das, B. C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1185-1187. (j) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(19), 3709-3712.

⁸⁵ (a) Fains, O.; Vernon, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(47), 8265-8266. (b) Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammatio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7(6), 1835-1843.

Une variante a été développée par Allin et al.⁸⁶ elle préconise la fusion du phénylglycinol au cycle lactamique lors de la construction de l'isoindolinone. L'induction asymétrique résulte de l'application du principe précédemment décrit (schéma 4-6) et se situe au même niveau que dans les exemples précédents. Là encore le problème de la déprotection se pose avec la même acuité.

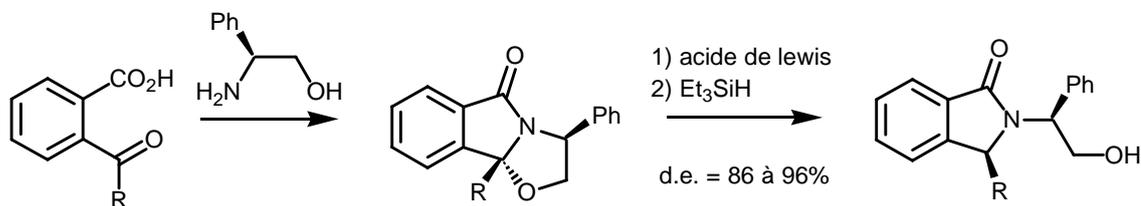


Schéma 4-6

- *p*-Benzyloxyphénylglycinol (figure 4-4)

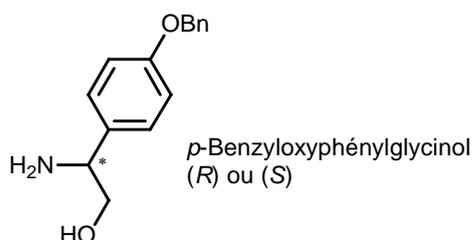


Figure 4-4

Pour éviter les problèmes liés à la racémisation lors de l'étape de déprotection, Chen et al.⁸⁷ préconisent l'emploi d'un phénylglycinol modifié intégrant un groupement benzyloxy en position 4 permettant un clivage dans des conditions oxydantes plus douces (nitrate d'ammonium cérique (CAN)) et fournissant l'isoindolinone substituée en position 3 avec un rendement de 63 à 90% et un excès énantiomérique de 92 à 97% suivant les modèles (schéma 4-7).

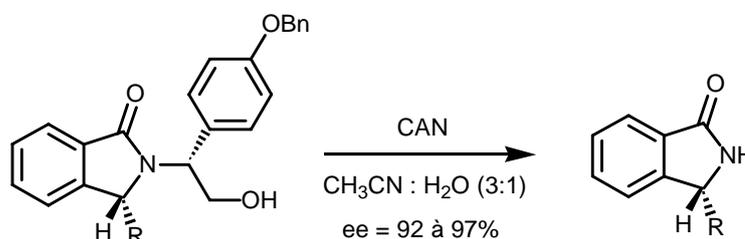


Schéma 4-7

⁸⁶ Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(1), 143-146

⁸⁷ Chen, M. D.; Zhou, X.; He, M. Z.; Ruan, Y. P.; Huang, P. Q.; *Tetrahedron* **2004**, 60(9), 1651-1657

- (S)-aminométhylprolinol (SAMP) (figure 4-5)

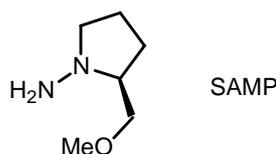


Figure 4-5

Le SAMP, accessible à partir de la (S)-proline permet, au même titre que les copules chirales précédentes, de réaliser une réaction d'addition d'hydrure stéréosélective sur un sel d'hydrazonium. La réaction de réduction diastéréosélective du sel d'hydrazonium (schéma 4-4) donne de très bons excès diastéréomériques (supérieurs à 96%)⁸⁸ mais surtout le clivage de la copule effectué en milieu oxydant à l'aide de mono-peroxyphthalate de magnésium (MMPP) n'entraîne aucune racémisation du produit (schéma 4-8)

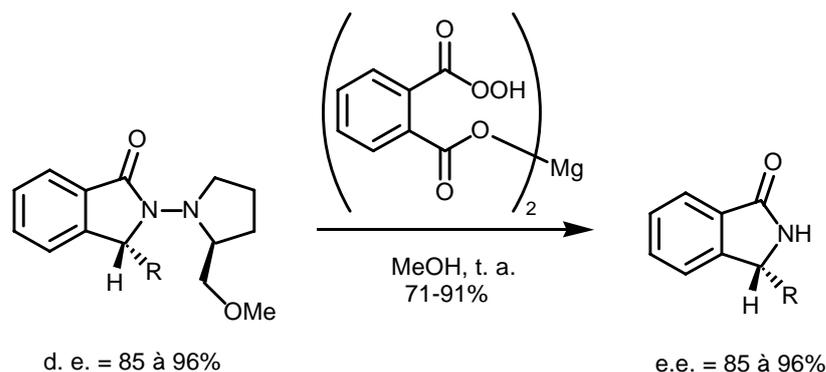


Schéma 4-8

Cette voie de synthèse *a*, bien que donnant de bons résultats en terme de stéréospécificité, possède néanmoins une limite. En effet, la connexion de la chaîne alkyle ou aryle en position 3 s'effectuant sur un phthalimide, cette étude n'a été effectuée que sur un modèle symétrique pour éviter les problèmes de régiosélectivité.

2) Voie b

La voie *b* utilise également la réactivité des sels d'iminium ou d'hydrazonium mais elle inverse l'ordre de la séquence réactionnelle. Le phthalimide intégrant la copule chirale est tout d'abord réduit en 3-hydroxyisoindolinone puis le centre stéréogénique est créé par addition diastéréosélective d'un

⁸⁸ Deniau, E.; Enders, E.; Couture, A.; Grandclaudeon, P.; *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*(15), 2253-2258

nucléophile, et notamment d'un organométallique, sur le sel d'iminium généré en milieu acide (schéma 4-9).

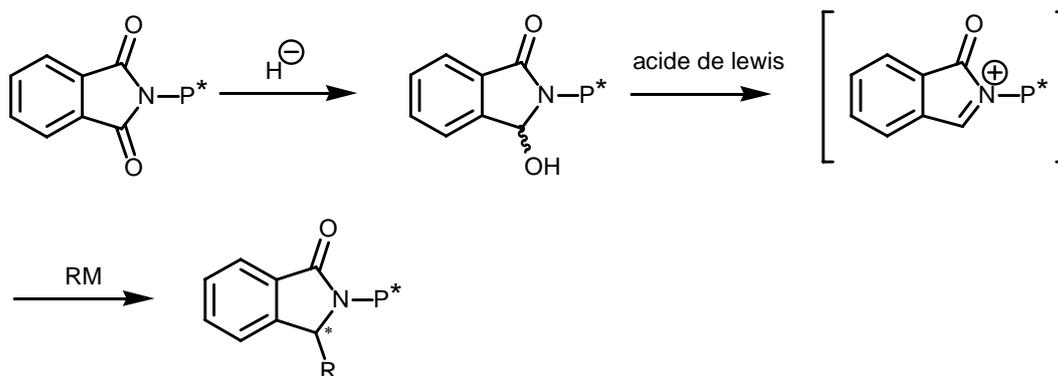


Schéma 4-9

Les méthodes basées sur ce principe s'appuient sur l'utilisation des mêmes copules que précédemment, soit le phénylglycinol⁸⁹ et le SAMP.⁹⁰ Il est à noter que, comparativement à la méthode *a*, la réaction fournira l'isoindolinone substituée en position 3 de configuration inverse.

Pour les mêmes raisons, cette méthode *b* possède les mêmes limites au niveau de la régiosélectivité que la voie de synthèse *a*.

3) Voie c

La voie *c* s'appuie sur la création du centre chiral par alkylation électrophile diastéréosélective induite par la copule sur l'anion généré en position benzylique de l'isoindolinone. A ce jour, deux types de copules ont été utilisées pour cette voie de synthèse :

- le phénylglycinol,⁹¹ avec toujours les mêmes problèmes de déprotection que ceux décrits précédemment (d.e. = 90 à 91%)
- jugeant que les résultats obtenus avec le phénylglycinol étaient moyens et que les conditions de clivage étaient dures (H₂SO₄) ou pénibles (trois étapes : méthylation, élimination et hydrolyse acide), Comins et al.⁹² ont préconisé l'utilisation d'un autre auxiliaire chiral (schéma 4-10). L'avantage majeur de cette copule, outre les bons excès diastéréomériques (d.e. = 97 à 99%), tient à sa facilité de clivage qui peut s'effectuer dans des conditions très douces (traitement par Mg(OMe)₂ dans le méthanol à température ambiante). Des conditions plus dures entraînent

⁸⁹ (a) Okamoto, K. I.; Umeo, N.; Okamoto, S.; Tanaka, K.; Kita, H.; *Chem. Lett.* **1993**, 22(2), 221-224. (b) Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(1), 141-142

⁹⁰ Deniau, E.; Enders, E.; Couture, A.; Grandclaude, P.; *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, 16(4), 875-881

⁹¹ Pérard-Viret, J.; Prangé, T.; Tomas, A.; Royer, J.; *Tetrahedron* **2002**, 58(25), 5103-5108

⁹² Comins, D. L. ; Schilling, S. ; Zhang, Y. ; *Org. Lett.* **2005**, 7(1), 95-98

inévitablement une racémisation du produit. Cette méthode permet également de s'affranchir du problème de régiosélectivité lié à l'introduction de la copule chirale sur un phthalimide puisque dans ce cas, celle-ci est connectée à l'azote lactamique de l'isoindolinone préformée (schéma 4-10).

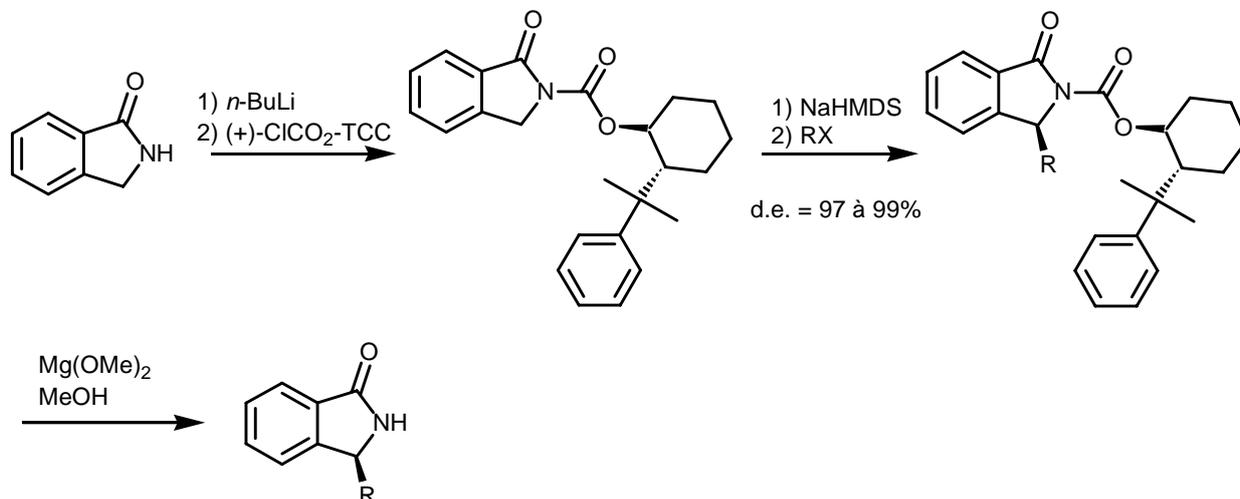


Schéma 4-10

Cependant, cette méthode a été limitée à la synthèse d'isoindolinones alkylées en position 3, La connexion d'une unité aromatique par réaction d'addition électrophile se révélant en effet difficilement envisageable par cette technique.

4) Voie d

Contrairement aux méthodes qui viennent d'être évoquées, dans cette nouvelle voie de synthèse proposée par Campbell et al.⁹³ et développée dans sa version asymétrique par Enders et al.,⁹⁴ le centre stéréogénique est créé en même temps que le noyau isoindolinone par une réaction d'addition stéréocontrôlée d'un aryllithien **A**, comportant une fonction amide comme groupement *ortho*-directeur, sur une hydrazone chirale **B**. L'hydrazine **C** générée sous forme anionique permet alors la cyclisation du produit par une réaction de type trans-amidification (schéma 4-11). L'inducteur chiral étant le SMP, l'isoindolinone devient alors facilement accessible par clivage de la copule au MMPP.

⁹³ Campbell, J. B.; Dedinas, R. F.; Trumbower-Walsh, S. A.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*(18), 6205-6211

⁹⁴ Enders, D.; Braig, V.; Raabe, G.; *Can. J. Chem.* **2001**, *79*(11), 1528-1535

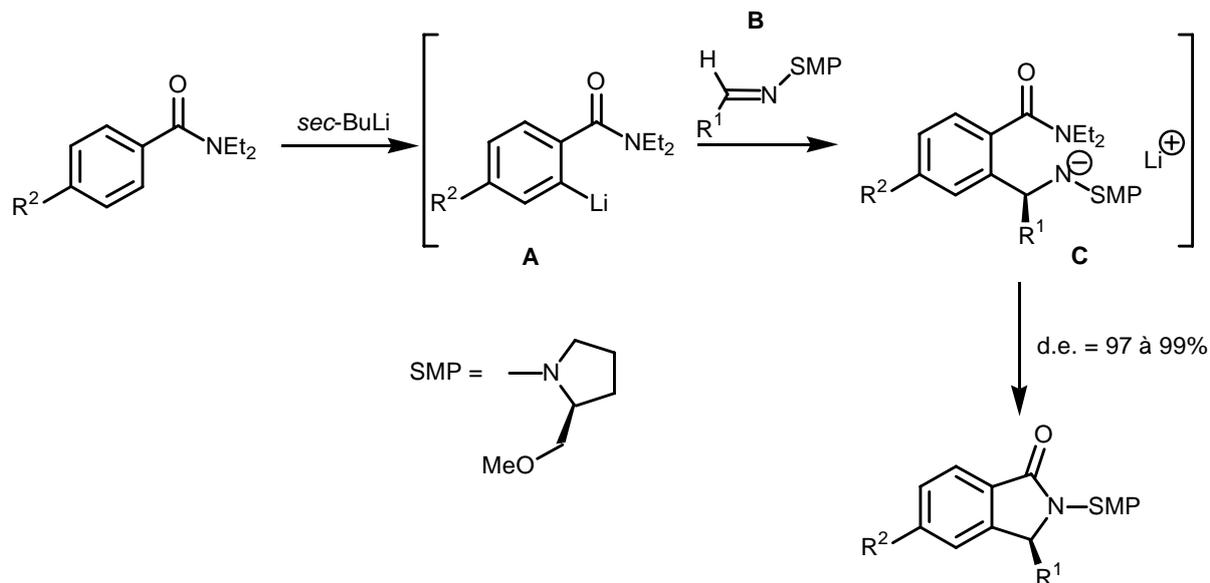


Schéma 4-11

Cette méthode, bien qu'élégante, reste néanmoins limitée aux hydrazones non énoisables. Par voie de conséquence, seules des isoindolinones comportant une unité aryle en position 3 ont été et pourront éventuellement être synthétisées suivant cette stratégie.¹⁷

5) Voie e

La dernière méthode d'accès aux isoindolinones chiralement substituées en position 3 repose sur une réaction de Heck intramoléculaire stéréosélective contrôlée à nouveau par une copule chirale de type SMP (schéma 4-12).⁹⁵

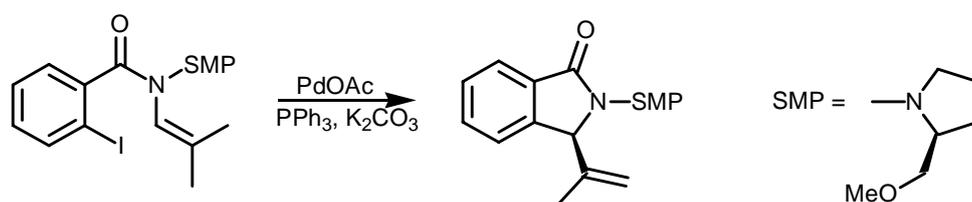


Schéma 4-12

La nécessité d'avoir un énehydrazide pour réaliser la réaction de Heck, rend une nouvelle fois l'accès au 3-arylisoinolinones impossible par cette voie de synthèse.

⁹⁵ Grigg, R.; Dorrity, M. J. R.; Malone, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(21), 3075-3076

- ★ Le bilan de cet examen bibliographique tient en plusieurs points :
- toutes les voies proposées reposent sur l'utilisation d'une copule chirale connectée sur l'azote lactamique. Le clivage de celle-ci s'effectue en étape finale et ne doit donc pas être racémisant. De ce fait les méthodes développées en s'appuyant sur l'utilisation du phénylglycinol posent systématiquement des problèmes de racémisation.
 - les synthèses développées à partir du squelette phthalimide ont jusqu'à présent été limitées à la synthèse de produits « symétriques » voire dépouillés pour des raisons liées au manque de régiosélectivité de l'étape d'addition.
 - peu, parmi ces voies de synthèses régiosélectives, permettent de connecter indifféremment des groupes aryles ou des unités aliphatiques sur la position 3 de la charpente phthalimidine. En outre elles ne sont, pour la plupart, pas généralisables.

II) Approche vers la synthèse stéréosélective de phthalimidines substituées en position 3

1) Notre projet

Malgré les diverses voies de synthèses développées pour accéder aux 3-alkyl ou 3-aryl isoindolinones énanti enrichies, à ce jour aucune ne semble généralisable à tous les systèmes. Nous avons donc entrepris de développer une voie d'accès à ces composés permettant simultanément de maîtriser la nature et la position des substituants sur la partie aromatique de l'isoindolinone, autorisant la connexion en position 3, et avec la même facilité, indifféremment des unités aromatiques ou aliphatiques et surtout susceptible de contrôler la configuration du carbone 3 du cycle lactamique.

Contrôler les substituants sur la partie benzénique implique une construction dirigée du cycle lactamique. Nous avons vu dans les chapitres précédents que le protocole de Parham permet d'accéder à un grand nombre d'isoindolinones diversement substituées sur la partie aromatique. Nous avons donc envisagé de mettre en application ce concept pour la synthèse stéréosélective d'isoindolinones **I** substituées en position 3, en développant la cyclisation de *N,N*-dialkyloxycarbonylbenzylamines **II** possédant un halogène en position *ortho* et un centre chiral en position benzylique (schéma 4-13).

Le centre stéréogénique étant déjà présent lors de la création de la phthalimidine, il conviendra d'adapter les conditions de la réaction de cyclisation afin que celle-ci s'effectue sans racémisation du produit.

Les 2-halogéno-*N,N*-diméthylloxycarbonylbenzylamines **II** seront facilement obtenues suivant un enchaînement réactionnel fournissant tout d'abord le dérivé mono-carbamaté **III** par simple contact d'une benzylamine chirale **IV** avec du chloroformiate de méthyle enchaînée avec l'incorporation d'une seconde unité méthylcarbamate par réaction de métallation du carbamate **III** et mise en contact avec du chloroformiate de méthyle (schéma 4-13).

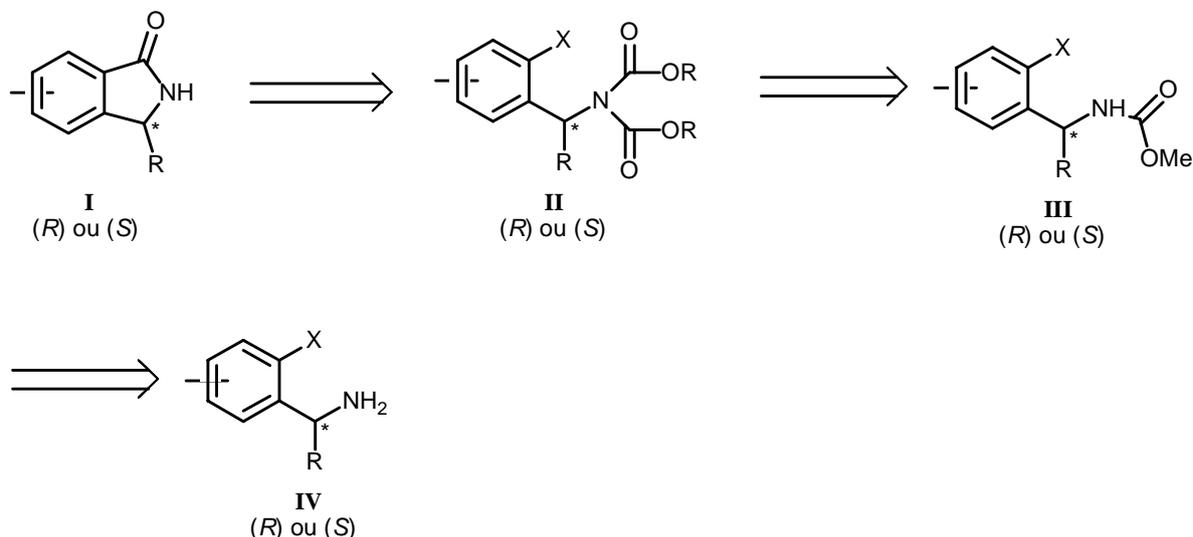


Schéma 4-13

L'un des défis majeur posé par cette approche sera donc l'élaboration des benzylamines substituées chirales **IV**.

2) Synthèse des benzylamines chirales IV

a) Choix de la méthode

La première étape du processus réactionnel suppose avant tout une synthèse efficace des benzylamines chirales **IV**. Une étude bibliographique nous a amenés à choisir la méthode développée par Takahashi et al.. Cette méthode permet d'obtenir des diarylméthylamines ou des alkylarylméthylamines optiquement pures par une réaction d'addition diastéréosélective d'un dérivé organométallique sur une imine chirale (schéma 4-14).⁹⁶

⁹⁶ (a) Takahashi, H.; Suzuki, Y.; Hori, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*(7), 2183-2191. (b) Suzuki, Y.; Takahashi, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*(8), 2895-2898

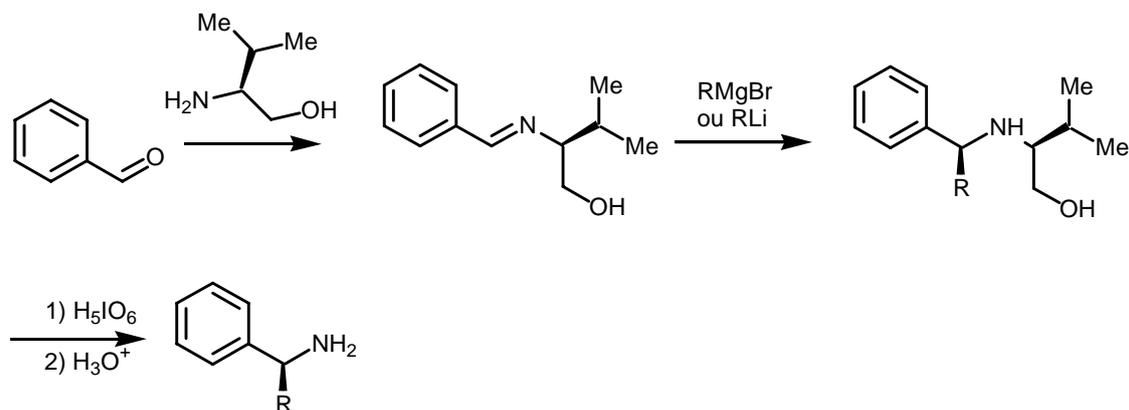


Schéma 4-14

La copule chirale utilisée, le (*S*)-valinol, permet le contrôle asymétrique de l'addition sur l'imine en générant un intermédiaire complexé figeant le système. Celui-ci favorise alors l'attaque du dérivé organométallique sur une des faces de l'imine. Si l'on considère l'addition d'un dérivé lithié, un premier équivalent va jouer le rôle de base pour former un alcoolate ; le lithium se retrouve alors associé avec le groupement hydroxyle et le doublet non liant de l'azote, le deuxième équivalent de dérivé lithié attaque alors la fonction imine suivant la face opposée au groupement volumineux représenté par le groupe isopropyle (figure 4-6).^{19a} Avec le (*S*)-valinol, l'imine (*E*)-(*S*) sera alors attaquée suivant la face si-si.

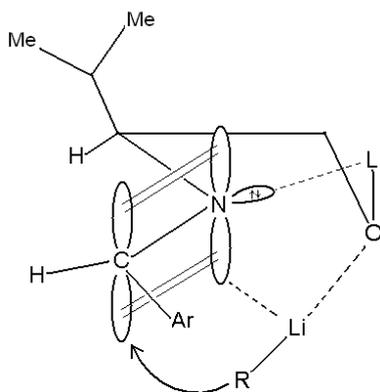


Figure 4-6

La copule chirale est facilement connectable par une réaction de condensation du (*S*)-valinol avec le benzaldéhyde correspondant (schéma 4-14) tandis que le clivage libérant l'amine est aisément réalisé par une réaction d'oxydation à l'acide périodique suivie d'une hydrolyse acide (schéma 4-14). Il est à noter que, dans ces conditions, le clivage n'entraîne pas de racémisation de la benzylamine, contrairement au clivage de ce même type de copule connectée sur l'azote d'une isoindolinone (page 162).

La présence de l'atome d'halogène, nécessaire à la réaction de cyclisation de l'*ortho*-halogéno-*N,N*-dialkylloxycarbonylbenzylamine chirale **II**, n'autorisera pas l'utilisation de dérivés lithiés comme agent nucléophile lors de la création du centre stéréogénique. En effet une réaction d'interconversion halogène / lithium pourrait entrer en compétition avec la réaction d'addition nucléophile. Nous nous cantonnerons donc à l'addition de dérivés organomagnésiens.

b) Addition d'organomagnésiens sur les imines *ortho*-bromées

Afin de mettre au point notre stratégie, nous avons décidé de synthétiser la (*S*)-3-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one **121** (figure 4-7). La synthèse de ce produit étant décrite dans la littérature^{15,97} nous pourrions étalonner notre méthode par simple comparaison, notamment par le pouvoir rotatoire permettant d'apprécier la pureté énantiomérique du composé.

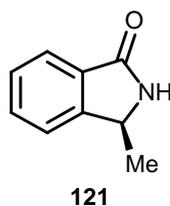


Figure 4-7

La mise en contact du 2-bromobenzaldéhyde et du (*S*)-valinol suivi de la distillation azeotropique de l'eau formée permet de synthétiser l'imine **122** (schéma 4-15) :

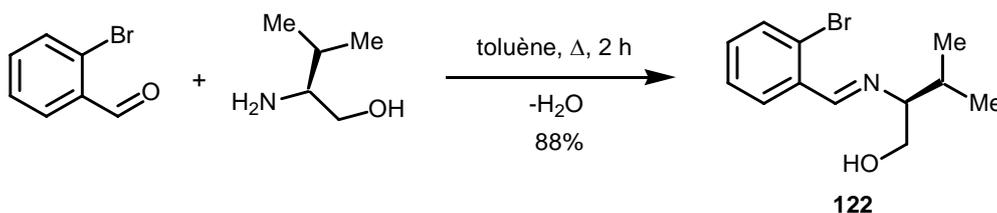


Schéma 4-15

Nous avons ensuite entrepris de réaliser l'addition d'un dérivé organométallique, en l'occurrence le bromure de méthylmagnésium, sur cette imine en suivant les conditions développées par Takahashi et al.. L'addition du réactif de Grignard est effectuée à froid (0 °C) dans le THF anhydre sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu à 50 °C pendant toute la nuit. Les résultats, reportés sur le schéma 4-16, sont décevants, puisque la réaction fournit un produit d'addition composé des deux

⁹⁷ Mc Alonan, H.; Murphy, J.P.; Nieuwenhuyzen, M.; Reynolds, K.; Sarma, P.K.S.; Stevenson, P.J.; Thompson, N.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 69-79

diastéréoisomères en proportions égales et s'accompagne d'une débromation du produit interdisant la poursuite de notre stratégie de synthèse.

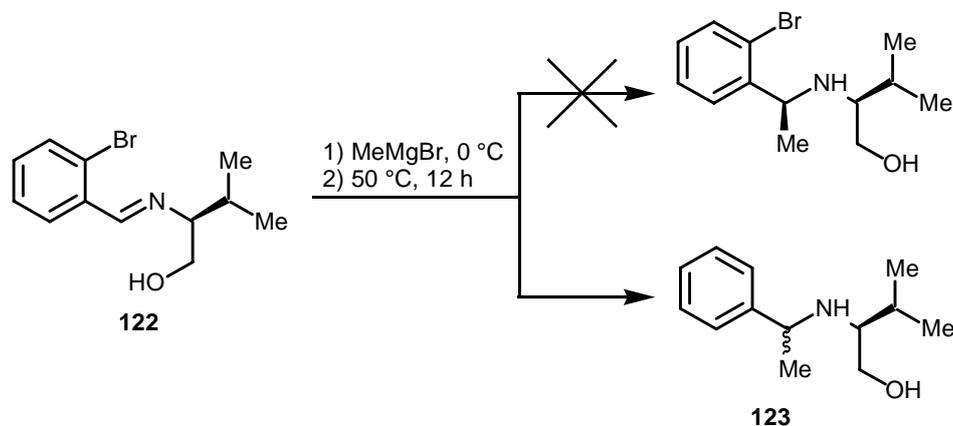


Schéma 4-16

Contrairement à ce que nous avons anticipé, le bromure de méthylmagnésium réagit avec le bromure d'aryle fournissant certainement le bromure d'aryle magnésium et inhibant ainsi la stéréosélectivité de l'addition nucléophile sur la fonction imine.

Il faut donc revoir notre stratégie de synthèse, la présence d'un atome d'halogène en position *ortho* n'étant pas compatible avec la présence de dérivés organométalliques.

3) Première modification de la stratégie de synthèse

La présence d'un atome d'halogène sur l'unité benzénique étant maintenant exclue, il convient donc de modifier les conditions de cyclisation pour accéder aux isoindolinones à partir d'une benzylamine non bromée.

a) Nouvelles conditions de cyclisation

Dans un premier temps, nous avons vérifié la validité d'un nouveau concept reposant sur une cyclisation de type Parham sur le composé **124** intégrant deux fonctions carbamates mais non halogéné (schéma 4-17). Ce concept reste fidèle à la stratégie générale définie par le schéma de rétrosynthèse 4-13, le dicarbamate **II** étant « dépouillé » du noyau halogéné ; l'idée étant de provoquer une cyclisation anionique après métallation du modèle parent mettant à profit l'effet *ortho*-directeur du dicarbamate. Malheureusement le traitement basique (*n*-BuLi ou *t*-BuLi) à basse température ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) dans un solvant

anhydre (THF) sous azote, n'a pas permis d'accéder au produit cyclisé puisque la fonction *N,N*-diméthoxyoxycarbonylamine ne résiste pas à un traitement fortement basique et conduit au clivage de l'une des fonction carbamate (schéma 4-17).

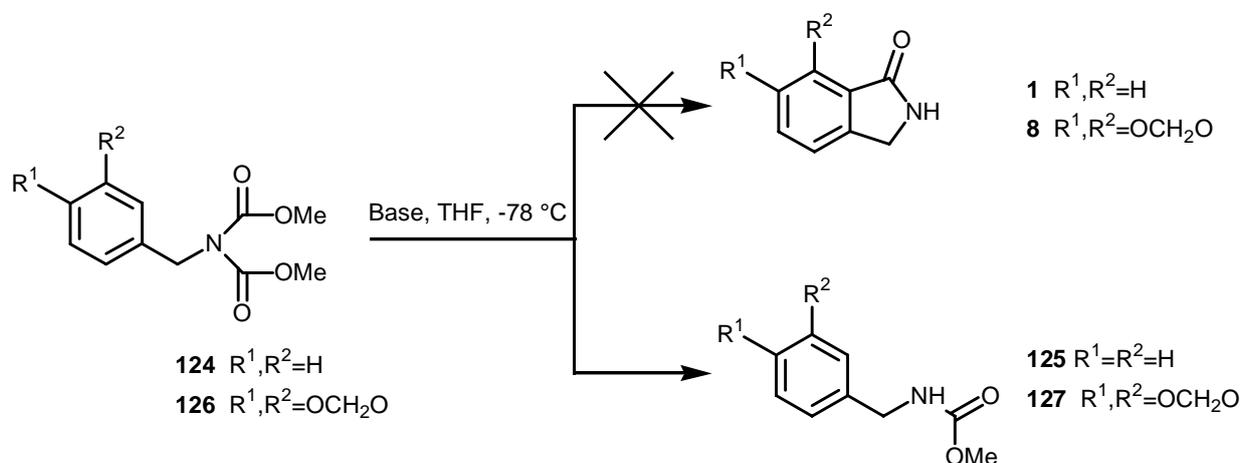


Schéma 4-17

L'addition d'un groupement *ortho*-directeur sur la partie aromatique, en l'occurrence un groupement méthylènedioxy (produit **126**, schéma 4-17) n'a pas permis de favoriser la réaction de métallation de l'aromatique par rapport à la perte du groupement carbamate.

b) Conséquences de la modification de la stratégie de synthèse

La présence du dicarbamate étant incompatible avec un milieu fortement basique, il convenait de reconsidérer notre stratégie. Nous avons donc choisi une synthèse permettant d'accéder directement aux isoindolinones par réaction de bis-métallation de l'amine benzylique précurseur suivie de l'insertion du groupement carbonyle à l'aide d'un carbonate (schéma de rétrosynthèse 4-18). Il faut néanmoins noter que cette approche sera limitée aux systèmes possédant des groupements *Z* connectés sur la partie aromatique orientant la réaction de métallation en *ortho*.

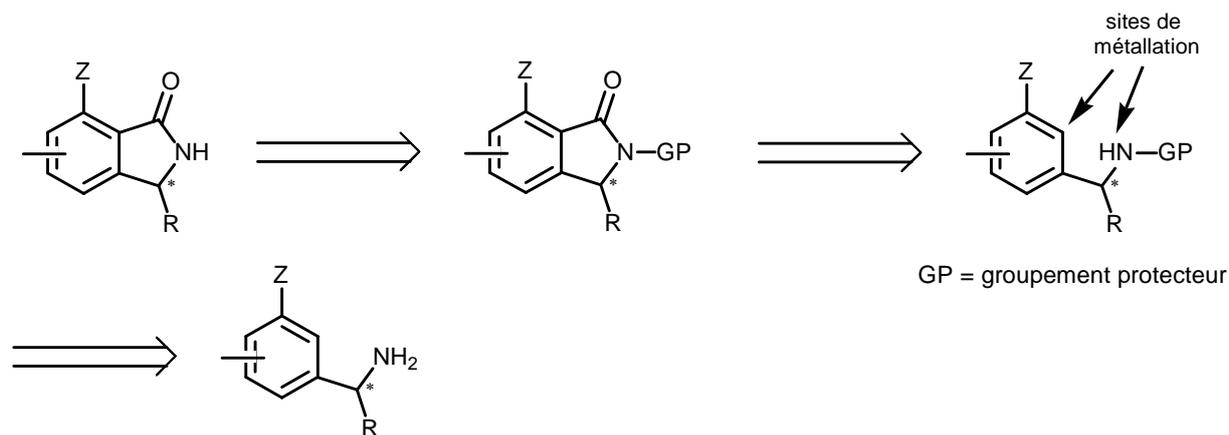


Schéma 4-18

Nous nous sommes inspirés de la méthode de Lete et al. (chapitre 1, page 35), utilisée pour synthétiser la 6,7-diméthoxyisoindolinone (schéma 4-19).⁹⁸ Celle-ci requiert la protection de l'amine à l'aide de triméthylchlorosilane, protection qui devrait être aisément clivée par l'hydrolyse acide consécutive à la cyclisation.

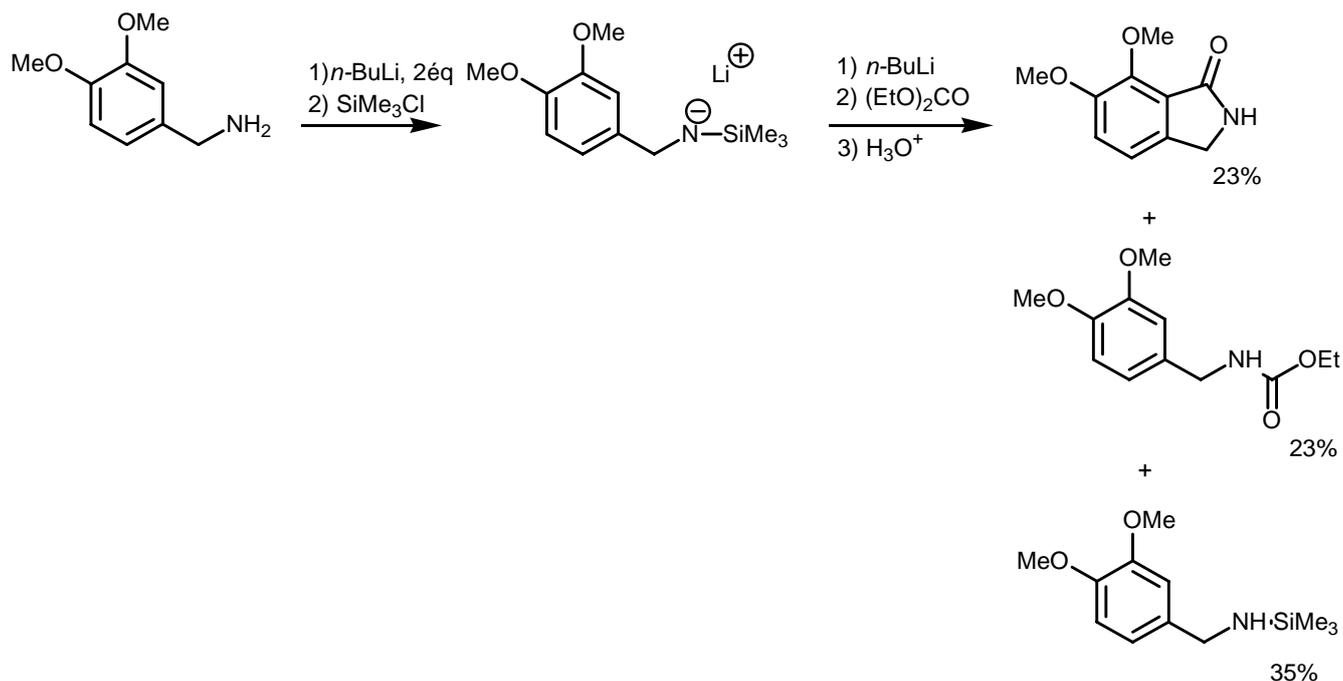


Schéma 4-19

Il faut cependant noter que la réaction réalisée par Lete et al. conduit à un mélange de produits parmi lesquels le produit majoritaire est le produit silylé non cyclisé (35%) ; l'isoindolinone est obtenue en même quantité (23%) que le produit non cyclisé comportant une fonction éthyle carbamate. Nous avons donc entrepris de reprendre ces travaux en modifiant le groupement protecteur GP de l'amine afin

⁹⁸ Lete, E.; Collado, M. L.; Sotomayor, N.; Vicente, T.; Villa, M.-J.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32(6), 1751-1758

d'augmenter le rendement de la réaction de cyclisation. D'autre part il convient aussi de sélectionner un groupement protecteur GP qui réponde aux différents critères précédemment évoqués.

Nous avons testé la réaction de cyclisation sur une benzylamine protégée par un groupement carbamate (schéma 4-20) qui, s'il n'est pas clivé lors de la réaction de cyclisation, sera facilement déconnectable de l'isoindolinone dans des conditions qui ne devraient pas altérer la pureté énantiomérique de nos produits. Le produit utilisé comporte une fonction méthylènedioxy permettant d'orienter la réaction de métallation de l'aromatique en position 2.

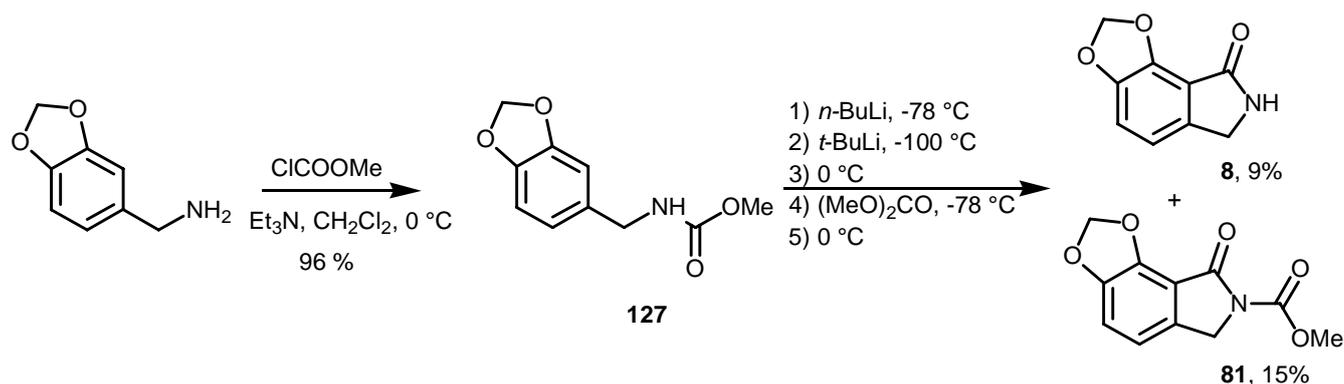


Schéma 4-20

Les résultats reportés sur le schéma précédent ne sont guère plus concluants que ceux exposés par Lete et al. en terme de rendement. Il semblerait que le groupement carbamate résiste mal au traitement basique fort puisque nous ne récupérons que 24% (9 + 15%) de produit cyclisé alors que le réactif est totalement consommé.

La réaction de cyclisation nécessite donc un groupement protecteur de la fonction amine résistant mieux aux conditions basiques fortes à basse température.

c) Conséquence du changement de groupement protecteur

Oppolzer et al.⁵ qui utilisent la (*R*)-3-méthylisoindolinone afin d'induire de l'asymétrie dans des réactions de cyclisation de Diels-Alder stéréosélective (schéma 4-1), obtiennent celle-ci par une réaction de cyclisation par bis-métallation et mise en contact avec du diéthylcarbonate sur une benzylamine protégée par un groupe pivaloyle (schéma 4-21).

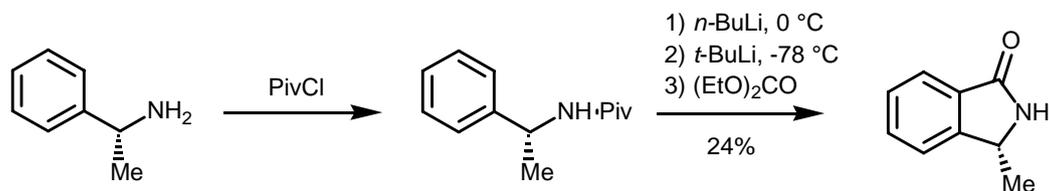


Schéma 4-21

Même si le rendement est faible, les résultats obtenus sont intéressants puisque la réaction de cyclisation du produit n'entraîne pas de racémisation du composé.

La reproduction de la synthèse développée par Oppolzer et al. ne nous a pas fourni les mêmes résultats. En effet la cyclisation du 2,2-diméthyl-*N*-((*S*)-1-phenylethyl)propionamide **128**, obtenu à partir de la (*S*)- α -méthylbenzylamine commerciale, conduit bien à la formation du cycle lactamique mais ne s'accompagne pas de la déprotection (schéma 4-22). L'isoindolinone **129** est néanmoins fournie avec un rendement acceptable sans racémisation.

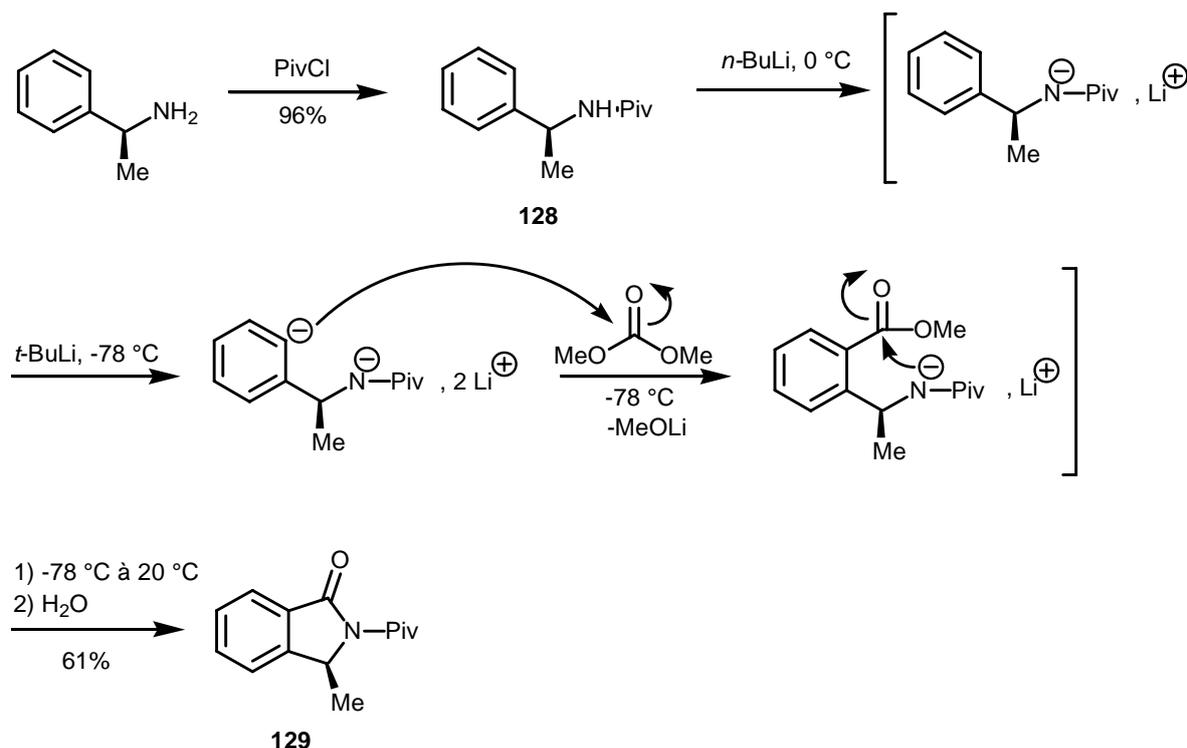


Schéma 4-22

La déprotection *one pot* de la fonction pivaloyl nécessite certainement un traitement à température ambiante plus long. Cependant, nous avons préféré obtenir la 3-méthylisoindolinone sur deux étapes (cyclisation puis déprotection), espérant ainsi obtenir un meilleur rendement global que Oppolzer et al..

Il faut maintenant mettre au point la réaction de déprotection de la fonction pivaloyl sans entraîner de racémisation du produit. Le clivage d'un groupement pivaloyl sur une fonction amide peut être effectué

en milieu acide fort⁹⁹ (HCl, ou Amberlyst 15) ou en milieu basique¹⁰⁰ (LiOH). Un milieu acide fort peut facilement racémiser une 3-alkyl-isoindolinone chirale *via* une protonation de la fonction carbonyle (schéma 4-23) : il est donc plus prudent de cliver le groupement pivaloyle à l'aide d'un nucléophile « faiblement » basique pour éviter toute déprotonation en position 3 (schéma 4-23).

