

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

THÈSE

Pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE 1
Discipline : Chimie Organique et Macromoléculaire
Présentée et soutenue publiquement



Par

Magali Lorion

le 09 novembre 2007

**NOUVELLE TECHNIQUE D'ASSEMBLAGE DE
BENZOLACTAMES POLY ET DIVERSEMENT
FONCTIONNALISÉS.
APPLICATIONS ET DÉVELOPPEMENTS.**

Directeur de thèse : Dr. Axel COUTURE

Jury :

Président : Amélie LANSIAUX, Praticien hospitalier, INSERM, Lille
Rapporteurs : Gérard COUDERT, Professeur, ICOA, Orléans
Sylvain RAULT, Professeur, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Caen
Examineurs : Axel COUTURE, Directeur de recherche CNRS, Lille
Pierre GRANDCLAUDON, Professeur, ENSCL, Lille

L'inspiration ne vient normalement qu'après un travail acharné

Max WEBER

En essayant continuellement on finit par réussir.

Donc : plus ça rate, plus on a de chance que ça marche

Jacques ROUXEL

*Si chaque découverte entraîne plus de questions qu'elle n'en résout,
la part d'inconnu s'accroît à mesure que nos connaissances augmentent.*

Pierre VATHOMME

A mes parents, à mon frère Cédric

A ma famille

REMERCIEMENTS

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

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à monsieur Axel COUTURE, directeur de recherche au CNRS, de m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche. Je le remercie de la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de ses années ainsi que son aide et ses conseils dans la réalisation de ce travail.

J'exprime également ma reconnaissance à

Madame Amélie LANSIAUX, Praticien hospitalier à l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) à Lille, directeur du Laboratoire de Pharmacologie Antitumorale (Centre Oscar Lambret) qui m'a fait l'honneur de juger ce travail et de présider cette thèse.

Monsieur le Professeur Gérard COUDERT de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), UMR-CNRS 6005, de la Faculté des Sciences de l'Université d'Orléans, ainsi qu'à Monsieur le Professeur Sylvain RAULT directeur de l'EA 3915, Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN) de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Caen Basse-Normandie qui ont accepté de juger ce travail.

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

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

J'aimerais aussi exprimer ma reconnaissance envers Eric Deniau, Maître de conférence à l'université de Lille 1, pour son soutien, pour son aide très précieuse ainsi que pour le temps qu'il a bien voulu m'accorder et sans lesquels ce travail n'aurait pas pu être ce qu'il est.

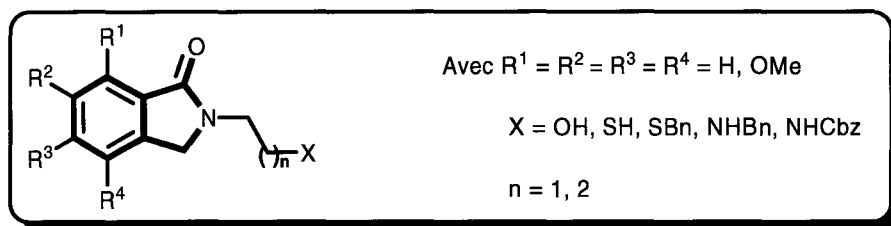
Ma gratitude va également à Stéphane Lebrun, Maître de conférence à l'université de Lille 1, pour son aide et sa disponibilité.

Je ne saurais oublier dans mes remerciements tous mes camarades de laboratoire, en particulier Johan B., David D., Gang H., Gwenaëlle L., Marc L., Anne M., Dominik M., Adina R., Véronique R., Helene U. mais aussi toute l'équipe du Professeur Philippe Cotelle, à savoir Fabrice B., Muriel B., Mélanie D. et Clémence Q. pour leur sympathie à mon égard et leur soutien.

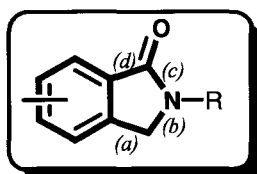
SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
SOMMAIRE	3
PRINCIPALES ABRÉVIATIONS	23
INTRODUCTION	25
<u>I. Isoindolinone, unité structurale principale de produits à activité biologique démontrée. Quelques illustrations</u>	28
<u>1. Traitement de la démence sénile du type Alzheimer</u>	30
<u>2. Traitement des maladies du système cardiovasculaire</u>	31
<u>3. Développement d’agents anti-psychotiques</u>	31
<u>4. Développement d’agents antiviraux</u>	33
<u>5. Développement d’agents anti-cancéreux</u>	34
<u>II. Isoindolinone, unité structurale principale de quelques espèces présentant une activité phytotoxique</u>	38
<u>III. Conclusion</u>	38
<u>Références bibliographiques relatives au chapitre I</u>	41

CHAPITRE I : MISE AU POINT D'UNE NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE PERMETTANT L'ACCÈS AUX ISOINDOLINONES N-ALKYL FONCTIONNALISÉES..... 43