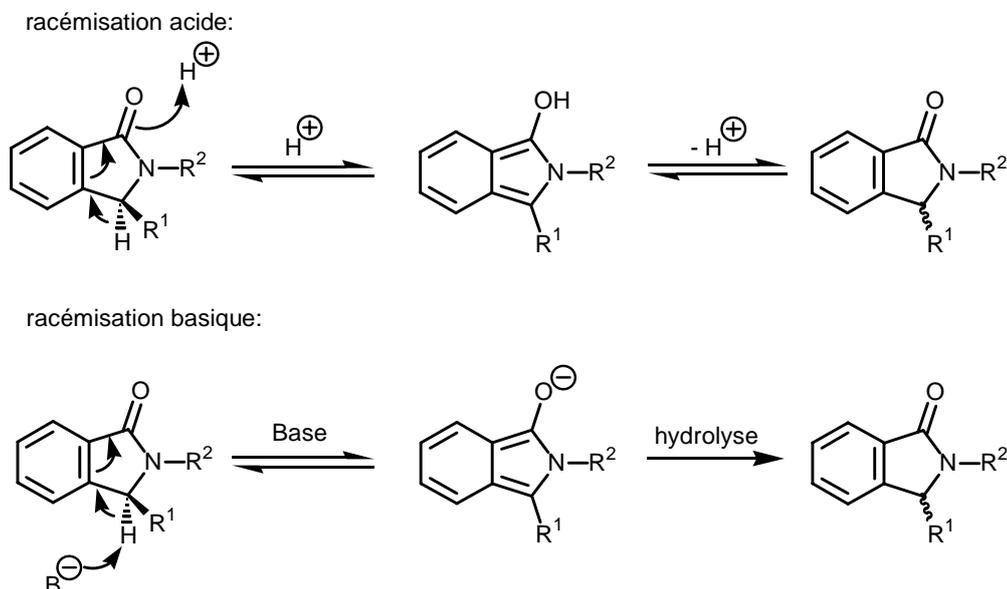


Schéma 4-23

L'utilisation du méthylate de magnésium ($\text{Mg}(\text{OMe})_2$) dans le méthanol à température ambiante permet de cliver le groupe pivaloyle et d'accéder à la (*S*)-3-méthylisoindolinone optiquement pure (par comparaison du pouvoir rotatoire avec les données de la littérature^{15,20}) (schéma 4-24).

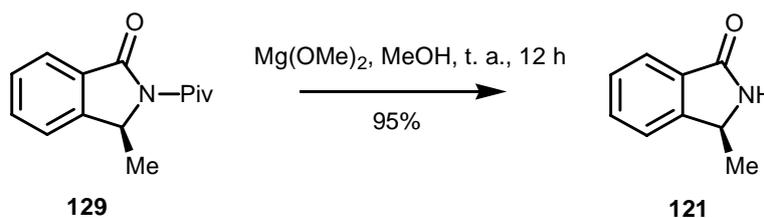


Schéma 4-24

Le rendement global de la synthèse de la (*S*)-3-méthylisoindolinone à partir de l'amide **128** est supérieur à celui obtenu par Oppolzer et al. (58% devant 24%). Nous sommes donc en état d'appliquer cette stratégie de synthèse à différents modèles chiraux en se limitant toutefois à des modèles comportant des substituants orientant la réaction de métallation en *ortho*.

⁹⁹ (a) Coates, R. M.; Cummins, C. H.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*(9), 1383-1389. (b) Sibi, M. P.; Petrovic, G.; Zimmerman, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(8), 2390-2391

¹⁰⁰ Davies, S. G.; Dixon, D. J.; Doisneau, G. J.-M.; Prodger, J. C.; Sanganee, H. J.; *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*(6), 647-658

4) Application et développement de notre stratégie

a) Synthèse des benzylamines

Afin de valider la généralité de notre voie de synthèse, nous avons entrepris la synthèse de différents modèles intégrant :

- différents substituants en position 3 (aromatiques ou aliphatiques) ;
- des substituants sur la partie aromatique de l'isoindolinone (compatibles avec une réaction de métallation en *ortho* de la chaîne carbonylaminométhyle) ;

Les imines **130**, **131** et **132** ont été synthétisées à partir des aldéhydes aromatiques correspondants et du (*S*)-valinol (schéma 4-25).

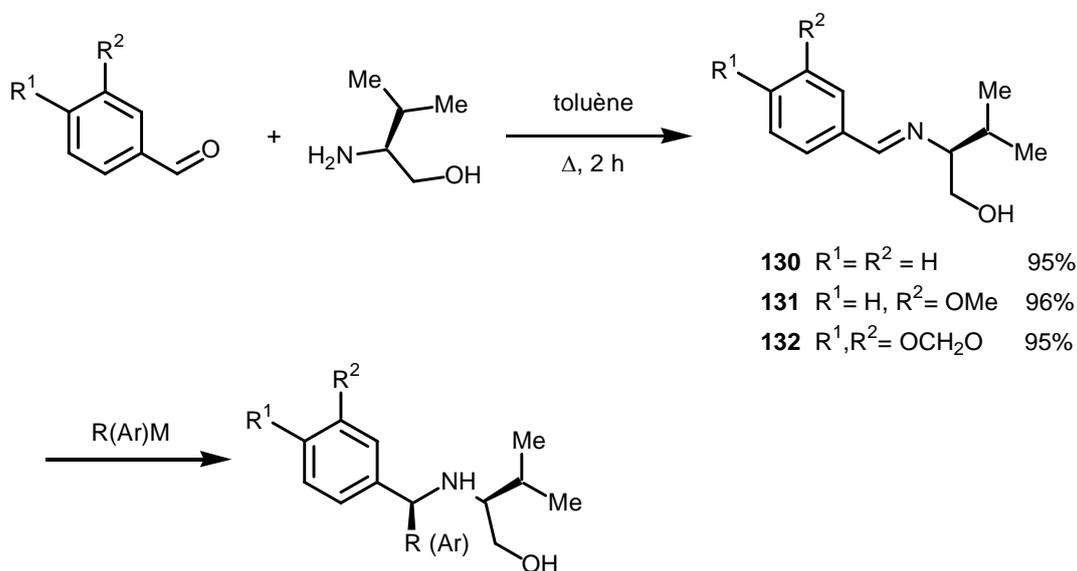


Schéma 4-25

Nous avons ensuite procédé à l'addition de divers dérivés organolithiés (produits **133** à **137**) ainsi que d'un organomagnésien (produit **138**) (tableau 4-1). Bien que la (*S*)- α -méthylbenzylamine soit commerciale, nous avons entrepris sa synthèse, *via* le produit **133**, afin de valider la synthèse de la (*S*)-3-méthylisoindolinone **121**. Les produits obtenus sont tous de configuration (*S*).

Le clivage de la copule chirale par oxydation à l'acide périodique suivie d'une hydrolyse acide, dont le mécanisme est détaillé dans le schéma 4-26, fournit les benzylamines **139** à **144** avec des rendements compris entre 63 et 76% (tableau 4-1).

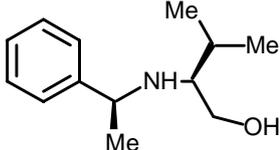
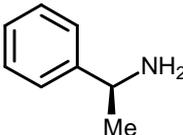
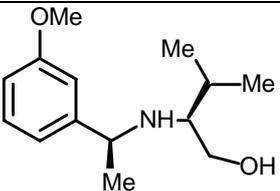
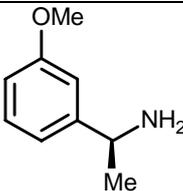
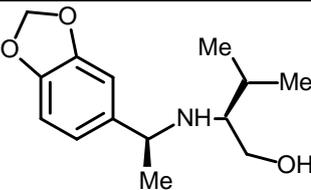
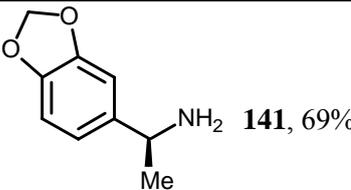
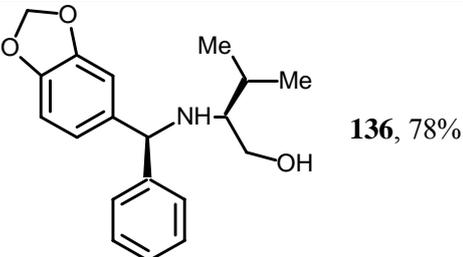
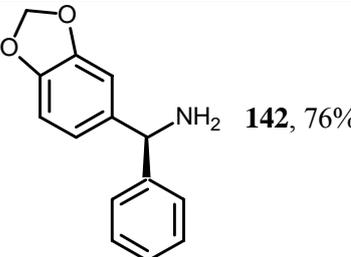
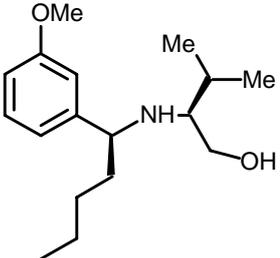
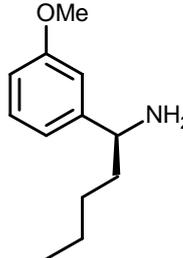
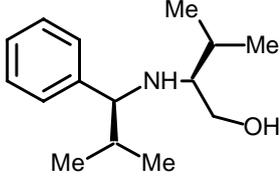
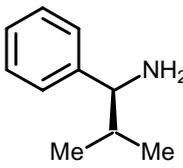
Réactifs		Produit d'addition, rendement	Benzylamine, rendement
130	MeLi	 133 , 82%	 139 , 76%
131	MeLi	 134 , 79%	 140 , 71%
132	MeLi	 135 , 81%	 141 , 69%
132	PhLi	 136 , 78%	 142 , 76%
131	<i>n</i> -BuLi	 137 , 77%	 143 , 65%
130	<i>i</i> -PrMgBr	 138 , 71%	 144 , 63%

Tableau 4-1

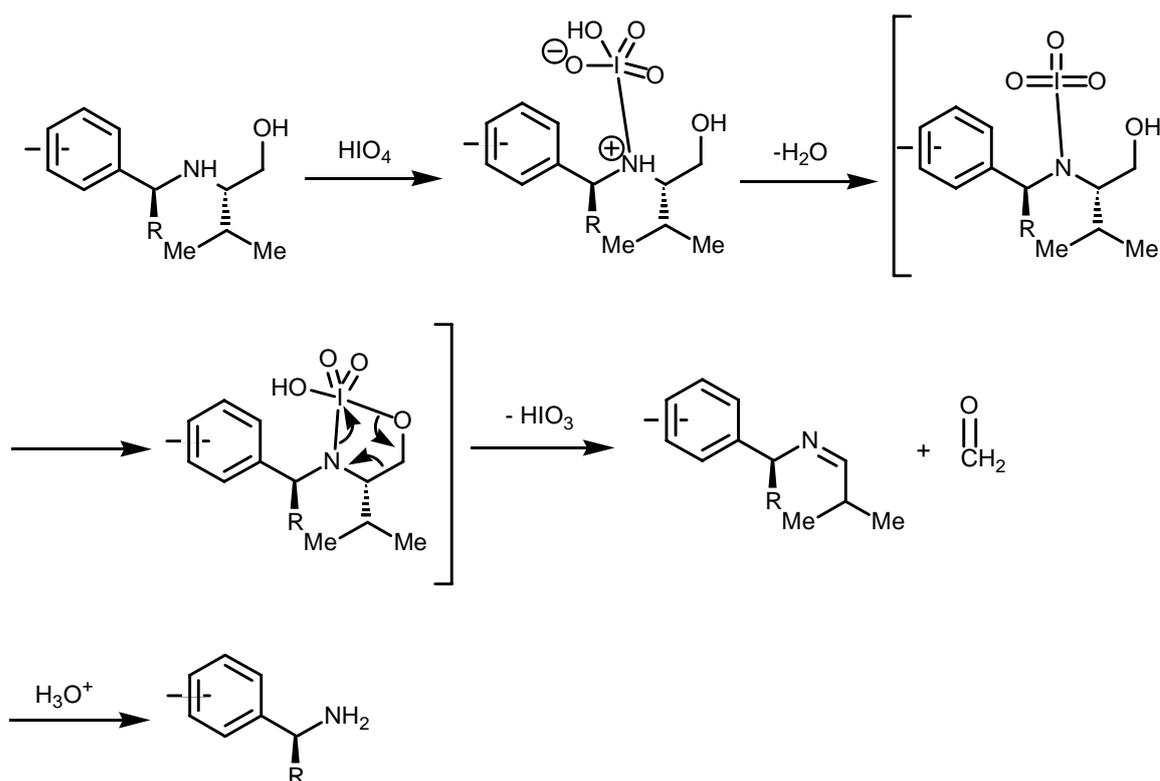


Schéma 4-26

Le clivage oxydatif libérant du formaldéhyde, il est indispensable d'ajouter un large excès de méthylamine pour le piéger afin d'empêcher sa condensation avec l'aminoolcool de départ pour former une oxazolidine (schéma 4-27).¹⁰¹

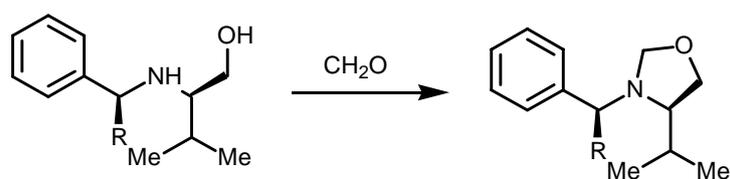


Schéma 4-27

b) Synthèse des isoindolinones

Les amines sont ensuite converties sans difficulté en amide par condensation avec le chlorure de pivaloyle (schéma 4-28).

¹⁰¹ Chang, Z. Y.; Coates, R. M.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55(11), 3475-3483

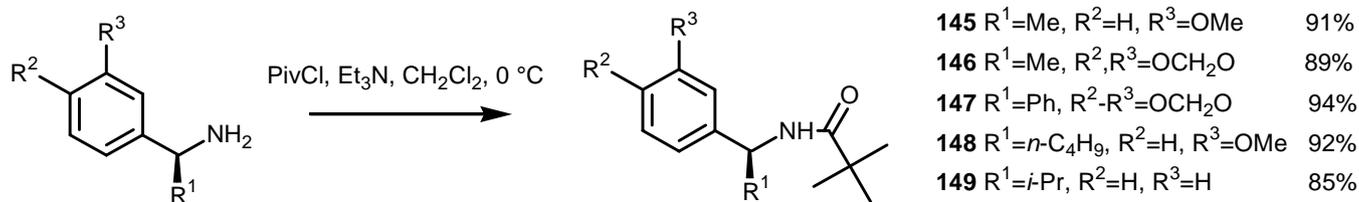


Schéma 4-28

α) Synthèse des isoindolinones 150 à 152

Les amides **145**, **146** et **147** ont été traités au *n*-BuLi puis au *t*-BuLi à basse température (-78 °C) dans du THF anhydre sous azote afin de générer l'espèce bis-lithiée en position aromatique et sur l'azote amidique. La mise en contact avec le diméthylcarbonate donne accès à l'isoindolinone correspondante avec les rendements attendus (schéma 4-29).

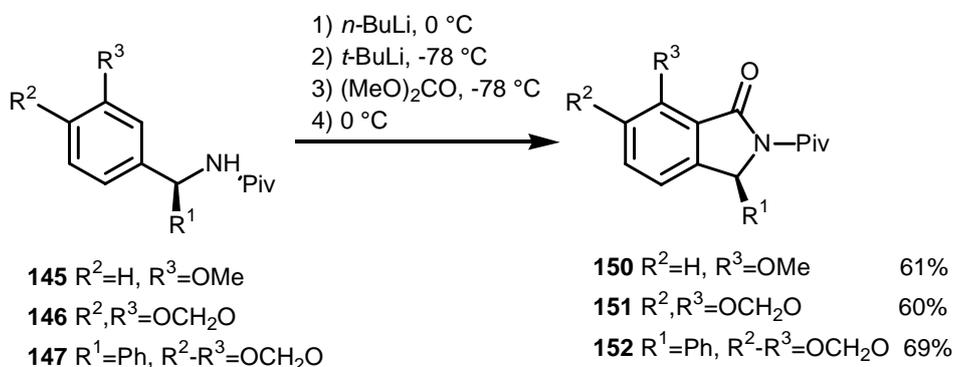


Schéma 4-29

Les isoindolinones sont ensuite traitées par le méthylate de magnésium dans le méthanol à température ambiante afin de déprotéger la fonction lactamique (schéma 4-30).

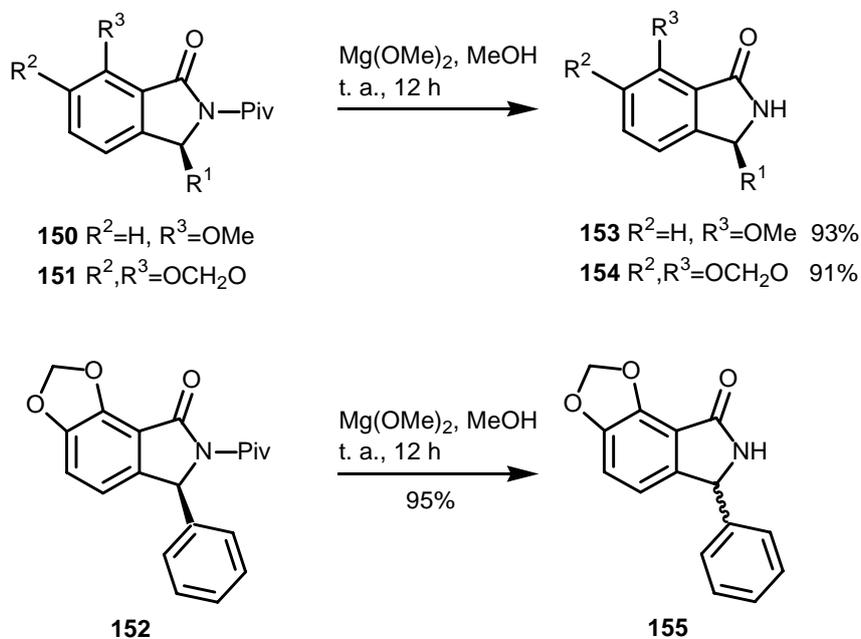


Schéma 4-30

Le clivage du groupement pivaloyl fournit les isoindolinones **153** et **154**, substituées en position 3 par un méthyle, sans racémisation du produit alors que le produit **152**, substitué en position 3 par un phényle est obtenu sous forme racémique. Les isoindolinone **152** et **155** possèdent un proton bi-benzylique en position 3, celui-ci est donc plus acide que celui des isoindolinones substituées par un groupement alkyle. Le méthylate de magnésium suffit alors à déprotoner cette position, expliquant donc la racémisation du produit.

β) Essai de cyclisation des produits 148 et 149

★ L'amide **148**, substitué par une chaîne butyle en α de l'azote, traité dans les mêmes conditions que précédemment fournit un composé cyclisé. Cependant celui-ci est disubstitué en position 3 à la fois par la chaîne butyle initialement présente et par une fonction méthylcarboxylate (schéma 4-31). De plus il est constitué d'un mélange racémique.

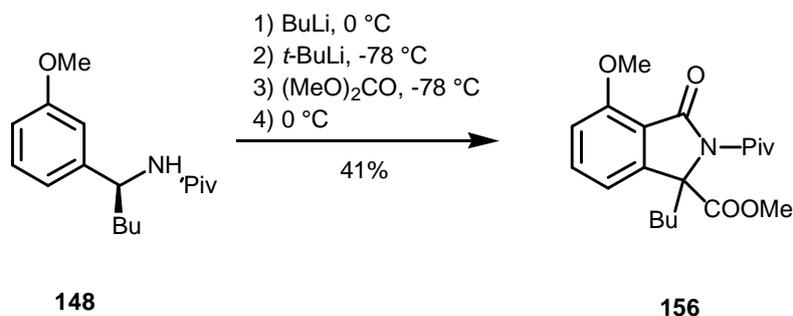


Schéma 4-31

La réaction de bis-métallation s'effectue bien puisque l'on obtient un produit cyclisé. Cependant, le faible rendement en produit cyclisé (41%) permet de supposer que la cinétique de la réaction de condensation avec le diméthylcarbonate est lente ; il peut alors se produire une réaction d'échange entre une amide bis-métallée et une isoindolinone fraîchement produite pour fournir une isoindolinone métallée en position 3. Celle-ci subit alors une racémisation basique (schéma 4-23), et fixe le diméthylcarbonate pour former le produit **156**.

- ★ L'amide **149** traité dans les mêmes conditions que précédemment, ne fournit pas le composé cyclisé mais un benzoate de méthyle (schéma 4-32).

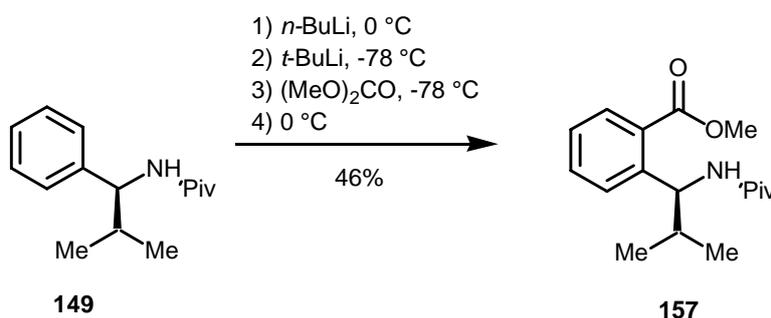


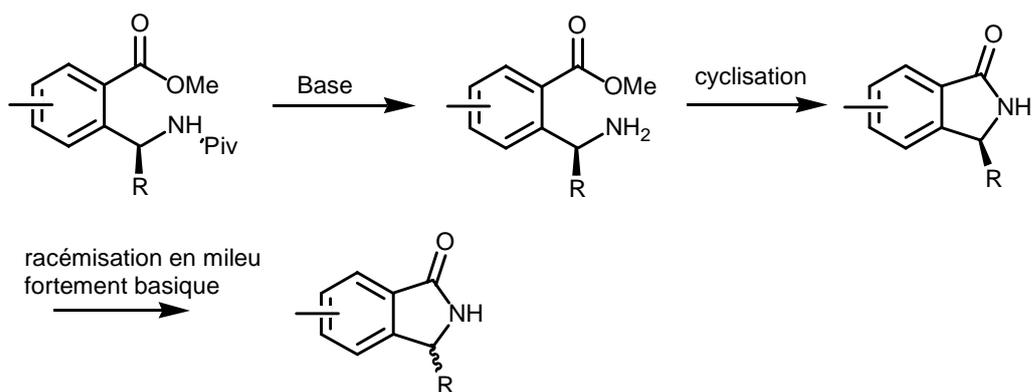
Schéma 4-32

La réaction de bis-métallation ainsi que l'attaque de l'aryllithien sur le diméthylcarbonate sont bien effectuées mais l'amidure de lithium ne parvient pas à se condenser sur la fonction ester nouvellement créée. Le manque de réactivité de l'amidure de lithium est certainement dû à un encombrement stérique généré par la chaîne isopropyle empêchant celui-ci de se trouver dans la configuration permettant l'attaque intramoléculaire.

Le clivage d'un amide se fait classiquement par une hydrolyse acide ou basique.¹⁰² Une hydrolyse basique forte de l'amide **157** fournirait un amino-ester qui pourrait alors se cycliser *in situ* en isoindolinone mais qui serait alors facilement racémisable compte tenu du milieu fortement basique (schéma 4-33). Un clivage du groupement pivaloyle dans des conditions basiques faibles doit donc être testé. En conditions acides, on pourrait fournir un sel d'amine dont la neutralisation permettrait la création de l'isoindolinone par réaction intramoléculaire dans des conditions douces (schéma 4-33).

¹⁰² Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition; John Wiley & Sons, New York, 3^{ème} édition, 1999, p550-552

clivage en milieu basique:



clivage en milieu acide:

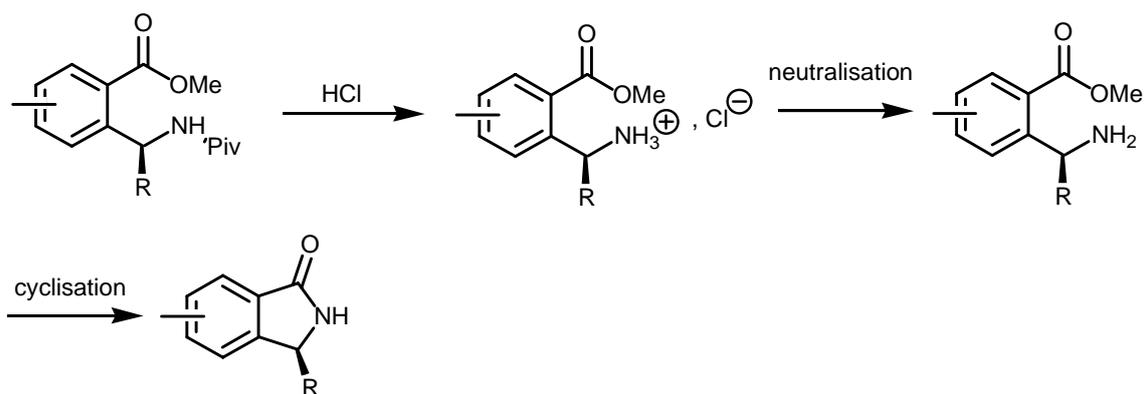


Schéma 4-32

Nous avons donc testé sur le produit **157** différentes conditions de clivage, résumées dans le tableau 4-2, afin de tenter de déprotéger la fonction amine.

Produit	Conditions opératoires	Déprotection	Racémisation
157	Mg(OMe) ₂ , t. a., 24 h	non	non
157	TFA (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , anisole, t. a., 24 h	non	non
157	TFA (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , anisole, reflux, 24 h	non	non
157	TFA (solvant), MeOH (solvant), anisole, t. a., 24 h	non	non
157	TFA (solvant), MeOH (solvant), anisole, reflux, 2 h	non	non

Tableau 4-2

A ce jour, nous n'avons donc pas été en mesure de cliver le groupement pivaloyle. Des essais sont en cours, afin de tester des conditions plus acides ou l'utilisation d'un amide plus facile à cliver (trifluoroacétamide).

La méthode exposée bien qu'efficace pour certains exemples, comporte néanmoins de nombreuses limites :

- racémisation des composés 3-aryl-substitués lors du clivage du groupe pivaloyle
- non cyclisation des composés comportant un groupement encombrant en position 3

5) Retour vers une approche basée sur la cyclisation suivant le protocole de Parham

Pour tenter de résoudre les problèmes liés à la cyclisation, il semble possible de revenir à une stratégie de synthèse reposant sur la cyclisation de Parham. Le protocole de cyclisation de Parham nécessite la présence d'un halogène en *ortho* de la benzylamine permettant une réaction d'interconversion halogène / lithium extrêmement efficace. Or nous avons vu que la présence de celui-ci était incompatible avec l'addition stéréosélective d'agents organométalliques sur l'imine chirale (page 172). Cependant il reste encore possible, suivant les modèles, d'incorporer cet atome d'halogène à un stade de la synthèse qui n'hypothèque pas la survie des modèles. La stratégie de synthèse est exposée dans le schéma de rétrosynthèse 4-33.

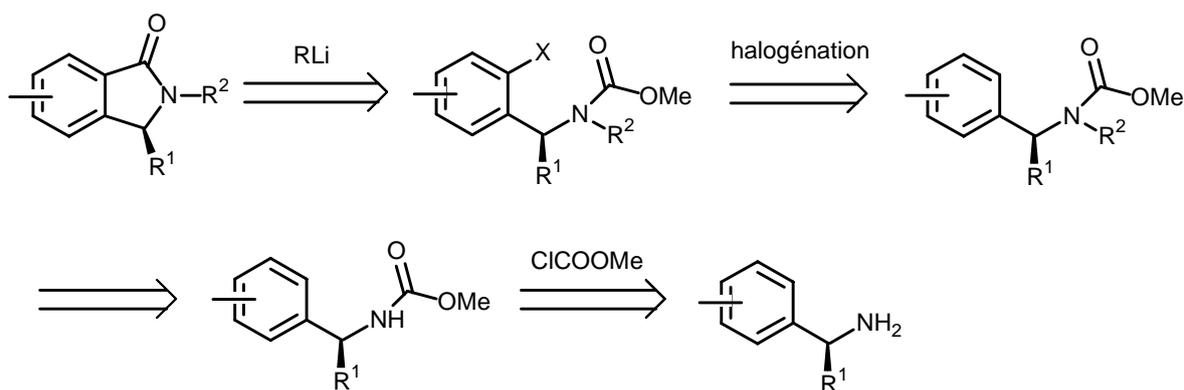


Schéma 4-33

Suivant la nature de R^2 , on pourra :

- obtenir des isoindolinones 3-substituées énantiosélectivement dont l'azote sera libre de tout substituant (exemple : $R^2 = \text{COOMe}$)
- obtenir des isoindolinones 3-substituées énantiosélectivement et également substituées en position 2 par un groupement quelconque, ce qui, à ce jour, n'a pas encore été développé. Toutes

les méthodes de synthèse énantiosélectives d'isoindolinones reposent, en étape finale, sur le clivage de la copule chirale connectée sur l'azote et la connexion ultérieure d'une entité sur l'azote lactamique passera forcément par la déprotonation de celle-ci, entraînant une racémisation du produit.

Afin de vérifier la viabilité de notre stratégie de synthèse, nous avons entrepris la synthèse du produit **158** (figure 4-8) dont la bromation électrophile en *ortho* sera possible et nous avons décidé de substituer l'azote lactamique par un groupement méthyle.

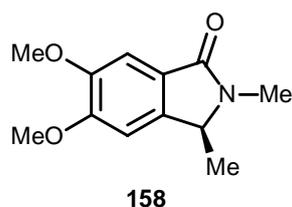
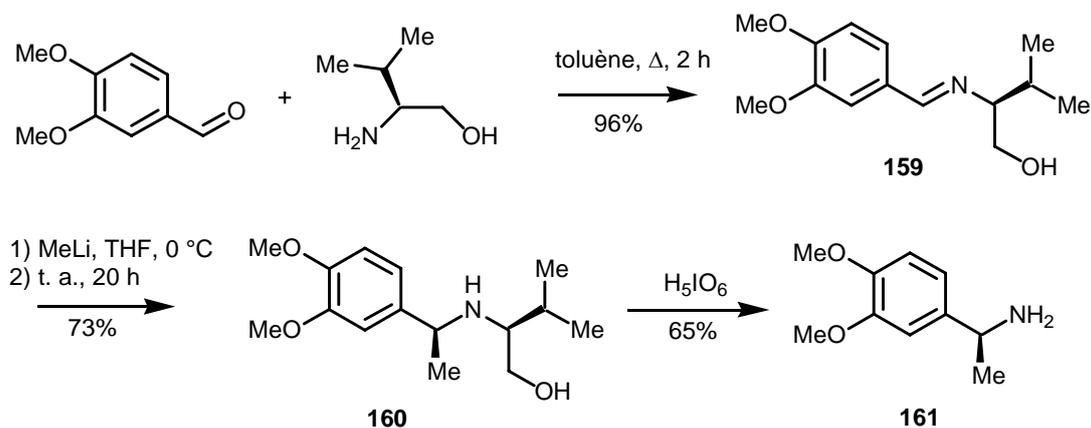


Figure 4-8

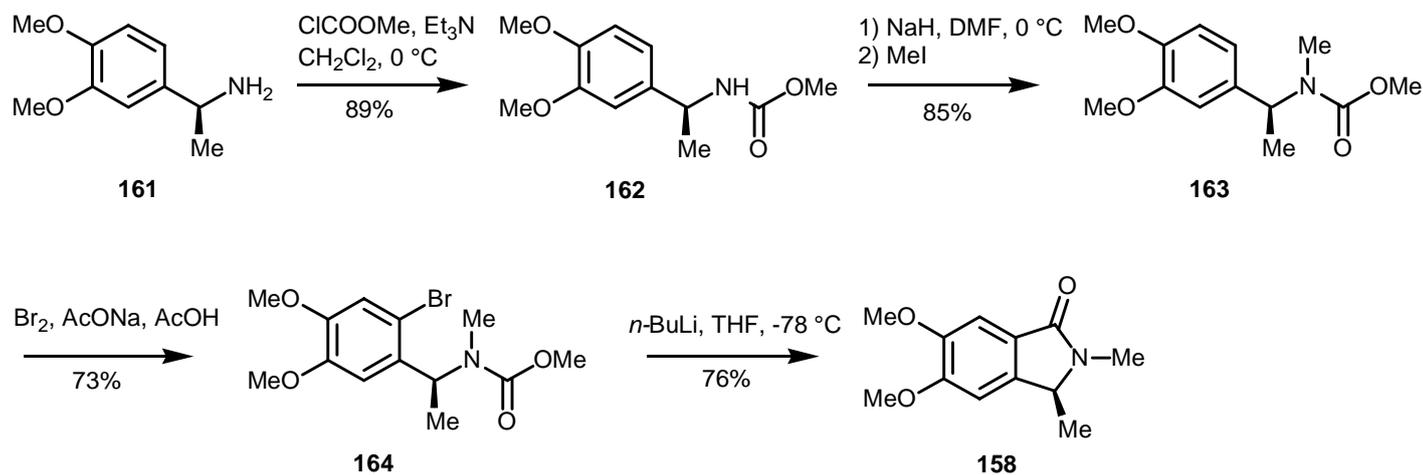
a) Synthèse de la (S)-1-(3,4-diméthoxyphenyl)éthylamine 161

La stratégie de synthèse utilisée est basée, comme précédemment, sur l'addition diastéréosélective d'un dérivé organométallique sur une imine chirale. Les résultats sont exposés dans le schéma 4-34 :



b) Synthèse de la (S)-6,7-diméthoxy-2,3-diméthyl-2,3-dihydroisoindol-1-one 158

La voie de synthèse repose maintenant sur l'incorporation d'un atome de brome en *ortho*, juste avant l'étape de cyclisation anionique c'est-à-dire au stade ultime envisageable pour son intégration. Le processus réactionnel permettant de réaliser cette opération est exposé dans le schéma de synthèse 4-35 :



La synthèse de l'isoindolinone chirale **158** a pu être menée à son terme avec un rendement global de 19% sur 7 étapes ce qui laisse présager une possible extension vers une nouvelle classe d'isoindolinones chirales disubstituées en 2 et 3.

Nous envisageons donc le développement de cette méthode dont la limite majeure tiendra à la nature et à la position de substituants permettant la réaction d'halogénéation électrophile en *ortho*.

Ce travail est actuellement en cours

III) Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons donc développé une nouvelle voie d'accès stéréosélective vers les 3-alkylphtalimidines reposant sur une réaction d'addition diastéréosélective d'un dérivé organométallique sur une imine et sur une réaction de cyclisation par bis-métallation d'un benzylamide. Cette méthode recèle malheureusement un certain nombre de limites :

- la réaction de cyclisation n'est possible que pour les produits possédant des groupements connectés sur la partie aromatique orientant la réaction de métallation arylique en *ortho*
- la connexion d'une unité arylique en position 3 entraîne une racémisation du produit lors de l'étape finale de déprotection (produit **155**)
- la cyclisation de produits comportant un groupement encombrant sur le carbone asymétrique n'a pu être réalisée à ce jour, ceci étant certainement dû à un encombrement stérique trop important

Néanmoins, nous envisageons la mise en place d'une nouvelle stratégie pouvant remédier aux limites exposées précédemment : le centre asymétrique sera toujours généré *via* une réaction d'addition diastéréosélective d'un dérivé organométallique sur une imine mais l'obtention du motif isoindolinone sera assuré par une réaction de cyclisation de Parham. Cette méthode, testée avec succès sur un modèle, devrait permettre l'obtention stéréosélective de 3-alkyl ou 3-arylisoinolinones mais également l'accès à une nouvelle classe de produit : les 2,3-alkyl ou aryloisoinolinones énantiométriques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RELATIVES AU CHAPITRE 4

- (a)** Isoquinoline alkaloids from *Berberis vulgaris* subsp. *australis*
Suau, R.; Posadas, N.; Silva, V.; Valpuesta, M.; *Phytochemistry* **1998**, 49(8), 2545-2549

(b) (\pm)-Nuevamine, an isoindoloisoquinoline alkaloid, and (\pm)-lennoxamine, an isoindolobenzazepine
Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25(6), 599-602

(c) Chilenine: An isoindolobenzazepine alkaloid
Fajardo, V.; Elango, V.; Cassels, B. K.; Shamma, M.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23(1), 39-42
- Preparation of N-heteroarylisoindolinones as psychotropic agents.
Bourzat, J. D. ; Capet, M. ; Cotrel, C. ; Labaudiniere, R.; Pitchen, P.; Roussel, G.; U. S. Patent 4,960,779, 1990
- Isoindolinone enantiomers having affinity for the dopamine D₄ receptor
Bellioti, T. R. ; Brink, W. A. ; Kesten, S. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8(12), 1499-1502
- Structure-based beneration of a new class of potent Cdk4 inhibitors: New *de Novo* design strategy and library design
Honma, T.; Hayashi, K.; Aoyama, T.; Hashimoto, N.; Machida, T.; Fukasawa, K.; Iwama, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Iwasawa, Y.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44(26), 4615-4627
- Chiral toluene-2, α -sultam auxiliaries: Asymmetric diels-alder reactions of N-enoyl derivatives
Oppolzer, W.; Wills, M. ; Kelly, M. J. ; Signer, M. ; Blagg, J. ; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(35), 5015-5018
- Chiral non-racemic bicyclic lactams. Auxiliary-based asymmetric reactions
Groaning, M.; Meyers, A. I.; *Tetrahedron* **2000**, 56(51), 9843-9873 et references citées
- (a)** Diastereoselective strecker synthesis using α -phenylglycinol as chiral auxiliary
Chakraborty, T. K.; Reddy, G. V.; Hussain, K. A.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(51), 7597–7600

(b) A novel method for the asymmetric synthesis of α,α -disubstituted alkylamines *via* Grignard additions to ketimines
Spero, D. M.; Kapadia, S. R.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62(16), 5537–5541

(c) 1,2- vs. 1,4-addition of nucleophilic organometallics to nonracemic 2-(1-naphthyl)- and 2-cinnamyl-1,3-oxazolidines
Pridgen, L. N.; Mokhallalati, M. K.; Wu, M. J.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57(4), 1237–1241

(d) Asymmetric synthesis of a novel phenylogous amino acid mimicking an extended dipeptide
Chen, L.; Trilles, R. V.; Tilley, J. W.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(48), 8715–8718

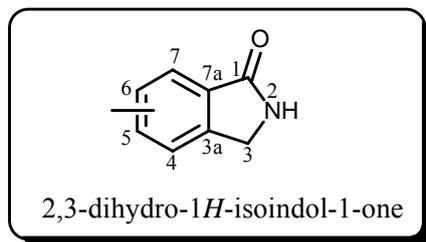
- (e) α -phenylglycinol as chiral auxiliary in diastereoselective strecker synthesis of α -amino acids
Chakraborty, T. K.; Hussain, K. A.; Reddy, G. V.; *Tetrahedron* **1995**, *51*(33), 9179–9190
- (f) Asymmetric synthesis of diarylmethylamines: preparation of selective opioid delta receptor ligands
Delorme, D.; Berthelette, C.; Lavoie, R.; Roberts, E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*(22), 3963–3966
- (g) Synthesis of enantiomerically pure α -substituted propargylic amines by reaction of organoaluminum reagents with oxazolidines
Blanchet, J.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H. P.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*(20), 6423–6426
- (h) Enantioselective synthesis of primary amines via Grignard additions to stereogenic N-(α -phenyl- β -(benzyloxy)ethyl)nitrones
Chang, Z. Y.; Coates, R. M.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(11), 3475–3483
- (i) A stereoselective route to enantiomeric 2-alkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines
Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Das, B. C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1185–1187
- (j) Selective *N*-dealkylation of tertiary amines derived from phenylglycinol or ephedrine family
Agami, C.; Couty, F.; Evano, G.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*(19), 3709–3712.
8. (a) Chemoselective debenzoylation involving removal of a 2-hydroxy-1-phenylethyl group from nitrogen
Fains, O.; Vernon, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(47), 8265–8266
- (b) Stereocontrolled synthesis of chiral secondary (α -methylene- β -substituted)- γ -lactams by addition of β -functional crotylzinc reagents to chiral imines
Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammatio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*(6), 1835–1843
9. A highly diastereoselective synthesis of 3-substituted isoindolin-1-one derivatives
Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*(1), 143–146
10. A versatile approach for the asymmetric synthesis of 3-alkyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindolin-1-ones
Chen, M. D.; Zhou, X.; He, M. Z.; Ruan, Y. P.; Huang, P. Q.; *Tetrahedron* **2004**, *60*(7), 1651–1657
11. A new synthetic route to highly enantioenriched 3-substituted-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones
Deniau, E.; Enders, E.; Couture, A.; Grandclaude, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*(15), 2253–2258
12. (a) Regulation of diastereofacial selection in the allylation reaction of *N*-acyliminium ion utilizing Lewis acids
Okamoto, K. I.; Umeo, N.; Okamoto, S.; Tanaka, K.; Kita, H.; *Chem. Lett.* **1993**, *22*(2), 221–224
- (b) A new approach to the synthesis of non-racemic isoindolin-1-one derivatives
Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*(1), 141–142

13. Asymmetric synthesis of 3-hetero-substituted 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones
Deniau, E.; Enders, E.; Couture, A.; Grandclaudeon, P.; *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*(4), 875-881
14. A simple and efficient asymmetric synthesis of 3-alkyl-isoindolin-1-ones
Pérard-Viret, J.; Prangé, T.; Tomas, A.; Royer, J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*(25), 5103-5108
15. Asymmetric Synthesis of 3-Substituted Isoindolinones: Application to the Total Synthesis of (+)-Lennoxamine
Comins, D. L. ; Schilling, S. ; Zhang, Y. ; *Org. Lett.* **2005**, *7*(1), 95-98
16. Addition of transiently-generated methyl *o*-lithiobenzoate to imines. An isoindolone annulation
Campbell, J. B.; Dedians, R. F.; Trmbower-Walsh, S. A.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*(18), 6205-6211
17. Asymmetric synthesis of 3-aryl-substitues 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones
Enders, D.; Braig, V.; Raabe, G.; *Can. J. Chem.* **2001**, *79*(11), 1528-1535
18. Asymmetric induction in the creation of tri- and tetra-substituted carbon stereocentres by the intramolecular heck reaction
Grigg, R.; Dorrity, M. J. R.; Malone, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*(21), 3075-3076
19. (a) Asymmetric reaction of chiral azomethines with organometallic reagents
Takahashi, H.; Suzuki, Y.; Hori, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*(7), 2183-2191
(b) Synthesis and absolute configuration of optically pure (*S*)- and (*R*)-diarylmethylamines
Suzuki, Y.; Takahashi, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*(8), 2895-2898
20. 4-Phenyloxazolidin-2-ones and isoindolin-1-ones: chiral auxiliaries for Diels–Alder reactions of *N*-substituted 1,3-dienes
Mc Alonan, H.; Murphy, J.P.; Nieuwenhuyzen, M.; Reynolds, K.; Sarma, P.K.S.; Stevenson, P.J.; Thompson, N.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 69-79
21. Application of the *ortho*-lithiation-cyclisation strategy to *N*-benzyl- and *N*-phenethylamine derivatives
Lete, E.; Collado, M. L.; Sotomayor, N.; Vicente, T.; Villa, M.-J.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*(6), 1751-1758
22. (a) Preparation of vicinal *N*-alkylamino alcohols via acylation-rearrangement of nitrones followed by hydride reduction
Coates, R. M.; Cummins, C. H.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*(9), 1383-1389
(b) Enantioselective radical addition/trapping reactions with α,β -disubstituted unsaturated imides. Synthesis of *anti*-propionate aldols
Sibi, M. P.; Petrovic, G.; Zimmerman, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(8), 2390-2391
23. Synthesis and utility of the 3,3-dimethyl-5-substituted-2-pyrrolidinone ‘Quat’ chiral auxiliary
Davies, S. G.; Dixon, D. J.; Doisneau, G. J.-M.; Prodger, J. C.; Sanganee, H. J.; *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*(6), 647-658

24. Enantioselective synthesis of primary amines via Grignard additions to stereogenic N-(.alpha.-phenyl-.beta.-(benzyloxy)ethyl)nitrones
Chang, Z. Y.; Coates, R. M.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55(11), 3475-3483
25. Theodora W. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; “*Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*; John Wiley & Sons, New York, 3^{ème} edition, 1999, p550-552

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE



Les phtalimidines (2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones), ou isoindolinones, qui ont constitué la cible majeure du travail rapporté dans ce mémoire représentent la clé de voûte de nombreux alcaloïdes (chilénine, lennoxamine, nuévamine, magallanésine, staurosporine...) mais aussi l'unité structurale 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 anti-hypertenseurs, 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 phtalimidine 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.

Le travail qui est rapporté dans ce mémoire a porté dans un premier temps sur l'élaboration d'une voie d'accès vers le noyau phtalimidine *via* une nouvelle application du protocole de cyclisation de Parham. Cette méthode permet l'aménagement de la partie aromatique de l'isoindolinone en contrôlant la nature et la position des différents substituants ce qui la rend très généralisable. Cette nouvelle voie de synthèse a permis l'élaboration d'un éventail d'isoindolinones libres de tout substituant sur l'azote lactamique mais également d'isoindolinones porteuses d'un groupement carbamate.

Dans la seconde partie de mémoire, nous avons utilisé les isoindolinones porteuses d'un groupement carbamate, obtenues suivant la méthode exposée dans le premier chapitre, pour développer une méthode d'accès à haut degré de stéréospécificité vers une gamme extrêmement diversifiée d'énamides de configuration (*Z*). Cette méthode originale repose sur une participation active du groupement carbamate dans le processus de création de la double liaison énamidique et fournit en *one-pot* une énamide libre de tout substituant sur l'azote lactamique ce qui épargne une étape de déprotection pouvant se révéler problématique pour de tels systèmes à haut degré de conjugaison.

Bien que le caractère général, l'efficacité et la souplesse de la méthode aient été démontrés à travers l'assemblage de différents modèles, la limite en a été cernée lors de la synthèse totale de deux produits

naturels intégrant ce motif, la réaction de condensation entre une isoindolinone porteuse d'un carbamate et un aldéhyde aromatique particulièrement congestionné se révélant problématique. Nous avons réussi à contourner ce problème en proposant une approche conceptuelle alternative et en travaillant avec des isoindolinones porteuses d'un groupement protecteur de la fonction lactamique de type *para*-méthoxybenzyle. Cette nouvelle approche nous a permis de développer les premières synthèses totales de la fumaramidine et du narcéine imide, alcaloïdes extraits de plantes de la famille des *Papaveraceae*.

Après avoir réussi à contrôler la stéréochimie d'une double liaison connectée en position 3, nous nous sommes engagés dans une étude prospective portant sur la synthèse stéréosélective de 3-alkyl et 3-arylisindolinones. Malgré une certaine réussite dans l'assemblage de plusieurs modèles, la voie de synthèse que nous avons développée ne s'est pas révélée généralisable à tous les systèmes et notamment aux isoindolinones arylées en position 3. Cependant nous avons récemment testé avec réussite, sur un modèle, une nouvelle voie de synthèse basée sur le protocole de Parham et nous envisageons le développement ultérieur de cette méthode qui permettra notamment l'accès aux isoindolinones chirales 2,3-substituées, famille de composé à fort potentiel thérapeutique dont la synthèse stéréosélective est à ce jour inexistante.

L'ensemble des nouvelles approches synthétiques de produits intégrant une unité phtalimidinique développées dans ce mémoire et qui sont brièvement résumées sur le schéma synoptique C-1, participe en outre à la démonstration de la grande potentialité synthétique que dégage le protocole de Parham.

A ce jour, l'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire a donné lieu à deux publications dans des journaux scientifiques (*Tetrahedron* et *Synthesis*), les travaux exposés dans le premier chapitre ainsi que la synthèse du narcéine imide étant en cours de rédaction.

Conclusion générale

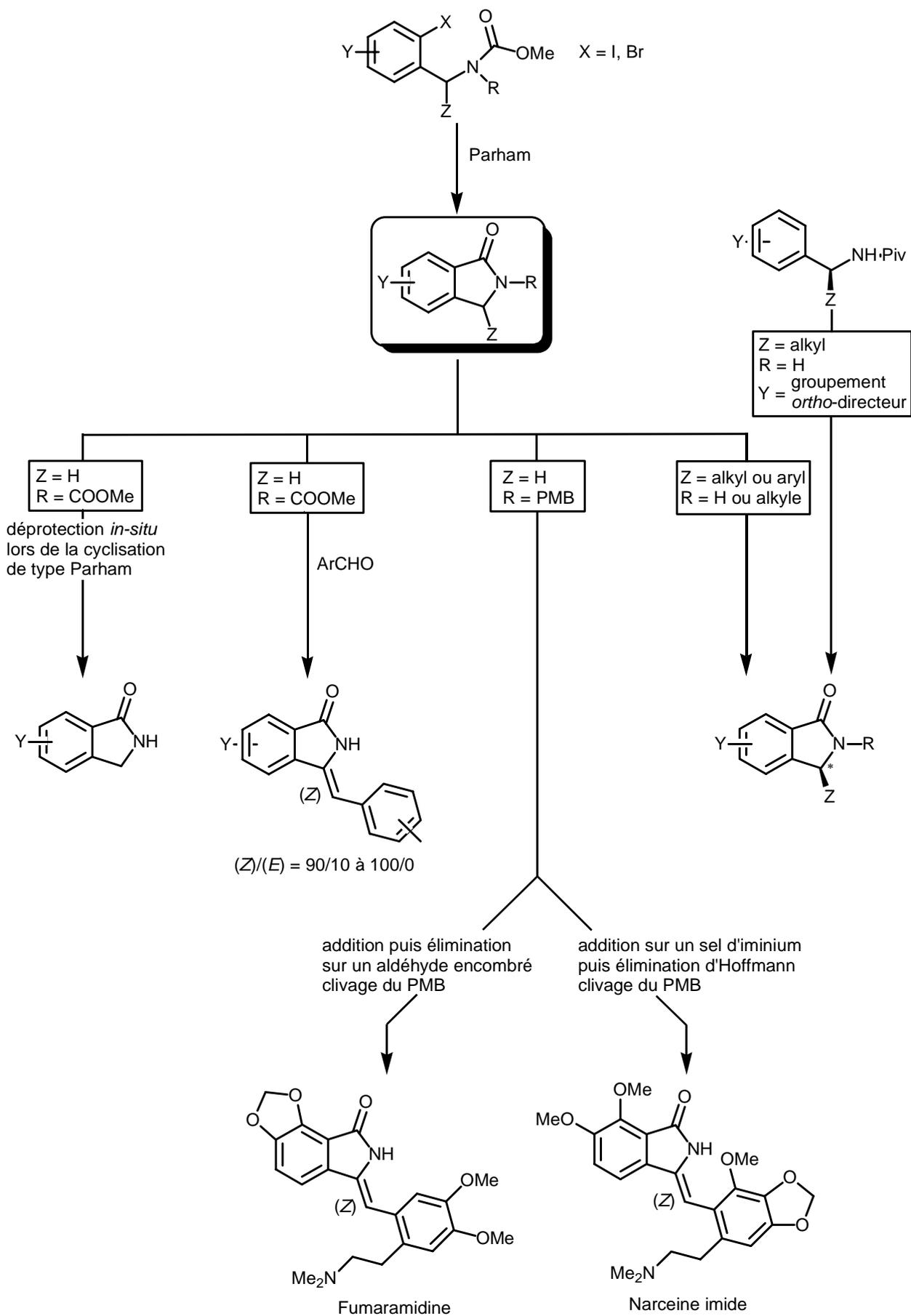


Schéma C-1

EXPERIMENTAL SECTION

GENERAL

Melting point determinations were carried out on a Reichert-Thermopan apparatus and were recorded uncorrected.

^1H and ^{13}C NMR spectra were measured at 300 MHz and 75 MHz respectively on a Bruker AM 300 spectrometer as solutions in CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ or $\text{acetone-}d_6$ with TMS as internal standard.

Elemental analyses were obtained using Carlo-Erba CHNS-11110 equipment.

For flash chromatography, silica gel 60 M (230-400 mesh ASTM) was used.

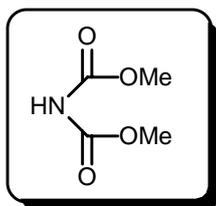
For thin layer chromatography, silica gel MERCK, KIESELGEL 60 GF₂₅₄ was used, spots were visualized under UV 254 nm and 365 nm.

Optical rotatory power determinations were carried out on a polarimeter Perkin Elmer model 343 apparatus.

All solvents were dried and distilled according to standard procedures. Dry glassware for moisture-sensitive reactions was obtained by oven drying and assembly under Ar. An inert atmosphere was obtained with a stream of Ar and glassware equipped with rubber septa; reagent transfer was performed by syringe.

EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER 1

1) Dimethyl iminodicarboxylate (2)



NaH (1.92 g, 60%, 48 mmol) was slowly added portionwise to a stirred solution of methyl carbamate (3 g, 40 mmol) in dry DMF (100 mL). The mixture was refluxed for 2 h then cooled to 0 °C. Methyl chloroformate (3.7 mL, 48 mmol) was slowly added and the mixture was stirred for an additional 2 h. The solution was quenched with water (20 mL) and concentrated under vacuo. The solid residue was dissolved in Et₂O (100 mL), washed with saturated aq. NH₄Cl solution (2 x 30 mL), brine (30 mL) and dried (MgSO₄). After concentration, the solid was recrystallized from hexanes-toluene to give a white solid.

Yield: 2.98 g (56%)

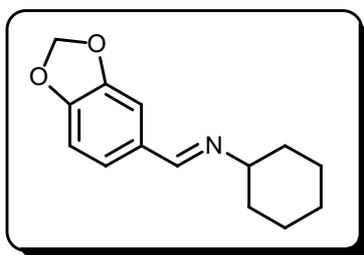
Melting Point: 133 °C (lit.¹: 127-129 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.68 (s, 6H, OCH₃), 7.59 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 53.0, C: 151.8

2) Synthesis of *ortho*-substitued benzyl alcohols 12 and 16

a) [1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethylidene]cyclohexylamine (10)



A solution of piperonal (10 g, 66 mmol) and cyclohexylamine (7.18 g, 72 mmol) in toluene (100 mL) was refluxed in a Dean Stark apparatus for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude solid product was recrystallized from hexanes to give a white solid.

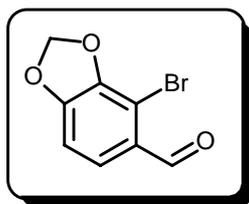
Yield: 13.9 g (91%)

Melting Point: 63-64 °C (lit.²: 60-63 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.21-1.74 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.84-1.96 (m, 2H, CH₂), 3.10-3.19 (m, 1H, CH), 5.98 (s, 2H, OCH₂O), 6.81 (d, *J* = 7.9, 1H, H_{arom}), 7.09 (d, *J* = 7.9, 1H, H_{arom}), 7.36 (s, 1H, H_{arom}), 8.19 (s, 1H, CH=N)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₂: 24.8 (2C), 25.6, 34.4 (2C), 101.3 (OCH₂O), CH: 69.7, 106.6, 108.0, 124.0, 157.7 (CH=N), C: 131.4, 148.2, 149.5

b) 2-Bromopiperonal (11)



A solution of *n*-BuLi (8.25 mL of a 2M solution in hexanes, 16.5 mmol) was added dropwise to a solution of the imine **10** (3.46 g, 15 mmol) in dry THF (50 mL) at -78 °C under N₂. The solution was stirred at -60 °C for 30 min then re-cooled at -78 °C and a solution of dibromotetrachloroethane (7.32 g, 22.5 mmol) in THF (30 mL) was slowly added dropwise. The solution was allowed to stand at r.t. for 16 h. The solution was then quenched with saturated aq. NH₄Cl solution (20 mL) and extracted with Et₂O (3 × 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine and concentrated. The residue was dissolved in THF (100 mL) and aq. HCl was added (6 N, 20 mL). The mixture was refluxed for 4 h. After concentration of the solution, the oily residue was dissolved in Et₂O (100 mL), washed with water (2 x 20 mL), the combined aqueous layers were extracted with Et₂O (20 mL) and the organic layers were combined and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the solid residue was recrystallized from hexanes-toluene to afford a white solid.

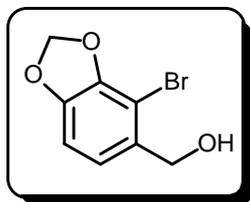
Yield: 2.27 g (66%)

Melting Point: 132-133 °C (lit.³: 131-133 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 6.16 (s, 2H, OCH₂O), 6.85 (d, *J* = 8.1, 1H, H_{arom}), 7.55 (d, *J* = 8.1, 1H, H_{arom}), 10.13 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_2 : 102.5 (OCH_2O), CH : 107.7, 126.4, 189.5 (CHO), C : 104.8, 127.7, 146.7, 152.4

c) 2-Bromo-3,4-methylenedioxybenzyl alcohol (**12**)



NaBH_4 (1.25 g, 33 mmol) was slowly added to a solution of 2-bromopiperonal **11** (6.87 g, 30 mmol) in MeOH (100 mL). The mixture was then stirred at r.t. for 30 min. The solution was concentrated under vacuo and diluted with Et_2O (100 mL). The solution was washed with water (3 x 30 mL) and brine. The organic solution was dried (MgSO_4) and concentrated. The solid residue was recrystallized from hexanes-toluene to afford a white solid.

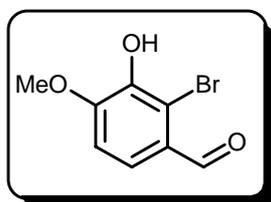
Yield: 6.30 g (91%)

Melting Point: 114-115 °C (lit.⁴: 114-115 °C)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 2.16 (br s, 1H, OH), 4.65 (s, 2H, CH_2OH), 6.04 (s, 2H, OCH_2O), 6.74 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 6.92 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_2 : 64.4, 101.6 (OCH_2O), CH : 107.2, 122.2, C : 101.7, 133.3, 146.3, 147.3

d) 2-Bromoisovaniline (**14**)



A solution of bromine (3.6 mL, 70.2 mmol) in acetic acid (12 mL) was added dropwise over 15 min to a suspension of isovanillin (10 g, 65.8 mmol), powdered anhydrous sodium acetate (10.9 g, 132 mmol), and iron powder (0.3 g) in glacial acetic acid (60 mL) under N_2 . The temperature of the reaction mixture rose during the course of the addition and the reaction mixture became quite thick. One hour after the completion of the addition, the reaction mixture was poured into ice water (400 mL) and the nearly

colorless precipitate was filtered, washed with cold water (100 mL), and air dried. Drying to constant weight under vacuo afforded a grey powder which was recrystallized from hexanes-toluene.

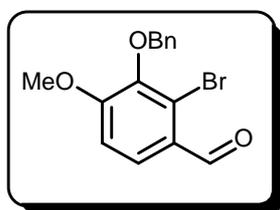
Yield: 14.0 g (92%)

Melting Point: 207-208 °C (lit.⁵: 208-209 °C)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.09 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.38 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 9.91 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): CH₃: 56.5, CH: 110.3, 121.9, 190.8 (CHO) C: 113.4, 126.7, 144.0, 153.3

e) 3-Benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzaldehyde (15)



K₂CO₃ (5.14 g, 37.5 mmol) and benzyl bromide (5.88 mL, 50 mmol) were added to a solution of 2-bromoanisole (5.77 g, 25 mmol) in EtOH (150 mL). The mixture was refluxed for 16 h, then cooled, filtered, and concentrated under reduced pressure. Et₂O (100 mL) was added, and the solution was washed with 5 % NaOH (2 x 100 mL) then water (2 x 100 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated to give an solid which was purified by column chromatography on silical gel (AcOEt-hexanes, 30:70) to give a white solid.

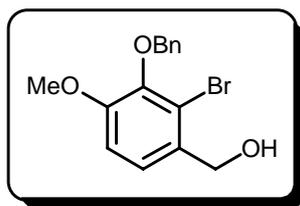
Yield: 7.54 g (94%)

Melting Point: 77-78 °C (lit.⁶: 77-78 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.90 (s, 2H, CH₂), 6.82 (d, *J* = 8.7, 1H, H_{arom}), 7.19-7.28 (m, 3H, H_{arom}), 7.40 (d, *J* = 6.7, 2H, H_{arom}), 7.61 (d, *J* = 8.7, 1H, H_{arom}), 10.11 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.3, CH₂: 74.8, CH: 110.9, 126.6, 128.3, 128.4, 128.5, 191.1 (CHO), C: 123.5, 127.4, 136.6, 145.1, 158.8

f) 3-Benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzyl alcohol (16)



Following a procedure identical to that described for **12**.

Yield: 6.34 g (90%)

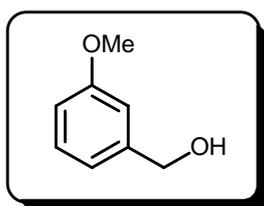
Melting point: 55-56 °C (white solid) (lit.⁷: 56 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.35 (br s, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.69 (s, 2H, CH₂-OH), 5.04 (s, 2H, CH₂-Bn), 6.89 (d, *J* = 8.7, 1H, H_{arom}), 7.18 (d, *J* = 8.7, 1H, H_{arom}), 7.35-7.43 (m, 3H, H_{arom}), 7.59 (d, *J* = 6.7, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.2, CH₂: 65.0, 74.7, CH: 111.2, 124.3, 128.1, 128.4, 128.5, C: 118.8, 132.8, 137.1, 145.2, 153.2

3) Synthesis of *ortho*-iodobenzyl and *ortho*-iodonaphtyl alcohols 20, 21, 23, 26 and 27

a) 3-Methoxybenzyl alcohol (19)



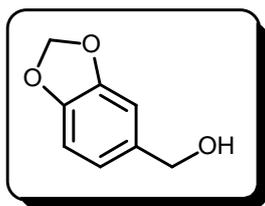
Following a procedure identical to that described for **12**. The liquid residue was distilled under reduced pressure.

Yield: 5.60 g (92%)

Boiling Point: 81-83 °C, 0.05 mmHg (lit.⁸: 78-79 °C, 0.1 torr)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.26 (br s, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (d, *J* = 4.1, 2H, CH₂), 6.83 (dd, *J* = 7.0 2.3, 1H, H_{arom}), 6.92-6.89 (m, 2H, H_{arom}), 7.26 (t, *J* = 8.0, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 55.2, CH₂: 64.8, CH: 112.2, 113.1, 119.8, C: 142.7, 159.7

b) 3,4-Methylenedioxybenzyl alcohol (22)

Following a procedure identical to that described for **12**.

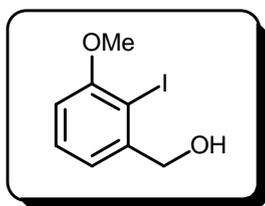
Yield: 6.74 g (95%)

Melting Point: 56-57 °C (lit.⁹: 57 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.70 (br s, 1H, OH), 4.56 (s, 2H, CH₂-OH), 5.95 (s, 2H, OCH₂O), 6.80 (s, 1H, H_{arom}), 6.82 (d, 1H, J = 9.0, H_{arom}), 6.83 (d, 1H, J = 9.0, H_{arom})

c) 2-Iodo-3-methoxybenzyl alcohol (20) and 2-Iodo-3,4-Methylenedioxybenzyl alcohol (23)

n-BuLi (16.5 mL of a 2 M solution in hexanes, 33 mmol) was added dropwise to a cold (0 °C) stirred solution of benzyl alcohol (15 mmol) in dry Et₂O (100 mL). Dry Et₂O (10 mL) was added to partially solubilize the thick precipitate and the mixture was stirred at r.t. for 3.5 h, during which time it became light brown. The mixture was treated with a solution of resublimed iodine (4.2 g, 16.5 mmol) in dry Et₂O (50 mL) and then was stirred for a further 15 min. To the mixture was added 15 mL of saturated NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. The solid was then recrystallized from hexanes-toluene.

2-Iodo-3-methoxybenzyl alcohol (20)

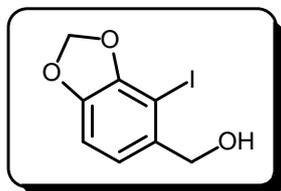
Yield: 5.68 g (54%)

Melting Point: 88-89 °C (white solid) (lit.¹⁰: 88-89 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.51 (br s, 1H, OH), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.69 (s, 2H, CH₂), 6.76 (d, J = 8.0, 1H, H_{arom}), 7.07 (d, J = 8.0, 1H, H_{arom}), 7.31 (t, J = 8.0, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 56.6, CH_2 : 69.6, CH : 110.0, 120.8, 129.4, C : 89.3, 144.6, 157.8

2-Iodo-3,4-methylenedioxybenzyl alcohol (23)



Yield: 3.92 g (33%)

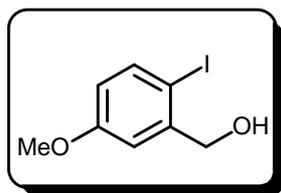
Melting Point: 106-107 °C (white solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 2.13 (br s, 1H, OH), 4.62 (s, 2H, CH_2), 6.05 (s, 2H, OCH_2O), 6.75 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 6.92 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_2 : 68.2, 100.7 (OCH_2O), CH : 108.0, 122.2, C : 76.6, 135.6, 145.74, 149.67

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{IO}_3$ (277.9): C, 34.56; H, 2.54%. Found: C, 34.42; H, 2.81%

d) 2-Iodo-5-methoxybenzyl alcohol (21)



A solution of I_2 (1.52 g, 6 mmol) in dry CH_2Cl_2 (150 mL) was added to a suspension of CF_3COOAg (1.91 g, 6 mmol) and 3-methoxybenzyl alcohol (708 mg, 6 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL). The reaction mixture was stirred overnight at r.t.. The resulting AgI precipitate was filtered, and the resulting solution was washed with saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution. Evaporation of the solvent afforded a mixture of 2-iodo-5-methoxybenzyl alcohol and *m*-anisaldehyde as an oil, which was separated by column chromatography on silical gel (AcOEt -hexanes, 50:50) to give **21** as white solid.

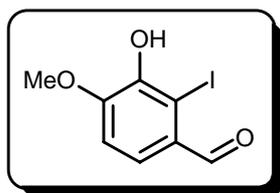
Yield: 1.14 g (72%)

Melting Point: 66-67 °C (lit.¹¹: 64-65 °C)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (s, 2H, CH_2), 6.63 (d, $J = 8.5$, 1H, H_{arom}), 7.08 (s, 1H, H_{arom}), 7.69 (d, $J = 8.5$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 55.2, **CH_2 :** 68.7, **CH :** 113.8, 115.0, 139.3, **C :** 85.1, 143.4, 159.9

e) 3-Hydroxy-2-iodo-4-methoxybenzaldehyde (24)



A solution of iodine monochloride (5.3 g, 32.8 mmol) in dioxane (32 mL) was added dropwise to a stirred solution of isovanillin (5 g, 32.8 mmol) in pyridine (19 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at r.t. for 6 days. The solvents were evaporated under reduced pressure to give an oil. Water (100 mL) and HCl (6 N, 10mL) were added. The solution was extracted with AcOEt (2 x 100 mL), and the organic extracts were washed successively with an aq. sodium bisulfite solution (5%, 50mL), water (2 x 100 mL), and brine (50 mL), dried (MgSO_4), and concentrated under reduced pressure to give a solid. Recrystallization from Et_2O -acetonitrile afforded a light yellow solid.

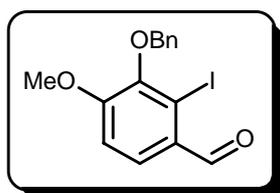
Yield: 6.38 g (70%)

Melting Point: 168-170 °C (lit.¹²: 169-171.5 °C)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.01 (s, 3H, OCH_3), 6.36 (br s, 1H, OH), 6.94 (d, $J = 8.4$, 1H, H_{arom}), 7.57 (d, $J = 8.4$, 1H, H_{arom}), 10.04 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 56.7, **CH :** 109.9, 123.8, 194.9 (CHO), **C :** 88.2, 128.6, 145.7, 150.7

f) 3-Benzoyloxy-2-iodo-4-methoxybenzaldehyde (25)



Following a procedure identical to that described for **15**.

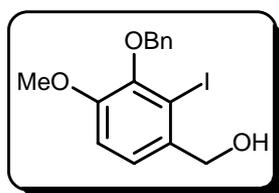
Yield: 7.5 g, 95%

Melting Point: 176-179 °C (lit¹³: 176-178 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.98 (s, 3H, OCH₃), 5.05 (s, 2H, CH₂), 7.01 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom}), 7.37-7.45 (m, 3H, H_{arom}), 7.61 (d, *J* = 7.7, 2H, H_{arom}), 7.76 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom}), 10.04 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.3, CH₂: 74.5, CH: 111.8, 127.5, 128.3, 128.4, 128.6, 195.2 (CHO), C: 100.1, 129.0, 136.6, 147.5, 157.9

g) 3-Benzyloxy-2-iodo-4-methoxybenzyl alcohol (26)



Following a procedure identical to that described for **12**.

Yield: 6.47 g, 92%

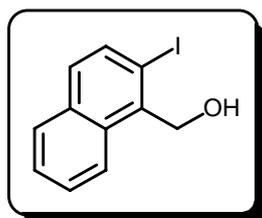
Melting Point: 78-79 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.15 (br s, 1H, OH), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.67 (s, 2H, CH₂), 5.03 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.20 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.35-7.44 (m, 3H, H_{arom}), 7.61 (d, *J* = 7.7, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.1, CH₂: 69.2, 74.3, CH: 112.3, 124.5, 128.1, 128.4, 128.6, C: 97.2, 122.6, 135.8, 137.1, 152.2

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₅H₁₅IO₃ (370.0): C, 48.67; H, 4.08%. Found: C, 48.51; H, 4.05%

h) 1-Iodo-2-naphthylmethanol (27)



TMEDA (4.8 mL, 32 mmol) was added dropwise to a cold (-78 °C) stirred solution of *n*-BuLi (20 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 32 mmol) in dry Et₂O (50 mL) followed (10 min later) by a solution of 1-

naphthalenemethanol (2 g, 12.6 mmol) in dry Et₂O (50 mL). The pale green mixture was allowed to warm to r.t., and turned deep blue, and was stirred for 4 h. The reaction mixture was treated with a solution of resublimed iodine (3.5 g, 13.8 mmol) in dry Et₂O (50 mL), becoming colorless. To the mixture was added saturated aq. Na₂S₂O₃ solution (75 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed (brine), dried (MgSO₄) and concentrated. Flash chromatography (hexanes-Et₂O, 60:40) afforded the title compound as a colorless crystalline solid.

Yield: 1.50 g (42%)

Melting Point: 102-103 °C (lit.¹⁰: 137-138 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.18 (br s, 1H, OH), 4.95 (s, 2H, CH₂), 7.51 (dd, *J* = 8.1, 1H, 6.8, H_{arom}), 7.58 (dd, *J* = 8.6 6.8, 1H, H_{arom}), 7.60 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.78 (d, *J* = 8.1, 1H, H_{arom}), 7.83 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 8.22 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom}),

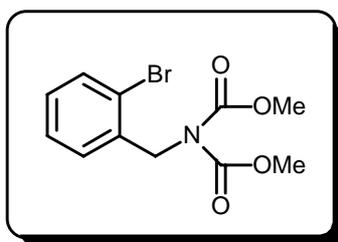
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₂: 71.0, CH: 125.9, 126.6, 127.9, 129.1, 130.2, 132.2, C: 103.0, 133.7, 134.7, 141.9

4) Synthesis of dicarbamates 3, 4, 13, 17, 18 and 28-32 (Mitsunobu reaction)

Typical procedure:

A solution of DEAD (2.5 mL, 40% in toluene, 5.5 mmol) was added dropwise at 0 °C under N₂ to a stirred solution of 2-halogeno-benzyl alcohol (5 mmol), triphenylphosphine (1.44 g, 5.5 mmol) and dimethyl iminodicarboxylate (1.33 g, 10 mmol) in dry THF (50 mL). The mixture was then stirred at r.t. for an additional 24 h, quenched with water (2 mL) and concentrated under vacuo. The oily residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂-Et₂O-hexanes, 50:30:20).

2-Bromo-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (3)



Yield: 1.22 g (81%)

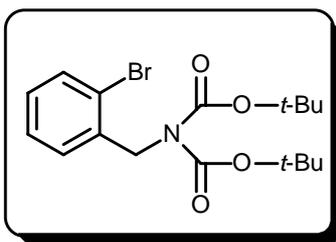
Melting point: 113-115 °C (white solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.83 (s, 6H, 2 x OCH_3), 4.99 (s, 2H, CH_2), 7.10-7.16 (m, 2H, H_{arom}), 7.28 (t, $J = 7.5$, 1H, H_{arom}), 7.56 (d, $J = 7.9$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 54.2 (2C), **CH_2 :** 50.0, **CH :** 126.4, 127.6, 128.6, 132.8, **C :** 122.2, 136.3, 153.9 ($\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$ (302.1): C, 43.73; H, 4.00, N, 4.64%. Found: C, 43.96; H, 3.86; N, 4.73%

2-Bromo-*N,N*-di-*tert*-butyloxycarbonylbenzylamine (4)



Yield: 1.48 g (77%)

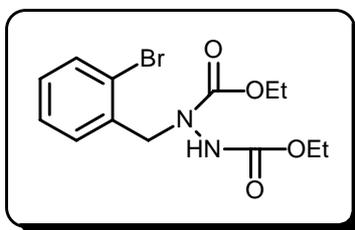
Melting point: 59-62 °C (white solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.41 (s, 18H, 6 x CH_3), 4.84 (s, 2H, CH_2), 7.05-7.15 (m, 2H, H_{arom}), 7.20-7.31 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (d, $J = 7.5$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 29.7 (6C), **CH_2 :** 49.8, **CH :** 126.3, 127.4, 128.2, 132.5, **C :** 82.7, 122.0, 137.4, 152.2 ($\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNO}_4$ (385.1): C, 52.86; H, 6.26, N, 3.63%. Found: C, 52.35; H, 6.11; N, 3.73%

Diethyl *N*-(2-bromobenzyl)hydrazine-*N,N'*-dicarboxylate (5)



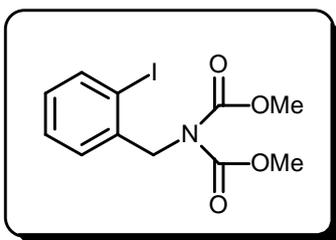
Melting point: 57-58 °C (white solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.24 (t, $J = 7.2$, 3H, CH_3), 1.27 (t, $J = 7.2$, 3H, CH_3), 4.17 (q, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 4.21 (q, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 4.82 (s, 2H, CH_2), 7.12-7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.28 (t, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 7.32 (t, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 7.55 (d, $J = 7.9$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 14.4, 14.5, **CH₂:** 62.0, 62.8, 64.8, **CH:** 127.5 (2C), 129.3, 132.9, **C:** 122.3, 135.6, 139.9 (2 x C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (344.0): C, 45.23; H, 4.96, N, 8.12%. Found: C, 45.39; H, 5.06; N, 7.99%

2-Iodo-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (18)



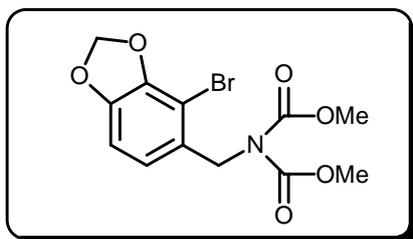
Yield: 1.45 g (83%) (Pale yellow oil)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz): 3.80 (s, 6H, 2 x OCH_3), 4.87 (s, 2H, CH_2), 6.94 (t, *J* = 7.5, 1H, H_{arom}), 7.04 (d, *J* = 7.7, 1H, H_{arom}), 7.29 (t, *J* = 7.5, 1H, H_{arom}), 7.81 (d, *J* = 7.7, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 54.2 (2C), **CH₂:** 54.9, **CH:** 127.8, 128.5, 128.8, 139.4, **C:** 139.0, 153.9 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}_4$ (349.1): C, 37.84; H, 3.86, N, 4.01%. Found: C, 37.58; H, 6.11; N, 5.17%

2-Bromo-3,4-methylenedioxy-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (13)



Yield: 1.31 g (76%)

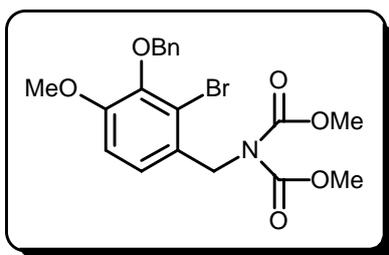
Melting Point: 125-127 °C (white solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz): 3.80 (s, 6H, 2 x OCH_3), 4.88 (s, 2H, CH_2), 6.01 (s, 2H, OCH_2O), 6.60 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 6.69 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 54.1 (2C), CH_2 : 49.0, 101.5 (OCH_2O), CH : 107.3, 119.6, C: 101.3, 129.6, 146.2, 146.8, 154.0 (2 x $\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_6$ (345.0): C, 41.64; H, 3.49, N, 4.05%. Found: C, 41.61; H, 3.61; N, 4.34%

3-Benzyloxy-2-bromo-4-methoxy-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (17)



Yield: 1.47 g (67%)

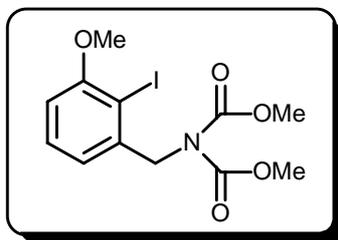
Melting point: 100-102 °C (white solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.81 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.93 (s, 2H, CH_2), 5.01 (s, 2H, CH_2), 6.83 (d, $J = 8.7$, 1H, H_{arom}), 6.86 (d, $J = 8.7$, 1H, H_{arom}), 7.29-7.42 (m, 3H, H_{arom}), 7.56 (d, $J = 6.7$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 54.2, 56.1, CH_2 : 49.8, 74.6, CH : 111.4, 121.5, 128.1, 128.3, 129.2, C: 118.4, 129.2, 137.2, 145.6, 152.7, 154.1

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_6$ (437.1): C, 52.07; H, 4.60, N, 3.20%. Found: C, 51.89; H, 4.58; N, 3.02%

2-Iodo-3-methoxy-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (28)



Yield: 1.29 g (71%)

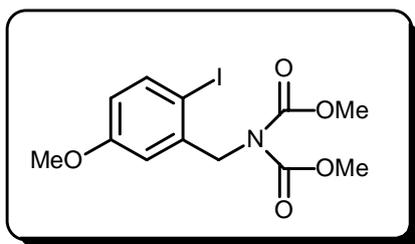
Melting Point: 96-98 °C (yellow solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.81 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.92 (s, 2H, CH_2), 6.67 (d, $J = 7.5$, 1H, H_{arom}), 6.74 (d, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 7.24-7.29 (m, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 54.2, 56.6, **CH₂:** 55.5, **CH:** 109.5, 117.9, 129.6, **C:** 89.2, 141.0, 153.9, 158.0 (2 x C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{INO}_5$ (379.0): C, 38.01; H, 3.72, N, 3.69%. Found: C, 38.05; H, 3.89; N, 3.71%

2-Iodo-5-methoxy-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (29)



Yield: 1.25 g (69%)

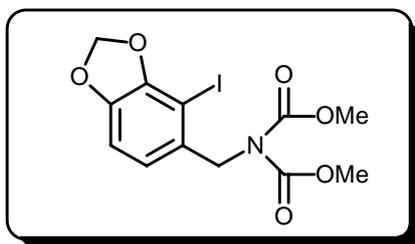
Melting Point: 77-79 °C (yellow solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz): 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 6H, 2 x OCH_3), 4.83 (s, 2H, CH_2), 6.54 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom}), 6.23 (s, 1H, H_{arom}), 6.68 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 54.2, 55.4, **CH₂:** 54.8, **CH:** 112.8, 114.0, 139.9, **C:** 85.4, 140.1, 153.9, 160.3 (2 x C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{INO}_5$ (379.0): C, 38.01; H, 3.72, N, 3.69%. Found: C, 37.77; H, 3.62; N, 3.78%

2-Iodo-3,4-methylenedioxy-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (30)



Yield: 1.57 g (81%)

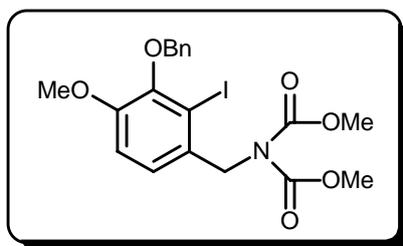
Melting Point: 141-142 °C (yellow solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz): 3.82 (s, 6H, 2 x OCH_3), 4.83 (s, 2H, CH_2), 6.03 (s, 2H, OCH_2O), 6.58 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom}), 6.71 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 54.2, CH_2 : 54.2, 100.7 (OCH_2O), CH : 108.2, 119.1, C : 74.3, 131.9, 145.2, 149.6, 154.0 (2 x $\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{INO}_6$ (393.0): C, 36.66; H, 3.08, N, 3.56%. Found: C, 36.65; H, 3.03; N, 3.25%

3-Benzyloxy-2-iodo-4-methoxy-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (31)



Yield: 1.91 g (79%)

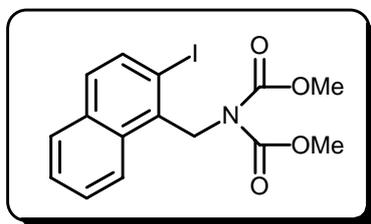
Melting Point: 105-107 °C (yellow solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.84 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.89 (s, 2H, CH_2), 5.03 (s, 2H, CH_2), 6.82 (d, $J = 8.5$, 1H, H_{arom}), 6.90 (d, $J = 8.5$, 1H, H_{arom}), 7.33-7.44 (m, 3H, H_{arom}), 7.62 (d, $J = 7.2$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 54.2, 56.1, CH_2 : 54.7, 74.3, CH : 112.5, 121.3, 128.1, 128.4, 128.5, C : 96.6, 132.0, 137.1, 147.6, 151.7, 154.1 (2 x $\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{INO}_6$ (485.0): C, 47.03; H, 4.15, N, 2.89%. Found: C, 46.99; H, 4.37; N, 3.05%

2-Iodo-*N,N*-dimethyloxycarbonyl-1-naphthylamine (32)



Yield: 1.51 g (76%)

Melting Point: 84-85 °C (yellow solid)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.73 (s, 6H, 2 x OCH_3), 5.55 (s, 2H, CH_2), 7.45 (d, $J = 8.7$, 1H, H_{arom}), 7.48-7.56 (m, 2H, H_{arom}), 7.77-7.83 (m, 1H, H_{arom}), 7.90 (d, $J = 8.7$, 1H, H_{arom}), 8.04-8.11 (m, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 54.0, CH_2 : 53.3, CH : 123.9, 126.3, 127.3, 128.7, 129.8, 136.6, C : 101.7, 123.3, 133.4, 134.5, 154.2 (2 x C=O)

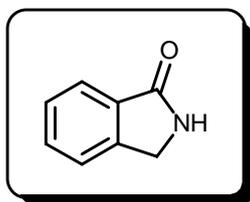
Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{INO}_4$ (399.0): C, 45.13; H, 3.54, N, 3.51%. Found: C, 45.31; H, 3.54; N, 3.39%

5) Cyclisation of dicarbamates: synthesis of 1, 8, 9 and 33-35

Typical procedure

A solution of *n*-BuLi (1.4 mL, 1.6 M in hexanes, 2.2 mmol) was added dropwise at $-90\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 to a solution of the dicarbamate (2 mmol) in dry THF (30 mL). The reaction mixture was stirred at $-90\text{ }^\circ\text{C}$ for an additional 15 min, slowly allowed to warm to r.t. over 1 h and then refluxed for 30 min. The reaction mixture was cooled to r.t., quenched with saturated aq. NH_4Cl solution (10 mL) and extracted with Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine and dried (Na_2SO_4). After evaporation of the solvent the crude oily residue was purified by column chromatography (AcOEt) to afford the annulated compounds.

Phthalimidine (1)



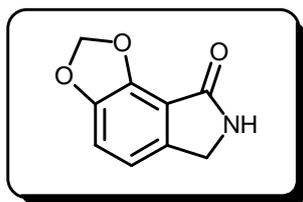
Yield: 64-71%

Melting Point: 152-153 $^\circ\text{C}$ (lit.¹⁴: 152-152.5 $^\circ\text{C}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.64 (s, 2H, CH_2), 7.44-7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.86 (d, $J = 8.3$, 1H, H_{arom}), 8.22 (br s, 1H, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_2 : 45.9, CH : 123.1, 123.5, 127.9, 131.6, C : 132.3, 143.8, 172.5 (C=O)

6,7-Dihydro-1,3-8H-dioxolo[4,5-e] isoindol-8-one (8)



Yield: 195 mg (52%)

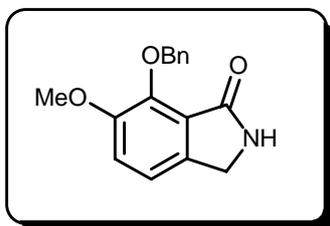
Melting Point: 258-259 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 4.28 (s, 2H, CH₂), 6.14 (s, 2H, OCH₂O), 6.95 (d, *J* = 7.6, 1H, H_{arom}), 7.11 (d, *J* = 7.6, 1H, H_{arom}), 8.45 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): CH₂: 45.3, 102.6 (OCH₂O), CH: 111.6, 116.3, C: 113.4, 137.9, 143.3, 147.9, 167.9 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₉H₇NO₃ (177.0): C, 61.02; H, 3.98, N, 7.91%. Found: C, 60.78; H, 4.09; N, 7.93%

2,3-Dihydro-7-benzyloxy-6-methoxy-1H-isoindol-1-one (9)



Yield: 344 mg (64%)

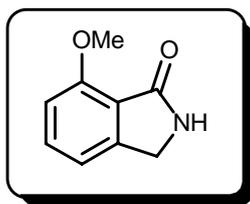
Melting Point: 95-96 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.36 (s, 2H, CH₂), 5.35 (s, 2H, CH₂), 7.08-7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.27-7.38 (m, 3H, H_{arom}), 7.59-7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.84 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.8 CH₂: 44.7, 76.5, CH: 117.1, 118.3, 127.9, 128.2, 128.7, C: 124.9, 137.2, 137.6, 146.1, 152.4, 170.1 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₆H₁₅NO₃ (269.1): C, 71.36; H, 5.61, N, 5.20%. Found: C, 71.33; H, 5.41; N, 5.16%

2,3-Dihydro-7-methoxy-1H-indol-1-one (33)



Yield: 179 mg (55%)

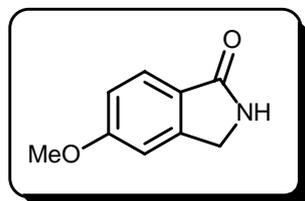
Melting Point: 144-145 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (s, 2H, CH₂), 6.98 (d, *J* = 7.1, 1H, H_{arom}), 7.07 (d, *J* = 7.1, 1H, H_{arom}), 7.50 (t, *J* = 7.1, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): CH₃: 55.8, CH₂: 44.7, CH: 110.7, 116.0, 133.5, C: 119.9, 147.4, 157.5, 169.3 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₉H₉NO₂ (163.0): C, 66.25; H, 5.56, N, 8.58%. Found: C, 66.38; H, 5.54; N, 8.62%

2,3-Dihydro-5-methoxy-1H-indol-1-one (34)



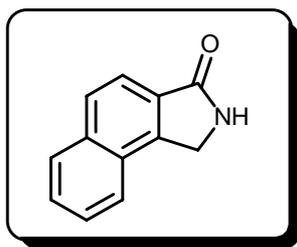
Yield: 166 mg (51%)

Melting Point: 160-161 °C (lit.¹⁵: 161-162 °C)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.30 (s, 2H, CH₂), 7.00 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.10 (s, 1H, H_{arom}), 7.57 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 8.35 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): CH₃: 56.0, CH₂: 45.2, CH: 108.4, 115.2, 124.5, C: 125.5, 147.0, 162.6, 170.4 (C=O)

2,3-Dihydro-1H-benzo[e]isoindol-1-one (35)



Yield: 234 mg (65%)

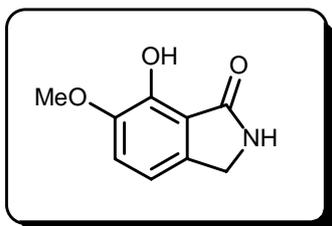
Melting Point: 189-190 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 4.75 (s, 2H, CH₂), 7.64-7.72 (m, 3H, H_{arom}), 7.98-8.05 (m, 3H, H_{arom}), 8.67 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): CH₂: 44.7, CH: 119.9, 124.2, 127.6, 128.2, 128.9, 129.2, C: 128.4, 130.3, 134.8, 143.8, 171.1 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₉NO (183.1): C, 78.67; H, 4.95, N, 7.65%. Found: C, 78.84; H, 4.93; N, 7.66%

6) 2,3-Dihydro-7-hydroxy-6-methoxy-1H-isoindol-1-one (36)



2,3-dihydro-7-benzyloxy-5-methoxy-1H-isoindol-1-one **9** (1 mmol) was hydrogenated into EtOH (20mL) on Pd/C. After stirring for 3 h at r.t., the solution was filtered, concentrated, and the solid residue was recrystallized from acetonitrile to give white solids.

Yield: 95% (170 mg)

Melting Point: 197-198 °C

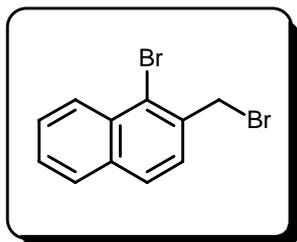
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (s, 2H, CH₂), 6.89 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom}), 7.13 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom}), 8.47 (br s, 1H, NH or OH), 9.00 (br s, 1H, NH or OH)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): CH₃: 56.8 CH₂: 44.8, CH: 114.2, 117.0, C: 118.3, 136.6, 145.0, 146.7, 171.4 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₉H₉INO₃ (179.0): C, 60.33; H, 5.06, N, 7.82%. Found: C, 60.25; H, 5.19; N, 7.77%

7) 4-Phenyl-2,3-dihydro-1H-benzof[f]isoindol-1-one 42

a) 1-Bromo-2-(bromomethyl)naphthalene (37)



A stirred suspension of 1-bromo-2-methylnaphthalene (5 g, 22.6 mmol), *N*-bromosuccinimide (4.68 g, 23.7 mol), and dibenzoyl peroxide (0.01 g, radical starter) in 50 mL of dry CCl₄ was refluxed for 2 h. The hot mixture was filtered and the collected precipitate was extracted twice with 50 mL portions of boiling CCl₄. Evaporation of the combined filtrates under reduced pressure left a brownish solid which was recrystallized from hexanes-toluene to give colorless crystals.

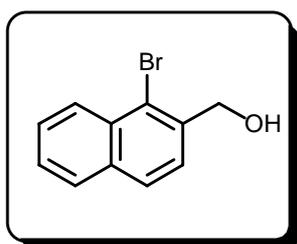
Yield: 5.02 g (74%)

Melting Point: 106-108°C (lit.¹⁶: 106-108°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4.87 (s, 2H, CH₂), 7.48-7.65 (m, 3H, H_{arom}), 7.75-7.82 (m, 2H, H_{arom}), 8.34 (d, *J* = 6.9, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₂: 34.9, CH: 127.2, 127.6, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, C: 125.0, 132.5, 134.1, 134.9

b) 1-Bromo-2-naphthalenemethanol (38)



Water (18 mL) and CaCO₃ (3 g, 18 mmol) were added to a solution of 1-bromo-2-(bromomethyl)naphthalene (1.8 g, 6 mmol) in dioxane (18 mL), and the mixture was refluxed for 10 h. The solution was cooled and the dioxane removed under reduced pressure. CH₂Cl₂ (30 mL) was added followed by treatment with dilute HCl until all solids had dissolved. The organic layer was separated, washed with NaHCO₃ solution, dried (MgSO₄), and filtered. Removal of the solvent left a white solid, which was recrystallized from hexanes-toluene to give white crystals.

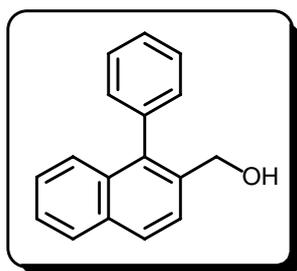
Yield: 1.04 g (73%)

Melting Point: 101-102 °C (lit.¹⁷: 101-102 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.09 (s, 1H, OH), 4.98 (s, 2H, CH₂), 7.4-7.9 (m, 5H, H_{arom}), 8.2-8.5 (m, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₂: 65.8, CH: 122.4, 125.9, 126.5, 126.9, 127.5, 127.9, C: 128.1, 132.1, 134.0, 137.7

c) 1-Phenyl-2-naphthalenemethanol (39)



A solution of 1-bromo-2-naphthalenemethanol (1 g, 4.22 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol) in toluene (14 mL) was added to a solution of phenylboronic acid (616 mg, 5.06 mmol) in EtOH (12 mL), followed by addition of K₂CO₃ (1.11 g, 9.3 mmol). The mixture was refluxed for 20 h under N₂ and allowed to cool to r.t.. To the reaction mixture was added 0.5 M NaOH solution (30 mL), and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50mL). The organic layers were combined, dried (MgSO₄), and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil which was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes, 30:70) to give a colourless oil.