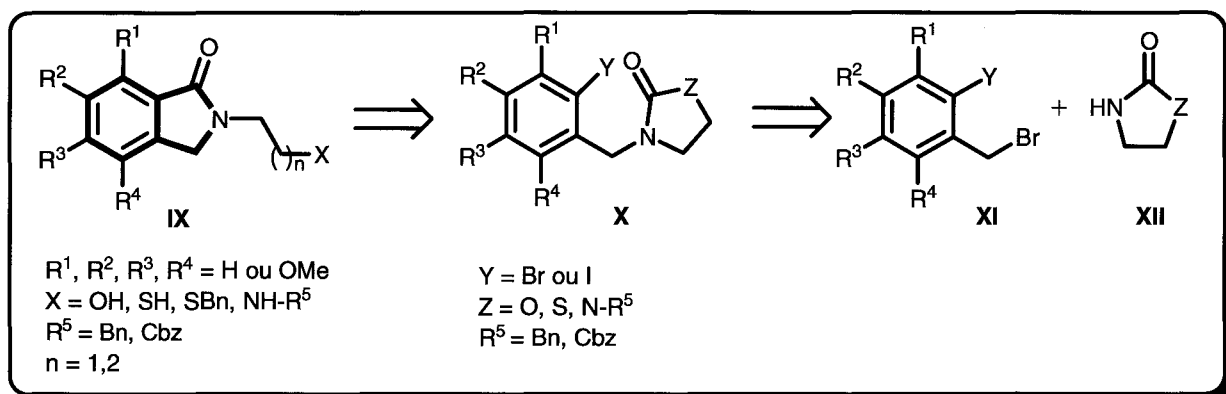


I. Rappels bibliographiques sur les principales méthodes de synthèse des isoindolinones..... 44

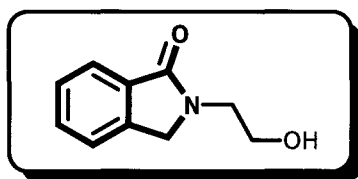


<u>1. Création de la liaison a</u>	45
<u>2. Création de la liaison b</u>	47
<u>3. Création de la liaison c</u>	49
<u>4. Création des liaisons b et c</u>	50
<u>5. Création des liaisons c et d</u>	52
<u>6. Création des liaisons a et c et insertion de la liaison b</u>	54
<u>7. Création des liaisons b, c et d</u>	55
<u>8. Création de la liaison d</u>	55
<u>9. Récapitulatif</u>	57

II. Notre stratégie pour accéder aux isoindolinones N-fonctionnalisées 59



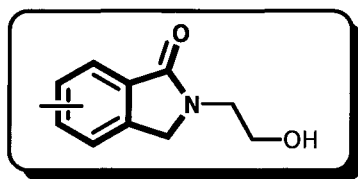
1. Essai sur un modèle « dépourillé » en série oxo 60



a) Synthèse du modèle parent : la 3-(2-bromobenzyle)oxazolidin-2-one (1) 61

b) La réaction de Parham. Essais et optimisation 61

2. Application à la synthèse de modèles polysubstitués 67

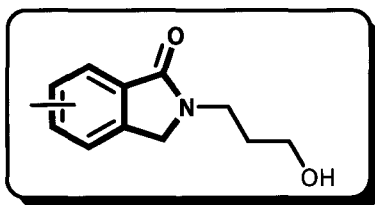
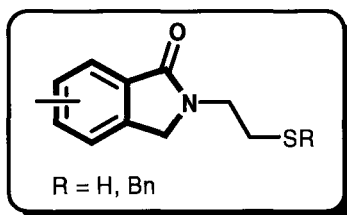
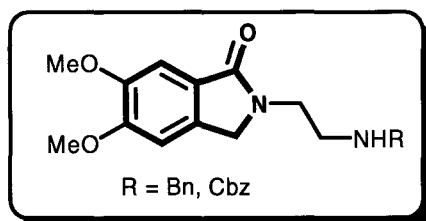


a) Synthèse des ortho-bromobenzaldéhydes de départ 8, 9, 10 67

b) Synthèse des bromures d'ortho-bromobenzyle 15, 16, 17 68

c) Couplage de l'oxazolidin-2-one avec les bromures d'ortho-bromobenzyle 15, 16, 17 69

d) Cyclisation en isoindolinone 5, 6, 7 70

III. Extension et développements 71**1. Extension à la synthèse de modèles comportant un segment hydrocarboné à trois chaînons**..... 71**2. Synthèse d'isoindolinones comportant un atome d'azote lactamique fonctionnalisé par une chaîne thialkyle**..... 74**3. Synthèse d'isoindolinones à atome d'azote lactamique substitué par une chaîne aminoalkyle secondaire**..... 78

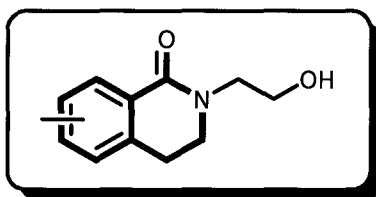
a) Notre stratégie 78

b) Utilisation de dérivés iodés 82

IV. Conclusion 86**Références bibliographiques - chapitre I** 87

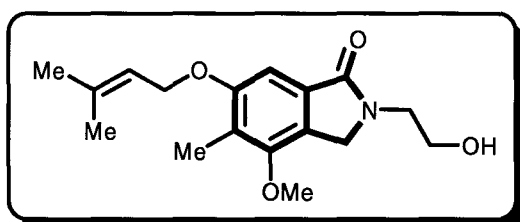
CHAPITRE II : APPLICATIONS. VALORISATION DU CONCEPT..... 89

I. Synthèse de 3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-ones..... 91



1. Généralités	91
2. Méthodes de synthèse des 3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-ones. Bilan bibliographique	95
<i>a) Création de la liaison a</i>	96
<i>b) Création de la liaison c</i>	96
<i>c) Création de la liaison d</i>	97
<i>d) Création de la liaison e</i>	97
<i>e) Création des liaisons d et e</i>	99
3. Notre stratégie	100
<i>a) Synthèse de l'unité hétérocyclique phosphorylée à cinq chaînons 59 et d'un carboxaldéhyde polyméthoxylé 60</i>	101
<i>b) Assemblage d'un modèle précurseur</i>	104
<i>c) L'étape d'annélation</i>	105
<i>d) Utilisation d'un précurseur ortho-iodé dans le processus d'annélation</i>	107
<i>e) Extension à d'autres modèles diversement substitués sur la partie benzénique</i>	108