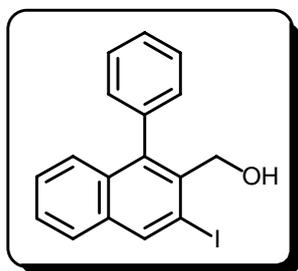
Yield: 938 mg (95%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.18 (br s, 1H, OH), 4.56 (s, 2H, CH₂), 7.27-7.33 (m, 2H, H_{arom}), 7.38-7.43 (m, 6H, H_{arom}), 7.71 (d, J = 8.5, 1H, H_{arom}), 7.88-7.73 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₂: 63.3, CH: 125.7, 125.8, 126.1, 126.7, 127.5, 127.9, 128.0, 128.5 (2C), 130.2 (2C), C: 132.7, 132.9, 135.7, 137.9, 138.2

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₇H₁₄O (349.1): C, 87.15; H, 6.02%. Found: C, 87.05; H, 6.07%

d) 3-Iodo-1-phenyl-2-naphthalenemethanol (40)



Following a procedure identical to that described for **27**. The oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes, 30:70), to afford a pale yellow oil.

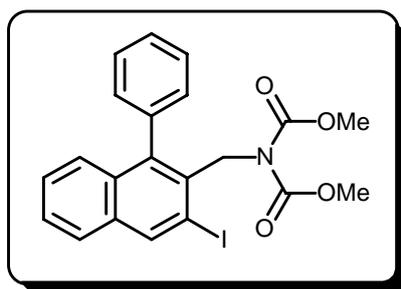
Yield: 460 mg (54%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.13 (br s, 1H, OH), 4.65 (s, 2H, OH), 7.28-7.42 (m, 4H, H_{arom}), 7.46-7.56 (m, 4H, H_{arom}), 7.76 (d, J = 8.1, 1H, H_{arom}), 8.49 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₂: 66.8, CH: 126.7, 126.8, 126.9, 127.4, 127.8, 128.4 (2C), 130.1 (2C), 139.0, C: 98.1, 132.6, 134.4, 136.2, 138.3, 141.1

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₇H₁₃IO₃ (360.0): C, 56.69; H, 3.64%. Found: C, 56.75; H, 3.61%

e) N,N-Dimethyloxycarbonyl-(3-Iodo-1-phenyl)-2-naphthylamine (41)



The procedure is described in part 4 of this chapter.

Yield: 394 mg (65%)

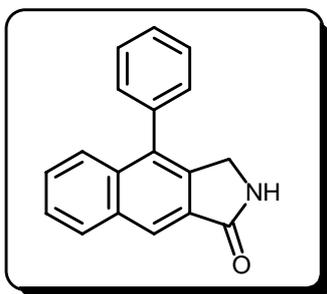
Yellow oil

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.57 (s, 6H, 2 x OCH_3), 5.16 (s, 2H, CH_2), 7.19 (d, $J = 8.6$, 1H, H_{arom}), 7.23 (d, $J = 7.9$, 2H, H_{arom}), 7.32 (t, $J = 8.4$, 1H, H_{arom}), 7.42-7.52 (m, 4H, H_{arom}), 7.72 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom}), 8.52 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 53.6 (2C), CH_2 : 53.4, CH : 126.6, 126.66, 126.68, 126.7, 127.5, 128.4 (2C), 130.1 (2C), 139.2, C : 132.8, 133.1, 137.8, 140.5, 153.2 (2 x $\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{INO}_4$ (475.0): C, 53.07; H, 3.82, N, 2.95%. Found: C, 52.99; H, 3.85; N, 3.00%

f) 4-Phenyl-2,3-dihydro-1H-benzof[isoindol-1-one (42)



The procedure is described in part 5 of this chapter.

Yield: 120 mg (63%)

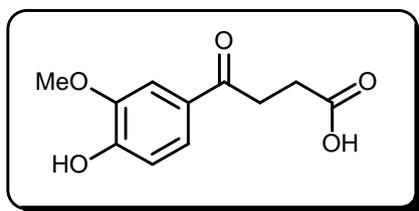
Melting point: 277-279 °C (lit.¹⁸: 268-269.5 °C)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.27 (s, 2H, CH_2), 7.44-7.58 (m, 7H, H_{arom}), 7.65 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 8.20 (d, $J = 7.6$, 1H, H_{arom}), 8.37 (s, 1H, H_{arom}), 8.75 (br s, 1H, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_2 : 44.8, CH : 123.1, 125.6, 126.4, 128.2, 128.5, 129.3 (2C), 130.1 (2C), 130.2, C : 130.9, 133.37, 133.40, 134.6, 136.6, 137.8, 170.0 ($\text{C}=\text{O}$)

8) Towards the synthesis of vitedoamine A

a) 4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-oxobutanoic acid (43)



A mixture of succinic anhydride (15.0 g, 150 mmol) and AlCl₃ (66.5 g, 500 mmol) in CH₂Cl₂ (350 mL) was cooled to 0 °C. The mixture was treated with a solution of guaiacol (12.4 g, 100 mmol) in CH₂Cl₂ (75 mL), and the mixture was stirred overnight while the ice-bath gradually came to r.t.. The reaction was quenched with ice water and stirred for 30 min. The organic materials were isolated and the aqueous portion was extracted with Et₂O (10 x 100 mL). The organic materials were combined and then concentrated under reduced pressure. The solid residue was recrystallized from water to afford a white solid.

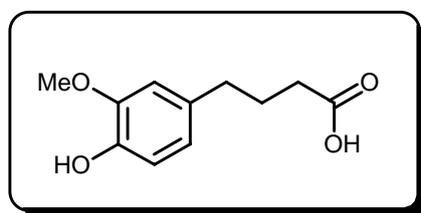
Yield: 16.3 g (73%)

Melting Point: 174-175 °C (lit.¹⁹: 175-176 °C)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 2.53 (t, *J* = 6.2, 2H, CH₂), 3.15 (t, *J* = 6.2, 2H, CH₂), 3.44 (br s, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.85 (d, *J* = 8.2, 1H, H_{arom}), 7.43 (s, 1H, H_{arom}), 7.50 (d, *J* = 8.2, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): CH₃: 55.9, CH₂: 28.4, 32.9, CH: 111.2, 115.3, 123.2, C: 128.7, 147.8, 152.0, 174.4, 196.8

b) 4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)butyric acid (44)



Zinc powder (37.3 g, 560 mmol), mercuric chloride (3.73 g), water (80 mL) and concentrated HCl (3.1 mL) were mixed together with stirring for 10 min. The aqueous layer was decanted and the solid residue washed with water (50 mL). 4-Oxobutyric acid (15.7 g, 70 mmol) in toluene (106 mL) was added, followed by concentrated HCl (53 mL) and water (26 mL). The mixture was refluxed for 24 h. After cooling, water (175 mL) was added. The resulting mixture was extracted with Et₂O (4 x 100 mL). The organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), and evaporated. The crude solid was used in the next step without further purification.

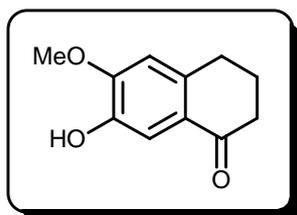
Yield: 10.0 g (68%)

Melting Point: 115-116 (lit.²⁰: 120.5-121.5 °C)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.95 (pent, $J = 7.5$, 2H, CH_2), 2.39 (t, $J = 7.5$, 2H, CH_2), 2.62 (t, $J = 7.5$, 2H, CH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 6.68-6.71 (m, 2H, H_{arom}), 6.86 (d, $J = 4.3$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 55.9, **CH_2 :** 26.5, 33.3, 34.7, **CH :** 111.0, 114.3, 121.1, **C :** 133.1, 143.8, 146.4, 179.9 (COOH)

c) 7-Hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-one (45)



A mixture of 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)butyric acid **44** (15 g, 71.4 mmol) and concentrated H_2SO_4 (85 mL) was stirred for 1 h at 80-90 °C. The mixture was cooled to r.t., diluted with water (200 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (4 x 100 mL). The organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and decoloured on activated charcoal. The concentration of the solution give a pale yellow solid which was used without further purification in the next step.

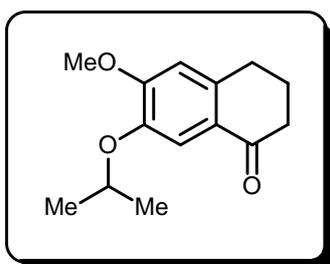
Yield: 11.6 g (85%)

Melting Point: 149-150 °C (lit.²⁰: 150.2-150.9 °C)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 2.08 (pent, $J = 6.2$, 2H, CH_2), 2.57 (t, $J = 6.3$, 2H, CH_2), 2.85 (t, $J = 6.1$, 2H, CH_2), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.87 (br s, 1H, OH), 6.64 (s, 1H, H_{arom}), 7.56 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 56.0, **CH_2 :** 23.6, 29.5, 38.6, **CH :** 109.8, 112.3, **C :** 126.3, 138.6, 144.5, 151.4, 197.7 ($\text{C}=\text{O}$)

d) 7-Isopropoxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-one (46)



A mixture of compound **45** (9.60g, 50 mmol), K₂CO₃ (20.7 g, 150 mmol) in DMF (26 mL) and 2-bromopropane (26 mL) was refluxed with stirring for 16 h. The mixture was cooled to r.t., filtered and concentrated. The residue was diluted into CH₂Cl₂ (100 mL), washed with water (2 x 50 mL), brine (50 mL), and dried (MgSO₄). The solution was concentrated under reduced pressure and the solid residue was recrystallized from hexanes-toluene to afford a white solid.

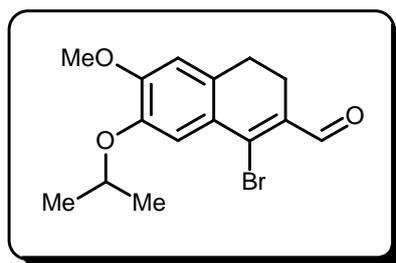
Yield: 11.1 g (95%)

Melting Point: 98-100 °C (lit.²¹: 99-100 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.37 (d, *J* = 6.0, 6H, 2 x CH₃), 2.10 (pent, *J* = 5.4, 2H, CH₂), 2.58 (t, *J* = 5.5, 2H, CH₂), 2.88 (t, *J* = 5.4, 2H, CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.62 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 6.66 (s, 1H, H_{arom}), 7.53 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 21.9 (2C), 56.0, CH₂: 23.6, 29.5, 38.6, CH: 71.1, 110.6, 111.9, C: 125.7, 139.2, 146.1, 154.6, 197.3 (C=O)

e) 1-Bromo-7-isopropoxy-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde (47)



PBr₃ (7.00 mL) was added dropwise to a solution of dry DMF (6.96 mL, 90 mmol) in dry CH₂Cl₂ (45 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and a pale yellow suspension was formed. A solution of **46** (7.02 g, 30 mmol) in dry CH₂Cl₂ (80 mL) was added and the mixture was refluxed with stirring for 12 h. After cooling to 0 °C, aq. NaHCO₃ solution was added slowly until the effervescence had subsided. Extraction of the organic material with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) was followed by drying of the organic layer (MgSO₄), filtration through a Celite plug and evaporation of the excess solvent resulted into a yellow oil. Column chromatography (AcOEt/hexane, 30:70) gave **47** as a yellow crystalline solid. This decomposed on standing and was therefore used immediately in the next step.

Yield: 4.97 g (51%)

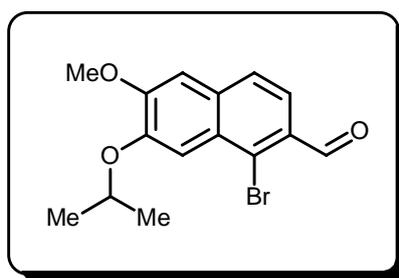
Melting Point: 83-84 °C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.38 (d, $J = 6.0$, 2 x CH_3), 2.60 (t, $J = 7.1$, 2H, CH_2), 2.74 (t, $J = 7.1$, 2H, CH_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.56 (pent, $J = 6.0$, 1H, CH), 6.70 (s, 1H, H_{arom}), 7.44 (s, 1H, H_{arom}), 10.16 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 22.0 (2C), 56.1, **CH_2 :** 23.0, 27.1, **CH:** 72.1, 110.9, 117.0, 192.9 (CHO), **C:** 125.5, 132.2, 133.5, 139.4, 145.8, 153.0

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$ (324.0): C, 55.40; H, 5.27%. Found: C, 55.51; H, 5.26%

f) 1-Bromo-7-isopropoxy-6-methoxynaphthalene-2-carbaldehyde (48)



1-Bromo-7-isopropoxy-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde **47** (1.3 g, 4 mmol), selenium powder (948 mg, 12 mmol) and DMSO (2 mL) were slowly heated to 170 °C. The reaction mixture was heated at the same temperature for 5 min where sputtering took place. After sputtering had ceased, the mixture was allowed to cool to r.t., filtered and washed with an excess amount of CH_2Cl_2 . The excess solvent was removed on a rotary evaporator to obtain a black oil that was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes, 30:70) to give the desired product **48** as a bright yellow solid.

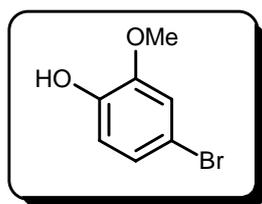
Yield: 840 mg (65%)

Melting Point: 112-113 °C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.51 (d, $J = 6.0$, 6H, 2 x CH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.83 (pent, $J = 6.0$, 1H, CH), 7.10 (s, 1H, H_{arom}), 7.62 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom}), 7.73-7.77 (m, 2H, H_{arom}), 10.55 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 21.7 (2C), 56.2, **CH:** 71.3, 106.8, 109.2, 122.6, 126.3, 192.7 (CHO), **C:** 127.7, 129.0, 129.6, 133.4, 149.4, 153.2

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ (322.0): C, 55.75; H, 4.68%. Found: C, 55.86; H, 4.81%

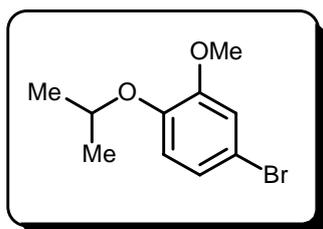
g) 4-Bromo-2-methoxyphenol (49)

Tetrabutylammonium tribromide (9.64 g, 20 mmol) was added portionwise to a solution of guaiacol (2.2 mL, 20 mmol) in CH_2Cl_2 (140 mL) and MeOH (140 mL) under stirring at r.t.. The mixture was stirred for 30 min until a decoloration of the orange solution took place. The solvent was evaporated and water (100 mL) was added to the residue. The mixture was extracted with Et_2O (4 x 50 mL). The organic layer was then dried (MgSO_4) and evaporated *in vacuo* to give a residue which was purified by column chromatography (AcOEt-petroleum ether, 30:70) to afford a colourless oil.

Yield: 3.75 g (92%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 3.88 (s, 3H, OCH_3), 5.63 (br s, 1H, OH), 6.82 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom}), 6.98 (s, 1H, H_{arom}), 7.00 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 56.1, CH : 114.1, 115.7, 124.2, C : 111.6, 144.8, 147.2

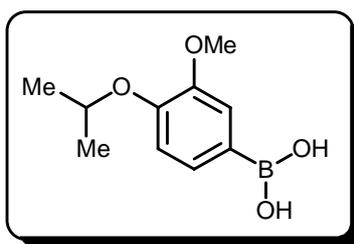
h) 4-Bromo-2-isopropoxyanisole (50)

Following a procedure identical to that described for **46**. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt-hexanes, 20:80) to give a colourless liquid.

Yield: 2.62 g (71%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.36 (d, $J = 6.1$, 6H, 2 x CH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.49 (pent, $J = 6.1$, 1H, CH), 6.77 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{arom}), 6.99-7.02 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 22.0 (2C), 56.0, CH : 71.7, 115.4, 117.1, 123.4, C : 111.5, 146.5, 151.2

i) 4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl boronic acid (51)

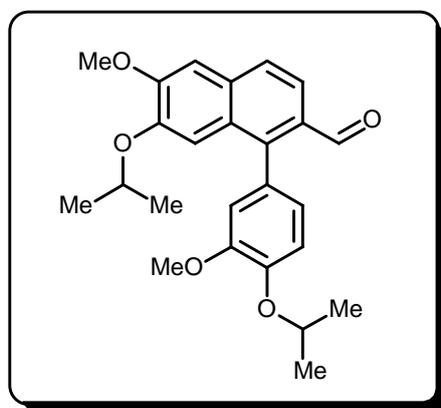
A solution of 4-bromo-2-isopropoxyanisole (2.45 g, 10 mmol) in dry THF (50 mL) was chilled to -78°C and *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 6 mL, 15 mmol) was slowly added. The reaction was stirred for 15 min and trimethylborate (1.67 mL, 15 mmol) was added. The reaction was stirred at this temperature for 2 hours then allowed to warm to r.t. overnight. To the reaction mixture was added 20 mL of 1N HCl and this solution was stirred for 1 hour. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with water and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed *in vacuo* to give the boronic acid. The crude product was recrystallized from water to afford a white solid.

Yield: 1.60 g (55%)

Melting Point: 145-145 °C (lit²²: 100-120 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.46 (d, *J* = 6.0, 6H, 2 x CH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 7.04 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom}), 7.71 (s, 1H, H_{arom}), 7.84 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 22.0 (2C), 56.0, CH: 70.9, 113.8, 118.2, 129.7, C: 149.5, 151.4

j) 7-Isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-6-methoxynaphthalene-2-carbaldehyde (52)

Following a procedure identical to that described for **39**. The crude product was purified by column chromatography on silical gel (AcOEt-hexanes, 30:70).

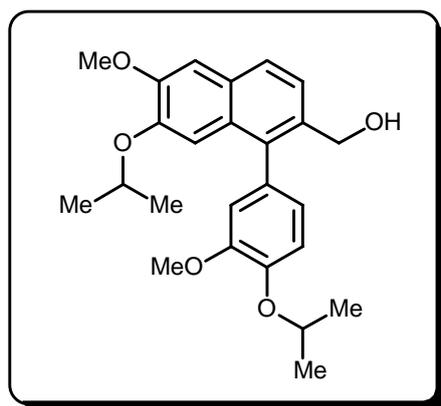
Yield: 1.96 g (96%) (Pale yellow oil)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.32 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 1.34 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 1.46 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 1.48 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.41 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 4.68 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 6.91-6.94 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 (s, 1H, H_{arom}), 7.06 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom}), 7.19 (s, 1H, H_{arom}) 7.75 (d, *J* = 8.5, 1H, H_{arom}), 7.93 (d, *J* = 8.5, 1H, H_{arom}), 9.90 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 21.6 (2C), 22.0, 22.2, 56.0, 56.1, CH: 70.8, 71.5, 106.8, 109.3, 114.4, 115.1, 120.8, 123.6, 126.3, 193.0 (CHO), C: 128.1, 128.3, 130.1, 132.5, 144.9, 147.1, 148.0, 149.9, 152.5

Elemental analysis: Anal Calcd for C₂₅H₂₈O₅ (408.2): C, 73.51; H, 6.91%. Found: C, 73.55; H, 7.02%

k) [7-Isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-6-methoxynaphthalene-2-yl]methanol (**53**)



Following a procedure identical to that described for **12**. The crude product was purified by column chromatography on silical gel (AcOEt-hexanes, 50:50).

Yield: 1.85 g (97%)

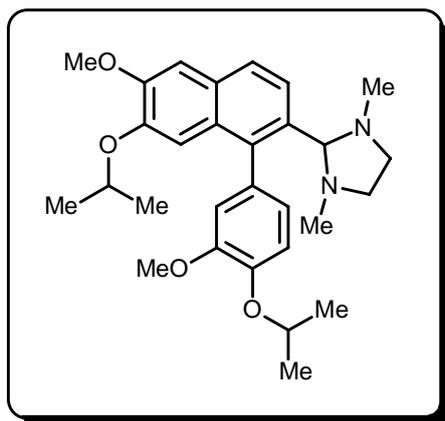
Melting Point: 147-148 °C (white solid)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.30 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 1.31 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 1.46 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 1.48 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 1.61 (br s, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.36 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 4.60 (s, 2H, CH₂OH), 4.65 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 6.83-6.87 (m, 3H, H_{arom}), 7.04 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.17 (s, 1H, H_{arom}), 7.53 (d, *J* = 8.4, 1H, H_{arom}), 7.74 (d, *J* = 8.4, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 21.59, 21.61, 22.1, 22.2, 55.90, 55.93, CH_2 : 63.7, CH : 70.6, 71.4, 106.5, 108.8, 113.8, 115.5, 122.3, 124.4, 126.1, C : 128.6, 128.8, 131.4, 134.1, 136.6, 146.4, 147.5, 150.2, 150.3

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (410.2): C, 73.15; H, 7.37%. Found: C, 73.00; H, 7.36%

l) 2-[7-Isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-6-methoxynaphthalene-2-yl]-1,3-dimethylimidazolidine (54)



A solution of aldehyde **52** (857 mg, 2.1 mmol) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (0.33 mL, 3.1 mmol) in toluene (40 mL) was refluxed in a Dean Stark apparatus for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the oily residue was dried under vacuo.

Yield: 1 g (100%) (Pale yellow oil)

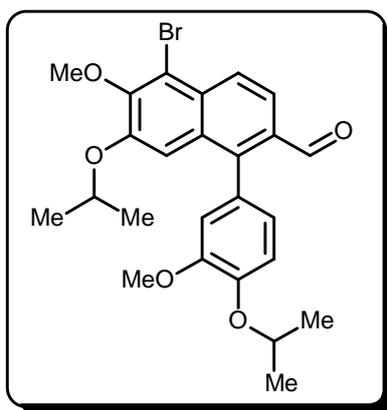
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.27-1.31 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.47-1.50 (m, 6H, 2 x CH_3), 2.12 (s, 3H, NCH_3), 2.18 (s, 3H, NCH_3), 2.43-2.47 (m, 2H, NCH_2), 3.39-3.41 (m, 2H, NCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.33 (pent, $J = 6.0$, 1H, CH), 4.67 (pent, $J = 6.0$, 1H, CH), 6.74-6.78 (m, 3H, $\text{ArCH} + \text{H}_{\text{arom}}$), 7.02 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 7.19 (s, 1H, H_{arom}), 7.25-7.28 (m, 1H, H_{arom}), 7.72 (d, $J = 8.6$, 1H, H_{arom}), 7.77 (d, $J = 8.6$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 21.6, 21.7, 22.1, 22.2, 39.5 (2C), 55.87, 55.93, CH_2 : 53.4 (2C), CH : 70.8, 71.3, 87.0, 106.7, 109.7, 114.5, 115.1, 123.1, 124.5, 126.4, C : 128.2, 129.0, 131.5, 133.0, 139.2, 146.1, 147.1, 149.8, 150.3

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ (478.3): C, 72.77; H, 8.00, N, 5.85%. Found: C, 72.78; H, 7.87; N, 6.01%

m) Bromation of the imidazoline 54

A solution of *t*-BuLi (1.23 mL of a 1.7 M solution in hexanes, 2.1 mmol) was added dropwise to a solution of the imidazoline **54** (478 mg, 1 mmol) in dry Et₂O (20 mL) at -78 °C under N₂. The solution was stirred at r.t. during 6 h then re-cooled at -78 °C and a solution of dibromotetrachloroethane (831 mg, 2.5 mmol) in Et₂O (10 mL) was slowly added dropwise. The solution was allowed to stand at r.t. for 16 h. The solution was quenched with saturated aq. NH₄Cl solution (20 mL) and extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and concentrated. The residue was dissolved in THF (30 mL) and aq. HCl was added (6N, 5 mL). The mixture was refluxed for 4 h. After concentration of the solution, the oily residue was dissolved in Et₂O (20 mL), washed with water (2 × 10 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et₂O (10 mL) and the organic layers were combined and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the oily residue was purified by chromatography on silica gel (AcOEt-hexanes, 20:80).

5-Bromo-7-isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-6-methoxynaphthalene-2-carbaldehyde (55)

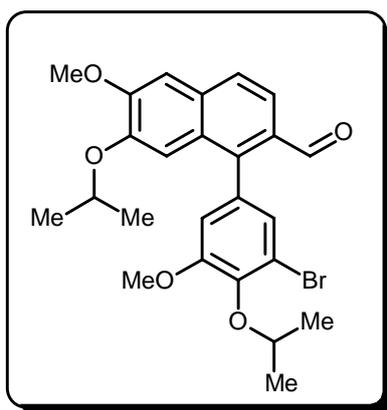
Yield: 161 m g (29%) (Yellow oil)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.25-1.33 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.44-1.49 (m, 6H, 2 x CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 4.68 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 6.88-6.92 (m, 2H, H_{arom}), 7.04-7.08 (m, 2H, H_{arom}), 7.97 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{arom}), 8.25 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{arom}), 9.90 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 21.6 (2C), 22.0, 22.1, 56.0, 60.6, CH: 71.0, 71.5, 109.5, 114.4, 115.1, 121.4, 123.6, 126.8, 192.8, C: 116.8, 127.8, 130.6, 130.9, 131.2, 131.34, 144.8, 147.3, 150.0, 150.7

Elemental analysis: Anal Calcd for C₂₅H₂₇BrO₅ (486.1): C, 61.61; H, 5.58%. Found: C, 61.58; H, 5.84%

1-(3-Bromo-4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-7-isopropoxy-6-methoxynaphthalene-2-carbaldehyde (56)



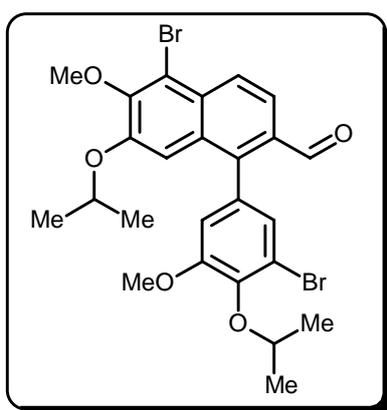
Yield: 117 mg (21%) (Yellow oil)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.32-1.36 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.40-1.45 (m, 6H, 2 x CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (pent, *J* = 6.0, 2H, CH), 4.73 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 6.89 (s, 1H, H_{arom}), 6.92 (s, 1H, H_{arom}), 7.20 (s, 1H, H_{arom}), 7.24 (s, 1H, H_{arom}), 7.77 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom}), 7.92 (d, *J* = 8.6, 1H, H_{arom}), 9.93 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 21.49, 21.55, 22.52, 22.56, 56.09, 56.12, CH: 70.9, 76.2, 106.8, 108.7, 114.2, 120.7, 126.8, 127.2, 192.4, C: 118.8, 127.7, 129.8, 132.1, 132.6, 143.1, 144.4, 148.2, 152.6, 153.6

Elemental analysis: Anal Calcd for C₂₅H₂₇BrO₅ (486.1): C, 61.61; H, 5.58%. Found: C, 61.60; H, 5.51%

5-Bromo-1-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-7-isopropoxy-6-methoxynaphthalene-2-carbaldehyde (57)



Yield: 95 mg (15%) (Brown oil)

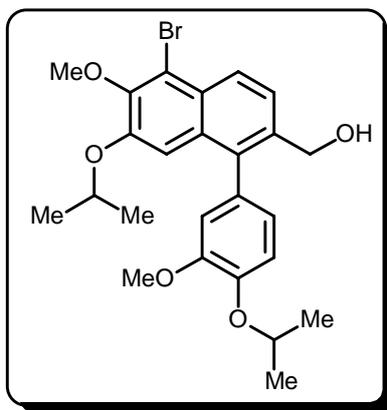
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.29-1.35 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.40-1.45 (m, 6H, 2 x CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 4.73 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 6.86

(s, 1H, H_{arom}), 6.95 (s, 1H, H_{arom}), 7.22 (s, 1H, H_{arom}), 7.98 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{arom}), 8.28 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{arom}), 9.95 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 21.53, 21.59, 22.53, 22.57, 56.1, 60.7, CH: 71.1, 76.3, 109.0, 114.1, 121.3, 127.2, 127.4, 192.1, C: 116.9, 118.9, 130.5, 130.7, 131.0, 131.6, 143.0, 144.6, 150.1, 151.0, 153.7

Elemental analysis: Anal Calcd for C₂₅H₂₆Br₂O₅ (564.0): C, 53.02; H, 4.63%. Found: C, 52.97; H, 4.71%

n) [5-Bromo-7-Isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-6-methoxynaphthalene-2-yl]methanol (58)



Following a procedure identical to that described for **49**. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt-hexanes, 50:50).

Yield: 151 mg (54%) (Yellow oil)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 1.24-1.31 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.44-1.48 (m, 6H, 2 x CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 4.59 (s, 2H, CH₂OH), 4.64 (pent, *J* = 6.0, 1H, CH), 6.77-6.82 (m, 3H, H_{arom}), 7.03 (d, *J* = 7.9, 1H, H_{arom}), 7.63 (d, *J* = 8.8, 1H, H_{arom}), 8.18 (d, *J* = 8.8, 1H, H_{arom})

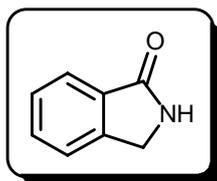
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 21.5, 21.6, 22.10, 22.1, 65.9, 60.5, CH₂: 63.4, CH: 70.9, 71.5, 109.0, 113.6, 115.6, 122.3, 125.0, 126.6, C: 116.4, 120.6, 127.3, 130.9, 131.1, 135.0, 136.1, 136.6, 146.6, 150.2

Elemental analysis: Anal Calcd for C₂₅H₂₉BrO₅ (488.1): C, 61.35; H, 5.97%. Found: C, 61.55; H, 6.05%

REFERENCES

EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER 1

1. Thurber, T. C.; Townsend, L. B.; *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 647-651
2. Flippin, L. A.; Muchowski, J. M.; Carter, D. S.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*(9), 2463-2467
3. Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*(14), 2356-2360
4. Orito, K.; Miyazawa, M.; Kanbayashi, R.; Tokuda, M.; Suginome, H.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*(18), 6583-6596
5. Fujita, E.; Nagao, Y.; Kaneko; *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*(12), 3743-3751
6. Kametani, T.; Yamaki, K.; Terui, T.; Shibuya S.; Fukumoto, K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1513-1516
7. Kametani, T.; Fukumoto, K.; Shibuya, S.; Nemoto, H.; Nakano, T.; Sugahara, T.; Takahashi, T.; Aizawa Y.; Toriyama, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1435-1441
8. Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*(24), 4702-4708
9. Weinstein, B.; Craig, A. R.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*(5), 875-878
10. Piers, E.; Harrison, C. L.; Zetina-Rocha, C., *Org. Lett.* **2001**, *3*(21), 3245-3247
11. Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N.; Lete, E.; *Tetrahedron* **2005**, *61*(13), 3311-3324
12. Markovich, K. M.; Tantishaiyakul, V.; Hamada, A.; Miller, D. D.; Romstedt, K. J.; Shams, G.; Shin, Y.; Fraundorfer, P. F.; Doyle, K.; Feller D. R.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*(3), 466-479
13. Liang, P.H.; Liu, J.P.; Hsin, L.W.; Cheng, C.Y.; *Tetrahedron* **2004**, *60*(50), 11655-11660
14. Khuthier, A. H.; Robertson, J. L.; *J. Org. Chem* **1970**, *35*(11), 3760-3763
15. Tomita, M.; Minami, S.; Uyeo, S.; *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 183-187
16. Tinnemans, A. H. A.; Laarhoven, W. H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1104-1111
17. Cornejo, J. J.; Ghodsi, S.; Johnson, R. D.; Woodling, R.; Rickborn, B.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*(21), 3869-3876
18. Klemm, L. H.; McGuire, T. M.; Gopinath, K. W.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*(15), 2571-2578
19. Carpenter, P. D.; Peesapati, V.; Proctor, G. R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 103-106
20. Gaslini, F.; Nahum, L. Z.; *J. Org. Chem.* **1964**, *29*(5), 1177-1180
21. Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Ginsburg, H.; Quintero-Cortes, L.; Roussi, G.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*(24), 4933-4938.
22. Fujikawa N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M.; *Tetrahedron* **2006**, *62*(4), 594-604

EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER 2**1) Phthalimidine (1)**

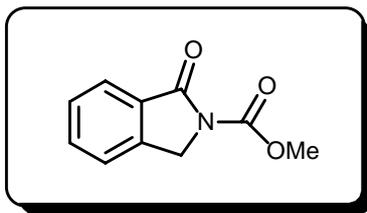
Phthalimide (5.88 g, 0.04 mol) was added to a mixture of zinc dust (26 g, 0.40 mol) in glacial acetic acid (200 mL). The reaction mixture was heated at 100 °C for 13 h, filtered while hot, and the filtrate was evaporated to afford a white solid residue. To the residue was added 10% NaOH (75 mL) and the solution was extracted with CHCl₃ (3 x 100 mL). The organic extracts were evaporated, affording a white solid, which was recrystallized from MeOH-water.

Yield: 2.50 g (47%)

2) 2-Methyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (6) and 2-Benzyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (59)Typical procedure:

Phthalimidine (1g, 7.5 mmol) was added to a stirred suspension of sodium hydride (0.27 g of 60% dispersion in mineral oil, 11.3 mmol) in dry THF (50 mL), and the mixture was stirred at 50°C for 2 h. The solution was cooled at -78°C, then chloroformate (11.3 mmol) was added dropwise. The solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 1.5 h. The reaction mixture was quenched by addition of water (20 mL). The mixture was extracted with Et₂O (3 x 30 mL), the combined organic layers were dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure and the solid residue was recrystallized from hexane-toluene to give a white solid.

2-Methoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (6)



Yield: 1.20 g (83%)

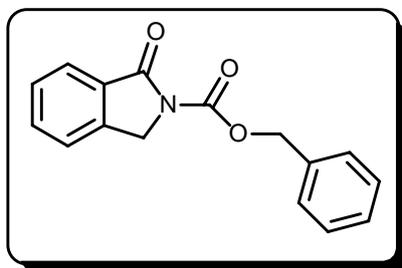
Melting point: 136-138 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (s, 2H, CH₂), 7.47 (t, *J* = 6.1, 2H, H_{arom}), 7.62 (t, *J* = 7.4, 1H, H_{arom}), 7.88 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 53.7, CH₂: 49.1, CH: 123.2, 125.2, 128.6, 133.8, C: 130.9, 140.8, 152.5, 166.2 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₀H₉NO₃ (191.2): C, 62.82; H, 4.74; N, 7.33%. Found: C, 62.77; H, 4.89; N, 7.09%

2-Benzoyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (59)



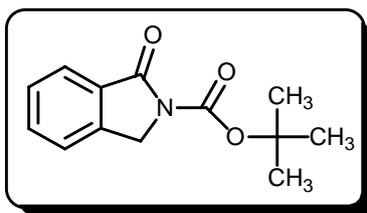
Yield: 1.46 g (73%)

Melting point: 109-111°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4.75 (s, 2H, N-CH₂), 5.34 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 7.30-7.62 (m, 8H, H_{arom}), 7.87 (d, *J* = 7.5, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₂: 49.1 (N-CH₂), 68.1 (O-CH₂-Ph), CH: 123.2, 125.0, 128.1 (3C), 128.4, 128.6 (2C), 133.8, C: 130.9, 135.3, 140.8, 151.6, 166.3 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₆H₁₃NO₃ (267.1): C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24%. Found: C, 71.98; H, 4.89; N, 5.15%

3) 2-tert-Butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (7)

A stirred solution of phthalimide (2.7 g, 20 mmol), di-*tert*-butyldicarbonate (4.86 g, 22 mmol) and DMAP (50 mg, 0.4 mmol) in toluene (150 mL) was refluxed for 2 h. After cooling, the solvent was removed giving a solid which was purified by column chromatography on silical gel (AcOEt-hexanes, 40:60) to afford a white solid.

Yield: 4.1 g (88%)

Melting point: 119-122 °C

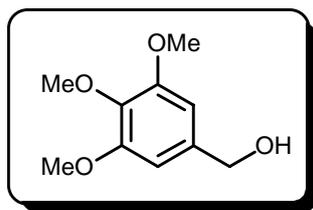
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.58 (s, 9H, 3 x CH₃), 4.73 (s, 2H, CH₂), 7.45 (t, *J* = 7.3, 2H, H_{arom}), 7.61 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.87 (d, *J* = 7.3, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 28.3 (3C), CH₂: 49.1, CH: 123.0, 124.9, 128.4, 133.5, C: 83.0, 131.4, 140.6, 150.3, 166.6 (C=O)

4) Synthesis of 2-Methyloxycarbonyl-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (77) and 2-Methyloxycarbonyl-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (79)**a) 3,4,5-Trimethoxybenzyl alcohol (71) and 2,3-Dimethoxybenzyl alcohol (72)**

NaBH₄ (1.25 g, 33 mmol) was added portionwise to a solution of appropriate aldehyde (30 mmol) in MeOH (100 mL). The mixture was then stirred at r.t. for 30 min. The solution was concentrated under vacuo and diluted with Et₂O (100 mL). The solution was washed with water (3 x 30 mL) and brine. The organic solution was dried (MgSO₄) and concentrated. The solid residue was recrystallized from hexane-toluene to afford a white solid.

3,4,5-Trimethoxybenzyl alcohol (71)

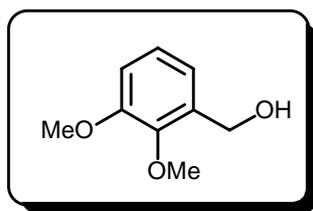


Yield: 5.58 g (94%)

Melting point: 36-38°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.83(s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.63 (d, J = 5.4, 2H, CH₂), 6.60 (s, 2H, H_{arom}),

2,3-Dimethoxybenzyl alcohol (72)



Yield: 4.83 g (96%)

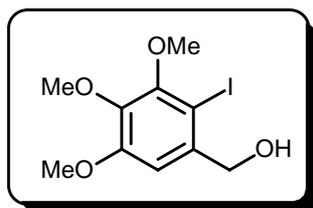
Melting point: 50-51°C (lit. ¹: 50-51)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.3 (br, 1H), 3.9 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.7 (s, 2H, CH₂), 6.8-7.2 (m, 3H, H_{arom})

b) 2-Iodo-3,4,5-trimethoxybenzyl alcohol (73) and 6-Iodo-2,3-dimethoxybenzyl alcohol (74)

A solution of I₂ (1.52 g, 6 mmol) in dry CH₂Cl₂ (150 mL) was added dropwise to a suspension of CF₃COOAg (1.91 g, 6 mmol) and benzyl alcohol (6 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. overnight, the resulting AgI precipitate was filtered off, and the resulting solution was washed with saturated aq. Na₂S₂O₃ solution (20 mL). Evaporation of the solvent afforded an oily mixture of 2-iodobenzyl alcohol and aldehyde, which were separated by column chromatography on silical gel (AcOEt-petroleum ether, 50:50) to give the alcohol as a white solid.

2-Iodo-3,4,5-trimethoxybenzyl alcohol (73)



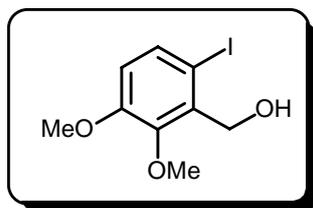
Yield: 1.53 g (79%)

Melting point: 57-58°C (lit. ²: 56.5-57.5 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.86 (s, 9H, 3 x OCH₃), 4.61 (s, 2H, CH₂), 6.92 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.1, 60.8, 61.0, CH₂: 69.2, CH: 107.7, C: 84.3, 138.4, 141.2, 152.8, 153.9

6-Iodo-2,3-dimethoxybenzyl alcohol (74)



Yield: 1.11 g (63%)

Melting point: 68-70 (lit. ³: 69-70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.76 (s, 2H, CH₂), 6.61 (d, J = 8.7, 1H, H_{arom}), 7.49 (d, J = 8.7, 1H, H_{arom})

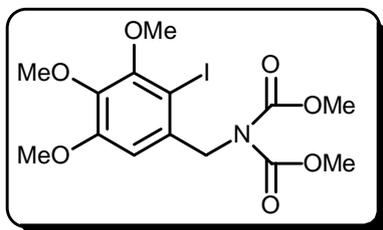
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 55.9, 61.7, CH₂: 64.6, CH: 114.1, 134.58, C: 88.6, 136.6, 148.2, 153.3

c) 2-Iodo-3,4,5-trimethoxy-N,N-di-methyloxycarbonylbenzylamine (75) and 6-Iodo-2,3-dimethoxy-N,N-di-methyloxycarbonylbenzylamine (76)

A solution of DEAD (2.5 mL, 40% in toluene, 5.5 mmol) was added dropwise at 0 °C under N₂ to a stirred solution of 2-iodo-benzyl alcohol (5 mmol), triphenylphosphine (1.44 g, 5.5 mmol) and dimethyl iminodicarboxylate (1.33 g, 10 mmol) in dry THF (50 mL). The mixture was then stirred at r.t. for an

additional 24 h, quenched with water (3 mL) and concentrated under vacuo. The oily residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂-Et₂O-hexanes, 50:30:20).

2-Iodo-3,4,5-trimethoxy-*N,N*-di-methyloxycarbonylbenzylamine (75)



Yield: 1.09 g (50%)

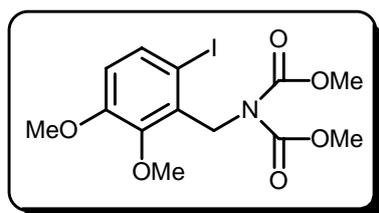
Melting point: 75-77°C (white solid)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.87 (s, 2H, CH₂), 6.46 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 54.3, 56.2, 60.8, 60.9, CH₂: 55.1, CH: 105.5, C: 85.0, 134.8, 141.1, 153.1, 154.1 (C^{IV}_{arom} + CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₄H₁₈INO₇ (439.1): C, 38.29; H, 4.13, N; 3.19%. Found: C, 38.10; H, 3.92; N, 3.49%

6-Iodo-2,3-dimethoxy-*N,N*-di-methyloxycarbonylbenzylamine (76)



Yield: 1.07 g (53%)

Melting point: 57-59°C (yellow solid)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 5.06 (s, 2H, CH₂), 6.61 (d, *J* = 8.7, 1H, H_{arom}), 7.54 (d, *J* = 8.7, 1H, H_{arom})

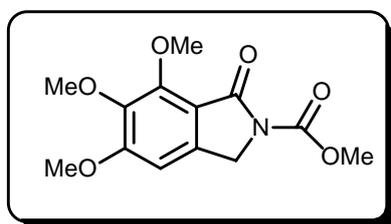
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 53.8, 55.8, 60.8, CH₂: 51.9, CH: 113.7, 134.6, C: 89.2, 132.7, 148.5, 153.2, 154.3

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₃H₁₆INO₆ (409.1): C, 38.16; H, 3.94, N; 3.42%. Found: C, 37.89; H, 3.90; N, 3.21%

d) 2-Methyloxycarbonyl-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (77) and 2-Methyloxycarbonyl-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (79)

A solution of *n*-BuLi (1.4 mL, 1.6 M in hexanes, 2.2 mmol) was added dropwise at -90 °C under N₂ to a solution of dicarbamate **75-76** (2 mmol) in dry THF (30 mL). The reaction mixture was stirred at -90 °C for an additional 5 min, allowed to warm to -70 °C over 15 min and then quenched by addition of a dilute HCl solution in EtOH (15%, 5 mL). The reaction mixture was warmed to r.t., extracted with Et₂O (3 × 10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine and dried (Na₂SO₄). After evaporation of the solvent the crude oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes, 30:70) to afford the annulated compounds **77** and **79**.

Column chromatography of the reaction mixture obtained upon Parham-cyclization of **75** delivered **77** (11%) and the primarily annulated compound **78** which was readily converted into the desired isoindolin-1-one **77**. Thus compound **78** was refluxed in toluene (20 mL) in the presence of a catalytic amount of PTSA for 3 h. Usual work-up delivered the *N*-acylated isoindol-1-one **77** quantitatively. Combined crops of **77** were recrystallized from hexane-toluene.

2-Methyloxycarbonyl-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (77)

Yield: 360 mg (11% or 64% with combined product from deshydration of **62**)

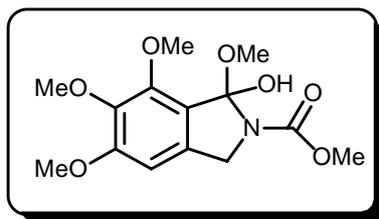
Melting point: 129-131%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.66 (s, 1H, CH₂), 6.69 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 53.5, 56.5, 61.5, 62.6, CH₂: 48.5, CH: 1012, C: 115.7, 138.6, 142.0, 152.4, 152.6, 159.3, 164.1 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₃H₁₅NO₆ (281.2): C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98%. Found: C, 55.45; H, 5.58; N, 5.11%

1-Hydroxy-2-methyloxycarbonyl-1,5,6,7-tetramethoxy-1,3-dihydroisoindol (78)



Yield: 332 mg (53%)

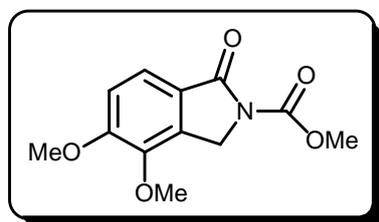
Melting point: 76-78°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 9H, 3 x OCH₃), 4.24 (d, *J* = 5.5, 2H, CH₂), 5.47 (br, 1H, OH), 6.76 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 52.6, 52.4, 56.1, 60.8, 61.8, CH₂: 43.7, CH: 109.0, C: 120.0, 133.4, 141.6, 152.1, 155.1, 156.5, 168.0

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₄H₁₉NO₇ (313.3): C, 53.67; H, 6.11; N, 4.47%. Found: C, 53.82; H, 5.97; N, 4.31%

2-Methyloxycarbonyl-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (79)



Yield: 221 mg (44%)

Melting point: 168-170°C

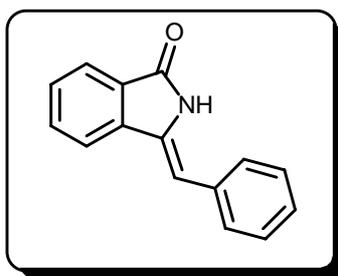
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.96 (s, 9H, 3 x OCH₃), 4.81 (s, 2H, CH₂), 7.07 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.66 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 53.6, 56.3, 60.4, CH₂: 46.9, CH: 113.4, 121.4, C: 124.1, 133.1, 143.4, 152.5, 156.5, 165.8 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₁₃NO₅ (251.2): C, 57.37; H, 5.22; N, 5.58%. Found: C, 57.20; H, 5.25; N, 5.51%

5) (Z)-3-aryl and alkylmethylidene-1H-isindolin-1-onesTypical procedure

A solution of 2-alkoxycarbonylisindol-1-one (1 mmol) in dry DMF (10 mL) was added dropwise to a stirred suspension of NaH (44 mg, 60%, 1.1 mmol) in DMF (40 mL) at 0 °C under N₂. The mixture was stirred at r.t. for an additional 1 h and a solution of the appropriate aldehyde (1.1 mmol) in DMF (10 mL) was added dropwise. The reaction mixture was refluxed for 9 h, cooled and quenched with saturated aq. NH₄Cl solution (10 mL). The mixture was diluted with water (30 mL), extracted with Et₂O (3 × 30 mL) and the combined organic layers were dried (Na₂SO₄). Evaporation of the solvent in vacuo left an oily residue which was purified by column chromatography (acetone-hexanes, 20:80). The *Z*-configured stereomers were invariably eluted first and were finally recrystallized from hexane-toluene.