II. Synthèse d'un produit naturel : la porritoxine (74)..... 109

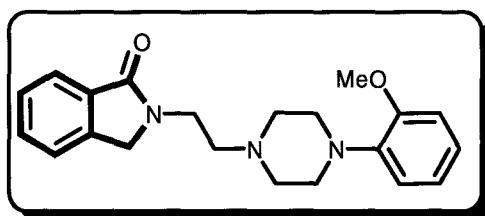


1. Généralités sur les espèces phytotoxiques extraites de fungi du genre <i>Alternaria</i>	109
2. Synthèse de la porritoxine	114

a) Synthèse de l'ortho-bromobenzaldéhyde 77	114
b) Assemblage et annélation du modèle parent 76.....	117
c) Synthèse totale de la porritoxine (74).....	118

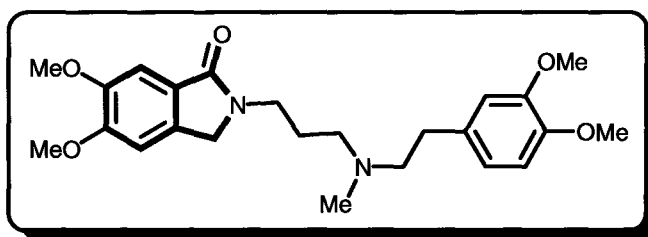
III. Autre développement. Synthèse d'isoindolinones biologiquement actives..... 119

1. Application à la synthèse de la 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (89)..... 119



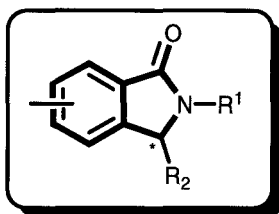
a) Généralités	119
b) Problèmes liés à la synthèse de l'aldéhyde 90.....	121
c) Modification de la stratégie de synthèse. Accès au produit cible 89	122
d) Extension à quelques analogues	123
e) Tests sur les récepteurs sérotoninergiques	126
i) Généralités	126
ii) Résultats et commentaires	128

2. Application à la synthèse du falipamil (97) ou 2-(3-{[1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]éthyl}méthylamino)propyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one..... 129



a) Généralités	129
b) Nouvelles approches synthétiques vers le falipamil (97)	132
i) Couplage par amination réductrice	132
ii) Couplage par amination N-alkylation	134
c) Synthèse du composé 101, analogue ramifié du falipamil	135

IV. Autre type de développement. Application en synthèse énantiosélective..... 137



A. Rappel bibliographique sur la synthèse des 3-alkyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones chirales 137

B. Implication de notre stratégie dans la construction d'isoindolinones chirales 138

1. Synthèse de la 4-phényloxazolidin-2-one chirale (104) 139

2. Application du protocole de Parham à la synthèse d'isoindolinones chirales 140

a) Couplage des auxiliaires chiraux 104a et 104b sur les bromures d'ortho-bromobenzyle 1, 15, 16, 17 140

b) Cyclisation en isoindolinone et tentatives d'alkylation 141

V. Conclusion..... 143

ANNEXE – CHAPITRE II 145

Références bibliographiques - chapitre II 147

CHAPITRE III : APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE PRODUITS ISSUS DE LA PHARMACOMODULATION 151

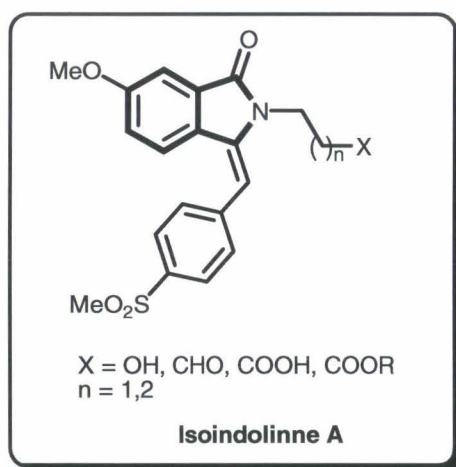
I. Quelques brèves données sur le cancer..... 153

II. Quelques généralités sur les deux voies majeures de métabolisation de l'acide arachidonique et leur implication dans le cancer..... 156