(Z)-3-Phenylmethylene-2,3-dihydro-1H-isindolin-1-one (60)

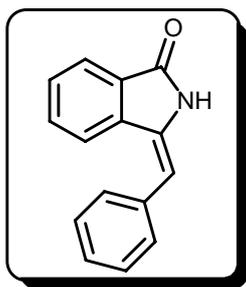
Yield : 165 mg (75%)

Melting point: 182-184°C (lit. ⁴ : 183-184°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 6.56 (s, 1H, H_{vinyl}), 7.30 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.44 (t, *J* = 7.3, 2H, H_{arom}), 7.54 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.62-7.76 (m, 4H, H_{arom}), 7.88 (d, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 8.25 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH: 105.9 (CH_{vinyl}), 119.3, 123.5, 127.7, 128.5, 129.2, 134.9, **C:** 128.7, 132.2, 133.1, 138.2, 169.0 (C=O)

(E)-3-Phenylmethylene-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (61)

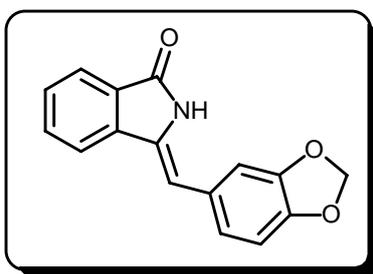


Melting point: 170-172°C (lit. ⁵ : 172-173)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 6.72 (s, 1H, H_{vinyl}), 7.34-7.51 (m, 8H, H_{arom}), 7.88 (d, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 9.51 (br. s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH: 112.4 (CH_{vinyl}), 123.3, 123.4, 127.8, 128.6, 128.9, 129.4, 131.8, **C:** 131.4, 134.6, 135.0, 135.5, 169.7 (C=O)

(Z)-3-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (62)



Yield: 185 mg (70%)

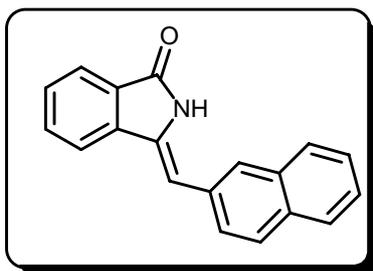
Melting point: 226-227°C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): 6.05 (s, 2H, CH₂), 6.69 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.95 (d, J = 8.1, 1H, H_{arom}), 7.11 (d, J = 8.1, 1H, H_{arom}), 7.51 (t, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.67 (t, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.73 (d, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.99 (d, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 10.68 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO, δ ppm): CH₂: 101.2, **CH:** 111.2 (CH_{vinyl}), 113.8, 113.9, 125.3, 127.8, 129.1, 137.2, **C:** 133.3, 133.9, 136.1, 144.1, 151.8, 152.9, 174.1 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₆H₁₁NO₃ (265.3): C, 72.45; H, 4.18, N, 5.28%. Found: C, 72.59; H, 4.32; N, 5.47%

(Z)-3-(2-Naphthylmethylene)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (63)



Yield: 190 mg (70%)

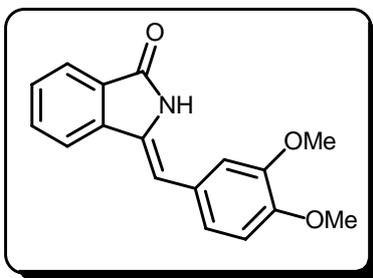
Melting point: 215-216°C (lit. ⁶: 235 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 6.90 (s, 1H, H_{vinyl}), 7.46-7.80 (m, 3H, H_{arom}), 7.68-7.80 (m, 3H, H_{arom}), 7.86-7.98 (m, 3H, H_{arom}), 8.08 (d, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 8.25 (s, 1H, H_{arom}), 10.95 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH: 110.0 (CH_{vinyl}), 125.6, 127.9, 131.4, 131.5, 132.5, 132.6, 132.9, 133.2, 133.4, 134.3, 137.5, **C:** 133.5, 137.2, 137.4, 138.0, 138.5, 144.0, 174.4 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₉H₁₃NO (271.3): C, 84.11; H, 4.83, N, 5.16%. Found: C, 83.99; H, 4.66; N, 5.37%

(Z)-3-(3,4-Dimethoxy)phenylmethylene-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (64)



Yield: 205 mg (73%)

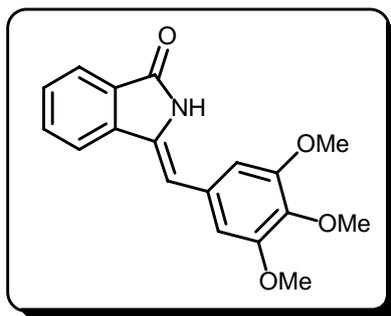
Melting point: 163-164°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.61 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.96 (d, J = 8.5, 1H, H_{arom}), 7.18 (m, 2H, H_{arom}), 7.50 (t, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.65 (t, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.75 (d, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.98 (d, J = 7.3, 1H, H_{arom}), 10.75 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 60.6, 60.7, **CH:** 111.6 (CH_{vinyl}), 117.0, 117.6, 125.2, 127.5, 127.8, 133.8, 137.2, **C:** 132.6, 133.3, 135.9, 137.2, 153.6; 153.9, 174.2 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₇H₁₅NO₃ (281.3): C, 72.58; H, 5.37, N, 4.98%. Found: C, 72.69; H, 5.22; N, 4.86%

(Z)-3-(3,4,5-Trimethoxy)phenylmethylene-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (65)



Yield: 227 mg (73%)

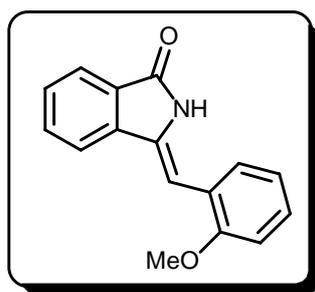
Melting point: 169-170°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 6H, OCH₃), 6.70 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.85 (s, 2H, H_{arom}), 7.52 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.67 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.75 (d, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.99 (d, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 10.80 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 61.1 (2C), 62.2, C: 111.6 (CH_{vinyl}), 111.7 (2C), 125.3, 127.9, 134.1, 137.4, C: 133.4, 135.4, 137.0, 142.3, 143.9, 158.2, 174.3 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₈H₁₇NO₄ (311.3): C, 69.44; H, 5.50, N, 4.50%. Found: C, 69.20; H, 5.46; N, 4.33%

(Z)-3-(2-Methoxy)phenylmethylene-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (66)

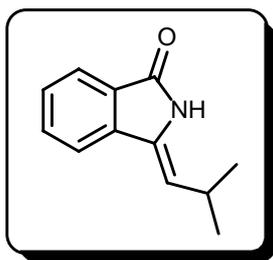


Yield: 173 mg (69%)

Melting point: 162-163°C (lit. ⁷: 163°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.63 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.95 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 (m, 2H, H_{arom}), 7.59 (m, 2H, H_{arom}), 7.79 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{arom}), 7.85 (d, *J* = 7.2, 1H, H_{arom}), 8.74 (br, 1H, NH)

(Z)-3-Isopropylmethylene-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (67)



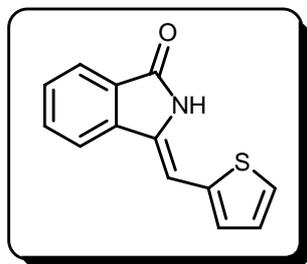
Yield: 140 mg (75%)

Melting point: 174-175°C (lit.⁸: 180-181)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.17 (d, *J* = 6.8, 6H, CH₃), 2.94-2.80 (m, 1H, CH-(Me)₂), 5.49 (d, *J* = 9.8, 1H, H_{vinyl}), 7.44 (td, 1H, *J* = 1.0 7.3, H_{arom}), 7.55 (td, 1H, *J* = 1.0 7.3, H_{arom}), 7.65 (d, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.86 (d, *J* = 7.3, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 23.1, CH: 27.2, 115.8 (CH_{vinyl}), 119.4, 123.3, 128.3, 131.8, C: 129.6, 131.6, 137.8, 169.2 (C=O)

(Z)-3-(2-Thienyl)methylene-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (68)



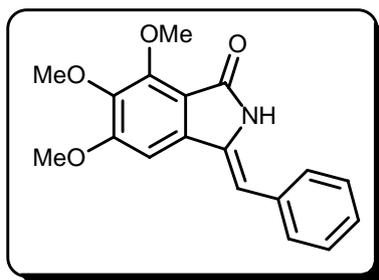
Yield: 156 mg (69%)

Melting point: 152-154°C (lit.⁹: 144-145°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 6.69 (s, 1H, H_{vinyl}), 7.09 (t, *J* = 4.9, 1H, H_{arom}), 7.16 (d, *J* = 4.9, 1H, H_{arom}), 7.37 (d, *J* = 4.9, 1H, H_{arom}), 7.48 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.60 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.72 (d, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 7.86 (d, *J* = 7.3, 1H, H_{arom}), 8.12 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH: 99.4 (CH_{vinyl}), 119.6, 123.8, 126.2, 127.8, 128.1, 129.0, 132.3, C: 128.6, 131.8, 138.04, 138.08, 168.4 (C=O)

(Z)-3-Phenylmethylene-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (69)



Yield: 221 mg (71%)

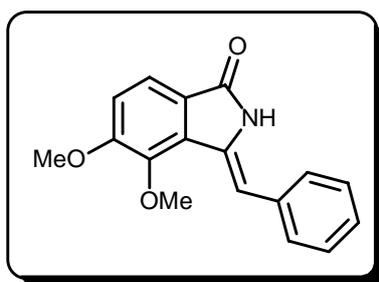
Melting point: 162-164°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (s, 3H, OCH₃), 6.44 (s, 1H, H_{vinyl}), 7.04 (s, 1H, H_{arom}), 7.30 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{arom}), 7.45-7.47 (m, 4H, H_{arom}), 8.21 (br, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.4, 61.6, 62.5, CH: 97.8, 104.8, 127.5, 128.3 (2C), 129.3 (2C), C: 113.6, 132.9, 135.1, 135.6, 142.7, 151.3, 158.0, 167.4 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₈H₁₇NO₄ (311.3): C, 69.44; H, 5.50, N, 4.50%. Found: C, 69.37; H, 5.20; N, 4.42%

(Z)-4,5-Dimethoxy-3-phenylmethylene-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (70)



Yield: 132 mg (47%)

Melting point: 208-210°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 7.07 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.08 (s, 1H), 7.28 (s, 1H, H_{vinyl}), 7.30 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{arom}), 7.45-7.47 (m, 4H, H_{arom}), 7.63 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.97 (br, H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.4, 60.1, CH: 110.4, 113.4, 120.0, 127.5, 128.5 (2C), 129.2 (2C), C: 122.7, 131.9, 135.8, 144.5, 156.4, 168.3 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for $C_{17}H_{15}NO_3$ (281.3): C, 72.58; H, 5.37, N, 4.98%. Found: C, 72.33; H, 5.21; N, 5.07%

REFERENCES

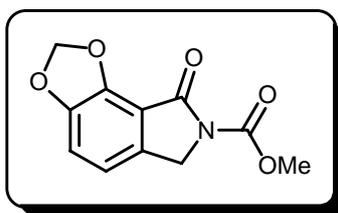
EXPERIMENTAL SECTION CHAPTER 2

1. Kametani, T.; Ohsawa, T.; Hirata, S.; Premila, M. S.; Ihara, M.; Fukumoto, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*(2), 321-326
2. Ziegler, F. E.; Schwartz, J. A.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(5), 985-991
3. Cowell, A.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*(12), 4193-4198
4. Kundu, N. G.; Khan, M. W.; *Tetrahedron* **2000**, *56*(27), 4777-4792
5. Sanchez-Sanchez, C.; Perez-Inestroza, E.; Garcfa-Segura, R.; Suau, R.; *Tetrahedron* **2002**, *58*(36), 7267-7274
6. Shigehara, *Yakugaku Zasshi* **1944**, *64*(1), 9-14
7. Guillaumel, J.; Boccara, N.; Demerseman, P.; Royer, R.; Bideau, J. P.; *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*(3), 605-614
8. Sekiya ; Terao ; *Yakugaku Zasshi* **1968**, *88*, 1085
9. Wen-Der, L.; Chi-Fong,L.; Chyi-Jia, W.; Shih-Jen, W.; Ming-Jung, W.; *Tetrahedron* **2002**, *58*(36), 7315-7319

EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER 3

I) Fumaramidine

1) 8-Oxo-6,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindole-7-carboxylic acid methyl ester (81)



Following a procedure identical to that described for **77** and **79**.

Yield: 960 mg (61%)

Melting point: 206 °C (decomposition)

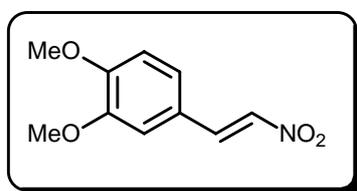
RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.72 (s, 2H, CH₂), 6.20 (s, 2H, OCH₂O), 7.01 (d, *J* = 7.9, 1H, H_{arom}), 7.24 (d, *J* = 7.9, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 53.6, CH₂: 49.5, 103.4, CH: 113.9, 116.4, C: 134.3, 144.5, 148.4, 151.9, 163.4 (CO), 166.3 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₁H₉NO₅ (235.0): C, 56.17; H, 3.86; N, 5.96%. Found: C, 56.05; H, 3.91; N, 6.01%

2) 2-(2-Dimethylaminoethyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde (82)

a) 3,4-Dimethoxy-β-nitrostyrene (83)



A solution of 3,4-dimethoxybenzaldehyde (20 mmol, 3.32 g), ammonium acetate (20 mmol, 1.6 g) and nitromethane (60 mmol, 2.7 mL) in glacial acetic acid (80 mL) was refluxed for 2 h. After cooling, the precipitate was filtered, dissolved into CH₂Cl₂ (100 mL), washed with aq. saturated Na₂CO₃ solution (50 mL) and dried (MgSO₄). After evaporation of the solvent, the yellow solid was recrystallized from MeOH.

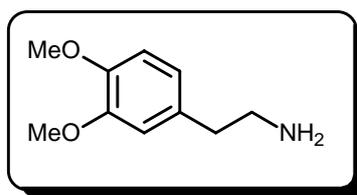
Yield: 3.76 g (90%)

Melting point: 141-143°C (lit.¹: 141-142°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 6.98 (d, *J* = 1.5, 1H, H_{arom}), 7.14 (dd, *J* = 1.5 8.3, 1H, H_{arom}), 7.50 (d, *J* = 13.4, 1H, H_{ethyl}), 7.93 (d, *J* = 13.4, 1H, H_{ethyl})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.0, 56.1, CH: 110.2, 111.3, 124.6, 135.1, 139.3, C: 122.7, 149.5, 152.8

b) 3,4-Dimethoxy-β-phenethylamine (84)

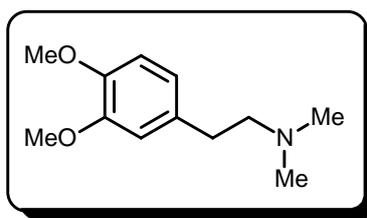


A solution 3,4-dimethoxy-β-nitrostyrene **83** (10.4 mmol, 2.17g) in dry THF (10 mL) was added over 10 min to a stirred suspension of LiAlH₄ (100 mmol, 4 g) in dry THF (40 mL) under reflux. The mixture was refluxed for 12 h. After cooling, an aq. solution of KOH was slowly added (0.30g in 2 mL), then the mixture was refluxed for 30 min. The hot mixture was filtered and the basic solution was extracted with AcOEt (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried (Na₂SO₄). After concentration, the crude oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes-Et₃N, 80:10:10) to deliver the amine as a pale yellow oil.

Yield: 1.79 g (95%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.62 (br s, 2H, NH₂), 2.58 (t, *J* = 6.7, 2H, Ar-CH₂), 2.83 (t, *J* = 6.7, 2H, CH₂-NH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.62-6.72 (m, 3H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 55.7, 55.8, CH₂: 39.4, 43.5, CH: 111.2, 112.0, 120.6, C: 147.4, 148.8

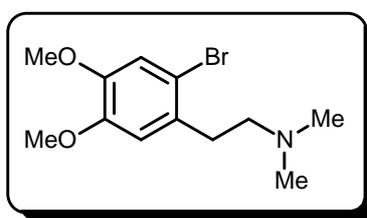
c) *N,N*-Dimethyl-3,4-dimethoxy- β -phenethylamine (85)

Formaldehyde (38% into water, 48.5 mmol, 3.7 mL) was added dropwise to a stirred solution of β -phenethylamine **84** (4.85 mmol, 876 mg) and NaBH₃CN (9.7 mmol, 582 mg) in acetonitrile (20 mL). The mixture was cooling at 0 °C; the pH was adjusted to 3 with acetic acid and the mixture was stirred at r.t. for 5 h. After concentration in vacuo, the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL), washed with aq. Na₂CO₃ (10%, 30 mL) and dried (MgSO₄). The solvent was removed and the oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes-Et₃N, 80:10:10) to deliver the amine as a colorless oil.

Yield: 800 mg (79%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 2.23 (s, 6H, CH₃), 2.45 (t, *J* = 7.8, 2H, CH₂-Ar), 2.67 (t, *J* = 7.8, 2H, CH₂-N), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.67-6.74 (m, 3H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): **CH₃:** 45.1 (2 x NCH₃), 55.9 (2 x OCH₃), **CH₂:** 33.6, 61.4, **CH:** 113.1, 112.6, 120.4, **C:** 132.6, 142.7, 144.1

d) *N,N*-Dimethyl-3,4-dimethoxy-5-bromo- β -phenethylamine (86)

Bromine (7.6 mmol, 0.4 mL) was added dropwise under stirring to a solution of *N,N*-dimethyl-3,4-dimethoxy- β -phenethylamine **71** (800 mg, 3.8 mmol) and potassium acetate (560 mg, 3.8 mmol) in acetic acid (30 mL). Stirring was maintained for 16 h at r.t., the solution was concentrated under vacuo and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (60 mL). The solution was washed successively with saturated aq. Na₂CO₃ solution (20 mL), aq. sodium thiosulfate solution (10%, 20 mL), and brine. The organic layer

was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated under vacuo. The crude oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes-Et₃N, 80:10:10) to deliver the amine as a yellow oil.

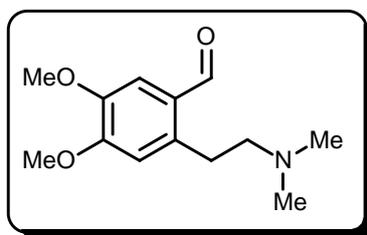
Yield: 921 mg (82%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.30 (s, 6H, 2 × NCH₃), 2.44-2.49 (m, 2H, CH₂), 2.79-2.84 (m, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.72 (s, 1H, H_{arom}), 6.96 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm,): CH₃: 45.3 (2 x NCH₃), 56.0, 56.1, CH₂: 34.1, 59.7, CH: 113.1, 115.6, C: 114.1, 131.5, 147.9, 148.4

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₁₈BrNO₂ (288.2): C, 50.01; H, 6.30, N, 4.86%. Found: C, 50.25; H, 4.63; N, 4.67%

e) 2-(2-Dimethylaminoethyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde (82)



A solution of *n*-BuLi (1.64 mL, 1.6 M in hexane, 2.6 mmol) was added dropwise by syringe at -78 °C under N₂ to a solution of amine **86** (550 mg, 2.0 mmol) in dry THF (50 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min and DMF (140 mg, 0.2 mL, 2.6 mmol) was added. The solution was stirred at -78 °C for 1 h, then allowed to stand at r.t. for an additional 1 h and treated with saturated aq. NH₄Cl (5 mL). The mixture was diluted with water (10 mL), extracted with Et₂O (3 × 50 ml) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). Evaporation of solvents in vacuo left an oily residue which was purified by flash column chromatography (AcOEt-hexanes-Et₃N, 80:10:10), to afford a yellow solid.

Yield: 331 mg (70%)

Melting point: 54-55 °C

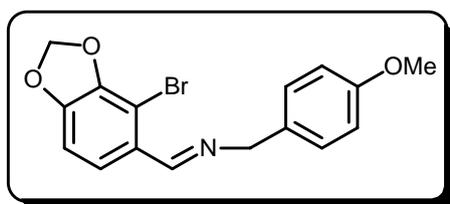
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.25 (s, 6H, 2 × NCH₃), 2.43-2.48 (m, 2H, CH₂), 3.03-3.08 (m, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.68 (s, 1H, H_{arom}), 7.24 (s, 1H, H_{arom}), 10.12 (s, 1H, CH=O)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm,): CH₃: 45.3 (2 x NCH₃), 55.9, 56.0, CH₂: 30.1, 66.0, CH: 111.1, 113.0, 189.5 (CHO), C: 126.8, 138.3, 147.6, 153.6

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₁₈NO₃ (237.3): C, 65.80; H, 8.07, N, 5.90%. Found: C, 66.01; H, 8.03; N, 6.05%

3) 7-(4-Methoxybenzyl)-6,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-8-one (87)

a) [1-(4-Bromobenzyl)-5-methylidene]methylidene-(4-methoxybenzyl)amine (88)



A solution of 2-bromopiperonal (4.85 g, 20 mmol) and 4-methoxybenzylamine (2.74 g, 20 mmol) in toluene (70 mL) was refluxed in a Dean-Stark apparatus for 3 h. Evaporation of the solvent under vacuo left quantitatively the imine as a yellow oil which was used in the next step without further purification.

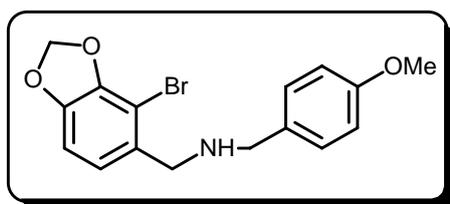
Yield : 6.98 g (100%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.75 (s, 2H, NCH₂), 6.07 (s, 2H, OCH₂O), 6.77 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 6.88 (d, *J* = 8.3, 2H, H_{arom}), 7.24 (d, *J* = 8.3, 2H, H_{arom}), 7.65 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 8.60 (s, 1H, CH=N)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 55.3 (OCH₃), CH₂: 64.5 (N-CH₂), 104.0 (OCH₂O), CH: 107.8, 113.9 (2C), 122.9, 129.1 (2C), 159.1 (CH=N), C: 103.8, 128.4, 131.3, 146.1, 149.4, 158.7

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₆H₁₄BrNO₃ (347.0): C, 55.19; H, 4.05; N, 4.02%. Found: C, 55.20; H, 4.35; N, 6.85%

b) N-(4-Bromobenzyl)-N-(4-methoxybenzyl)amine (89)



NaBH₄ (832 mg, 22 mmol) was slowly added to a solution of imine **88** (6.98 g, 20 mmol) in MeOH (100 mL). The mixture was then stirred at r.t. for 30 min. The solution was concentrated under vacuo and diluted with Et₂O (100 mL). The solution was washed with water (3 x 30 mL) and brine. The organic

solution was dried (MgSO₄) and concentrated. The crude oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-Et₃N, 90:10) to deliver the amine as a light yellow oil.

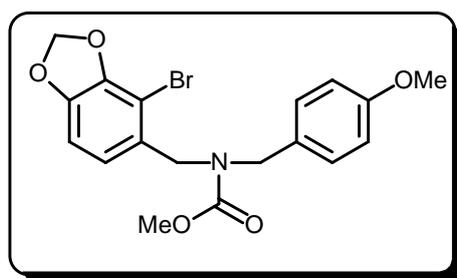
Yield : 6.45 g (92%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.71 (br s, 1H, NH), 3.70 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 5H, CH₂ + OCH₃), 6.02 (s, 2H, OCH₂O), 6.71 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{arom}), 6.82-6.87 (m, 3H, H_{arom}), 7.25 (d, *J* = 8.3, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm,): CH₃ : 55.3, CH₂ : 52.1, 52.2, 101.4 (OCH₂O), CH: 107.0, 113.7 (2C), 123.0, 129.4 (2C), C: 102.7, 132.3, 132.6, 146.3, 146.7, 158.6

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₆H₁₆BrNO₃ (350.2): C, 54.87; H, 4.61, N, 4.00%. Found: C, 54.65; H, 4.92; N, 4.11%

c) Methyl N-(4-bromobenzof[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-N-(4-methoxybenzyl)carbamate (90)



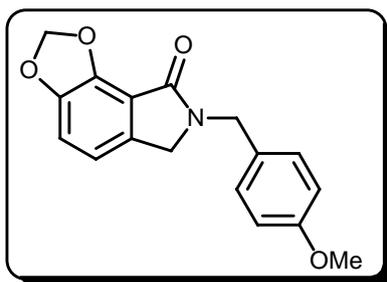
Methyl chloroformate (1.04 g, 11 mmol) was added dropwise under stirring to a cooled (0 °C) solution of amine **89** (3.51 g, 10 mmol) in Et₂O (50 mL) followed by a solution of NaOH (440 mg, 11 mmol) in water (5 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and the ethereal layer was separated, washed with aq. HCl (4 M, 3 × 30 mL), water (30 mL) and dried (Na₂SO₄). After evaporation of the solvent, the crude oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes, 40:60) to deliver the carbamate as a colorless oil.

Yield: 2.98 g (73%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.78 (br s, 6H, OCH₃), 4.37-4.46 (m, 4H, CH₂), 6.02 (s, 2H, OCH₂O), 6.62-6.73 (m, 2H, H_{arom}), 6.83 (d, *J* = 8.5, 2H, H_{arom}), 7.13 (br d, *J* = 11.5, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃ : 53.0, 55.3, CH₂ : 48.5, 49.2, 101.5 (OCH₂O), CH: 107.3, 113.9 (2C), 128.8, 129.5, C: 120.8, 122.2, 129.3, 146.3, 146.9, 157.3, 159.0

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₈H₁₈BrNO₅ (408.2): C, 52.96; H, 4.44, N, 3.43%. Found: C, 53.09; H, 4.33; N, 3.27%

d) 7-(4-Methoxybenzyl)-6,7-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-8-one (87)

A solution of *n*-BuLi (3.6 mL, 1.6 M in hexane, 5.76 mmol) was added dropwise by syringe at $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 to a solution of carbamate **90** (1.96 g, 4.8 mmol) in dry THF (50 mL). The reaction mixture was stirred at $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min then allowed to warm to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ over a period of 30 min followed by addition of saturated aq. NH_4Cl (5 mL). The mixture was diluted with water (20 mL), extracted with Et_2O (3×25 ml) and the combined organic layers were dried (MgSO_4). Evaporation of the solvent in vacuo left an oily residue which was purified by flash column chromatography (AcOEt-hexanes, 60:40) to furnish the isoindolinone **87** as a yellow oil.

Yield : 898 mg (63%)

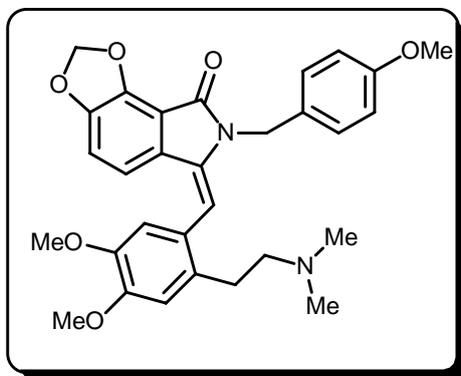
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (s, 2H, CH_2), 4.62 (s, 2H, CH_2), 6.07 (s, 2H, OCH_2O), 6.72 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 6.80 (d, $J = 8.5$, 2H, H_{arom}), 6.86 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 7.19 (d, $J = 8.5$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 55.3, CH_2 : 45.7, 49.4, 102.6 (OCH_2O), CH : 111.0, 114.1 (2C), 115.2, 129.5 (2C), C : 129.0, 130.2, 134.3, 143.4, 148.3, 159.1, 165.9 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (297.3): C, 68.68; H, 5.09, N, 4.71%. Found: C, 68.46; H, 5.39; N, 4.82%

4) Fumaramidine (80)

a) 6-{1-[2-(2-Dimethylaminoethyl)-4,5-dimethoxy phenyl]meth-(E)-ylidene}-7-(4-methoxybenzyl)-6,7-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindo-8-one (91)



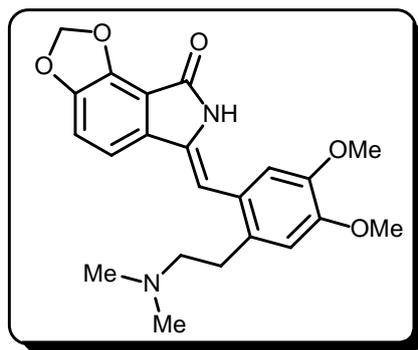
A solution of KHMDS (2.2 mL, 0.5 M in toluene, 1.1 mmol) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 to a stirred solution of isoindolinone **87** (297 mg, 1 mmol) in THF (50 mL). After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min a solution of benzaldehyde derivative **82** (260 mg, 1.1 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise. The resulting solution was allowed to warm to r.t. over 15 min then re-cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Chlorotrimethylsilane (119 mg, 1.1 mmol) was added and the mixture was allowed to warm slowly to r.t. and re-cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. KHMDS (2.2 mL, 0.5 M in toluene, 1.1 mmol) was then added and the solution was allowed to warm to r.t. over 30 min. Saturated aq. NH_4Cl (5 mL) was added and the mixture was diluted with water (20 mL), extracted with Et_2O ($3 \times 20\text{ mL}$). After drying of the combined organic layers (Na_2SO_4), evaporation of the solvent in vacuo left an oily residue which was purified by flash column chromatography ($\text{AcOEt-Et}_3\text{N}$, 90:10) to furnish **91** as a yellow oil.

Yield: 418 mg (81%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 1.90 (s, 6H, 2 x NCH_3), 2.11 (t, $J = 7.5$, 2H, CH_2), 2.41 (t, $J = 7.5$, 2H, CH_2), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.95 (s, 2H, CH_2), 6.13 (s, 2H, OCH_2O), 6.36 (s, 1H, CH_{vinyl}), 6.69-6.74 (m, 3H, H_{arom}), 6.82 (s, 1H, H_{arom}), 7.14-7.21 (m, 3H, H_{arom}), 7.25 (m, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm,): CH_3 : 45.1 (2 x NCH_3), 55.0, 55.8, 55.9, CH_2 : 31.7, 42.6, 60.3, 100.6 (OCH_2O), CH : 110.1 (CH_{vinyl}), 112.6, 113.3, 113.4, 114.1 (2C), 123.2, 127.3 (2C), C : 125.7, 129.1, 130.1, 132.1, 135.1, 136.0, 144.3, 147.1, 148.8, 149.3, 158.8, 166.6 ($\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (516.6): C, 69.75; H, 6.24, N, 5.42%. Found: C, 69.58; H, 6.11; N, 5.17%

b) Fumaramidine (80)

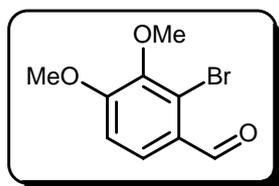
A solution of **91** (260 mg, 0.5 mmol) and anisole (540 mg, 5.0 mmol) in trifluoroacetic acid (10 mL) was refluxed under N₂ for 24 h. The reaction mixture was concentrated under vacuo, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and Et₃N (0.5 mL) was added with stirring. Water (3 × 50 mL) was then added, and the organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to yield an oily residue. Purification by flash column chromatography (AcOEt-Et₃N, 95:5) and recrystallization from EtOH gave a yellow solid.

Yield : 180mg (91%)

Melting point : 266-267°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.24 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.46 (t, *J* = 7.9, 2H, CH₂), 2.77 (t, *J* = 7.8, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.14 (s, 2H, OCH₂O), 6.43 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.74 (s, 1H, H_{arom}), 6.82 (s, 1H, H_{arom}), 7.02 (d, *J*=8.0, 1H, H_{arom}), 7.25 (d, *J*=8.0, 1H, H_{arom}), 8.34 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm,): CH₃: 45.5 (2 x NCH₃), 55.9, 56.2, CH₂: 31.8, 60.7, 103.1 (OCH₂O), CH: 103.0 (CH_{vinyl}), 111.7, 112.0, 113.1, 113.2, C: 125.6, 131.8, 132.0, 133.3, 143.4, 147.7, 148.7, 149.3, 166.1 (C=O)

II) Narceine imide**1) 6,7-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (93)****a) 2-Bromo-3,4-dimethoxybenzaldehyde (98)**

To a solution of 2-bromoisovaniline **14** (3.46 g, 15 mmol) in EtOH (60 mL) was added solid KOH (920 mg, 16.5 mmol) and methyl iodide (1 mL, 16.5 mmol). The mixture was refluxed for 16 h.

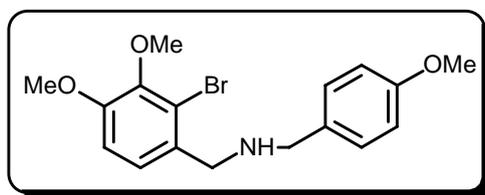
After cooling, the solution was concentrated and Et₂O (100 mL) was added; the organic layer was washed with water (2 x 100 mL), NaOH (10%, 3 x 100 mL), and dried (MgSO₄). The solution was concentrated under reduced pressure and the solid was recrystallized from hexanes-toluene.

Yield: 3.6 g (66%)

Melting point: 84-85°C (lit.¹: 83-84°C) (white solide)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 6.94 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{arom}), 7.71 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{arom}), 10.22 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 56.3, 60.6, CH: 110.9, 126.5, 190.9 (CHO), C: 123.1, 127.3, 146.3, 158.6

b) (2-Bromo-3,4-dimethoxybenzyl)-(4-methoxybenzyl)amine (99)

A solution of 2-bromo-3,4-dimethoxybenzaldehyde **98** (2.2 g, 9 mmol) and *p*-methoxybenzylamine (1.3 mL, 9.9 mmol) in toluene (50 mL) was refluxed for 3 h in a Dean Stark apparatus. The solvent is removed in vacuo to give the crude imine.

NaBH₄ (375mg, 9.9 mmol) was added portionwise to a solution of the crude imine in MeOH (100 mL). The mixture was then stirred at r.t. for 30 min. The solution was concentrated under vacuo and diluted with Et₂O (100 mL). The solution was washed with water (3 x 30 mL) and brine. The organic solution was dried (MgSO₄) and concentrated. The crude solid residue was recrystallized from hexanes-toluene.

Yield: 3.16 g (83%)

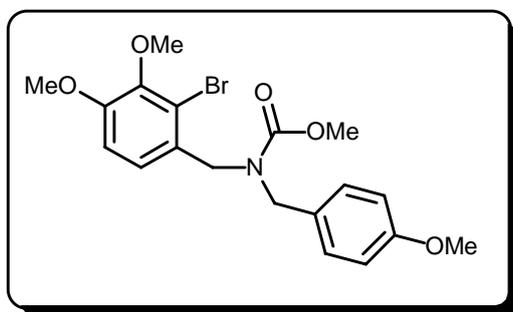
Melting point: 73-74°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.82 (br s, 1H, NH), 3.73 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 6H, 2 x OCH₃), 6.83-6.90 (m, 3H, H_{arom}), 7.10 (d, J = 8.0, 1H, H_{arom}), 7.28 (br s, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 55.3, 56.1, 60.5, CH₂: 52.4, 52.9, CH: 111.0, 113.8 (2C), 125.3, 129.4 (2C), C: 119.7, 132.6, 132.3, 146.5, 152.6, 158.6

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₇H₂₀BrNO₃ (365.1): C, 55.75; H, 5.50; N, 3.82%. Found: C, 55.81; H, 5.35; N, 4.01%

c) (2-Bromo-3,4-dimethoxybenzyl)-(4-methoxybenzyl)methyl carbamate (100)



Following a procedure identical to that described for **90**.

Yield: 2.6 g (89%)

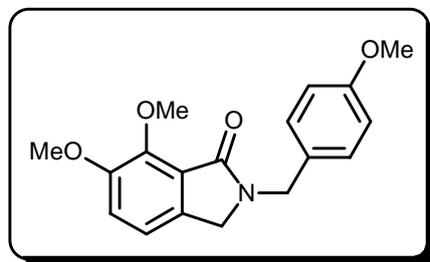
Melting point: 83-84°C (white solid)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.37-4.51 (m, 4H, 2 x CH₂), 6.83-7.00 (m, 4H, H_{arom}), 7.13-7.19 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 53.0, 55.3, 56.1, 60.4, CH₂: 49.1, 49.5, CH: 111.3, 113.9, 122.7, 124.0, 128.8, 129.5, C: 118.5, 119.1, 146.5, 152.7, 157.2, 157.3, 159.0

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₉H₂₂BrNO₅ (423.1): C, 53.79; H, 5.23; N, 18.83%. Found: C, 54.01; H, 4.99; N, 18.80%

d) 6,7-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (93)



Following a procedure identical to that described for **87**.

Yield: 970 mg (61%)

Melting point: 72-73°C (yellow solid)

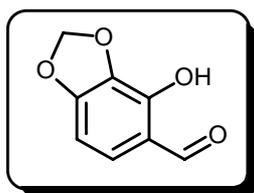
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 2H, CH₂), 4.69 (s, 2H, CH₂), 6.86 (d, *J* = 8.5, 2H, H_{arom}), 7.00 (d, *J* = 8.2, 1H, H_{arom}), 7.06 (d, *J* = 8.2, 1H, H_{arom}), 7.25 (d, *J* = 8.5, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 55.3, 56.8, 62.6 CH₂: 45.7, 48.4, CH: 114.1 (2C), 116.4, 117.8, 129.6 (2C), C: 125.0, 129.2, 134.5, 147.3, 152.3, 159.1, 166.6 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₈H₁₉NO₄ (313.13): C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47%. Found: C, 67.05; H, 6.12; N, 4.38%

2) 4-Methoxy-6-methyl-7,8-dihydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-ium iodide (95)

a) 2-Hydroxypiperonal (101)



n-BuLi (8.25 mL of a 2M solution in hexane, 16.5 mmol) was added dropwise to a solution of the imine **10** (3.1 g, 15 mmol) in dry THF (50 mL) at -78°C under N₂. The solution was stirred at -60°C for 30 min then re-cooled at -78°C; trimethylborate (2.25 mL, 19.8 mmol) was added, then the solution was

allowed to warm to 0 °C and glacial acetic acid (1.5 mL) and hydrogen peroxide (30%, 4 mL) were added. The mixture was then stirred at r.t. for 16 h.

After evaporation of the solvent, the residue was treated with CH₂Cl₂ (100 mL), the organic layer was washed with brine (30 mL), then with aq. sodium disulfite solution (10%, 2 x 30 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (50 mL) and aq. HCl was added (6 N, 20 mL). The mixture was refluxed for 4 h.

After cooling, the organic layer was extracted with NaOH (10%, 4 x 25 mL), the combined aqueous layers were made acid with 20% HCl then extracted with CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with water (40 mL) and dried (Na₂SO₄). A white solid is obtained after concentration.

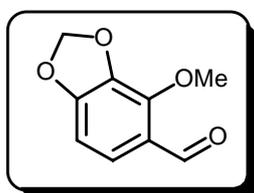
Yield: 1.61 g (65%)

Melting Point: 114-115°C (lit.²: 115-116°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 6.11 (s, 2H, OCH₂O), 6.59 (d, *J* = 8.1, 1H, H_{arom}), 7.17 (d, *J* = 8.1, 1H, H_{arom}), 9.73 (s, 1H, CHO), 11.00 (br s, 1H, OH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₂: 102.0, CH: 102.8, 130.5, 195.1 (CHO), C: 118.2, 134.1, 145.5, 155.1

b) 2-Methoxy-3,4-methylenedioxybenzaldehyde (102)



KOH (1.54 g, 27.5 mmol) and methyl iodide (1.7 mL, 27.5 mmol) were added to a solution of 2-hydroxypiperonal (4.15 g, 25 mmol) in EtOH (60 mL). The mixture was refluxed for 16 h.

After cooling, the solution was concentrated and diluted with Et₂O (100 mL); the organic layer was washed with water (2 x 100 mL), NaOH (10%, 3 x 100 mL), and dried (MgSO₄). The solution was concentrated under reduced pressure and the solid was recrystallized from hexanes-toluene.

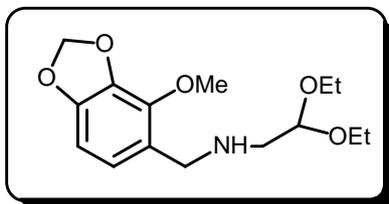
Yield: 3.42 g (76%)

Melting point: 105-106°C (lit.³: 104°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4.13 (s, 3H, OCH₃), 6.04 (s, 2H, OCH₂O), 6.59 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.46 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 10.22 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 60.2, CH_2 : 101.9, CH : 103.2, 124.3, 188.2 (CHO), C : 122.7, 135.9, 146.2, 154.7

c) [N-[2-Methoxy-3,4-(methylenedioxy)benzyl]-N-methylamino]acetaldehyde dimethyl acetal (103)



A solution of 2-methoxypiperonal **102** (3.24 g, 18mmol) and aminoacetaldehyde diethylacetal (2.9 mL, 20 mmol) in toluene (50 mL) was refluxed for 3 h in a Dean Stark apparatus. The solvent was removed in vacuo to afford the crude imine.

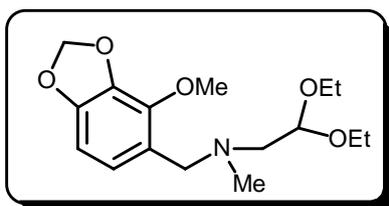
NaBH_4 (750 mg, 19.8 mmol) was added portionwise to a solution of the crude imine in MeOH (100 mL). The mixture was then stirred at r.t. for 30 min. The solution was concentrated under vacuo and diluted with Et_2O (100 mL). The solution was washed with water (3 x 30 mL) and brine. The organic solution was dried (MgSO_4) and concentrated. The oily residue was chromatographed on silica gel ($\text{AcOEt-Et}_3\text{N-petroleum ether}$, 80:10:10) to afford a colourless oil.

Yield: 4.06 g (76%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.13 (t, $J = 7.1$, 6H, 2 x $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 2.62 (d, $J = 5.7$, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH(OEt)}_2$), 3.44 (dq, $J = 7.1$ 9.3, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 3.60 (dq, $J = 7.1$ 9.3, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 3.64 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (t, $J = 5.7$, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH(OEt)}_2$), 5.82 (s, 2H, OCH_2O), 6.38 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 6.61 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 15.3 (2C), 59.4 (OCH_3), CH_2 : 49.1, 59.1, 62.1 (2C), 100.7 (OCH_2O), CH : 102.0, 102.2, 122.5, C : 125.1, 136.1, 141.8, 148.6

d) (2,2-Diethoxyethyl)-(4-methoxy-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)methylamine (104)



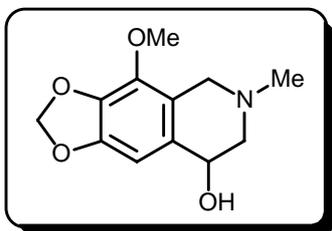
Formaldehyde (38%, 10.3 mL, 135 mmol) was added dropwise to a solution of acetal **103** (4 g, 13.5 mmol) and NaBH₃CN (850 mg, 13.5 mmol) in acetonitrile (55 mL). The mixture was cooled to 0 °C, then made acid (pH ca 3) with acetic acid. The solution was then stirred at r.t. for 5 h. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50mL), made basic with aq. sodium carbonate (20%) then dried (Na₂SO₄). The solution was concentrated, and then the oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-Et₃N-petroleum ether, 20:5:75) to give **104** as a colourless oil.

Yield: 4.2 g (91%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.16 (t, *J* = 7.0, 6H, 2 x CH₃-CH₂O), 2.24 (s, 3H, NCH₃), 2.54 (d, *J* = 4.9, 2H, N-CH₂-CH(OEt)₂), 3.55 (dq, *J* = 9.3 7.1, 2H, CH₃-CH₂O), 3.54 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 3.65 (dq, *J* = 9.3 7.1, 2H, CH₃-CH₂O), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.61 (t, *J* = 4.9, 1H, N-CH₂-CH(OEt)₂), 5.85 (s, 2H, OCH₂O), 6.44 (d, *J* = 9.2, 1H, H_{arom}), 6.75 (d, *J* = 9.2, 1H, H_{arom}),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): **CH₃:** 15.3 (2C), 42.9 (NCH₃), 59.6 (OCH₃), **CH₂:** 56.1, 59.4, 61.3 (2C), 100.8 (OCH₂O), **CH:** 101.4, 102.3, 123.6, **C:** 124.0, 136.5, 142.3, 148.3

e) 5,6,7,8-Tetrahydro-4-methoxy-6-methyl-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-8-ol (105)



A solution of acetal **104** (4 g, 12.8 mmol) in HCl (6N, 96 mL) was allowed to stand at r.t. for 24 h. The solution was made basic with NaOH (25%) and extracted with CH₂Cl₂ (80 and 40 mL). The combined extracts were washed with water (30 mL) and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated, and the solid residue was recrystallized from acetonitrile to afford the pure tetrahydroisoquinoline as white crystals.

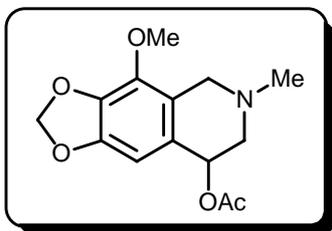
Yield: 2.1 g (74%)

Melting point: 151-152°C (lit.⁴: 153-154°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.37 (s, 3H, NCH₃), 2.40 (dd, *J* = 2.7 11.7, 1H, N-CH₂-CH-OH), 2.85 (dd, *J* = 2.7 11.7, 1H, N-CH₂-CHOH), 2.88 (d, *J* = 15.7, 1H, Ar-CH₂-N), 3.46 (d, *J* = 15.7, 1H, Ar-CH₂-N), 4.41 (s, 1H, CH-OH), 5.88 (s, 2H, OCH₂O), 6.58 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 46.0 (NCH_3), 66.9 (OCH_3), **CH₂:** 52.8, 60.2, 100.7 (OCH_2O), **CH:** 59.2 (CH-OH), 102.7, **C:** 120.3, 130.3, 134.9, 138.9, 147.9

f) 5,6,7,8-Tetrahydro-8-acetoxy-4-methoxy-6-methyl-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinoline (106)



Acetyl chloride (0.72 mL, 10 mmol) was added dropwise to a solution of isoquinolinol **105** (2 g, 8.4 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at r.t., and the mixture was stirred for 1 h. Water (30 mL) was added, and the aqueous phase adjusted to pH 10 with 25% NaOH. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL). The combined organic solutions were washed with brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo to afford *O*-acetyl tetrahydroisoquinoline as a white solid which was used in the next step without further purification.

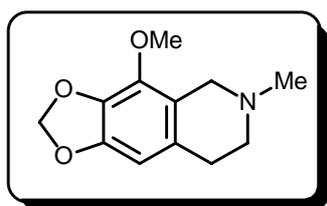
Yield: 2.1 g (90%)

Melting point: 108-110°C (lit.⁴: 109-110°C)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 2.09 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.45 (s, 3H, NCH_3), 2.59 (dd, $J = 2.9$ 12.5, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH-OAc}$), 2.90 (dd, $J = 3.0$ 12.5, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH-OAc}$), 3.04 (d, $J = 15.5$, 1H, $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$), 3.85 (d, $J = 15.5$, 1H, $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 5.84 (t, $J = 3.0$, 1H, CH-OAc), 5.87 (s, 2H, OCH_2O), 6.51 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 21.5 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 45.9 (NCH_3), 68.9 (OCH_3), **CH₂:** 52.6, 57.2, 100.9 (OCH_2O), **CH:** 59.4 (CH-OAc), 103.0, **C:** 122.1, 125.4, 135.7, 139.1, 148.0, 171.1 (C=O)

g) 5,6,7,8-Tetrahydro-4-methoxy-6-methyl-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinoline (107)



A solution of isoquinoline **106** (2.1 g, 7.5 mmol) in EtOH (11 mL) was hydrogenolysed over 5% Pd on carbon (0.5 g) at 50 °C for 7 h. Catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated in vacuo. To the residue were added water (40 mL) and CH₂Cl₂ (70 mL), and the mixture was made basic with 25% NaOH. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (30 mL). The combined organic solutions were washed with brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to afford a light yellow oil which was chromatographed on silica gel (acetone-Et₃N-petroleum ether, 50:10:40) to give a white solid.

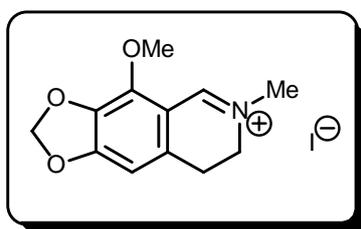
Yield: 1.40 g (85%)

Melting point: 48-49°C (lit.⁵: 52-53°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.45 (s, 3H, NCH₃), 2.59 (m, 2H, CH₂), 2.78 (m, 2H, CH₂), 3.43 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 5.83 (s, 2H, OCH₂O), 6.30 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 46.2 (NCH₃), 59.3 (OCH₃), CH₂: 29.5, 52.5, 53.1, 100.5 (OCH₂O), CH: 102.5, C: 119.7, 127.8, 133.7, 139.6, 147.6

h) 4-Methoxy-6-methyl-7,8-dihydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-ium iodide (**95**)



Potassium acetate (665 mg, 6.8 mmol) and iodine (1.72 g, 6.8 mmol) were added portionwise to a solution of isoquinoline **107** (1.37 g, 6.2 mmol) in EtOH (12 mL). The mixture was refluxed for 3 h and then cooled to 20°C. The deposited solid was collected by filtration, washed with EtOH (5 mL), and dried to give a yellow solid which was recrystallized from EtOH-water containing a small amount of sodium sulfite to give pure iminium.

Yield: 1.76 g (82%)

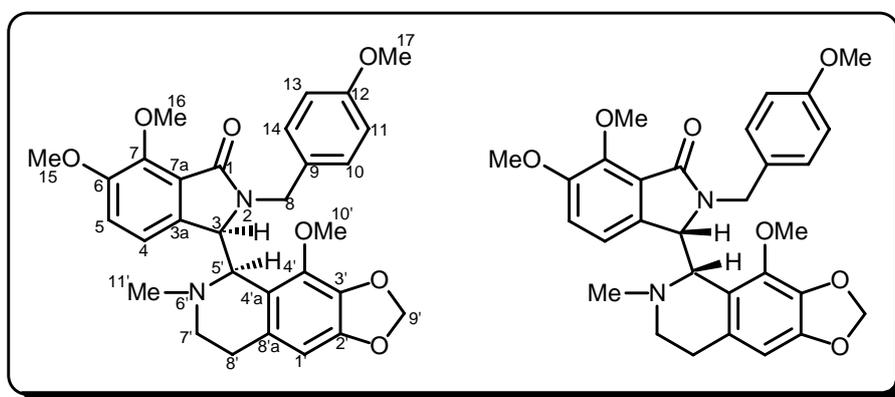
Melting point: 129-130 (lit.⁴: 127-128°C)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): 3.09 (m, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, NCH₃), 3.86 (m, 2H, CH₂), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 6.20 (s, 2H, OCH₂O), 6.84 (s, 1H, H_{arom}), 9.02 (s, 1H, CH=N)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO, δ ppm): CH₃: 46.8 (NCH₃), 60.4 (OCH₃), CH₂: 25.0, 48.6, 103.5 (OCH₂O), CH: 103.9, 159.5 (CH=N), C: 110.8, 134.3, 134.9, 143.6, 157.1

3) Narceine imide (76)***a) 6,7-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3-(4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (96)***

A solution of KHMDS (5mL of a 0.5 M solution in toluene, 10 mmol) was added dropwise to a stirred solution of isoindolinone **93** (780 mg, 2.5 mmol) in dry THF (50 mL) under N₂ at -78 °C. After 15 minutes at this temperature, the iminium **95** (1.12 g, 3.2 mmol) was added in one drop. The solution was maintained at -78 °C for 15 minutes then was allowed to warm to r.t.. The mixture was quenched with aq. saturated NH₄Cl solution (5 mL), and then extracted with Et₂O (30 mL), the organic layer was washed with water (15 mL) and with brine, then dried (Na₂SO₄). The solution was concentrated under reduced pressure, then the oily residue was chromatographed on silica gel (AcOEt) to afford a solid mixture of two diastereomers (50/50) which can be isolated by chromatography (acetone-petroleum ether, 50:50) to afford two white solids.

(1)-6,7-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3-(4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one (96a)

Yield: 440 mg (33%)

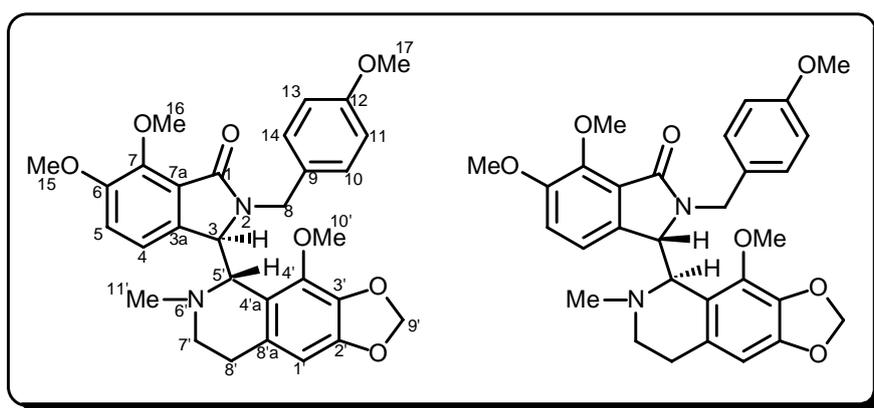
Melting point: thermal transformation around 190 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.04 (s, 3H, NCH₃), 2.44-2.61 (m, 2H, 1H from CH₂^{8'} and one from CH₂^{7'}), 2.63-2.77 (m, 1H, CH₂^{8'}), 2.97-3.09 (m, 1H, CH₂^{7'}), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (d, *J* = 14.7, 1H, CH₂^{8'}), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (d, *J* = 2.5, 1H, CH⁵), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (d, *J* = 2.5, 1H, CH³), 5.23 (d, *J* = 14.7, 1H, CH₂^{8'}), 5.80 (s, 2H, OCH₂O), 6.31 (s, 1H, H_{arom}) 6.61 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{arom}), 6.64 (d, *J* = 8.6, 2H, H_{arom}), 6.78 (d, *J* = 8.1, 1H, H_{arom}), 6.92 (d, *J* = 8.1, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : CH_3 : 43.9 (NCH_3), 55.2, 56.7, 58.5, 62.6, CH_2 : 24.6 ($\text{CH}_2^{8'}$), 44.3 (CH_2^8), 47.8 ($\text{CH}_2^{7'}$), 100.5 (OCH_2O), **CH** : 61.3, 61.4, 102.5, 113.5 (2C), 115.8, 117.1, 129.3 (2C), **C** : 119.2, 124.5, 129.6, 129.8, 133.9, 139.5, 140.8, 147.0, 148.2, 152.0, 158.7, 167.6 ($\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ (532.2): C, 67.66; H, 6.06; N, 5.26%. Found: C, 67.82; H, 5.98; N, 5.20%

(*u*)-6,7-Dimethoxy-2-(4-methoxy-benzyl)-3-(4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isoquinolin-5-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (**96b**)



Yield: 440 mg (33%)

Melting point: thermal transformation around 190 °C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.86-1.96 (m, 1H, $\text{CH}_2^{8'}$), 2.00-2.10 (m, 1H, $\text{CH}_2^{7'}$), 2.15-2.25 (m, 1H, $\text{CH}_2^{7'}$), 2.30 (s, 3H, NCH_3), 2.45-2.60 (m, 1H, $\text{CH}_2^{8'}$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (d, 1H, $J = 14.9$, $\text{CH}_2^{8'}$), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (s, 1H, CH^5), 4.55 (s, 1H, CH^3), 5.40 (d, 1H, $J = 14.9$, $\text{CH}_2^{8'}$), 5.78 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom}), 5.81 (s, 2H, OCH_2O), 6.23 (s, 1H, H_{arom}), 6.68 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom}), 6.78 (d, $J = 8.4$, 2H, H_{arom}), 7.22 (d, $J = 8.4$, 2H, H_{arom})

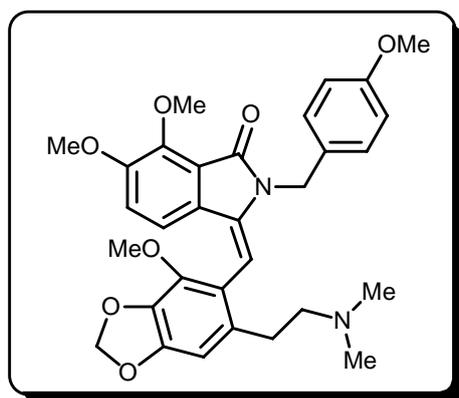
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 44.1 (NCH_3), 55.3, 56.5, 58.0, 62.6, CH_2 : 23.1 ($\text{CH}_2^{8'}$), 43.4 (CH_2^8), 46.6 ($\text{CH}_2^{7'}$), 100.5 (OCH_2O), **CH** : 59.0, 60.1, 102.6, 113.8 (2C), 115.2, 118.4, 129.8 (2C), **C** : 117.5, 125.3, 129.3, 130.4, 133.8, 137.7, 140.4, 147.0, 148.2, 152.0, 158.9, 166.9 ($\text{C}=\text{O}$)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ (532.2): C, 67.66; H, 6.06; N, 5.26%. Found: C, 67.37; H, 6.14; N, 5.22%

b) 3-[1-[6-(2-Dimethylaminoethyl)-4-methoxybenzo[1,3]dioxol-5-yl]methylidene]-6,7-dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one (97)

A solution of **96a** and/or **96b** (800 mg, 1 mmol) in acetonitrile (10 mL) was refluxed with an excess of methyl iodide (0.5 mL, 8 mmol). After 4 h, the solvent was removed under reduced pressure; the white solid was suspended in dry THF under N₂ and cooled to -78 °C. A solution of KHMDS (2.6 mL of a 0.5 M solution in toluene, 5.4 mmol) was added to this mixture which was allowed to warm to r.t.. The solution was quenched with water (10 mL), extracted with Et₂O, washed with water (10 mL), brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the oily residue was chromatographed on silical gel (AcOEt-Et₃N, 90:10) to give two isomeres as yellow solids.

(E)-3-[1-[6-(2-Dimethylaminoethyl)-4-methoxybenzo[1,3]dioxol-5-yl]methylidene]-6,7-dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one (97a)



Yield: 380 mg (70%)

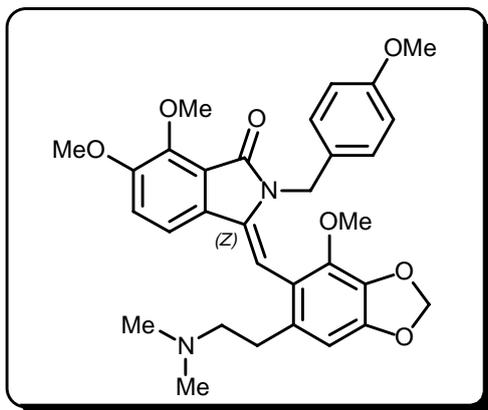
Melting point: 154-155°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.98 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.06-2.25 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.41 (m, 1H, CH₂), 2.43-2.57 (m, 1H, CH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 4.89 (d, *J* = 15.5, 1H, N-CH₂-Ar), 5.16 (d, *J* = 15.5, 1H, N-CH₂-Ar), 5.93 (d, *J* = 1.3, 1H, OCH₂O), 5.97 (d, *J* = 1.3, 1H, OCH₂O), 6.00 (s, 1H, CH_{vinyl}), 6.51 (s, 1H, H_{arom}), 6.55 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 6.81-6.88 (m, 3H, H_{arom}), 7.28 (d, *J* = 6.5, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 45.1 (2 x NCH₃), 55.2, 56.5, 59.7, 62.4, CH₂: 31.5, 42.5, 60.1, 101.0 (OCH₂O), CH: 102.7 (CH_{vinyl}), 104.1, 114.0 (2C), 116.1, 118.5, 128.6 (2C), C: 120.1, 122.1, 129.2, 129.4, 133.8, 135.3, 136.1, 141.4, 146.5, 148.9, 153.3, 158.8, 164.9 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₃₁H₃₄N₂O₇ (546.2): C, 68.12; H, 6.27; N, 5.12%. Found: C, 68.19; H, 6.15; N, 5.02%

(Z)-3-[1-[6-(2-Dimethylaminoethyl)-4-methoxybenzo[1,3]dioxol-5-yl]methylidene]-6,7-dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one (**97b**)



Yield: 95 mg (17%)

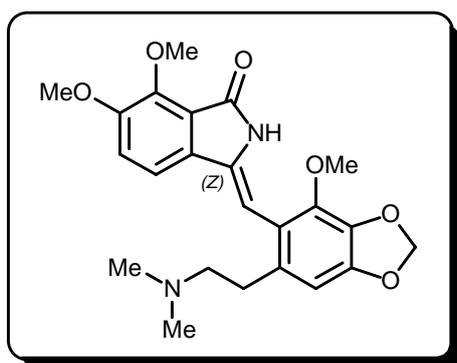
Melting point: 124-125°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.01 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.05-2.25 (m, 3H, 2 x CH₂), 2.30-2.47 (m, 1H, CH₂), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 4.57 (d, *J* = 15.6, 1H, N-CH₂-Ar), 4.72 (d, *J* = 15.6, 1H, N-CH₂-Ar), 5.84 (d, *J* = 1.3, 1H, OCH₂O), 5.88 (d, *J* = 1.3, 1H, OCH₂O), 6.10 (s, 1H, CH_{vinyl}), 6.32 (s, 1H, H_{arom}), 6.46 (d, *J* = 8.7, 2H, H_{arom}), 6.54 (d, *J* = 8.7, 2H, H_{arom}), 7.07 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.35 (d, *J* = 8.3, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 45.3 (NCH₃), 55.2, 56.8, 59.1, 62.5, CH₂: 31.5, 43.4, 59.7, 100.8 (OCH₂O), CH: 99.3 (CH_{vinyl}), 103.0, 113.3 (2C), 114.9, 116.7, 127.7 (2C), C: 119.0, 120.3, 129.8, 132.0, 134.0, 134.5, 134.9, 141.5, 145.7, 149.0, 153.0, 158.5, 166.7 (C=O)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₃₁H₃₄N₂O₇ (546.2): C, 68.12; H, 6.27; N, 5.12%. Found: C, 68.23; H, 6.14; N, 4.99%

c) Narceine Imide (**92**)



Following a procedure identical to that described for Fumaramidine **80**.

Yield: 163 mg (77%)

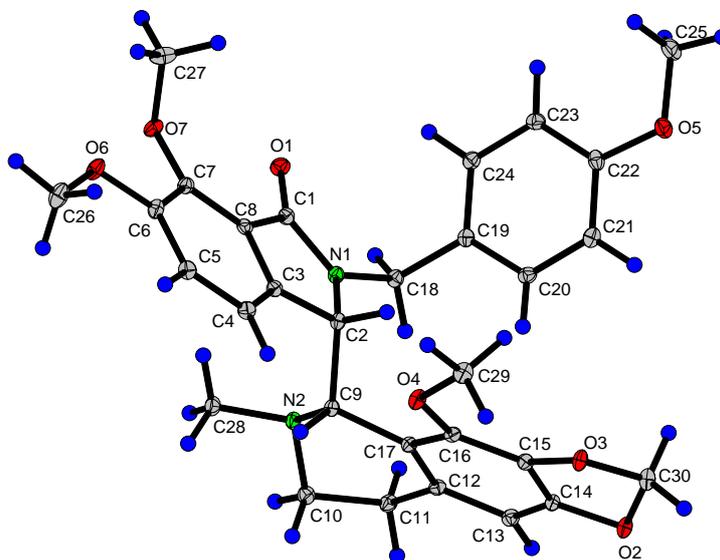
Melting point: 148-149 °C (lit.⁶: 151-152 °C) (yellow solid)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.26 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.48 (d, *J* = 7.2, 1H, CH₂), 2.51 (d, *J* = 5.8, 1H, CH₂), 2.76 (d, *J* = 5.8, 1H, CH₂), 2.79 (d, *J* = 7.2, 1H, CH₂), 3.94 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 5.96 (s, 2H, OCH₂O), 6.25 (s, 1H, CH), 6.53 (s, 1H, CH), 7.16 (d, *J*=8.3, 1H, H_{arom}), 7.47 (d, *J*= 8.3, 1H, H_{arom}), 8.37 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 45.6 (NCH₃), 56.7, 60.1, 62.5, CH₂: 32.2, 60.3, 101.2 (OCH₂O), CH: 97.9, 104.8, 115.1, 116.7, C: 119.3, 121.4, 132.1, 133.6, 133.7, 135.7, 140.5, 147.0, 148.8, 153.1, 166.6 (C=O)

4) Cristal description of 96a and 96b

a) (l)-6,7-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3-(4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one (96a)



Chemical formula: C₃₀H₃₂N₂O₇

Chemical formula weight: 532.58 gmol⁻¹

Symmetry cell: Triclinic

Symmetry space group name: H-M P-1

Cell length a: 8.5493 Å

Cell length b: 10.8967 Å

Cell length c: 14.130 Å

Cell angle alpha: 81.628°

Cell angle beta: 84.494°

Cell angle gamma: 83.776°

Cell volume: 1290.3 Å³

Cell formula units Z: 2

Cell measurement temperature: 100 °K

Atoms positions (x, y, z):

O1 : 0.57558(15) 0.02621(12) 0.70136(9) 0.0220(3)

C1 : 0.4474(2) 0.07140(16) 0.73354(12) 0.0174(4)

N1 : 0.42679(17) 0.16401(13) 0.79085(11) 0.0171(3)

C2 : 0.2624(2) 0.21069(17) 0.81112(13) 0.0167(4)

H2: 0.246(2) 0.2966(18) 0.7752(13) 0.016(5)

C3: 0.1764(2) 0.12288(16) 0.76580(12) 0.0169(4)

C4: 0.0164(2) 0.11707(17) 0.76392(13) 0.0196(4)

H4: -0.060(2) 0.1737(18) 0.7959(14) 0.022(5)

C5: -0.0344(2) 0.02677(17) 0.71626(13) 0.0202(4)

H5: -0.148(2) 0.0186(17) 0.7143(13) 0.015(5)

C6 : 0.0741(2) -0.05674(16) 0.67216(13) 0.0199(4)

C7 : 0.2377(2) -0.04823(16) 0.67240(12) 0.0176(4)

C8 : 0.2855(2) 0.04194(16) 0.72011(12) 0.0162(4)

C9 : 0.2117(2) 0.21889(16) 0.92032(12) 0.0162(4)

H9 : 0.093(2) 0.1970(16) 0.9332(12) 0.013(5)

N2 : 0.31461(17) 0.12968(13) 0.98025(11) 0.0177(3)

C10: 0.3127(2) 0.15724(18) 1.07858(14) 0.0205(4)

H10A: 0.200(2) 0.1643(17) 1.1105(13) 0.016(5)

H10B: 0.372(2) 0.091(2) 1.1150(15) 0.029(6)

C11: 0.3827(2) 0.27913(17) 1.07734(14) 0.0195(4)

H11A: 0.369(2) 0.3006(19) 1.1434(15) 0.028(6)

H11B: 0.495(2) 0.2673(18) 1.0553(14) 0.027(5)

C12 : 0.2958(2) 0.38164(16) 1.01350(12) 0.0171(4)

C13 : 0.2990(2) 0.50599(17) 1.02895(13) 0.0190(4)

H13: 0.361(2) 0.5285(18) 1.0798(14) 0.023(5)

C14: 0.2171(2) 0.59538(16) 0.97018(13) 0.0184(4)

C15 : 0.1284(2) 0.56872(16) 0.89982(13) 0.0172(4)

C16 : 0.11778(19) 0.44705(16) 0.88629(12) 0.0159(4)

C17 : 0.2114(2) 0.35176(16) 0.94191(12) 0.0163(4)
C18 : 0.5562(2) 0.23269(17) 0.80811(14) 0.0181(4)
H18A: 0.532(2) 0.2589(17) 0.8717(13) 0.011(4)
H18B: 0.650(2) 0.1738(18) 0.8089(13) 0.019(5)
C19: 0.5827(2) 0.34225(16) 0.73188(12) 0.0171(4)
C20: 0.5175(2) 0.46366(17) 0.74356(13) 0.0191(4)
H20: 0.453(2) 0.4756(18) 0.7996(14) 0.019(5)
C21: 0.5434(2) 0.56301(18) 0.67329(14) 0.0217(4)
H21: 0.498(2) 0.648(2) 0.6833(14) 0.027(5)
C22 : 0.6337(2) 0.54320(17) 0.58861(13) 0.0209(4)
C23 : 0.6960(2) 0.42359(17) 0.57396(13) 0.0208(4)
H23: 0.755(2) 0.4078(17) 0.5145(13) 0.015(5)
C24: 0.6706(2) 0.32459(18) 0.64579(13) 0.0198(4)
H24: 0.717(2) 0.2399(18) 0.6346(13) 0.017(5)
O5: 0.65704(16) 0.64821(12) 0.52438(9) 0.0256(3)
C25: 0.7512(3) 0.6328(2) 0.43728(16) 0.0325(5)
H25A: 0.697(2) 0.583(2) 0.3987(15) 0.030(6)
H25B: 0.859(3) 0.594(2) 0.4527(15) 0.033(6)
H25C: 0.760(3) 0.715(2) 0.4033(16) 0.036(6)
O6: 0.03361(15) -0.15122(12) 0.62880(10) 0.0250(3)
C26: -0.1304(2) -0.1707(2) 0.63518(18) 0.0301(5)
H26A: -0.137(2) -0.2436(19) 0.6019(14) 0.022(5)
H26B: -0.171(3) -0.184(2) 0.7034(19) 0.046(7)
H26C: -0.192(3) -0.096(2) 0.6002(17) 0.045(7)
O7: 0.34592(14) -0.13313(11) 0.63352(9) 0.0215(3)
C27: 0.3526(3) -0.1237(2) 0.53106(15) 0.0326(5)
H27A: 0.443(3) -0.184(2) 0.5111(16) 0.035(6)
H27B: 0.250(3) -0.141(2) 0.5073(17) 0.046(7)
H27C: 0.378(3) -0.038(3) 0.4993(18) 0.057(8)
C28: 0.2788(2) 0.00212(17) 0.98056(15) 0.0214(4)
H28A: 0.171(2) -0.0100(18) 1.0134(14) 0.021(5)
H28B: 0.287(2) -0.0191(18) 0.9159(15) 0.021(5)
H28C: 0.355(2) -0.0549(18) 1.0195(14) 0.021(5)
O4: 0.02402(14) 0.40857(11) 0.82568(9) 0.0203(3)
C29: -0.0435(2) 0.50019(19) 0.75336(15) 0.0242(4)
H29A: 0.046(3) 0.545(2) 0.7130(16) 0.037(6)

H29B: -0.099(2) 0.452(2) 0.7130(15) 0.032(6)

H29C: -0.124(2) 0.5608(19) 0.7839(15) 0.027(6)

O2: 0.19970(15) 0.72270(11) 0.97286(9) 0.0218(3)

C30: 0.1419(2) 0.77138(18) 0.88189(15) 0.0235(4)

H30A: 0.232(2) 0.7822(17) 0.8332(14) 0.019(5)

H30B: 0.072(2) 0.8525(18) 0.8896(13) 0.020(5)

O3: 0.05265(14) 0.67923(11) 0.85660(9) 0.0211(3)

Bond length (Å):

O1 C1: 1.226(2)

C1 N1: 1.370(2)

C1 C8: 1.489(2)

N1 C2: 1.458(2)

N1 C18: 1.459(2)

C2 C3: 1.512(2)

C2 C9: 1.575(2)

C3 C4: 1.379(3)

C3 C8: 1.392(2)

C4 C5: 1.397(3)

C5 C6: 1.395(2)

C6 O6: 1.363(2)

C6 C7: 1.412(3)

C7 O7: 1.371(2)

C7 C8: 1.386(2)

C9 N2: 1.468(2)

C9 C17: 1.522(2)

N2 C28: 1.455(2)

N2 C10: 1.462(2)

C10 C11: 1.512(3)

C11 C12: 1.506(2)

C12 C17: 1.392(2)

C12 C13: 1.407(2)

C13 C14: 1.363(3)

C14 O2: 1.385(2)

C14 C15: 1.387(2)

C15 C16: 1.380(2)

C15 O3: 1.391(2)

C16 O4: 1.364(2)

C16 C17: 1.428(2)

C18 C19: 1.508(3)

C19 C24: 1.394(3)

C19 C20: 1.405(3)

C20 C21: 1.380(3)

C21 C22: 1.391(3)

C22 O5: 1.373(2)

C22 C23: 1.390(3)

C23 C24: 1.389(3)

O5 C25: 1.426(3)

O6 C26: 1.433(2)

O7 C27: 1.432(2)

O4 C29: 1.437(2)

O2 C30: 1.430(2)

C30 O3: 1.429(2)

Dihedral angle:

O1 C1 N1 124.88(16)

O1 C1 C8 129.49(16)

N1 C1 C8 105.62(15)

C1 N1 C2 114.14(14)

C1 N1 C18 122.39(15)

C2 N1 C18 121.48(14)

N1 C2 C3 101.70(14)

N1 C2 C9 114.62(14)

C3 C2 C9 115.43(14)

C4 C3 C8 120.96(17)

C4 C3 C2 129.46(16)

C8 C3 C2 109.57(15)

C3 C4 C5 118.59(17)

C6 C5 C4 120.92(17)

O6 C6 C5 124.23(16)

O6 C6 C7 115.62(16)

C5 C6 C7 120.14(16)

O7 C7 C8 120.86(15)

O7 C7 C6 120.92(16)

C8 C7 C6 118.01(16)
C7 C8 C3 121.35(16)
C7 C8 C1 130.01(16)
C3 C8 C1 108.63(15)
N2 C9 C17 112.43(14)
N2 C9 C2 109.74(14)
C17 C9 C2 110.75(14)
C28 N2 C10 110.24(15)
C28 N2 C9 111.67(14)
C10 N2 C9 113.55(14)
N2 C10 C11 109.28(15)
C12 C11 C10 110.38(15)
C17 C12 C13 121.26(16)
C17 C12 C11 119.64(16)
C13 C12 C11 119.09(16)
C14 C13 C12 116.98(17)
C13 C14 O2 127.55(16)
C13 C14 C15 123.26(17)
O2 C14 C15 109.09(15)
C16 C15 C14 120.73(16)
C16 C15 O3 130.14(16)
C14 C15 O3 108.98(15)
O4 C16 C15 126.16(16)
O4 C16 C17 116.52(15)
C15 C16 C17 117.32(16)
C12 C17 C16 120.14(16)
C12 C17 C9 122.54(16)
C16 C17 C9 117.32(15)
N1 C18 C19 112.98(14)
C24 C19 C20 117.91(17)
C24 C19 C18 120.22(16)
C20 C19 C18 121.86(16)
C21 C20 C19 121.15(18)
C20 C21 C22 119.81(18)
O5 C22 C23 124.17(17)
O5 C22 C21 115.53(17)

C23 C22 C21 120.29(17)

C24 C23 C22 119.29(17)

C23 C24 C19 121.51(18)

C22 O5 C25 117.53(16)

C6 O6 C26 117.37(15)

C7 O7 C27 114.46(14)

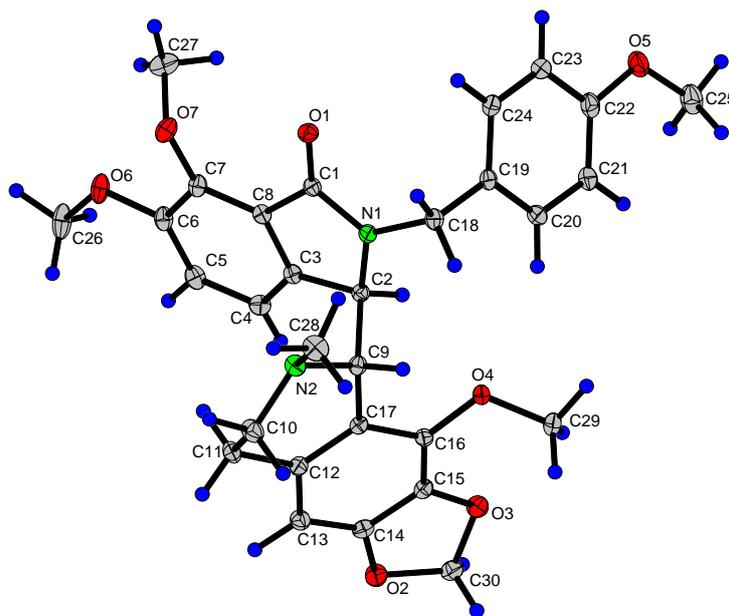
C16 O4 C29 118.08(14)

C14 O2 C30 102.78(13)

O3 C30 O2 106.64(14)

C15 O3 C30 102.56(13)

b) (u)-6,7-Dimethoxy-2-(4-methoxy-benzyl)-3-(4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (96b)



Chemical formula: C₃₀H₃₂N₂O₇

Chemical formula weight: 532.58

Symmetry cell setting: orthorhombic

Symmetry space group name: H-M P2(1)2(1)2(1)

Cell length a: 11.6321 Å

Cell length b: 12.6128 Å

Cell length c: 18.182 Å

Cell angle alpha: 90.00°

Cell angle beta: 90.00°

Cell angle gamma: 90.00°

Cell volume: 2667.5 Å³

Cell formula units Z: 4

Cell measurement temperature: 100 °K

Atoms positions (x, y, z):

O1 : 0.28158(12) 0.44075(12) 0.09273(8) 0.0281(3)
C1 : 0.23159(17) 0.47906(16) 0.14596(11) 0.0231(4)
N1 : 0.12048(15) 0.45872(14) 0.16395(9) 0.0248(4)
C2 : 0.08016(18) 0.51608(16) 0.22901(11) 0.0231(4)
H2: 0.0120(17) 0.5578(15) 0.2169(10) 0.010(5)
C3: 0.18285(18) 0.58362(15) 0.24730(11) 0.0239(4)
C4: 0.1968(2) 0.66282(18) 0.29918(13) 0.0289(5)
H4: 0.138(2) 0.685(2) 0.3269(13) 0.030(6)
C5: 0.3039(2) 0.71148(18) 0.30547(13) 0.0319(5)
H5: 0.318(2) 0.766(2) 0.3450(14) 0.041(7)
C6 : 0.39590(19) 0.68207(17) 0.26083(13) 0.0300(5)
C7 : 0.38113(18) 0.60318(16) 0.20702(13) 0.0271(5)
C8 : 0.27403(17) 0.55602(16) 0.20120(11) 0.0233(4)
C9 : 0.04404(18) 0.43723(17) 0.29139(12) 0.0244(4)
H9 : -0.0183(19) 0.3924(16) 0.2708(11) 0.018(5)
N2 : 0.14387(16) 0.37145(14) 0.31203(10) 0.0283(4)
C10: 0.1612(2) 0.3577(2) 0.39132(14) 0.0359(6)
H10A: 0.238(2) 0.3179(19) 0.3951(13) 0.032(6)
H10B: 0.094(2) 0.306(2) 0.4133(14) 0.044(7)
C11: 0.1613(2) 0.4624(2) 0.43082(13) 0.0325(5)
H11A: 0.1753(18) 0.4516(17) 0.4827(13) 0.024(6)
H11B: 0.225(2) 0.509(2) 0.4092(14) 0.043(7)
C12 : 0.04685(18) 0.51555(17) 0.42016(12) 0.0267(5)
C13 : -0.00236(19) 0.57636(18) 0.47671(12) 0.0292(5)
H13: 0.0406(19) 0.5863(18) 0.5258(14) 0.030(6)
C14: -0.10701(18) 0.62098(17) 0.46205(12) 0.0274(5)
C15 : -0.16429(17) 0.60697(16) 0.39645(12) 0.0248(4)
C16 : -0.11963(17) 0.54461(16) 0.34128(11) 0.0235(4)
C17 : -0.00950(18) 0.49967(15) 0.35360(11) 0.0232(4)
C18 : 0.0422(2) 0.40062(18) 0.11552(13) 0.0270(5)
H18A: -0.015(2) 0.3622(19) 0.1466(13) 0.031(6)

H18B: 0.0905(18) 0.3503(18) 0.0961(12) 0.019(5)
C19 : -0.01802(18) 0.47079(17) 0.06135(11) 0.0276(5)
C20 : -0.1214(2) 0.52010(19) 0.07870(12) 0.0300(5)
H20: -0.156(2) 0.5045(19) 0.1258(13) 0.030(6)
C21: -0.1781(2) 0.58499(19) 0.02836(13) 0.0322(5)
H21: -0.252(2) 0.616(2) 0.0399(14) 0.044(7)
C22: -0.1314(2) 0.60102(19) -0.04058(13) 0.0351(6)
C23: -0.0272(2) 0.5528(2) -0.05866(14) 0.0394(6)
H23: 0.006(2) 0.568(2) -0.1061(15) 0.048(7)
C24: 0.0276(2) 0.4892(2) -0.00842(13) 0.0346(5)
H24: 0.099(2) 0.4553(19) -0.0206(13) 0.031(6)
O5: -0.18072(15) 0.66158(14) -0.09453(10) 0.0434(5)
C25: -0.2896(3) 0.7085(2) -0.07976(18) 0.0470(7)
H25A: -0.287(2) 0.760(2) -0.0373(16) 0.054(8)
H25B: -0.349(2) 0.654(2) -0.0666(14) 0.039(7)
H25C: -0.311(2) 0.747(2) -0.1243(15) 0.047(8)
O6: 0.50354(14) 0.72445(12) 0.26440(10) 0.0395(4)
C26: 0.5243(2) 0.8031(2) 0.3200(2) 0.0500(8)
H26A: 0.610(2) 0.821(2) 0.3122(13) 0.038(7)
H26B: 0.479(3) 0.870(2) 0.3083(16) 0.061(9)
H26C: 0.505(3) 0.775(3) 0.3706(18) 0.060(10)
O7: 0.47137(13) 0.56887(12) 0.16446(9) 0.0345(4)
C27: 0.5108(3) 0.6420(2) 0.11054(17) 0.0455(7)
H27A: 0.436(4) 0.665(3) 0.084(2) 0.092(12)
H27B: 0.558(3) 0.599(3) 0.0746(18) 0.071(10)
H27C: 0.535(3) 0.706(3) 0.1277(19) 0.076(11)
C28: 0.1415(3) 0.2680(2) 0.27662(16) 0.0394(6)
H28A: 0.077(2) 0.227(2) 0.2965(14) 0.039(7)
H28B: 0.208(2) 0.229(2) 0.2914(14) 0.042(7)
H28C: 0.142(2) 0.280(2) 0.2212(17) 0.055(8)
O4: -0.16972(13) 0.52668(12) 0.27405(8) 0.0285(3)
C29: -0.29294(19) 0.5225(2) 0.27072(15) 0.0370(6)
H29A: -0.324(2) 0.596(2) 0.2816(13) 0.040(7)
H29B: -0.313(2) 0.5042(19) 0.2178(14) 0.037(7)
H29C: -0.323(3) 0.465(3) 0.3092(19) 0.079(10)
O2: -0.16844(14) 0.68893(13) 0.50705(9) 0.0349(4)

C30: -0.2773(2) 0.7032(2) 0.47067(14) 0.0326(5)

H30A: -0.336(2) 0.660(2) 0.4938(13) 0.040(7)

H30B: -0.299(2) 0.776(2) 0.4678(13) 0.032(6)

O3: -0.26369(13) 0.66793(12) 0.39579(8) 0.0336(4)

Bond length (Å):

O1 C1: 1.228(2)

C1 N1: 1.358(3)

C1 C8: 1.482(3)

N1 C18: 1.464(3)

N1 C2: 1.464(3)

C2 C3: 1.504(3)

C2 C9: 1.566(3)

C3 C4: 1.384(3)

C3 C8: 1.396(3)

C4 C5: 1.393(3)

C5 C6: 1.393(3)

C6 O6: 1.363(3)

C6 C7: 1.406(3)

C7 O7: 1.374(3)

C7 C8: 1.385(3)

C9 N2: 1.476(3)

C9 C17: 1.512(3)

N2 C28: 1.455(3)

N2 C10: 1.466(3)

C10 C11: 1.504(3)

C11 C12: 1.502(3)

C12 C17: 1.391(3)

C12 C13: 1.405(3)

C13 C14: 1.367(3)

C14 C15: 1.377(3)

C14 O2: 1.384(3)

C15 C16: 1.377(3)

C15 O3: 1.389(2)

C16 O4: 1.373(2)

C16 C17: 1.419(3)

C18 C19: 1.498(3)

C19 C20: 1.390(3)

C19 C24: 1.395(3)

C20 C21: 1.394(3)

C21 C22: 1.381(3)

C22 O5: 1.369(3)

C22 C23: 1.395(3)

C23 C24: 1.373(3)

O5 C25: 1.423(4)

O6 C26: 1.436(3)

O7 C27: 1.422(3)

O4 C29: 1.436(3)

O2 C30: 1.439(3)

C30 O3: 1.441(3)

Dihedral angle:

O1 C1 N1 124.49(19)

O1 C1 C8 129.37(19)

N1 C1 C8 106.12(17)

C1 N1 C18 122.82(18)

C1 N1 C2 113.98(17)

C18 N1 C2 122.30(17)

N1 C2 C3 101.78(16)

N1 C2 C9 110.94(16)

C3 C2 C9 114.37(17)

C4 C3 C8 120.0(2)

C4 C3 C2 130.8(2)

C8 C3 C2 109.23(17)

C3 C4 C5 118.6(2)

C6 C5 C4 121.4(2)

O6 C6 C5 125.0(2)

O6 C6 C7 115.0(2)

C5 C6 C7 120.0(2)

O7 C7 C8 120.61(18)

O7 C7 C6 121.43(19)

C8 C7 C6 117.8(2)

C7 C8 C3 122.06(19)

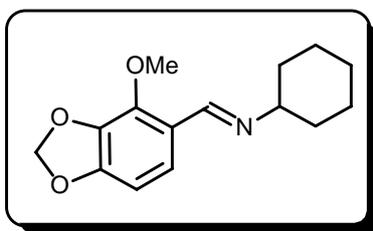
C7 C8 C1 129.28(19)

C3 C8 C1 108.49(18)
N2 C9 C17 115.25(18)
N2 C9 C2 109.27(17)
C17 C9 C2 108.76(16)
C28 N2 C10 109.34(19)
C28 N2 C9 112.13(19)
C10 N2 C9 115.14(17)
N2 C10 C11 111.4(2)
C12 C11 C10 109.24(19)
C17 C12 C13 121.57(19)
C17 C12 C11 117.75(19)
C13 C12 C11 120.66(19)
C14 C13 C12 116.4(2)
C13 C14 C15 123.1(2)
C13 C14 O2 126.8(2)
C15 C14 O2 109.98(19)
C16 C15 C14 121.45(19)
C16 C15 O3 128.62(19)
C14 C15 O3 109.84(18)
O4 C16 C15 125.65(19)
O4 C16 C17 117.26(18)
C15 C16 C17 117.00(19)
C12 C17 C16 120.36(18)
C12 C17 C9 122.12(19)
C16 C17 C9 117.50(18)
N1 C18 C19 113.00(18)
C20 C19 C24 117.5(2)
C20 C19 C18 121.3(2)
C24 C19 C18 121.2(2)
C19 C20 C21 121.5(2)
C22 C21 C20 119.7(2)
O5 C22 C21 124.5(2)
O5 C22 C23 116.0(2)
C21 C22 C23 119.5(2)
C24 C23 C22 120.1(2)
C23 C24 C19 121.7(2)

C22 O5 C25 118.0(2)
 C6 O6 C26 117.3(2)
 C7 O7 C27 115.50(19)
 C16 O4 C29 117.87(17)
 C14 O2 C30 105.05(17)
 O2 C30 O3 107.42(17)
 C15 O3 C30 104.70(16)

5) Attempts for the synthesis of 6-(2-dimethylaminoethyl)-4-methoxybenzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde (78)

a) Cyclohexyl-[-1-[4-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl]methylidene]amine (108)

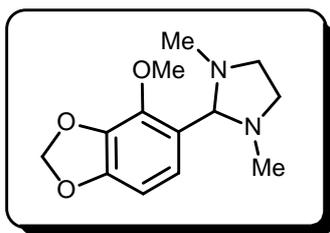


A solution of benzaldehyde **102** (300 mg, 1.54 mmol) and cyclohexylamine (170 mg, 1.7 mmol) in toluene (30 mL) was refluxed in a Dean Stark apparatus for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a yellow oil which was dried under vacuo and used without further purification.

Yield: 349 mg (91%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.15-1.45 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.50-1.85 (m, 6H, 3 x CH₂), 3.13-3.19 (m, 1H, CH), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 5.96 (s, 2H, OCH₂O), 6.55 (d, J = 8.3, 1H, H_{arom}), 6.51 (d, J = 8.3, 1H, H_{arom}), 8.56 (s, 1H, CH=N)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 60.0, CH₂: 24.9 (2C), 25.6 (2C), 34.5, 101.2 (OCH₂O), CH: 70.2, 103.3, 121.2, 153.9 (CH=N), C: 122.6, 136.2, 143.2, 151.1

b) 2-(4-Methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-dimethylimidazoline (109)

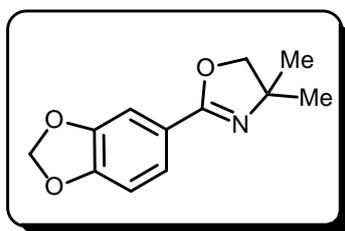
A solution of benzaldehyde **102** (300 mg, 1.54 mmol) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (150 mg, 1.7 mmol) in toluene (30 mL) was refluxed in a Dean Stark apparatus for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a yellow oil which was dried under vacuo and used without further purification.

Yield: 335 mg (87%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.90 (s, 4H, 2 x NCH₃), 2.26 (br s, 2H, CH₂), 3.01 (br s, 2H, CH₂), 3.58 (s, 1H, CH), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 5.60 (s, 2H, OCH₂O), 6.29 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom}), 6.89 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 39.2 (2C), 59.3, CH₂: 53.0, 100.7 (OCH₂O), CH: 83.0, 103.2, 122.1, C: 124.4, 135.9, 143.3, 148.5

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₃H₁₈N₂O₃ (250.1): C, 62.38; H, 7.25; N, 11.19%. Found: C, 62.41; H, 7.02; N, 11.12%

c) 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (110)

Piperonic acid (10 g, 60.2 mmol) was added to thionyl chloride (35 mL) and the mixture was refluxed for 1 h. The excess thionyl chloride was distilled and the remaining dark solid was dissolved into CH₂Cl₂ (50 mL) and stirred with activated carbon for 30 min. The mixture was filtered through a pad of celite and the solvent was evaporated. The remaining solid was recrystallized from hexanes-toluene to yield 10.0 g (90%) of the acid chloride.

The acid chloride (10.0 g, 54.2 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and added dropwise to a stirred solution of 2-amino-2-methyl-1-propanol (9.40 mL, 98 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 2.5 h. The white precipitate was filtered and the solution was concentrated to give the amide as an oil.

Thionyl chloride (22 mL) was added dropwise with stirring to the amide. After 30 min, the excess of thionyl chloride was distilled, the yellow solution was poured into Et₂O (150 mL) and the precipitate was filtered. The hydrochloride salt was neutralized with cold 20% NaOH and extracted with Et₂O. The solution was dried (MgSO₄) and evaporated to yield a pale yellow oil which solidified on cooling. The crude oxazoline was purified by column chromatography on silical gel (CH₂Cl₂-hexanes, 50:50) to give a colorless liquid.

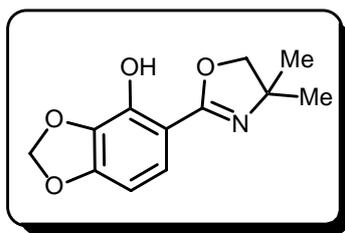
Yield: 6.87 g (61%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.32 (s, 6H, 2 x CH₃), 4.03 (s, 2H, CH₂), 5.95 (s, 2H, OCH₂O), 6.77 (d, *J* = 7.5, 1H, H_{arom}), 7.37 (s, 1H, H_{arom}), 7.44 (d, *J* = 7.5, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 28.4 (2C), CH₂: 79.1, 101.4 (OCH₂O), CH: 107.9, 108.4, 123.1, C: 67.4, 121.8, 147.6, 150.1, 161.7

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₁₃NO₃ (219.1): C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39%. Found: C, 65.82; H, 6.12; N, 6.25%

d) 5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-1,3-benzodioxol-4-ol (III)



n-BuLi (19.9 mL of a 1.6 M solution in hexane, 21.7 mmol) was added dropwise to a solution of oxazoline **110** (6.35 g, 29 mmol) in THF (80 mL) under N₂ at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 20 min, and then trimethyl borate (3.26 mL, 34.8 mmol) was added dropwise. The temperature was allowed to warm to 0 °C, then acetic acid (2.5 mL) and H₂O₂ (35 %, 6.65 mL) were added. The solution is stirred at r. t. for 16 h. The solution was concentrated, and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), sodium disulfite (2 x 30 mL of a 5% solution) and dried (MgSO₄). After concentration, the residue was purified by column chromatography on silical gel (CH₂Cl₂-hexanes, 50:50).

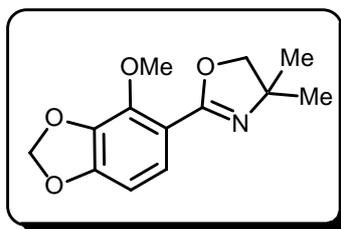
Yield: 2.90 g (66%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.34 (s, 6H, 2 x CH₃), 4.06 (s, 2H, CH₂), 6.00 (s, 2H, OCH₂O), 6.40 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{arom}), 7.19 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 28.4 (2C), CH₂: 78.2, 100.2 (OCH₂O), CH: 101.9, 122.3, C: 66.9, 107.2, 134.0, 144.4, 151.6, 163.4

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₁₂NO₄ (235.1): C, 61.27; H, 5.57; N, 5.95%. Found: C, 61.19; H, 5.64; N, 6.06%

e) 2-(4-Methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (**112**)



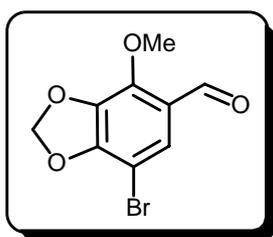
The phenol **111** (2g, 8.5 mmol) was dissolved in DMSO (10 mL) and treated with powdered KOH (2.5 g, 62 mmol) and methyl iodide (0.92 mL, 15 mmol). After 16 hours the mixture was diluted with water (300 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to give the crude methoxyoxazoline. Chromatography on silica gel (hexanes/ethyl acetate, 9:1) provided **112** as a clear oil.