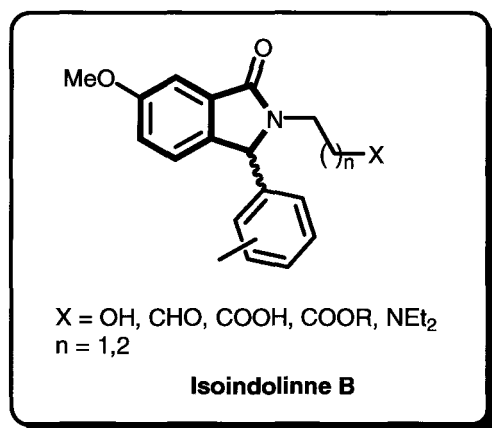
1. Biosynthèse des eicosanoïdes	156
2. Voie des cyclooxygénases (COXs)	157
a) La cyclooxygénase : deux isoformes	157
i) Distribution et rôles physio(patho)logiques	158
ii) Le site actif COX.....	159
b) Les inhibiteurs de COX : les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	159
i) Les AINS classiques	159
ii) Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2	160
3. Voie des lipooxygénases (LOXs)	162
a) Voie de la 5-LOX	162
b) Différentes approches thérapeutiques pour inhiber la biosynthèse des LTs	163
i) Inhibition directe.....	164
ii) Inhibition directe : les inhibiteurs de la FLAP	165
4. Inhibiteurs mixtes COX-2/5-LOX	166
a) Intérêts pharmacologiques et thérapeutiques	167
b) Familles d'inhibiteurs développées	167
i) Les di-tert-butylphénols	167
ii) Les dérivés thiophéniques.....	168
iii) Les dérivés pyrazoliniques.....	168
iv) Les AINS modifiés	168
v) Les dérivés dihydropyrroliziniques	169

III. Notre stratégie : synthèse de molécules potentiellement inhibitrices COX-2 et/ou 5-LOX..... 170

1. Conception	170
2. Mise au point de nos cibles	173
3. Synthèse des 3-arylméthylèneisoindolinones (type A)	175



<i>a) Essais pour la mise au point de la cascade synthétique projetée</i>	176
<i>b) Modifications de la stratégie. Essais d'élimination en conditions basiques</i>	181
4. Développements liés à la pharmacomodulation du système fusionné isoindolinone/morpholine	186
<i>a) Etude de la réaction de cyclisation</i>	188
<i>b) Synthèse du composé 122</i>	190
<i>c) Synthèse de l'analogue de la combrestatine 124</i>	190
5. Synthèse des 3-arylisoinolinones (type B)	192



<i>a) Synthèse du modèle dépouillé et applications</i>	194
<i>b) Essai d'application aux produits ciblés 143 et 144. Synthèse du benzhydrol</i> 151	
<i>intermédiaire commun aux deux cibles</i>	196
<i>c) Redéfinition de la stratégie de synthèse</i>	197
<i>d) Application à la synthèse du produit cible</i>	200
IV. Conclusion	203
Références bibliographiques - chapitre III	205
CONCLUSION GÉNÉRALE	209

<u>PARTIE EXPÉRIMENTALE</u>	217
GÉNÉRALITÉS	218
PARTIE EXPÉRIMENTALE - CHAPITRE I	219
<u>1^{ère} partie :. Synthèse des <i>N</i>-hydroxy/thioalkyl isoindolinones</u>	219
<u>I. Synthèse des <i>ortho</i>-bromobenzaldéhydes</u>	219
1. Synthèse et caractérisations physiques du 2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (8)	219
2. Synthèse du 2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde.....	220
3. Synthèse du 6-bromo-2,3-diméthoxybenzaldéhyde (10)	221
4. Synthèse et caractérisations physiques du 2-bromo-5-méthoxybenzaldéhyde (26) ..	224
<u>II. Synthèse des alcools d'<i>ortho</i>-bromobenzyles</u>	225
1. Synthèse et caractérisations physiques de l'alcool 2-bromobenzyle (2)	225
2. Synthèse et caractérisations physiques de l'alcool 2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzyle (18).....	226
3. Synthèse et caractérisations physiques de l'alcool 2-bromo-3,4-diméthoxybenzyle (19)	226
4. Synthèse et caractérisations physiques de l'alcool 6-bromo-2,3-diméthoxybenzyle (20)	227
5. Synthèse et caractérisations physiques de l'alcool 2-bromo-5-méthoxybenzyle (27)	227
<u>III. Synthèse des bromures d'<i>ortho</i>-bromobenzyle</u>	228
1. Synthèse et caractérisations physiques du bromure de 2-bromobenzyle (3)	228
2. Synthèse et caractérisations physiques du bromure de 2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzyle (15)	229
3. Synthèse et caractérisations physiques du bromure de 2-bromo-3,4-diméthoxybenzyle (16)	230
4. Synthèse et caractérisations physiques du bromure de 6-bromo-2,3-diméthoxybenzyle (17)	230
5. Synthèse du bromure de 6-bromo-3,4-diméthoxybenzyle (28)	231

6. Synthèse et caractérisations physiques du bromure de 2-bromo-5-méthoxybenzyle (25)	232
<u>IV. Synthèse de la [1,3]-oxazinan-2-one (24)</u>	233
<u>V. Synthèse de la thiazolidin-2-one (38)</u>	234
<u>VI. N-alkylation des unités hétérocycliques</u>	234
<u>A. Les (ortho-bromobenzyl)oxazolidin-2-ones</u>	234
1. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromobenzyl)oxazolidin-2-one (1)	235
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzyl)oxazolidin-2-one (21)	236
3. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzyl)oxazolidin-2-one (22)	236
4. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(6-bromo-2,3-diméthoxybenzyl)oxazolidin-2-one (23)	237
<u>B. Les (ortho-bromobenzyl)oxazinan-2-ones</u>	238
1. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-4,5-diméthoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one (30)	238
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(6-bromo-2,3-diméthoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one (31)	239
3. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one (32)	240
4. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-5-méthoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one (33)	240
<u>C. Les (ortho-bromobenzyl)thiazolidin-2-ones</u>	241
1. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-4,5-diméthoxybenzyl)thiazolidin-2-one (39)	241
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(6-bromo-2,3-diméthoxybenzyl)thiazolidin-2-one (40)	242
<u>VII. Cyclisation en isoindolinone</u>	243
<u>A. Les 2-hydroxyéthylisoindolinones</u>	243

1. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (4)	243
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (5)	245
3. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-6,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (6)	246
4. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (7)	246
<u>B. Les 2-hydroxypropylisoindolinones</u>	247
1. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(3-hydroxypropyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (34)	247
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(3-hydroxypropyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (35)	248
3. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(3-hydroxypropyl)-6,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (36)	249
4. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(3-hydroxypropyl)-5-méthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (37)	250
<u>C. Les 2-(mercaptoéthyl)isoindolinones</u>	251
1. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-mercaptoéthyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (41)	251
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-mercaptoéthyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (42)	252
<u>D. Fonctionnalisation de la chaîne latérale</u>	253
1. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-benzylsulfanyléthyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (43)	253
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-sulfoéthyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (44)	254
<u>2^{ème} partie :. Synthèse des <i>N</i>-aminoalkyl isoindolinones</u>	255
<u>I. Synthèse du bromure de 2-iodo-4,5-diméthoxybenzyle (53)</u>	255
<u>II. Synthèse des unités hétérocycliques</u>	256
1. Synthèse et caractérisations physiques de l'imidazolidin-2-one (46)	256
2. Synthèse et caractérisations physiques du <i>N</i> -benzylimidazolidin-2-one (45)	257
3. Synthèse et caractérisations physiques du <i>N</i> -méthoxycarbonylimidazolidin-2-one (49)	258

III. N-alkylation des unités hétérocycliques	258
1. Avec la N-benzylimidazolidin-2-one (45)	258
a) Synthèse et caractérisations physiques de la 1-benzyl-3-(2-bromo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (47)	258
b) Synthèse et caractérisations physiques de la 1-benzyl-3-(2-iodo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (55)	259
2. Avec l'imidazolidin-2-one (46)	260
a) Synthèse et caractérisations physiques de la 1-(2-iodo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (56)	260
b) Synthèse et caractérisations physiques de la 1-(2-bromo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (50)	261
3. N-alkylation de la 1-(2-halogeno-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one	262
a) Synthèse et caractérisations physiques de la 1-benzyloxycarbonyl-3-(2-iodo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (57)	262
b) Synthèse et caractérisations physiques de la 1-benzoyl-3-(2-iodo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (51)	263
IV. Cyclisation en isoindolinone	264
1. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-benzylaminoéthyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (48)	264
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-benzyloxycarbonylaminoéthyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (58)	266
Références bibliographiques - partie expérimentale chapitre I	267
PARTIE EXPÉRIMENTALE - CHAPITRE II	269
1^{ère} partie :. Synthèse des 3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-ones	269
I. Synthèse des 2-halogénobenzaldéhydes	269
1. Synthèse et caractérisations physiques du 2-bromo-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (60)	269
2. Synthèse et caractérisations physiques du 2-iodo-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (65)	270
II. Synthèse de la 3-((diphénylphosphino)méthyl)oxazolidin-2-one (59)	270

1. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(chlorométhyl)oxazolidin-2-one (61)	270
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-((diphénylphosphino)méthyl)oxazolidin-2-one (59)	271

III. Synthèse des 3-(styryl)oxazolidin-2-ones 272

1. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-4,5-diméthoxystyryl)oxazolidin-2-one (62)	272
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-iodo-4,5-diméthoxystyryl)oxazolidin-2-one (66)	274
3. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromostyryl)oxazolidin-2-one (70)	275
4. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-5-méthoxystyryl)oxazolidin-2-one (71)	276

IV. Synthèse des 3-(2-halogénophénéthyl)oxazolidin-2-ones 277

1. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-4,5-diméthoxyphénéthyl)oxazolidin-2-one (63)	278
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-iodo-4,5-diméthoxyphénéthyl)oxazolidin-2-one (67)	278
3. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromophénéthyl)oxazolidin-2-one (72)	279
4. Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(2-bromo-5-méthoxyphénéthyl)oxazolidin-2-one (73)	280

V. Cyclisation en isoindolinones 281

1. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-one (64)	281
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-one (68)	282
3. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-6-méthoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-one (69)	283