Yield: 1.01 g (51%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.43 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 2H, CH₂), 5.99 (s, 2H, OCH₂O), 6.60 (d, *J* = 8.5, 1H, H_{arom}), 7.70 (d, *J* = 8.5, 1H, H_{arom}),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 24.9 (2C), 60.4, CH₂: 71.0, 101.9 (OCH₂O), CH: 103.6, 126.2, C: 56.0, 118.7, 137.1, 141.9, 152.1, 165.3

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₃H₁₅NO₄ (249.0): C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62%. Found: C, 62.27; H, 6.35; N, 5.18%

f) 7-Bromo-4-methoxy-1,3-benzodioxole-5-carbaldehyde (113)

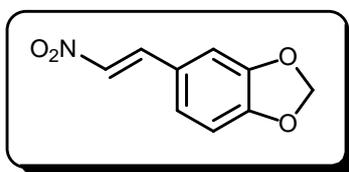
Potassium carbonate (1.14 g, 8.32 mmol) and benzyl bromide (1.30 mL, 11 mmol) were added to a solution of aldehyde **102** (1 g, 5.55 mmol) in EtOH (30 mL). The mixture was refluxed for 16 h, cooled, filtered, and concentrated under reduced pressure. Et₂O (50 mL) was added, and the solution was washed with 5 % aq. NaOH (2 x 50 mL) and water (2 x 50 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated to give a solid residue which was purified by column chromatography on silical gel (AcOEt-hexanes, 30:70) to afford a white solid.

Yield: 1.02 g (71%)

Melting point: 124-125 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 4.11 (s, 3H, OCH₃), 6.12 (s, 2H, OCH₂O), 7.56 (s, 1H, H_{arom}), 10.1 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 60.2, CH₂: 102.4, CH: 126.4, 186.9 (CHO), C: 94.7 (C-Br), 123.6 (C-CHO), 136.4, 145.4, 152.1

g) 5-(2-Nitroethenyl)-1,3-benzodioxole (114)

Following a procedure identical to that described for **83**.

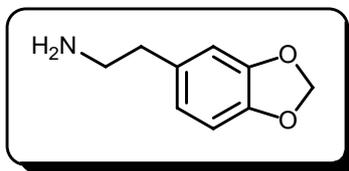
Yield: 3.28 g (90%)

Melting point: 166-167 °C (Lit.⁷: 166-168 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 6.05 (s, 2H, OCH₂O), 6.86 (d, J = 7.9, 1H, H_{arom}), 6.98 (s, 1H, H_{arom}), 7.07 (d, J = 7.9, 1H, H_{arom}), 7.45 (d, J = 13.5, 1H, H_{ethyl}), 7.91 (d, J = 13.5, 1H, H_{ethyl})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_2 : 102.1, CH : 107.0, 109.1, 124.2, 135.4, 139.1, C : 126.7, 148.8, 151.4

h) 2-Benzof[1,3]dioxol-5-ylethylamine (115)



Following a procedure identical to that described for **84**.

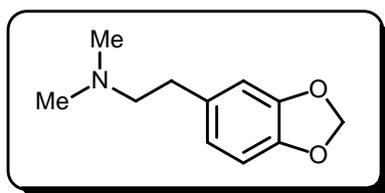
Yield: 2.5 g (95%)

Boiling point : 106-110 °C at 1 Torr (lit.⁸)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.52 (br s, 2H, NH_2), 2.57-2.61 (m, 2H, CH_2), 2.82-2.86 (m, 2H, CH_2), 5.84 (s, 2H, OCH_2O), 6.56-6.69 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_2 : 39.6, 43.6, 100.8, CH : 108.2, 109.1, 121.6, C : 133.5, 145.9, 147.6

i) (2-Benzof[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-N,N-dimethylamine (116)



Following a procedure identical to that described for **85**.

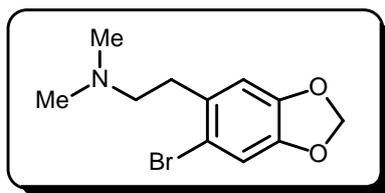
Yield: 2.31 g (90%)

Yellow oil

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 2.26 (s, 6H, 2 x NCH_3), 2.44-2.49 (m, 2H, CH_2), 2.65-2.71 (m, 2H, CH_2), 5.89 (s, 2H, OCH_2O), 6.62-6.73 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 45.5 (2C), CH_2 : 34.1, 61.7, 100.9, CH : 108.2, 109.1, 121.4, C : 131.1, 145.7, 147.6

j) [2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-N,N-dimethylamine (117)



Following a procedure identical to that described for **86**.

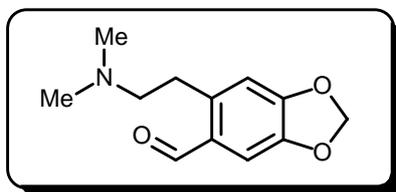
Yield: 2.64 g (82 %)

Yellow oil

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.30 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.43-2.48 (m, 2H, CH₂), 2.78-2.83 (m, 2H, CH₂), 5.92 (s, 2H, OCH₂O), 6.72 (s, 1H, H_{arom}), 6.96 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 45.3 (2C), CH₂: 34.1, 59.5, 101.6, CH: 112.4, 112.6, C: 110.1, 114.4, 132.5, 147.3

k) 6-[(2-Dimethylamino)ethyl]-benzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde (118)



Following a procedure identical to that described for **82**.

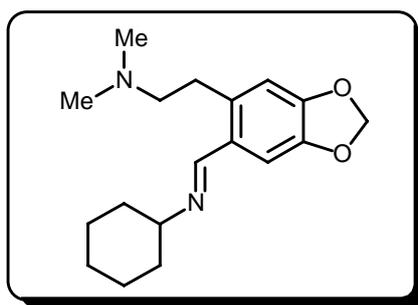
Yield: 1.43 g (70 %)

Melting point: 20-21 °C (lit.⁹ : 19.5-20.5 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.25 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.43-2.48 (m, 2H, CH₂), 3.03-3.08 (m, 2H, CH₂), 5.97 (s, 2H, OCH₂O), 6.68 (s, 1H, H_{arom}), 7.24 (s, 1H, H_{arom}), 7.24 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 45.3 (2C), CH₂: 30.2, 61.8, 101.9, CH: 108.7, 110.7, 189.0 (CHO), C: 128.4, 140.5, 146.8, 152.3

l) Cyclohexyl-[1-[6-(2-dimethylaminoethyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]methylidene]amine (119)



Following a procedure identical to that described for **108**.

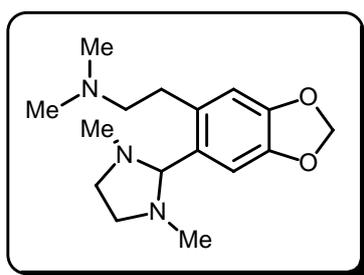
Yield: 100 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.20-1.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.45-1.75 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.20 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.31-2.36 (m, 2H, CH₂), 2.78-2.86 (m, 2H, CH₂), 5.82 (s, 2H, OCH₂O), 6.55 (s, 1H, H_{arom}), 7.33 (s, 1H, H_{arom}), 8.40 (s, 1H, CH=N)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 45.4 (2C), CH₂: 24.7 (2C), 25.6, 30.9, 34.5 (2C), 61.7, 101.1
CH: 70.0, 107.0, 109.7, 155.6, **C:** 128.3, 134.6, 146.5, 149.2

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₈H₂₆N₂O₂ (302.2): C, 71.49; H, 8.67; N, 9.26%. Found: C, 71.56; H, 8.74; N, 9.15%

m) {2-[6-(1,3-Dimethylimidazolin-2-yl)-1,3-benzodioxol-5-yl]ethyl}dimethylamine (120)



Following a procedure identical to that described for **109**.

Yield: 100%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 2.08 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.21 (s, 6H, 2 x NCH₃), 2.20-2.40 (m, 2H, CH₂), 2.46 (dd, J = 4.5 8.2, 2H, CH₂), 2.72-2.80 (m, 2H, CH₂), 3.26 (dd, J = 4.5 8.2, 2H, CH₂), 3.51 (s, 1H, Ar-CH), 5.80 (s, 2H, OCH₂O), 6.52 (s, 1H, H_{arom}), 7.02 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 39.4 (2C), 45.3 (2C), **CH₂:** 30.1, 53.0 (2C), 61.7, 100.7 (OCH₂O), **CH:** 86.7, 108.9, 109.0, **C:** 130.2, 133.5, 146.3, 147.2

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (291.19): C, 65.95; H, 8.65; N, 14.42%. Found: C, 66.09; H, 8.56; N, 14.42%

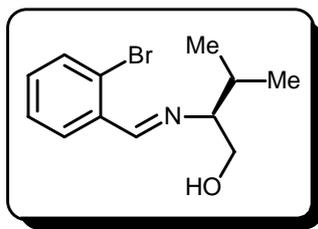
REFERENCES

EXPERIMENTAL SECTION CHAPTER 3

1. Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*(14), 2356-2360
2. Loriot, M.; Robin, J.-P.; Brown, E.; *Tetrahedron* **1984**, *40*(13), 2529-2535
3. Campbell, K. J.; Hopper, P. F.; Campbell, B. K.; *J. Org. Chem.* **1951**, *16*(11), 1736-1741
4. Shirasaka, T.; Takuma, Y.; Shimpuku, T.; Imaki, N.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(12), 3767-3771
5. Goeber, B.; *Pharmazie* **1973**, *28*(4), 221-232
6. Trojanek, J.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1975**, *40*, 681-694
7. R. Menicagli, S. Samaritani, *Tetrahedron* **1996**, *52*(4), 1425-1432
8. Nimgirawath, S.; Taylor, W. C.; *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1061-1065
9. Dunmore, G. C.; Manske, R. H.; Rodrigo, R.; *Heterocycles* **1977**, *8*, 391-395

EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER 4**1) Synthesis of imines 122, 130-132**

A solution of aromatic aldehyde (10 mmol) and (S)-valinol (1.03 g, 10 mmol) in toluene (70 mL) was refluxed in a Dean–Stark apparatus for 3 h. Evaporation of the solvent under vacuo left quantitatively the imine which was recrystallized from hexanes.

a) (S)-2-[[1-(2-Bromophenyl)methylidene]amino]-3-methylbutan-1-ol (122)

Yield: 88%

Melting Point: 85-86 °C

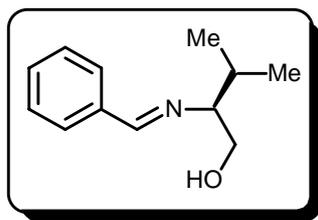
Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.7$ ($c = 0.99$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, Acetone d_6 , δ ppm, J Hz): 0.93 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 0.94 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 1.97 (sext, $J = 6.7$, 1H, CH), 3.11(m, 1H, CH-iPr), 3.65 (dd, $J = 8.2$ 10.7, 1H, CH_2), 3.79 (dd, $J = 3.6$ 10.7, 1H, CH_2), 7.36-7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.64 (d, $J = 7.7$, 1H, H_{arom}), 8.07 (d, $J = 7.5$, 1H, H_{arom}), 8.60 (s, 1H, CH=N)

RMN ^{13}C (75 MHz, Acetone d_6 , δ ppm): CH_3 : 18.0, 19.4, CH_2 : 63.5, CH : 29.9, 78.8, 127.6, 128.9, 131.8, 132.9, 158.9 (CH=N), C : 124.4, 134.8

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}$ (269.0): C, 53.35; H, 5.97; N, 5.18%. Found: C, 53.36; H, 6.09; N, 4.99%

b) (S)-3-Methyl[[1-phenylmethylidene]amino]butan-1-ol (130)



Yield: 95%

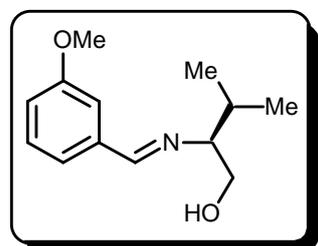
Melting Point: 69-70 °C (lit¹: 70-71°C)

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -23.5$ ($c = 1.00$, CHCl₃) (lit.¹: -83.3, $C = 0.3$, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, Acetone d₆, δ ppm, J Hz): 0.95 (d, 6H, $J = 6.7$, 2 x CH₃), 1.97 (sext, 1H, $J = 6.7$, CH (*i*Pr)), 2.98-3.10 (m, 1H, CH), 3.51-3.74 (m, 2H, OH + CH₂), 3.80 (dd, 1H, $J = 3.8$ 10.8, CH₂), 7.43-7.45 (m, 3H, H_{arom}), 7.79-7.82 (m, 2H, H_{arom}), 8.29 (s, 1H, CH=N)

RMN ¹³C (75 MHz, Acetone d₆, δ ppm): CH₃: 18.2, 19.6, CH₂: 63.8, CH: 29.6, 78.8, 128.2, 128.5, 130.3, 160.7 (CH=N), C: 136.8

c) (S)-2-[[1-(3-Methoxyphenylmethylidene]amino]-3-methylbutan-1-ol (131)



Yield: 96%

Melting Point: 42-45 °C

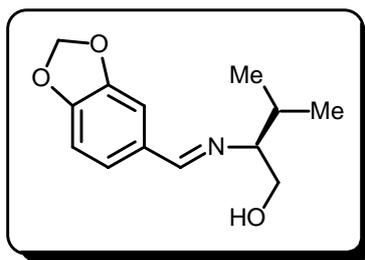
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -21.1$ ($c = 1.05$, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, Acetone d₆, δ ppm, J Hz): 0.95 (d, 6H, $J = 6.9$, 2 x CH₃), 1.97 (sext, 1H, $J = 6.9$, CH), 3.00-3.03 (m, 1H, CH-*i*Pr), 3.57 (br s, 1H, OH), 3.62-3.71 (m, 1H, CH₂), 3.74-3.81 (m, 1H, CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.97-7.05 (m, 1H, H_{arom}), 7.31-7.37 (m, 2H, H_{arom}), 7.38-7.42 (m, 1H, H_{arom}), 8.25 (s, 1H, CH=N)

RMN ¹³C (75 MHz, Acetone d₆, δ ppm): CH₃: 18.2, 19.5, 54.7, CH₂: 63.7, CH: 29.9, 78.8, 112.4, 116.4, 121.0, 129.5, 160.6 (CH=N), C: 138.3

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₃H₁₉NO₂ (221.1): C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33%. Found: C, 70.43; H, 8.76; N, 6.23%

d) (S)-2-[[1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethylidene]amino]-3-methylbutan-1-ol (132)



Yield: 95%

Melting Point: 58-59°C

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -51.8$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, Acetone d_6 , δ ppm, J Hz): 0.91 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 0.92 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 1.92 (sext, $J = 6.7$, 1H, CH), 2.88 (br s, 1H, OH), 2.98 (m, 1H, CH-iPr), 3.61 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.75 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 6.06 (s, 2H, OCH_2O), 6.90 (d, $J = 7.9$, H_{arom}), 7.20 (d, $J = 7.9$, H_{arom}), 7.37 (s, 1H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, CH=N)

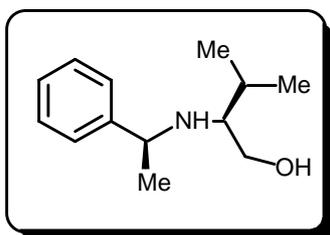
RMN ^{13}C (75 MHz, Acetone d_6 , δ ppm): **CH $_3$:** 17.9, 19.4, **CH $_2$:** 63.8, 101.5 (OCH_2O), **CH:** 29.9, 78.4, 106.2, 107.8, 124.2, 159.6 (CH=N), **C:** 131.7, 148.2, 149.6

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (235.1): C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95%. Found: C, 66.31; H, 7.25; N, 6.11%

2) Aminoalcohols 133-137

A solution of the appropriate organolithium derivate (31 mmol) was added dropwise to a solution of imine (10 mmol) in Et_2O (60 mL) at 0 °C. The solution was then stirred at r.t. for 20 h. The reaction mixture was prudently quenched with water, and the ethereal layer washed with water (30 mL) and brine (20 mL). Evaporation of solvents in vacuo left an oily residue, which was purified by flash column chromatography (Et_2O - Et_3N -hexanes, 50:10:40) to furnish a pale yellow oil.

a) (S)-3-Methyl-2-((S)-1-phenylethylamino)butan-1-ol (133)



Yield: 82%

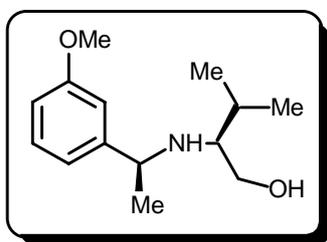
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -12.6$ ($c = 1.04$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.86 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 0.92 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 1.38 (d, $J = 6.6$, 3H, CH_3), 1.76 (sext, $J = 6.8$, 1H, CH), 2.33 (m, 1H, CH-iPr), 3.36 (dd, $J = 5.6$ 10.6, 1H, CH_2), 3.64 (dd, $J = 4.2$ 10.6, 1H, CH_2), 3.88 (q, $J = 6.6$, 1H, Ar-CH), 7.26-7.35 (m, 5H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 18.7, 19.5, 24.2, **CH_2 :** 60.1, **CH:** 29.4, 55.4, 61.1, 126.5 (2C), 127.1, 128.5 (2C) **C:** 145.8

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$ (221.1): C, 75.32; H, 10.21; N, 6.76%. Found: C, 75.45; H, 10.22; N, 6.69%

b) (S)-2-[(S)-1-(3-Methoxyphenyl)ethylamino]-3-methylbutan-1-ol (134)



Yield: 79%

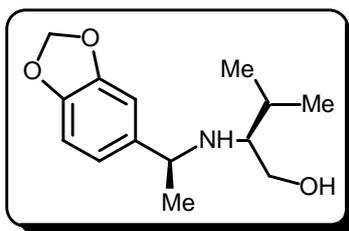
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -22.1$ ($c = 1.09$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.86 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 0.92 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 1.36 (d, $J = 6.5$, 3H, CH_3), 1.75 (sext, $J = 6.8$, 1H, CH), 2.32 (q, $J = 5.1$, 1H, CH-iPr), 3.36 (dd, $J = 5.1$ 10.5, 1H, CH_2), 3.63 (dd, $J = 4.1$ 10.5, 1H, CH_2), 3.82 (2, 3H, OCH_3), 3.85 (q, $J = 6.8$, 1H, Ar-CH), 6.80 (d, $J = 8.1$, 1H, H_{arom}), 6.85-6.90 (m, 2H, H_{arom}), 7.26 (t, $J = 8.2$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 18.7, 19.6, 24.3, 55.4, **CH_2 :** 60.03, **CH:** 29.4, 55.2, 61.1, 112.18, 112.22, 118.8, 129.5, **C:** 147.6, 159.7

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237.2): C, 70.85; H, 9.77; N, 5.90%. Found: C, 70.62; H, 10.02; N, 5.74%

c) (S)-2-((S)-1-1,3-Benzodioxol-5-ylethylamino)-3-methylbutan-1-ol (135)



Yield: 81%

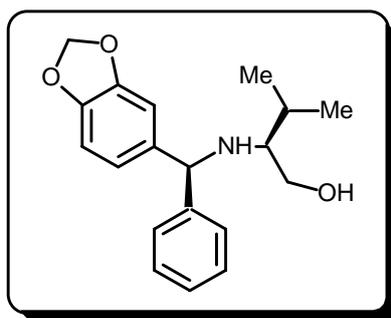
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -51.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.84 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 0.89 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 1.30 (d, $J = 6.5$, 3H, CH_3), 1.73 (sext, $J = 6.8$, 1H, CH), 2.29 (m, 1H, CH-*i*Pr), 3.17 (br s, 1H, OH), 3.35 (dd, $J = 5.2$ 10.6, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 6.36 (dd, $J = 4.2$ 10.6, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.78 (q, $J = 6.5$, 1H, Ar-CH), 5.92 (s, 2H, OCH_2O), 6.71-6.74 (m, 2H, H_{arom}), 6.81 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 18.7 (*i*Pr), 19.5 (*i*Pr), 24.3, **CH_2 :** 60.0, 100.9 (OCH_2O), **CH:** 29.3 (*i*Pr), 55.2 (Ar-CH-N), 61.0, 106.6, 108.0, 119.7, **C:** 139.9, 146.4, 147.8

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (251.2): C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57%. Found: C, 67.11; H, 8.22; N, 5.61%

d) (S)-2-(((S)-1-1,3-Benzodioxol-5-ylphenylmethyl)amino)-3-methylbutan-1-ol (136)



Yield: 78%

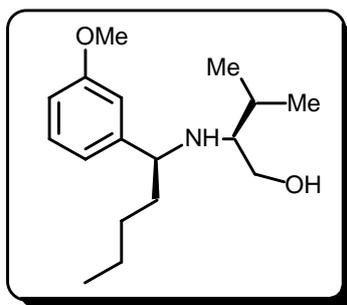
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = +16.6$ ($c = 1.09$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.93 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 0.95 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 1.64 (br s, 1H, NH or OH), 1.96 (sext, $J = 6.8$, 1H, CH), 2.46 (m, 1H, CH-*i*Pr), 2.76 (br s, 1H, NH or OH), 3.43 (dd, $J = 6.2$ 10.8, 1H, CH_2OH), 3.60 (dd, $J = 4.1$ 10.8, 1H, CH_2OH), 4.94 (s, 1H, Ar-CH-Ar), 5.92 (s, 2H, OCH_2O), 6.76 (d, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 6.85-6.92 (m, 2H, H_{arom}), 7.23-7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.33 (t, $J = 7.2$, 2H, H_{arom}), 7.42 (d, $J = 7.2$, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 :18.1, 19.5, CH_2 : 60.5, 101.0 CH : 28.5, 61.0, 63.9, 107.7, 108.1, 127.2, 127.3 (2C), 128.6 (2C), **C:** 138.4, 143.8, 146.6, 147.7

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313.2): C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47%. Found: C, 72.82; H, 7.41; N, 4.39%

e) (S)-2-[(S)-1-(3-Methoxyphenyl)pentylamino]-3-methylbutan-1-ol (137)



Yield: 77%

Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.1$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

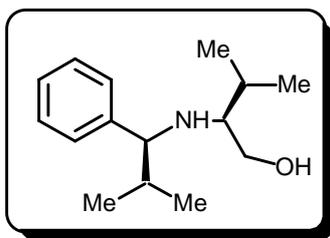
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.84-0.91 (m, 9H, 3 x CH_3), 1.05-1.37 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.50-1.83 (m, 3H, $\text{CH} + \text{CH}_2$), 2.45 (m, 1H, CH-iPr), 3.38 (dd, $J = 4.1$ 10.6, 1H, CH_2OH), 3.56-3.64 (m, 2H, $\text{CH} + \text{CH}_2\text{OH}$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.79-6.84 (m, 3H, H_{arom}), 7.25 (t, $J = 8.0$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 14.0, 18.9, 19.6, 55.1, CH_2 : 22.7, 28.8, 38.0, 59.7, CH : 29.4, 60.5, 60.9, 112.0, 112.8, 119.4, 129.4, **C:** 146.4, 159.7

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (279.2): C, 73.07; H, 10.46; N, 5.01%. Found: C, 72.98; H, 10.41; N, 5.22%

3) Aminoalcohol 138, (S)-3-methyl-2-((S)-2-methyl-1-phenylpropylamino)butan-1-ol

A solution of the appropriate organomagnesium derivate (31 mmol) was added dropwise to a solution of imine (10 mmol) in THF (60 mL) at 0 °C. The solution was then stirred at 40-50 °C for 20 h. The reaction mixture was prudently quenched with water, and the ethereal layer washed with water (30 mL) and brine (20 mL). Evaporation of solvents in vacuo left an oily residue, which was purified by flash column chromatography (Et_2O - Et_3N -hexanes, 50:10:40) to furnish a pale yellow oil.



Yield: 71%

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} \alpha^D = -28.8$ ($c = 1.03$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.74 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 0.80-0.86 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.06 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 1.68 (sext, $J = 6.7$, CH), 1.87 (sext, $J = 6.7$, 1H, CH), 2.13 (m, 1H, CH-iPr), 3.31 (d, $J = 7.6$, 1H, Ar-CH), 3.44 (dd, $J = 3.1$ 10.8, 1H, CH_2), 3.62 (dd, $J = 4.0$ 10.8, 1H, CH_2), 7.19 (d, $J = 6.7$, 2H, H_{arom}), 7.24-7.35 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 19.1, 19.4, 19.8, 20.2, **CH_2 :** 59.1, **CH:** 29.3, 34.5, 61.0, 66.5, 126.8, 127.1 (2C), 128.1, **C:** 143.1

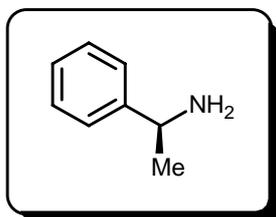
Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$ (235.2): C, 76.55; H, 10.71; N, 5.95%. Found: C, 76.71; H, 10.69; N, 5.78%

4) Synthesis of chiraes benzylamines 139-144

Typical procedure

2 mL of 40% aq. methylamine, and a solution of 1.78 g (7.8 mmol) of periodic acid in 16 mL of water were added to a stirred solution of the amino alcohol (3 mmol) in MeOH (18 mL) at r.t.. After 3 h the solution was extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The ethereal extracts were combined and mixed with HCl (4M, 6 mL). The water-ether mixture was concentrated, stirred for 30 min to ensure complete hydrolysis of the imine, and concentrated further to remove MeOH present in the solution. The remaining aqueous solution was washed with Et_2O (2 x 10 mL), neutralized with NaOH (6 N) at 0 °C, and extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The organic extracts were combined, dried (Na_2SO_4), and concentrated. The oily residue was purified by flash column chromatography (Et_2O - Et_3N -hexanes, 80:10:10) to furnish a colorless oil.

a) (S)-1-Phenylethylamine (139)



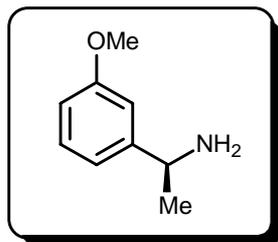
Yield: 76%

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -34.6$ ($c = 0.9$, CHCl_3) (lit.²: -35.1 , $c = 1.0$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.50 (d, $J = 6.6$, 3H, CH_3), 4.14 (q, $J = 6.6$, 1H, CH), 7.22-7.31 (m, 5H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 51.4, CH : 25.7, 125.7, 126.6 (2C), 128.5 (2C) **C**: 145.9

b) (S)-1-(3-Methoxyphenyl)ethylamine (140)



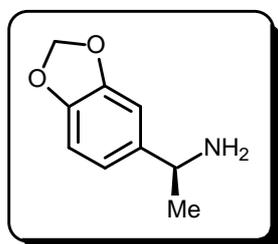
Yield: 71%

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -26.8$ ($c = 1.15$, CHCl_3) (lit.²: -26.0 , $c = 0.8$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.39 (d, $J = 6.6$, 3H, CH_3), 1.51 (br s, 1H, NH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (q, $J = 6.6$, 1H, CH), 6.78 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 6.92-6.95 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 (t, $J = 7.8$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 25.7, 55.2, CH : 51.3, 111.3, 112.0, 118.1, 129.5, **C**: 149.6, 159.7

c) (S)-1-1,3-Benzodioxol-5-ylethylamine (141)



Yield: 69%

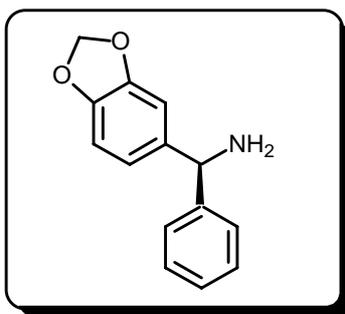
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -24.8$ ($c = 1.10$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.31 (d, $J = 6.6$, 3H, CH_3), 1.46 (br s, 2H, NH_2), 4.01 (q, $J = 6.6$, 1H, CH), 5.88 (s, 2H, OCH_2O), 6.69-6.78 (m, 2H, H_{arom}), 6.84 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_3 : 25.8, CH_2 : 100.8, CH : 51.1, 106.2, 108.0, 118.6, **C**: 142.0, 146.2, 147.6

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (165.1): C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48%. Found: C, 65.35; H, 6.69; N, 8.54%

d) ((S)-1,3-Benzodioxol-5-ylphenyl)methylamine (142)



Yield: 76%

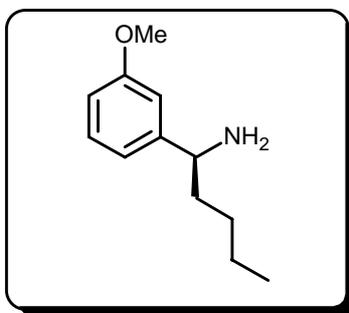
Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.84 (br s, 2H, NH_2), 5.16 (s, 1H, CH), 5.93 (s, 2H, OCH_2O), 6.78 (d, $J = 8.4$, 1H, H_{arom}), 6.89 (d, $J = 6.4$, 2H, H_{arom}), 7.23-7.29 (m, 1H, H_{arom}), 7.32-7.40 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): CH_2 : 101.0, CH : 59.5, 107.5, 108.1, 119.9, 126.7 (2C), 127.0, 128.5 (2C), **C**: 139.9, 145.6, 146.5, 147.8

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (227.1): C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16%. Found: C, 74.15; H, 5.81; N, 5.97%

e) (S)-1-(3-Methoxyphenyl)pentylamine (143)



Yield: 65%

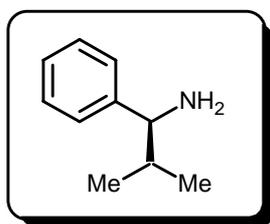
Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.3$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.88 (t, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 1.09-1.40 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.56 (br s, 2H, NH_2), 1.66 (q, $J = 7.0$, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (t, $J = 7.0$, 1H, Ar-CH), 6.78 (d, $J = 8.0$, 1H, H_{arom}), 6.88-6.91 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 (t, $J = 8.0$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 14.0, 55.1, **CH_2 :** 22.7, 28.8, 39.3, **CH:** 56.3, 111.9, 112.1, 118.7, 129.4, **C:** 148.6, 159.7

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$ (193.2): C, 74.57; H, 9.91; N, 7.25%. Found: C, 74.38; H, 10.05; N, 7.34%

f) (S)-2-Methyl-1-phenylpropylamine (144)



Yield: 63%

Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.3$ ($c = 1.06$, CHCl_3) (lit.³: -10.8 , $c = 1.0$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.69 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 0.90 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 1.46 (br s, 2H, NH_2), 1.77 (sext, $J = 6.7$, 1H, CH), 3.52 (d, $J = 7.3$, 1H, CH), 7.14-7.29 (m, 5H, H_{arom})

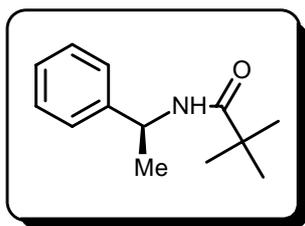
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 18.9, 19.8, **CH:** 35.5, 62.5, 126.8, 127.0 (2C), 128.2 (2C), **C:** 145.5

5) Amides 128, 145-149

Typical procedure

Trimethylacetylchloride (0.27 mL, 2.2 mmol) was added dropwise to solution of benzylamine (2 mmol) and Et_3N (0.83 mL, 6 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL). The solution was stirred at r.t. for 15 min. The solution was washed with water (3 x 20 mL) and dried (MgSO_4). Evaporation of the solvent left a white solid which was recrystallized from hexanes-toluene.

a) 2,2-Dimethyl-N-((S)-1-phenylethyl)propionamide (128)



Yield: 96%

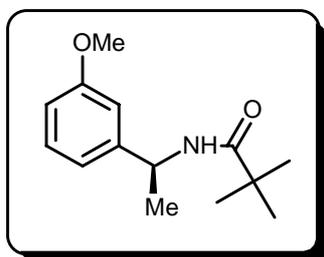
Melting point: 117-118 °C (lit.⁴: 115-117 °C)

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = +16.6$ ($c = 1.09$, CHCl_3) (lit.⁵ $+107.6$, $c = 0.8$, EtOH)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.22 (s, 9H, 3 x CH₃), 1.49 (d, $J = 7.1$, 3H, CH₃), 5.12 (pent, $J = 7.1$, 1H, CH), 5.85 (br s, 1H, NH), 7.24-7.36 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 21.7, 27.6 (3C), CH: 48.4, 126.0, 127.2, 128.6, C: 38.6, 143.5, 177.4

b) N-[(S)-1-(3-Methoxyphenyl)ethyl]-2,2-dimethylpropionamide (145)



Yield: 91%

Melting point: 69-70 °C

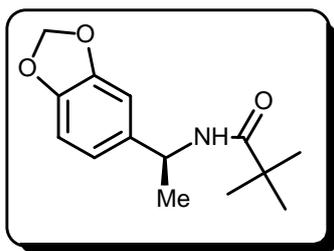
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -76.8$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.21 (s, 9H, 3 x CH₃), 1.47 (d, $J = 6.9$, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.08 (pent, $J = 6.9$, 1H, CH), 5.85 (br d, $J = 6.9$, 1H, NH), 6.81 (d, $J = 6.8$, 1H, H_{arom}), 6.84 (s, 1H, H_{arom}), 6.89 (d, $J = 7.6$, 1H, H_{arom}), 7.23-7.30 (m, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 21.8, 27.6 (3C), 55.2, CH: 48.5, 112.0, 112.3, 118.3, C: 38.6, 145.2, 159.8, 177.5

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₄H₂₁NO₂ (235.2): C, 71.46; H, 8.99; N, 5.95%. Found: C, 71.23; H, 9.08; N, 6.12%

c) N-((S)-1-1,3-Benzodioxol-5-ylethyl)-2,2-dimethylpropionamide (146)



Yield: 89%

Melting point: 97-98 °C

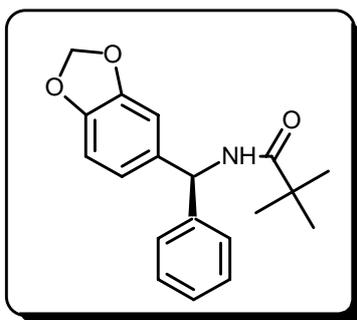
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -86.2$ ($c = 1.04$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.19 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.44 (d, $J = 6.8$, 1H, CH_3), 4.93-5.07 (m, 1H, CH), 5.77 (br s, 1H, NH), 5.94 (s, 2H, OCH_2O), 5.71-6.83 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 21.9, 27.5 (3C), **CH_2 :** 101.0, **CH:** 48.3, 106.7, 108.3, 119.2, **C:** 38.6, 137.6, 146.6, 147.8, 177.4 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249.1): C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62%. Found: C, 67.21; H, 7.65; N, 5.79%

d) N-((S)-1,3-Benzodioxol-5-ylphenylmethyl)-2,2-dimethylpropionamide (147)



Yield: 94%

Melting point: 138-140 °C

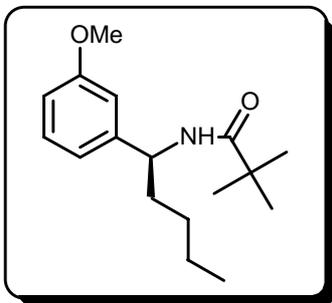
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -16.8$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.26 (s, 9H, 3 x CH_3), 5.95 (s, 2H, OCH_2O), 6.10-6.19 (m, 2H, NH + CH), 6.69-6.71 (m, 2H, H_{arom}), 6.77 (d, $J = 8.3$, 1H, H_{arom}), 7.22 (d, $J = 7.4$, 2H, H_{arom}), 7.25-7.38 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 27.6 (3C), **CH_2 :** 101.1, **CH:** 56.6, 107.8, 108.3, 120.7, 127.2 (2C), 127.4, 128.7 (2C), **C:** 38.7, 135.8, 141.7, 146.8, 147.9, 177.4 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₉H₂₁NO₃ (311.2): C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50%. Found: C, 73.41; H, 6.79; N, 4.39%

e) N-[(S)-1-(3-Methoxyphenyl)pentyl]-2,2-dimethylpropionamide (148)



Yield: 92%

Melting point: 115-116 °C

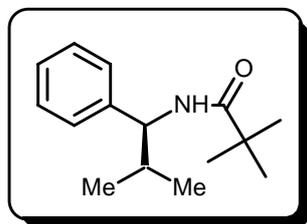
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -71.2$ ($c = 0.99$, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 0.88 (t, $J = 6.8$, 3H, CH₃), 1.21 (s, 9H, 3 x CH₃), 1.26-1.36 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.77 (q, $J = 7.5$, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.90 (q, $J = 7.5$, 1H, Ar-CH), 5.84 (br s, 1H, NH), 1.77-1.82 (m, 2H, H_{arom}), 6.87 (d, $J = 7.6$, 1H, H_{arom}), 7.25 (t, $J = 7.6$, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 14.0, 27.6 (3C), 55.2, CH₂: 22.5, 28.4, 36.1, CH: 53.1, 112.2, 112.4, 118.6, 129.6, C: 38.6, 144.5, 159.7, 177.5 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₇H₂₇NO₂ (277.2): C, 73.61; H, 9.81; N, 5.05%. Found: C, 73.45; H, 10.05; N, 5.12%

f) 2,2-Dimethyl-N-((S)-2-methyl-1-phenylpropyl)propionamide (149)



Yield: 85%

Melting point: 124-125 °C

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -87.5$ ($c = 1.02$, CHCl₃)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.85 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 0.95 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3), 1.22 (s, 9H, 3 x CH_3), 2.06 (sext, $J = 6.7$, 1H, CH), 4.77 (t, $J = 8.0$, 1H, Ar-CH), 5.98 (br s, 1H, NH), 7.19-7.36 (m, 5H, H_{arom})

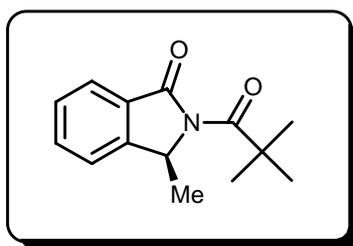
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 18.6, 19.7, 27.6 (3C), **CH:** 33.5, 58.6, 126.7 (2C), 127.0, 128.4 (2C), **C:** 38.8, 141.8, 177.5

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ (233.2): C, 77.21; H, 9.93; N, 6.00%. Found: C, 77.00; H, 10.01; N, 6.21%

6) Synthesis of isoindolinones 129, 150-152 (cyclisation) and products 156 and 157

A solution of amide (1 mmol) in Et_2O (10 mL) was cooled at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and $n\text{-BuLi}$ (0.62 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 1 mmol) was added rapidly, followed after 30 min by $t\text{-BuLi}$ (0.70 mL of a 1.7 M solution in pentane, 1.2 mmol). The solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 h and then 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$. Then the solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and dimethylcarbonate (135 mg, 1.5 mmol) was added dropwise. The solution was allowed to warm to r.t. and quenched with water (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The combined extracts were dried (MgSO_4). Evaporation of the solvents in vacuo left an oily residue, which was purified by flash column chromatography (AcOEt-hexanes, 30:70).

a) (S)-2-(2,2-Dimethylpropionyl)-3-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (129)



Yield: 61%

Melting point: 58-59 $^\circ\text{C}$

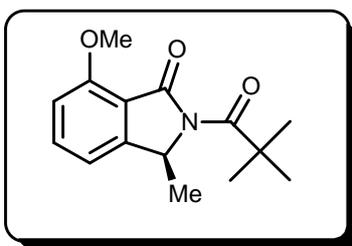
Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +28.9$ ($c = 0.99$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.45 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.51 (d, $J = 6.3$, 3H, CH_3), 5.32 (q, $J = 6.3$, 1H, CH), 7.44 (d, $J = 7.4$, 1H, H_{arom}), 7.49 (t, $J = 7.4$, 1H, H_{arom}), 7.65 (t, $J = 7.4$, 1H, H_{arom}), 7.86 (d, $J = 7.4$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 19.9, 26.2 (3C), **CH:** 57.1, 122.3, 125.0, 128.5, 133.8, **C:** 41.9, 130.4, 147.6, 166.1 (CO), 180.2 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (231.1): C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06%. Found: C, 72.56; H, 7.49; N, 5.97%

b) (S)-2-(2,2-Dimethylpropionyl)-7-methoxy-3-methyl-2,3-dihydro-1H-isoinol-1-one (150)



Yield: 61%

Melting point: 65-66 °C

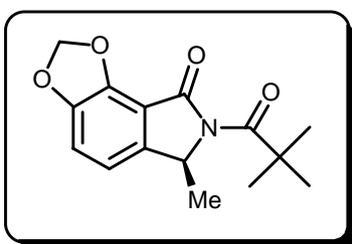
Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.9$ ($c = 1.05$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.42 (s, 9H, 3 x CH₃), 1.47 (d, $J = 6.5$, 3H, CH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 5.24 (q, $J = 6.5$, 1H, CH), 6.88 (d, $J = 8.1$, 1H, H_{arom}), 6.96 (d, $J = 7.3$, 1H, H_{arom}), 7.53-7.59 (m, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH₃:** 20.1, 26.2 (3C), 56.1, **CH:** 55.9, 110.0, 114.1, 135.5, **C:** 41.9, 144.7, 150.4, 158.6, 164.8 (CO), 180.2 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.1): C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36%. Found: C, 69.10; H, 7.35; N, 5.06%

c) (S)-7-(2,2-Dimethylpropionyl)-6-methyl-6,7-dihydro-8H-1,3-dioxolo[4,5-e]isoinol-8-one (151)



Yield: 60% (oil)

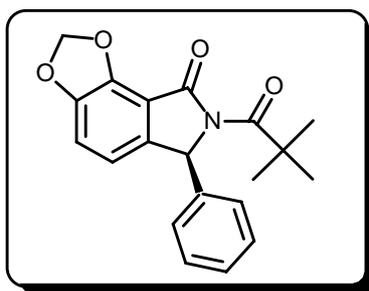
Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.0$ ($c = 1.05$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.43 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.49 (d, $J = 6.3$, 3H, CH_3), 5.29 (q, $J = 6.3$, 1H, CH), 6.17 (s, 2H, OCH_2O), 6.84 (d, $J = 7.7$, 1H, H_{arom}), 7.06 (d, $J = 7.7$, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 20.6, 26.1 (3C), **CH_2 :** 103.2, **CH:** 57.5, 113.5, 114.1, **C:** 42.0, 140.5, 144.6, 148.5, 163.7, 180.1 (2 x CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (275.1): C, 65.44; H, 6.22; N, 5.09%. Found: C, 65.44; H, 6.31; N, 4.96%

d) (S)-7-(2,2-Dimethylpropionyl)-6-phenyl-6,7-dihydro-8H-1,3-dioxolo[4,5-e]isoindol-8-one (152)



Yield: 69%

Melting point: 123-125 °C

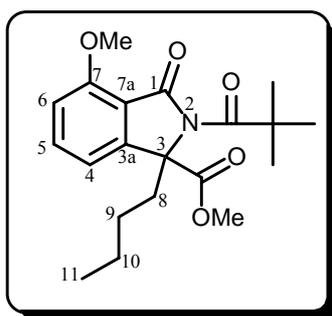
Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +159.9$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.36 (s, 9H, 3 x CH_3), 6.19 (s, 1H, CH), 6.20 (s, 2H, OCH_2O), 6.58 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 6.97 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{arom}), 7.20-7.25 (m, 2H, H_{arom}), 7.26-7.36 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 25.9 (3C), **CH_2 :** 103.3, **CH:** 65.0, 113.9, 116.2, 126.4 (2C), 128.0, 128.9 (2C), **C:** 41.8, 139.3, 139.5, 144.5, 148.7, 164.4, 179.3 (2 x CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (337.1): C, 71.20; H, 5.68; N, 4.15%. Found: C, 71.03; H, 5.49; N, 4.31%

e) 3-Butyl-2-(2,2-dimethylpropionyl)-7-methoxy-3-methoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (156)



Yield: 41%

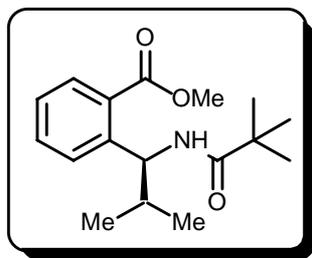
Melting point: 114-115 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 0.48-0.64 (m, 1H, CH₂⁹), 0.75 (t, *J* = 7.3, 3H, CH₃¹¹), 0.76-0.88 (m, 1H, CH₂⁹), 1.09-1.27 (m, 2H, CH₂¹⁰), 1.44 (s, 9H, 3 x CH₃), 2.31 (td, *J* = 4.8 13.3, 1H, CH₂⁸), 2.62 (td, *J* = 4.8 13.3, 1H, CH₂⁸), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 6.93-7.01 (m, 2H, H_{arom}), 7.59 (t, *J* = 7.8, 1H, CH_{arom}⁵)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 13.8, 26.2 (3C), 52.8, 56.0, CH₂: 22.3, 24.5, 32.9, CH: 111.2, 113.0, 136.1, C: 41.9, 71.5, 117.9, 146.9, 158.6, 165.0 (CO), 170.6 (CO), 179.4 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₂₀H₂₇NO₅ (361.2): C, 66.46; H, 7.53; N, 3.88%. Found: C, 66.59; H, 7.72; N, 4.05%

f) 2-[(S)-1-(2,2-Dimethylpropionylamino)-2-methylpropyl]benzoic acid methyl ester (157)



Yield: 46%

Melting point: 59-60 °C

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -80.5$ (*c* = 1.01, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 0.67 (d, *J* = 6.7, 3H, CH₃), 0.99 (d, *J* = 6.7, 3H, CH₃), 1.17 (s, 9H, 3 x CH₃), 2.00-2.17 (m, 1H, CH), 4.94 (t, *J* = 9.8, 1H, Ar-CH), 7.29 (t, *J* = 7.6, 1H, H_{arom}), 7.34-7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.40 (br s, 1H, NH), 7.88 (d, *J* = 7.6, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 18.6, 19.7, 27.6 (3C), 60.0, CH: 32.0, 127.1, 131.6 (2C), 132.4 (2C), C: 52.5, 128.6, 143.1, 169.4 (CO), 177.7 (CO)

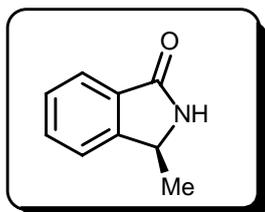
Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₇H₂₅NO₃ (291.2): C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81%. Found: C, 69.82; H, 8.59; N, 5.01%

7) Synthesis of isoindolinones 121, 153-155

Mg(OMe)₂ (1.5 mL of a 1 M solution in MeOH, 1.5 mmol) was added to a stirred solution of *N*-pivaloyl isoindoline (0.5 mmol) in MeOH (6 mL). The solution was stirred overnight at r.t. The solvent was removed and the residue dissolved in AcOEt (20 mL), washed with saturated aq. NH₄Cl solution (10

mL). The aqueous layer extracted with AcOEt (10 mL) and the combined organic layers washed with brine and then dried (Na₂SO₄). After evaporation of the solvent, the solid residue was then recrystallized from Et₂O-acetonitrile to give a white solid. Product **153** was purified by column chromatography (AcOEt).

a) (S)-3-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (121)



Yield: 95%

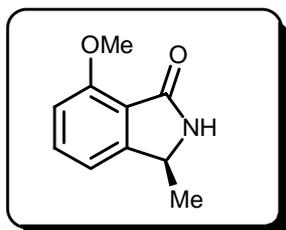
Melting Point: 101-103 °C (lit.⁴: 102-103 °C)

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -45$ ($c = 0.59$, EtOH) (lit.⁴: $+39.8$, $c = 0.6$, EtOH)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, J Hz): 1.51 (d, $J = 6.8$, 3H, CH₃), 4.71 (t, $J = 6.8$, CH), 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.56 (m, 1H, H_{arom}), 7.85 (m, 1H, H_{arom}), 7.93 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm): CH₃: 13.1, CH: 45.7, 115.1, 116.5, 120.9, 124.7, C: 124.6, 141.9, 164.3

b) (S)-7-methoxy-3-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (153)



Yield: 93% (oil)

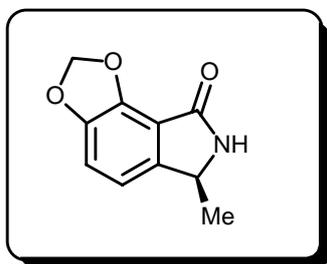
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -2.2$ ($c = 0.5$, DMSO)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, J Hz): 1.49 (d, $J = 6.7$, 3H, CH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (q, $J = 6.7$, 1H, CH), 6.89 (d, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 6.98 (d, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 7.50 (t, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 7.53 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm): CH₃: 20.5, 55.9, CH: 52.1, 109.9, 114.3, 133.7, C: 118.1, 152.1, 157.5, 170.3

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₀H₁₁NO₂ (177.1): C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90%. Found: C, 68.05; H, 6.13; N, 7.86%

c) (S)-6-methyl-6,7-dihydro-8H-1,3-dioxolo[4,5-e]isoindol-8-one (154)



Yield: 91%

Melting Point: 189-190 °C

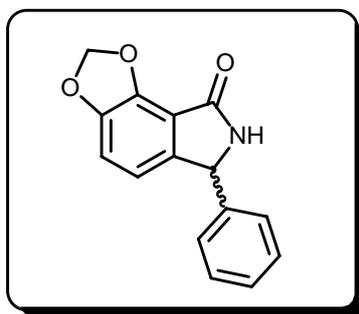
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -12.4$ ($c = 1.03$, DMSO)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, J Hz): 1.30 (d, $J = 6.6$, 3H, CH₃), 4.53 (q, $J = 6.6$, 1H, CH), 6.12 (d, $J = 0.9$, 1H, OCH₂O), 6.13 (d, $J = 0.9$, 1H, OCH₂O), 6.95 (d, $J = 7.9$, 1H, CH_{arom}), 7.09 (d, $J = 7.9$, 1H, CH_{arom}), 8.53 (br s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm): CH₃: 21.3, CH₂: 102.7, CH: 52.2, 111.6, 115.5, C: 114.8, 143.1, 143.3, 148.1, 166.8 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₀H₉NO₃ (191.1): C, 62.82; H, 4.74; N, 7.33%. Found: C, 63.02; H, 4.78; N, 7.02%

d) 6-phenethyl-6,7-dihydro-8H-1,3-dioxolo[4,5-e]isoindol-8-one (155)



Yield: 95%

Melting Point: 212 °C (decomposition)

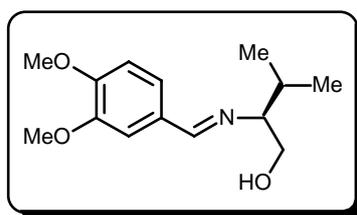
RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, J Hz): 5.63 (s, 1H, CH), 6.17 (s, 2H OCH₂O), 6.65 (d, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 7.04 (d, $J = 7.9$, 1H, H_{arom}), 7.23-7.39 (m, 5H, H_{arom}), 8.97 (s, 1H, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6 , δ ppm): CH_2 : 102.9, CH : 58.0, 111.9, 116.5, 127.0, 128.3, 129.4, C : 114.2, 140.6, 142.2, 143.2, 148.3, 167.6 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (253.1): C, 71.14; H, 4.38; N, 5.53%. Found: C, 71.26; H, 4.51; N, 5.39%

8) (S)-6,7-Dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydroisindol-1-one (158)

a) (S)-2-[[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)methylidene]amino]-3-methylbutan-1-ol (159)



Following a procedure identical to that described for **122**, **130-132**.

Yield: 96%

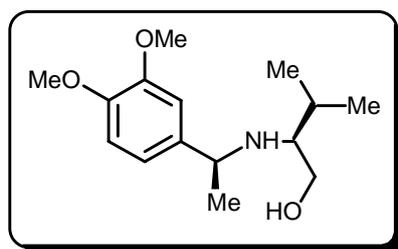
Melting Point: 105-106 °C (lit.⁶: 102-104 °C)

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -41.0$ ($c = 1.06$, CHCl_3) (lit.⁶: -42.0 , $c = 0.2$, MeOH)

RMN ^1H (300 MHz, Acetone d_6 , δ ppm, J Hz): 0.91 (d, 6H, $J = 6.7$, CH_3), 0.93 (d, $J = 6.7$, 6H, CH_3), 1.94 (sext, $J = 6.9$, 1H, CH), 2.93-3.00 (m, 1H, CH-*i*Pr), 3.65 (dd, $J = 7.9$ 10.7, 1H, CH_2), 3.65 (dd, $J = 4.0$ 10.7, 1H, CH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.99 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom}), 7.24 (dd, $J = 1.8$ 8.2, 1H, H_{arom}), 7.47 (d, $J = 1.8$, 1H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, Acetone d_6 , δ ppm): CH_3 : 18.2, 19.4, 55.1, 55.2, CH_2 : 63.9, CH : 29.9, 78.7, 109.8, 111.0, 122.5, 160.2 ($\text{CH}=\text{N}$), C : 129.9, 149.5, 151.6

b) (S)-2-[(S)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamino]-3-methylbutan-1-ol (160)



Following a procedure identical to that described for **133-137**.

Yield: 73%

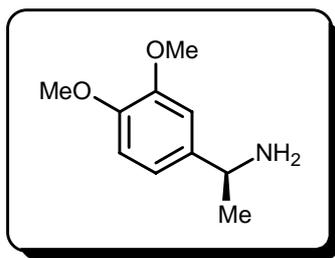
Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 0.79 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 0.85 (d, $J = 6.8$, 3H, CH_3), 1.29 (d, $J = 6.5$, 3H, CH_3), 1.67 (sext, $J = 6.8$, 1H, CH), 2.21 (q, $J = 5.2$, 1H, CH-iPr), 3.32 (dd, $J = 5.0$ 10.6, 1H, CH_2), 3.57 (dd, $J = 4.2$ 10.6, 1H, CH_2), 3.77 (q, $J = 6.5$, 1H, Ar-CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.75 (s, 2H, H_{arom}), 6.82 (s, 1H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 18.8, 19.4, 24.5, 55.1, 55.7, **CH_2 :** 60.0, **CH:** 29.3, 55.8, 61.1, 109.3, 110.9, 118.7, **C:** 138.5, 147.9, 149.0

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (267.2): C, 67.38; H, 9.42; N, 5.24%. Found: C, 67.51; H, 9.43; N, 5.17%

c) (S)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamine (**161**)



Following a procedure identical to that described for **139-144**.

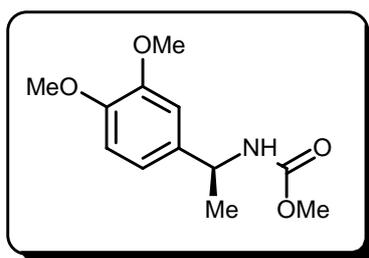
Yield: 65%

Optical rotatory power: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24.2$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 1.38 (d, $J = 6.6$, 3H, CH_3), 1.68 (br s, 2H, NH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (q, $J = 6.6$, 1H, CH), 6.80-6.93 (m, 3H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): **CH_3 :** 25.8, 55.8, 55.9, **CH:** 51.0, 109.0, 111.0, 117.6, **C:** 140.4, 147.8, 148.9

Elemental analysis: Anal Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (181.1): C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73%. Found: C, 66.03; H, 8.51; N, 7.69%

c) [(S)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]carbamic acid methyl ester (**162**)

Methylchloroformiate (0.17 mL, 2.2 mmol) was added dropwise to a solution of benzylamine **161** (2 mmol) and Et₃N (0.83 mL, 6 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). The solution was stirred at r.t. for 15 min. Then, the solution was washed with water (3 x 20 mL) and dried (MgSO₄). Evaporation of the solvent left a white solid which was recrystallized from hexanes-toluene.

Yield: 89%

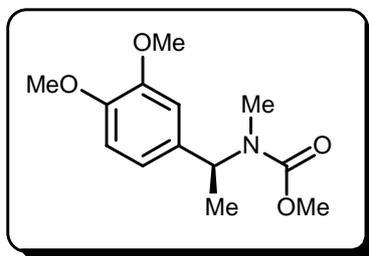
Melting point: 92-94 °C

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -65.2$ ($c = 0.99$, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.46 (d, $J = 6.8$, 3H, CH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.71-4.84 (m, 1H, CH), 5.04 (br s, 1H, NH), 6.77-6.91 (m, 3H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): **CH₃:** 22.3, 52.0, 55.8, 55.9, **CH:** 50.4, 109.6, 111.1, 117.7, **C:** 136.2, 148.2, 149.0, 156.2 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₁₇NO₄ (239.1): C, 60.24; H, 7.16; N, 5.85%. Found: C, 60.43; H, 6.93; N, 5.98%

d) [(S)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]methylcarbamic acid methyl ester (**163**)

Product **162** (885 mg, 3.5 mmol) was added portionwise to a stirred suspension of sodium hydride (0.42 g of 60% dispersion in mineral oil, 10.5 mmol) in dry DMF (50 mL), and the mixture was stirred at 50 °C for 2 h. The mixture was cooled to 0 °C, then iodomethane (0.43 mL, 7 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to r.t. and quenched with aq. NH₄Cl solution (10 mL). Evaporation of the

solvent give an oily residue which was dissolved in Et₂O (50 mL). The solution was washed with aq. NH₄Cl (20 mL), water (20 mL), brine (20 mL), and dried (MgSO₄). After concentration, the oily residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt-hexanes, 30:70) to give a colorless oil.

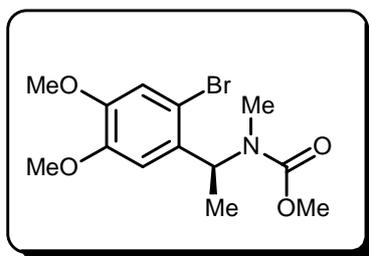
Yield: 85%

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -115.6$ ($c = 1.08$, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.46 (d, $J = 7.0$, 3H, CH₃), 2.56 (s, 3H, N-CH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 5.49 (br s, 1H, Ar-CH), 6.71-6.88 (m, 3H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 16.1, 28.0, 52.6, 55.8, 55.9, CH: 55.7, 110.6 (2C), 118.9, C: 133.3, 148.2, 148.9, 157.1 (CO)

e) [(S)-1-(2-Bromo-3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]carbamic acid methyl ester (164)



Bromine (0.14 mL, 2.75 mmol) was added dropwise under stirring to a solution of **163** (630 mg, 2.5 mmol) and potassium acetate (374 mg, 2.75 mmol) in acetic acid (15 mL). Stirring was maintained for 16 h at r.t., the solution was concentrated under vacuo and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL). The solution was washed successively with saturated aq. Na₂CO₃ solution (10 mL), aq. sodium thiosulfate solution (10%, 10 mL), and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated under vacuo. The crude oily residue was purified by column chromatography (AcOEt-hexanes, 30:70) to deliver a yellow solid.

Yield: 73%

Melting point: 52-53 °C

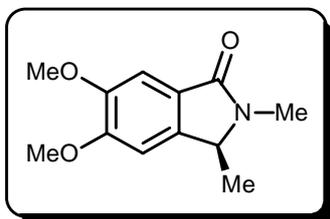
Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -63.5$ ($c = 1.01$, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.49 (d, $J = 6.8$, 3H, CH₃), 2.58 (s, 3H, N-CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.42 (q, $J = 6.8$, 1H, CH), 6.85 (s, 1H, H_{arom}), 7.04 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 16.8, 29.2, 52.7, 56.11, 56.16, CH: 53.7, 111.3, 116.0, C: 115.2, 131.6, 148.1, 148.7, 156.6 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₃H₁₈BrNO₄ (331.0): C, 47.00; H, 5.46; N, 4.22%. Found: C, 47.26; H, 5.23; N, 4.51%

f) (S)-6,7-Dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (158)



A solution of *n*-BuLi (0.71 mL, 1.6 M in hexane, 1.14 mmol) was added dropwise by syringe at -90 °C under N₂ to a solution of carbamate **164** (347 mg, 1.04 mmol) in dry THF (30 mL). The reaction mixture was stirred at -90 °C for 20 min then allowed to warm to -40 °C over a period of 30 min followed by addition of saturated aq. NH₄Cl (5 mL). The mixture was diluted with water (20 mL), extracted with Et₂O (3 × 25 ml) and the combined organic layers were dried (MgSO₄). Evaporation of the solvent in vacuo left an oily residue which was purified by flash column chromatography (AcOEt) to furnish the isoindolinone **87** as a yellow oil.

Yield: 76%

Melting point: 175-176 °C

Optical rotatory power: $[\alpha]_D^{25} = -14.3$ ($c = 1.02$, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.44 (d, $J = 6.7$, 3H, CH₃), 3.08 (s, 3H, N-CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (q, $J = 6.7$, 1H, CH), 6.85 (s, 1H, H_{arom}), 7.27 (s, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 18.2, 27.1, 56.2 (2C), CH: 57.3, 104.1, 105.1, C: 124.2, 140.3, 149.6, 152.4, 168.3

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₁₅NO₃ (221.1): C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33%. Found: C, 65.23; H, 7.02; N, 6.03%

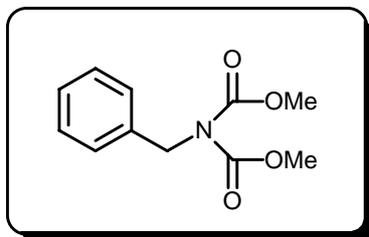
10) *N,N*-Dimethyloxycarbonylbenzylamine (124) and 3,4-Methylenedioxy-*N,N*-dimethyloxycarbonylbenzylamine (126)

Typical procedure:

A solution of DEAD (2.5 mL, 40% in toluene, 5.5 mmol) was added dropwise at 0 °C under N₂ to a stirred solution of 2-halogeno-benzyl alcohol (5 mmol), triphenylphosphine (1.44 g, 5.5 mmol) and

dimethyliminodicarboxylate (1.33 g, 10 mmol) in dry THF (50 mL). The mixture was then stirred at r.t. for an additional 24 h, quenched with water (3 mL) and concentrated under vacuo. The oily residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂-Et₂O-hexanes, 50:30:20).

N,N-Dimethyloxycarbonylbenzylamine (124)



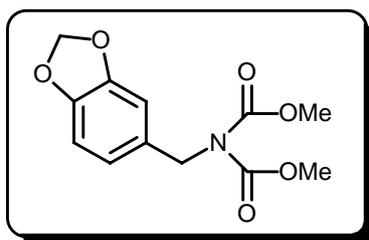
Yield: 71% Colorless liquid

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.83 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.91 (s, 2H, CH₂), 7.25-7.34 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 54.0 (2C), CH₂: 49.7, CH: 127.5 (4C), 128.5, C: 137.6, 154.2 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₁H₁₃NO₄ (223.1): C, 59.19; H, 5.87; N, 6.27%. Found: C, 58.97; H, 6.02; N, 6.35%

3,4-Methylenedioxy-N,N-dimethyloxycarbonylbenzylamine (126)



Yield: 76%

Melting point: 59-61 °C

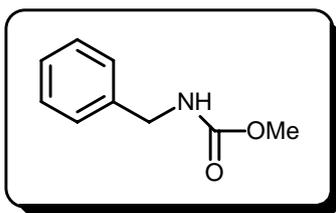
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.78 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.74 (s, 2H, CH₂), 5.88 (s, 2H, OCH₂O), 6.66-6.70 (m, 1H, H_{arom}), 6.74 (s, 1H, H_{arom}), 6.77-6.80 (m, 1H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 53.9 (2C), CH₂: 49.4, 101.0, CH: 108.1, 108.4, 121.4, C: 131.1, 147.0, 147.6, 154.2 (CO)

Elemental analysis: Anal Calcd for C₁₂H₁₃NO₆ (267.1): C, 53.93; H, 4.90; N, 5.24%. Found: C, 54.06; H, 5.11; N, 5.01%

9) N-Methyloxycarbonylbenzylamine (125) and 3,4-Methylenedioxy-N-methyloxycarbonylbenzylamine (127)

N-Methyloxycarbonylbenzylamine (125)

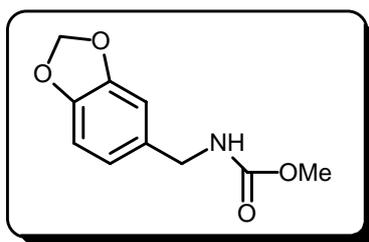


Melting point: 59-61 °C (lit⁷: 60-61 °C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.37 (d, J = 6.1, 2H, CH₂), 5.01 (br s, 1H, NH), 7.20-7.40 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 52.2, CH₂: 45.1, CH: 127.41 (2C), 127.43 (2C), 128.6, C: 138.6, 157.2 (CO)

3,4-Methylenedioxy-N-methyloxycarbonylbenzylamine (127)



Melting point: 93-94 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.21 (s, 2H, CH₂), 5.19 (br s, 1H, NH), 5.89 (s, 2H, OCH₂O), 6.70 (br s, 2H, H_{arom}), 6.73 (br s, 1H, H_{arom})

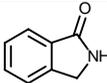
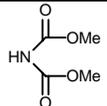
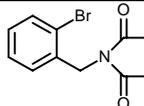
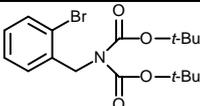
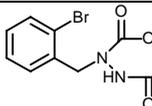
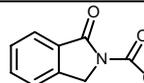
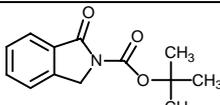
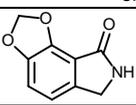
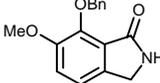
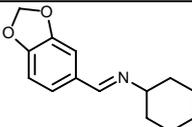
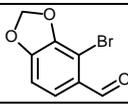
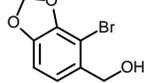
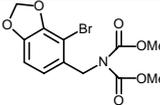
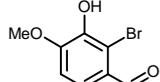
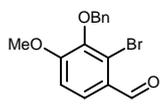
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): CH₃: 52.1, CH₂: 44.9, 101.0, CH: 108.1, 108.2, 120.7, C: 132.5, 146.8, 147.8, 157.0 (CO)

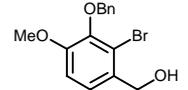
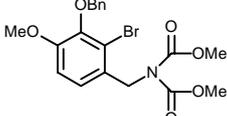
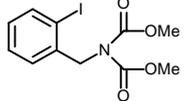
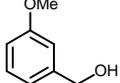
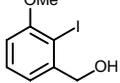
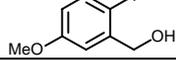
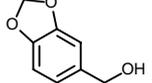
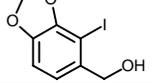
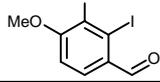
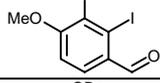
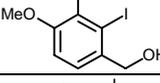
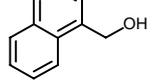
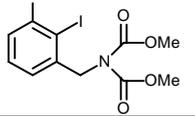
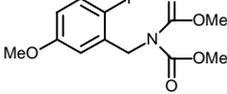
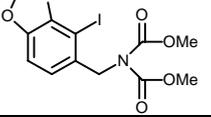
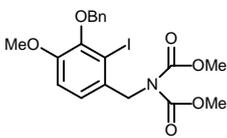
REFERENCES

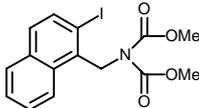
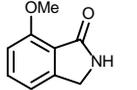
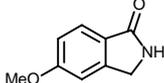
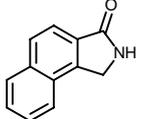
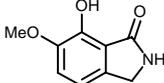
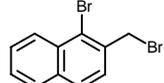
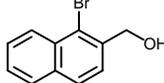
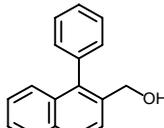
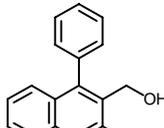
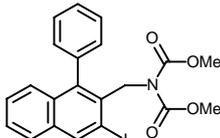
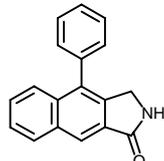
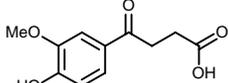
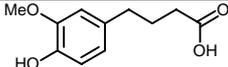
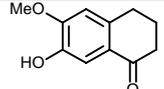
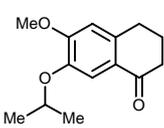
EXPERIMENTAL SECTION CHAPTER 4

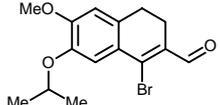
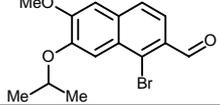
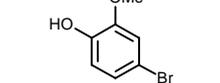
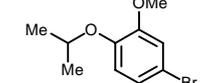
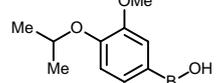
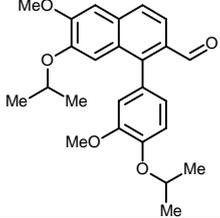
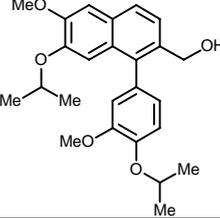
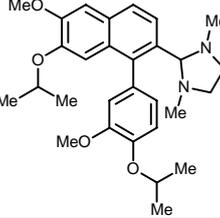
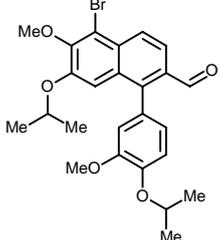
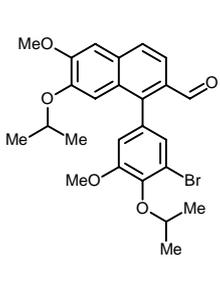
1. Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S. T. E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, (14), 2139-2146
2. Atobe, M.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69(17), 5595-5607
3. Xiao, X.; Wang, H.; Huang, Z.; Yang, J.; Bian, X.; Qin, Y.; *Org. Lett.* **2006**, 8(1), 139-142
4. Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J.; Signer, M.; Blagg, J.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(35), 5015-5018
5. McAlonan, H.; Murphy, J. P.; Nieuwenhuyzen, M.; Reynolds, K.; Sarma, P. K. S.; Stevenson P. J.; Thompson, N.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 69-79
6. Carrillo, L.; Badia, D.; Dominguez, E.; Vicario, J. L.; Tellitu, I.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62(20), 6716-6721
7. Selva, M.; Tundo, P.; Perosa, A.; Dall'Acqua F.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70(7), 2771-2777

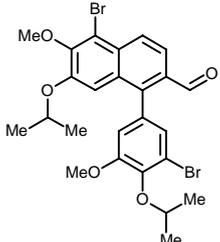
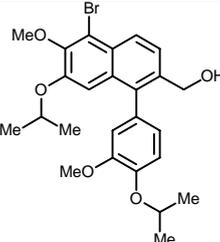
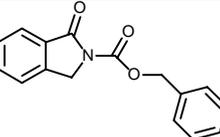
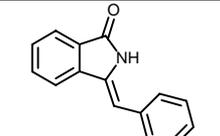
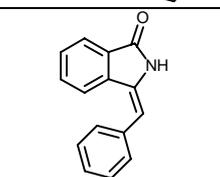
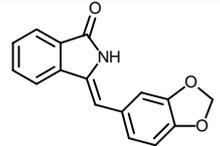
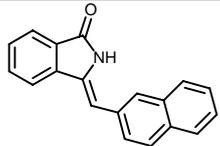
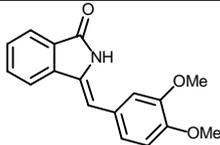
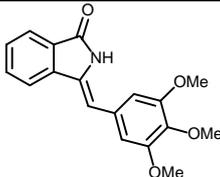
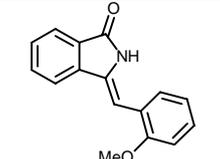
INDEX DES PRODUITS SYNTHETISES

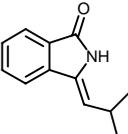
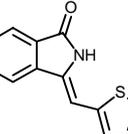
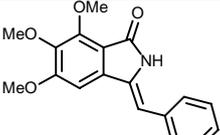
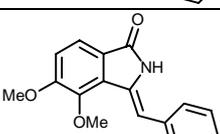
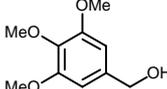
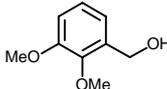
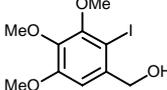
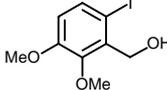
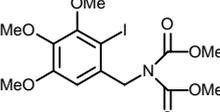
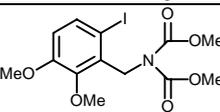
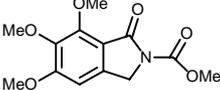
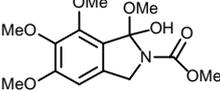
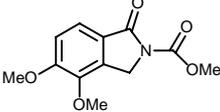
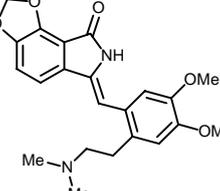
n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
1	phtalimidine		214-235
2	iminodicarboxylate de diméthyle		199
3	2-bromo- <i>N,N</i> -diméthyloxycarbonylbenzylamine		208
4	2-bromo- <i>N,N</i> -di- <i>tert</i> -butyloxycarbonylbenzylamine		208
5	<i>N</i> -(2-bromobenzyl)- <i>N,N'</i> -diéthylxycarbonylhydrazine		208
6	2-méthyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		235
7	2- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		237
8	6,7-dihydro-1,3-8 <i>H</i> -dioxolo[4,5- <i>e</i>]isoindol-8-one		214
9	2,3-dihydro-7-benzyloxy-6-méthoxy-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		214
10	[1-1,3-benzodioxol-5-ylméthylidène]cyclohexylamine		199
11	2-bromopipéronal		200
12	alcool 2-bromo-3,4-méthylènedioxybenzylrique		201
13	2-bromo-3,4-méthylènedioxy- <i>N,N</i> -diméthyloxycarbonylbenzylamine		208
14	2-bromoisovaniline		201
15	3-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde		202

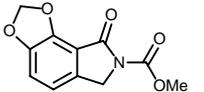
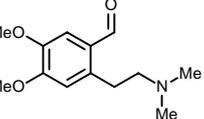
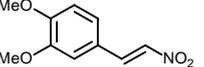
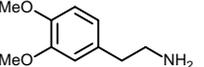
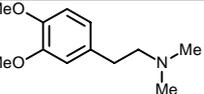
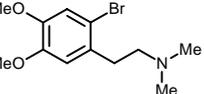
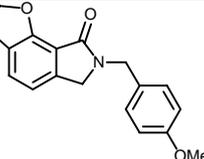
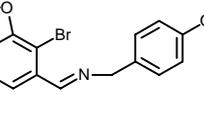
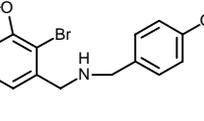
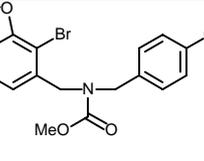
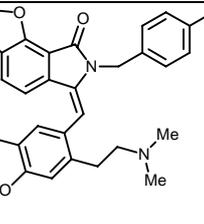
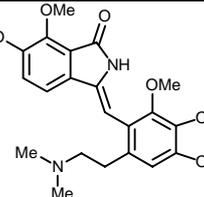
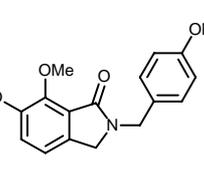
n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
16	alcool 3-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzylique		203
17	3-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxy- <i>N,N</i> -diméthoxyloxycarbonylbenzylamine		208
18	2-bromo- <i>N,N</i> -diméthoxyloxycarbonylbenzylamine		208
19	alcool 3-méthoxybenzylique		203
20	alcool 2-iodo-3-méthoxybenzylique		204
21	alcool 2-iodo-5-méthoxybenzylique		205
22	alcool 3,4-méthylènedioxybenzylique		204
23	alcool 2-iodo-3,4-méthylènedioxybenzylique		204
24	3-hydroxy-2-iodo-4-méthoxybenzaldehyde		206
25	3-benzyloxy-2-iodo-4-méthoxybenzaldehyde		206
26	alcool 3-benzyloxy-2-iodo-4-méthoxybenzylique		207
27	1-iodo-2-naphtylméthanol		207
28	2-iodo-3-méthoxy- <i>N,N</i> -diméthoxyloxycarbonylbenzylamine		208
29	2-iodo-5-méthoxy- <i>N,N</i> -diméthoxyloxycarbonylbenzylamine		208
30	2-iodo-3,4-méthylènedioxy- <i>N,N</i> -diméthoxyloxycarbonylbenzylamine		208
31	3-benzyloxy-2-iodo-4-méthoxy- <i>N,N</i> -diméthoxyloxycarbonylbenzylamine		208

n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
32	2-iodo- <i>N,N</i> -diméthoxyoxycarbonyl-1-naphthylamine		208
33	2,3-dihydro-7-méthoxy-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		214
34	2,3-dihydro-5-méthoxy-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		214
35	2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]isoindol-1-one		214
36	2,3-dihydro-7-hydroxy-6-méthoxy-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		217
37	1-bromo-2-(bromométhyl)naphthalène		218
38	1-bromo-2-naphthalèneméthanol		218
39	1-phényl-2-naphthalèneméthanol		219
40	3-iodo-1-phényl-2-naphthalèneméthanol		220
41	<i>N,N</i> -diméthoxyoxycarbonyl-(3-iodo-1-phényl)-2-naphthylamine		220
42	4-phényl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]isoindol-1-one		221
43	acide 4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-4-oxobutyrique		221
44	acide 4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)butyrique		222
45	7-hydroxy-6-méthoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalèn-1-one		223
46	7-isopropoxy-6-méthoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalèn-1-one		223

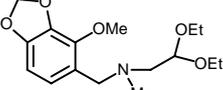
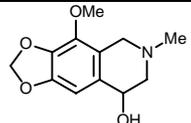
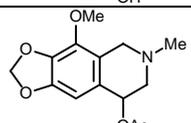
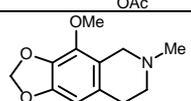
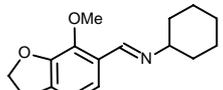
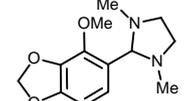
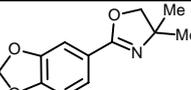
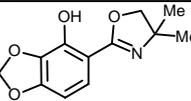
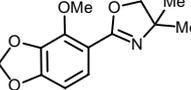
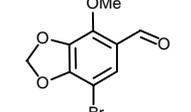
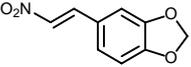
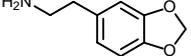
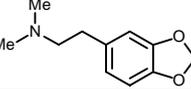
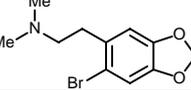
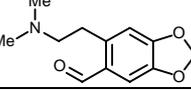
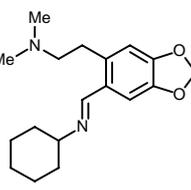
n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
47	1-bromo-7-isopropoxy-6-méthoxy-3,4-dihydronaphthalène-2-carbaldéhyde		224
48	1-bromo-7-isopropoxy-6-méthoxynaphthalène-2-carbaldéhyde		225
49	4-bromo-2-méthoxyphénol		226
50	4-bromo-2-isopropoxyanisole		226
51	acide 4-isopropoxy-3-méthoxyphényl boronique		227
52	7-isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-6-méthoxynaphthalène-2-carbaldéhyde		227
53	[7-isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-6-méthoxynaphthalène-2-yl]méthanol		228
54	2-[7-isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-6-méthoxynaphthalène-2-yl]-1,3-diméthylimidazolidine		229
55	5-bromo-7-isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-6-méthoxynaphthalène-2-carbaldéhyde		230
56	1-(3-bromo-4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-7-isopropoxy-6-méthoxynaphthalène-2-carbaldéhyde		230

n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
57	5-bromo-7-isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-6-méthoxynaphthalène-2-carbaldéhyde		230
58	5-bromo-7-isopropoxy-1-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-6-méthoxynaphthalène-2-yl]méthanol		232
59	2-benzyloxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		235
60	(Z)-3-phénylméthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
61	(E)-3-phénylméthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
62	(Z)-3-benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
63	(Z)-3-(2-naphtyl)méthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
64	(Z)-3-(3,4-diméthoxy)phénylméthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
65	(Z)-3-(3,4,5-triméthoxy)phénylméthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
66	(Z)-3-(2-méthoxy)phénylméthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243

n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
67	(Z)-3-isopropylméthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
68	(Z)-3-(2-thiényl)méthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
69	(Z)-3-phénylméthylène-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
70	(Z)-4,5-diméthoxy-3-phénylméthylène-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		243
71	alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique		237
72	alcool 2,3-diméthoxybenzylique		237
73	alcool 2-iodo-3,4,5-triméthoxybenzylique		238
74	alcool 6-iodo-2,3-diméthoxybenzylique		238
75	2-iodo-3,4,5-triméthoxy- <i>N,N</i> -diméthoxyoxycarbonyl-benzylamine		239
76	2,3-diméthoxy-6-iodo- <i>N,N</i> -diméthoxyoxycarbonyl-benzylamine		239
77	2-méthoxyoxycarbonyl-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		241
78	1-hydroxy-2-méthoxyoxycarbonyl-1,5,6,7-tétraméthoxy-1,3-dihydroisoindole		241
79	2-méthoxyoxycarbonyl-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		241
80	fumaramidine		259

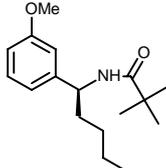
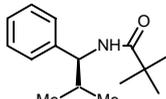
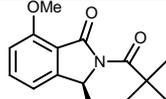
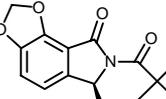
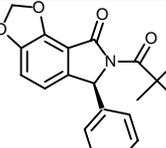
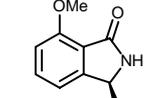
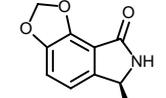
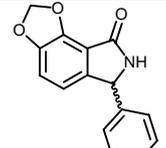
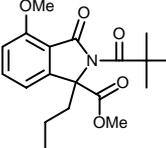
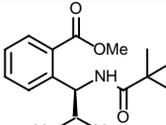
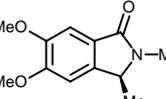
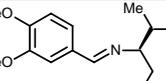
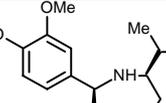
n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
81	Ester méthylique de l'acide 7-méthoxy-carbonyl-1,3-dihydro-8 <i>H</i> -dioxolo[4,5- <i>e</i>]isoindol-8-one		251
82	2-(2-diméthylaminoéthyl)-4,5-diméthoxybenzaldéhyde		254
83	3,4-diméthoxy-β-nitrostyrène		251
84	3,4-diméthoxy-β-phénéthylamine		252
85	<i>N,N</i> -diméthyl-3,4-diméthoxy-β-phénéthylamine		253
86	<i>N,N</i> -diméthyl-3,4-diméthoxy-5-bromo-β-phénéthylamine		253
87	7-(4-méthoxybenzyl)-6,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5- <i>e</i>]isoindol-8-one		257
88	[1-(4-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)méthylidène]-(4-méthoxybenzyl)amine		255
89	<i>N</i> -(4-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)- <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)amine		255
90	<i>N</i> -(4-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)- <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)carbamate de méthyle		256
91	6-{1-[2-(2-diméthylaminoéthyl)-4,5-diméthoxyphényl]méth-(<i>E</i>)-ylidène}-7-(4-méthoxybenzyl)-6,7-dihydro[1,3]dioxolo[4,5- <i>e</i>]isoindo-8-one		258
92	narceine imide		271
93	6,7-diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		262

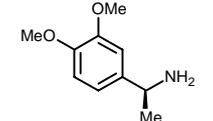
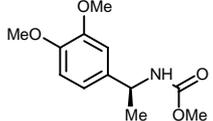
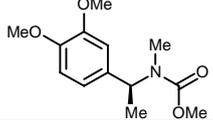
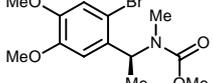
n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
95	iodure de 4-méthoxy-6-méthyl-7,8-dihydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-ium		267
96a	(l)-6,7-diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-3-(4-méthoxy-6-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one		268
96b	(u)-6,7-diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-3-(4-méthoxy-6-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one		268
97a	(E)-3-[1-[6-(2-diméthylaminoéthyl)-4-méthoxybenzo[1,3]dioxol-5-yl]méthylidène]-6,7-diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one		270
97b	(Z)-3-[1-[6-(2-diméthylaminoéthyl)-4-méthoxybenzo[1,3]dioxol-5-yl]méthylidène]-6,7-diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one		270
98	2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldehyde		260
99	N-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzyl)-N-(4-méthoxybenzyl)amine		260
100	N-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzyl)-N-(4-méthoxybenzyl)méthyl carbamate		290
101	2-hydroxypipéronal		262
102	2-méthoxy-3,4-méthylènedioxybenzaldehyde		263
103	[N-[2-méthoxy-3,4-(méthylènedioxy)benzyl]-N-méthylamino]acétaldéhyde diméthyl acétal		264

n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
104	(2,2-diéthoxyéthyl)-(4-méthoxy-1,3-benzodioxol-5-ylméthyl)méthylamine		264
105	5,6,7,8-tétrahydro-4-méthoxy-6-méthyl-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-8-ol		265
106	5,6,7,8-tétrahydro-8-acétoxy-4-méthoxy-6-méthyl-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinoline		266
107	5,6,7,8-tétrahydro-4-méthoxy-6-méthyl-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinoline		266
108	cyclohexyl-[-1-[4-méthoxy-1,3-benzodioxol-5-yl]méthylidène]amine		284
109	2-(4-méthoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-diméthylimidazoline		285
110	3-1,3-benzodioxol-5-yl-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole		285
111	5-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-1,3-benzodioxol-4-ol		286
112	2-(4-méthoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole		287
113	7-bromo-4-méthoxy-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde		288
114	5-(2-nitroéthényl)-1,3-benzodioxole		288
115	2-benzo[1,3]dioxol-5-yléthylamine		289
116	(2-benzo[1,3]dioxol-5-yléthyl)-N,N-diméthylamine		289
117	[2-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]-N,N-diméthylamine		290
118	6-[(2-diméthylamino)éthyl]-benzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde		290
119	cyclohexyl-[1-[6-(2-diméthylaminoéthyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]méthylidène]		291

n°	produit	représentation	page décrivant la synthèse
120	{2-[6-(1,3-diméthylimidazol-2-yl)-1,3-benzodioxol-5-yl]éthyl} diméthylamine		291
121	(S)-3-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoinol-1-one		311
122	(S)-2-{[1-(2-bromophényl)méthylidène]amino}-3-méthylbutan-1-ol		295
124	N,N-diméthyloxycarbonylbenzylamine		318
125	N-méthyloxycarbonylbenzylamine		320
126	3,4-méthylènedioxy-N,N-diméthyloxycarbonylbenzylamine		318
127	3,4-méthylènedioxy-N-méthyloxycarbonylbenzylamine		320
128	2,2-diméthyl-N-((S)-1-phényléthyl)propionamide		304
129	(S)-2-(2,2-diméthylpropionyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoinol-1-one		308
130	(S)-3-méthyl{[1-phénylméthylidène]amino}butan-1-ol		295
131	(S)-2-{[1-(3-méthoxyphényl)méthylidène]amino}-3-méthylbutan-1-ol		295
132	(S)-2-{[1-1,3-benzodioxol-5-ylméthylidène]amino}-3-méthylbutan-1-ol		295
133	(S)-3-méthyl-2-((S)-1-phényléthylamino)butan-1-ol		297
134	(S)-2-[(S)-1-(3-méthoxyphényl)éthylamino]-3-méthylbutan-1-ol		297
135	(S)-2-((S)-1-1,3-benzodioxol-5-yléthylamino)-3-méthylbutan-1-ol		297

n°	Produit	représentation	page décrivant la synthèse
136	<i>(S)</i> -2-[[<i>(S)</i> -1,3-benzodioxol-5-ylphénylméthyl]amino]-3-méthylbutan-1-ol		297
137	<i>(S)</i> -2-[[<i>(S)</i> -1-(3-méthoxyphényl)pentylamino]-3-méthylbutan-1-ol		297
138	<i>(S)</i> -3-méthyl-2-[[<i>(S)</i> -2-méthyl-1-phénylpropylamino]butan-1-ol		300
139	<i>(S)</i> -1-phényléthylamine		301
140	<i>(S)</i> -1-(3-méthoxyphényl)éthylamine		301
141	<i>(S)</i> -1-1,3-benzodioxol-5-yléthylamine		301
142	[[<i>(S)</i> -1,3-benzodioxol-5-ylphényl]méthylamine		301
143	<i>(S)</i> -1-(3-méthoxyphényl)pentylamine		301
144	<i>(S)</i> -2-méthyl-1-phénylpropylamine		301
145	<i>N</i> -[[<i>(S)</i> -1-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2,2-diméthylpropionamide		304
146	<i>N</i> -[[<i>(S)</i> -1-1,3-benzodioxol-5-yléthyl]-2,2-diméthylpropionamide		304
147	<i>N</i> -[[<i>(S)</i> -1,3-benzodioxol-5-ylphénylméthyl]-2,2-diméthylpropionamide		304

n°	Produit	représentation	page décrivant la synthèse
148	<i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-(3-méthoxyphényl)pentyl]-2,2-diméthylpropionamide		304
149	2,2-diméthyl- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-méthyl-1-phénylpropyl)propionamide		304
150	<i>(S)</i> -2-(2,2-diméthylpropionyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		308
151	<i>(S)</i> -7-(2,2-diméthylpropionyl)-6-méthyl-6,7-dihydro-8 <i>H</i> -1,3-dioxolo[4,5- <i>e</i>]isoindol-8-one		308
152	<i>(S)</i> -7-(2,2-diméthylpropionyl)-6-phényl-6,7-dihydro-8 <i>H</i> -1,3-dioxolo[4,5- <i>e</i>]isoindol-8-one		308
153	<i>(S)</i> -7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		311
154	<i>(S)</i> -6-méthyl-6,7-dihydro-8 <i>H</i> -1,3-dioxolo[4,5- <i>e</i>]isoindol-8-one		311
155	6-phényl-6,7-dihydro-8 <i>H</i> -1,3-dioxolo[4,5- <i>e</i>]isoindol-8-one		311
156	3-butyl-2-(2,2-diméthylpropionyl)-7-méthoxy-3-méthoxycarbonyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		308
157	ester méthylique de l'acide 2-[(<i>S</i>)-1-(2,2-diméthylpropionylamino)-2-méthylpropyl]benzoïque		308
158	<i>(S)</i> -6,7-diméthoxy-2,3-diméthyl-2,3-dihydroisoindol-1-one		318
159	<i>(S)</i> -2-{[1-(3,4-diméthoxyphénylméthylidène)amino]-3-méthylbutan-1-ol}		314
160	<i>(S)</i> -2-[(<i>S</i>)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthylamino]-3-méthylbutan-1-ol		314

n°	Produit	représentation	page décrivant la synthèse
161	(S)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthylamine		315
162	ester méthylique de l'acide [(S)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]carbamique		316
163	ester méthylique de l'acide [(S)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylcarbamique		316
164	ester méthylique de l'acide [(S)-1-(2-bromo-3,4-diméthoxyphényl)éthyl]carbamique		317

Le travail qui est rapporté dans ce mémoire a porté dans un premier temps sur l'élaboration d'une voie d'accès vers le noyau phtalimidine *via* une nouvelle application de protocole de cyclisation de Parham. Cette nouvelle approche conceptuelle a permis l'élaboration d'un éventail d'isoindolinones libres de tout substituant sur l'azote lactamique.

Nous avons ensuite utilisé des phtalimidines équipées d'un groupement carbamate, obtenues suivant la méthode exposée dans le premier chapitre, pour développer une méthode d'accès à haut degré de stéréospécificité vers une gamme diversifiée d'énamides de configuration (*Z*). Cette méthode repose sur une participation active du groupement carbamate dans le processus de création de la double liaison énamidique et fournit en *one-pot* une enelactame libre de tout substituant sur l'azote lactamique.

Une approche conceptuelle alternative utilisant des isoindolinones porteuses d'un groupement protecteur de la fonction lactamique de type *para*-méthoxybenzyle a permis de développer les premières synthèses totales de deux alcaloïdes, la fumaramidine et le narceïne imide.

Enfin, nous nous sommes engagés dans une étude prospective portant sur la synthèse stéréosélective de 3-alkyl et 3-arylisindolinones. Malgré une certaine réussite dans l'assemblage de plusieurs modèles, la voie de synthèse que nous avons développée souffre de son manque de généralité, notamment pour les modèles arylés en position 3. Cependant nous avons testé, avec réussite, une nouvelle voie de synthèse basée sur le protocole de Parham qui permet d'envisager son développement ultérieur vers des isoindolinones chirales 2,3-substituées.

Phtalimidine, Parham, arylméthylène isoindolinone, fumaramidine, narceïne imide, 3-alkylisoindolinone

SYNTHETIC VARIATIONS AROUND THE CORE PHTHALIMIDINE. APPLICATIONS, LIMITS AND DEVELOPMENTS

The work reported in this manuscript was initially concerned with a conceptually new approach to a variety of *N*-unsubstituted isoindolinones through the Parham cyclisation process.

The preliminary formed annelated compounds further equipped with a carbamate function were subsequently involved in an efficient and flexible synthetic route to an array of *Z*-configured arylmethylene isoindolinones (enelactams). This new methodology which hinged upon an active participation of the carbamate moiety proceeded with a high degree of stereospecificity and gave a ready and straightforward access to the hardly accessible enelactams free of any substituent on the lactam nitrogen.

Alternatively a new synthetic approach involving the condensation of metalated protected isoindolinones with appropriate aldehyde or iminium salts was also developed and the efficiency of these synthetic routes was emphasized by the total synthesis of fumaramidine and narceïne imide respectively.

We also embarked in an exploratory study devoted to the stereoselective synthesis of 3-alkyl and 3-arylisindolinones. The lack of universality of our method, namely for the assembly of the 3-aryl derivatives prompted us to develop an alternative synthetic approach to these models based on the Parham process and we believe that this approach should be extended to the elaboration of the corresponding chiral 2,3 disubstituted analogs.

Phtalimidine, Parham, arylmethylene isoindolinone, fumaramidine, narceïne imide, 3-alkylisoindolinone