2^{ème} partie :: Synthèse de produits naturels et à activité biologiques 284

I. Synthèse de la porritoxine (74) 284

1. Synthèse du 6-bromo-4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzaldéhyde (77)	284
a) Synthèse et caractérisations physiques de la 2,4-dihydro-3-méthylbenzaldéhyde (80)	284
b) Synthèse et caractérisations physiques de la 2-dihydroxy-4-isopropoxy-3-méthylbenzaldéhyde (81)	285
c) Synthèse et caractérisations physiques de la 4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzaldéhyde (79)	286
d) Synthèse et caractérisations physiques du 2-hydroxy-3-méthyl-4-(3-méthylbut-2-ényloxy)benzaldéhyde (84) et du 4-hydroxy-3-méthyl-2-(3-méthylbut-2-ényloxy)benzaldéhyde (85)	287
e) Synthèse et caractérisations physiques du 2-méthoxy-3-méthyl-4-(3-méthylbut-2-ényloxy)benzaldéhyde (83)	288
f) Synthèse et caractérisations physiques du 2-(4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylphényl)-1,3-diméthylimidazolidine (82)	289
g) Synthèse et caractérisations physiques du 6-bromo-4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzaldéhyde (77)	290
2. Synthèse totale de la porritoxine (74)	291
a) Synthèse et caractérisations physiques de l'alcool 6-bromo-4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzyle (87)	291
b) Synthèse et caractérisations physiques du chlorure de 6-bromo-4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzyle (78)	292
c) Synthèse et caractérisations physiques de la 3-(6-bromo-4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzyl)oxazolidin-2-one (76)	293
d) Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-6--isopropoxy-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (88)	293
e) Synthèse et caractérisations physiques de la 6-hydroxy-2-(2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (75)	294
f) Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-5-méthyl-6-(3-méthylbut-2-ényloxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (74) ou porritoxine ...	295

II. Synthèse de la 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)piperazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (89)

1. Synthèse et caractérisations physiques du (1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)acétaldéhyde (90)	296
2. Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-chloroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (91)	297
3. Synthèse et caractérisations physiques de la 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)piperazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (89)	298

<u>III. Synthèse de la 5,6,7-triméthoxy-2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)-piperazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (92)</u>	299
1. Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-chloroéthyl)-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (95).....	299
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 5,6,7-triméthoxy-2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (92)	300
<u>IV. Synthèse de la 5,6-diméthoxy-2-{3-[4-méthylpiperazin-1-yl]propyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (93)</u>	301
1. Synthèse et caractérisations physiques du 3-(5,6-diméthoxy-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)propioaldéhyde (96).....	301
2. Synthèse et caractérisations physiques de la 5,6-diméthoxy-2-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (93)	302
<u>V. Synthèse du 5,6-diméthoxy-2-{3-[4-(2-méthoxyphényl)piperazin-1-yl]propyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (94)</u>	303
<u>VI. Synthèse de la 2-(3-{[1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamino}-propyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one ou falipamil (97)</u>	304
1. Synthèse du méthylhomovératrylamine (98)	304
<i>a) Synthèse et caractérisations physiques de la méthyl-3,4-diméthoxyphénéthylcarbamate (99)</i>	304
<i>b) Synthèse et caractérisations physiques de la méthylhomovératrylamine (98)</i> ..	305
2. Synthèse et caractérisations physiques du 2-(3-chloropropyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (100).....	305
3. Synthèse et caractérisations physiques du 2-(3-{[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamino}propyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one ou falipamil (97).....	306
<u>VII. Synthèse du 2-(3-{[1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamino}-propyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one ou falipamil (101)</u>	307

1. Synthèse du [1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamine (102)	307
a) Synthèse et caractérisations physiques de la N-méthyl-3,4-diméthoxybenzaldimine (103)	307
b) Synthèse et caractérisations physiques de la [1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamine (102)	308
2. Synthèse du 2-(3-{[1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamino}propyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (101)	309

3^{ème} partie : Application en synthèse énantiosélective

I. Synthèse des unités hétérocycliques chirales.....

1. Synthèse et caractérisations physiques du (<i>R</i>)-phénylglycinol et du (<i>S</i>)-phénylglycinol (105)	310
2. Synthèse et caractérisations physiques de la (<i>4R</i>)-4-phényloxazolidin-2-one et de la (<i>4S</i>)-phényloxazolidin-2-one (104)	311

II. Synthèse des 3-(2-bromobenzyl)-4-phényloxazolidin-2-ones ..

1. Synthèse et caractérisations physiques du 3-(2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzyl)-(<i>4R</i>)-4-phényloxazolidin-2-one (106)	311
2. Synthèse et caractérisations physiques du 3-(2-bromobenzyl)-(<i>4S</i>)-4-phényloxazolidin-2-one (107)	312
3. Synthèse et caractérisations physiques du 3-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzyl)-(<i>4S</i>)-4-phényloxazolidin-2-one (108)	313
4. Synthèse et caractérisations physiques du 3-(2-bromo-5,6-diméthoxybenzyl)-(<i>4S</i>)-4-phényloxazolidin-2-one (109)	314

III. Cyclisation en isoindolinone

1. Synthèse et caractérisations physiques du 2-[(<i>1R</i>)-2-hydroxy-1-phénéthyl]-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (110)	315
2. Synthèse et caractérisations physiques du 2-[(<i>1S</i>)-2-hydroxy-1-phénéthyl]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (111)	316
3. Synthèse et caractérisations physiques du 2-[(<i>1S</i>)-2-hydroxy-1-phénéthyl]-6,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (112)	316
4. Synthèse et caractérisations physiques du 2-[(<i>1S</i>)-2-hydroxy-1-phénéthyl]-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (113)	317

Références bibliographiques - partie expérimentale chapitre II 319

PARTIE EXPÉRIMENTALE - CHAPITRE III 321

1^{ère} partie : Synthèse des 3-arylméthylèneisoindolinones (type A)

.....	321
<u>I. Première stratégie</u>	321
1. Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-bromoéthyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-ones (114)	321
2. Synthèse des 2-(2-chloroéthyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-ones	322
<i>a) Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-chloroéthyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindolin-1-one (117)</i>	<i>322</i>
<i>b) Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-chloroéthyl)-6,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindolin-1-one (126)</i>	<i>323</i>
<i>c) Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-chloroéthyl)-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindolin-1-one (127)</i>	<i>324</i>
3. Synthèse et caractérisations physiques de la phényl- <i>N</i> -tosylméthanamine (131)	325
4. Synthèse des composés tricycliques arylés	325
<i>a) Synthèse et caractérisations physiques de la 4,5-diméthoxy-2-vinyl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindolin-1-one (116)</i>	<i>328</i>
<i>b) Synthèse et caractérisations physiques de la 6,7-diméthoxy-2-vinyl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindolin-1-one (130)</i>	<i>328</i>
<i>c) Synthèse et caractérisations physiques de la 9,10-diméthoxy-1-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (115)</i>	<i>329</i>
<i>d) Synthèse et caractérisations physiques de la 7,8-diméthoxy-1-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (128)</i>	<i>330</i>
<i>e) Synthèse et caractérisations physiques de la 7,8,9-triméthoxy-1-phényl-1,3,4,10b-tétrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (129)</i>	<i>331</i>
<i>f) Synthèse et caractérisations physiques de la 7,8,9-triméthoxy-1-phényl-2-toluène-4-sulfonyl-1,3,4,10b-tétrahydro-2<i>H</i>-]pyrazino-[2,1a]-isoindol-6-one (132)</i>	<i>332</i>
<i>g) Synthèse et caractérisations physiques de la 1-(4-méthanesulfonylphényl)-7,8,9-triméthoxy-1,3,4,10b-tétrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (122)</i>	<i>333</i>
<i>h) Synthèse et caractérisations physiques de la 9-hydroxy-8-méthoxy-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3,4,10b-tétrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (124)</i>	<i>334</i>
<i>i) Synthèse et caractérisations physiques de la 9-hydroxy-1-(4-méthane-sulfonylphényl)-8-méthoxy-1,3,4,10b-tétrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (142)</i>	<i>342</i>
.....	342
<u>II. Seconde stratégie</u>	344

1. Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-benzyloxyéthyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (118).....	344
2. Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-benzyloxyéthyl)-3-[hydroxy-4-méthanesulfonylphényl)méthyl]-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (121)	345
3. Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-benzyloxyéthyl)-3-[(4-méthanesulfonylphényl)triméthylsilanyloxy-méthyl]-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one (119).....	346

2^{ème} partie :: Synthèse des 3-arylisoinolinones (type B)..... 348

I. Première stratégie 348

1. Synthèse de la 2-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one (148)	348
<i>a) Synthèse et caractérisations physiques du 2-bromobenzhydrol (145)</i>	348
<i>b) Synthèse et caractérisations physiques de la 1-bromo-2-(bromophénylméthyl)-benzène (146)</i>	349
<i>c) Synthèse et caractérisations physiques de la 3-[(2-bromophényl)phénylméthyl]oxazolidin-2-one (147)</i>	350
<i>d) Synthèse et caractérisations physiques de la 2-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindol-1-one (148)</i>	351
2. Synthèse de la 2-(2-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)éthyl)-3-phényl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one (149)	352
<i>a) Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-chloroéthyl)-3-phényl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindol-1-one (150)</i>	352
<i>b) Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)éthyl)-3-phényl-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindolin-1-one (149)</i>	353
3. Synthèse du (2-bromo-4-méthoxyphényl)phénylméthanol (150).....	354
<i>a) Synthèse et caractérisations physiques du 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde (152)</i>	354
<i>b) Synthèse et caractérisations physiques du (4-bromophényl)(méthyl)sulfane (153)</i>	354
<i>c) Synthèse et caractérisations physiques du 1-bromo-4-(méthylsulfonyl)benzène (154)</i>	355

II. Seconde stratégie..... 356

1. Essai avec une unité aromatique non substituée	356
<i>a) Synthèse et caractérisations physiques de la 2-benzyloxyéthylamine (157)</i>	356

<i>b) Synthèse et caractérisations physiques du N-(2-benzyloxyéthyl)-2-iodobenzamide (156)</i>	357
<i>c) Synthèse et caractérisations physiques du N-(2-benzyloxyéthyl)-N-(2-iodobenzoyl)benzamide (155)</i>	358
<i>d) Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-benzyloxyéthyl)-3-hydroxy-3-phényl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (158)</i>	359
<i>e) Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (148)</i>	360
<i>f) Synthèse et caractérisations physiques du 3-benzyloxy-2-(2-benzyloxyéthyl)-3-phényl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (159)</i>	361
2. Application à la synthèse des produits cibles	362
<i>a) Synthèse et caractérisations physiques de l'acide 2-bromo-4-méthoxybenzoïque (161)</i>	362
<i>b) Synthèse et caractérisations physiques du chlorure de 2-bromo-4-méthoxybenzoyle (160)</i>	363
<i>c) Synthèse et caractérisations physiques de l'acide 4-méthanesulfonylbenzoïque (163)</i>	363
<i>d) Synthèse et caractérisations physiques du chlorure de 4-méthanesulfonylbenzoyle (162)</i>	364
<i>e) Synthèse et caractérisations physiques du 2-bromo-N-(2-(diéthylamino)éthyl)-5-méthoxybenzamide (164)</i>	365
<i>f) Synthèse et caractérisations physiques du N-(2-bromo-5-méthoxybenzoyl)-N-(2-diéthylaminoéthyl)-4-méthanesulfonylbenzamide (165)</i>	366
<i>g) Synthèse et caractérisations physiques du 2-(2-(diéthylamino)éthyl)-3-hydroxy-(4-méthanesulfonylphényl)-6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (166)</i>	367

Références bibliographiques - partie expérimentale chapitre III

..... 369

Index des produits synthétisés..... 371

PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

AA	acide arachidonique
Ac	acétyle
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcOEt	acétate d'éthyle
AcOH	acide acétique
AcONa	acétate de sodium
AINS	anti inflammatoire non stéroïdien
Ar	aryle
Bn	benzyle
BnBr	bromure de benzyle
BnCl	chlorure de benzyle
br. s	singulet élargi (RMN)
cbz	benzyloxycarbonyle
COX(-2)	cyclooxygénase (-2)
Δ	reflux
δ	déplacement chimique (RMN)
d	doublet (RMN)
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet (RMN)
DMAP	(diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N'</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dr	rapport diastéréoisomériqu
<i>E</i>	entgegen (configuration <i>trans</i>)
E ₁ cb	élimination de type 1 (carbanion-base)
ED _{20%}	dose effective à 20%
éq.	équivalent
Et ₂ O	diéthyl éther
Et ₂ O.BF ₃	éthérate de trifluorure de bore
EtOH	éthanol
Et ₃ N	triéthylamine
Et ₃ SiH	triéthylsilane
FLAP	five lipooxygénase activating protein
GP	groupement protecteur
H _{ar}	proton aromatique (RMN)
Hg(OAc) ₂	acétate de mercure
IC ₅₀	concentration inhibitrice à 50%
<i>i</i> -Pr	isopropyle

<i>i. v.</i>	intraveineuse
K_d	constante de dissociation
K_i	constante d'inhibition
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
(5-)LOX	(5-)lipooxygénase
LTs	leucotriènes
m	multiplet (RMN)
MeCO ₂ Cl	chloroformiate de méthyle
min.	minute
MsCl	chlorure de mésyle
NaBH(OAc) ₃	triacétoxyborohydrure de sodium
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
nM	nanomolaire
Pd/C	palladium activé sur carbone
PDC	pyridinium dichromate
pent.	pentuplet (RMN)
PGs	prostaglandines
Ph	phényle
PhCOCl	chlorure de benzoyle
PhMgBr	bromure de phénylmagnésium
ppm	partie par million
q	quadruplet (RMN)
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet (RMN)
S _E Ar	substitution électrophile aromatique
S _N Ar	substitution nucléophile aromatique
t	triplet (RMN)
t.a.	température ambiante
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -butyllithium
td	triplet de doublets (RMN)
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine

INTRODUCTION

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

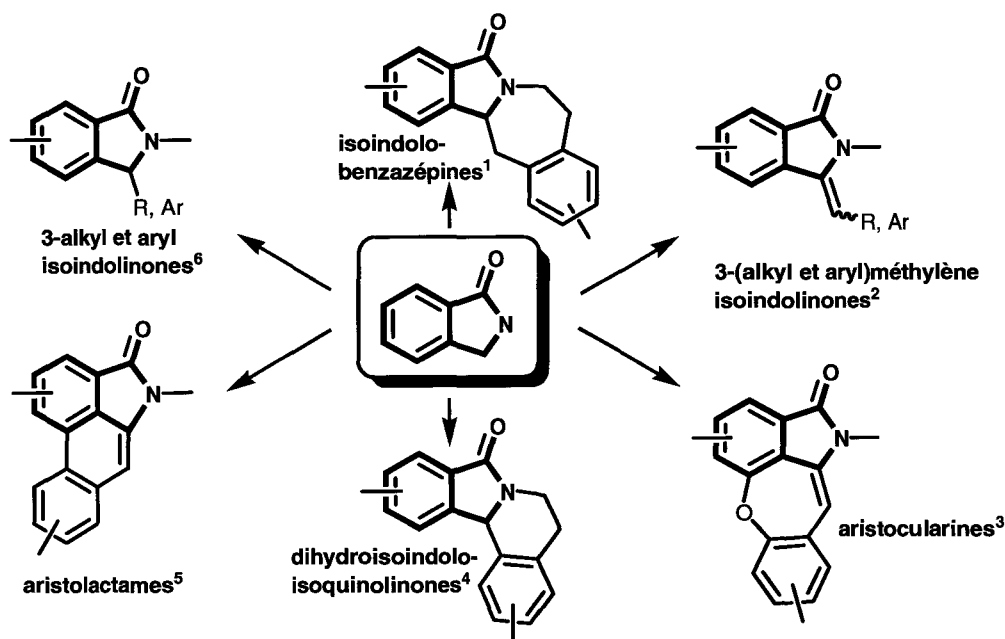


Figure I-1

La connaissance et la maîtrise d'une panoplie de réactions ainsi que les progrès croissants des techniques analytiques structurales permettent actuellement au chimiste organicien de concevoir des plans de synthèse de plus en plus efficaces pour échafauder ces molécules relativement élaborées. Ce type de défi a d'ailleurs été relevé dans notre laboratoire et diverses stratégies de synthèse pour construire ces divers alcaloïdes y ont été élaborées, passées au crible de l'expérience et développées au cours de ces dix dernières années.^{1,2,3,4,5,6}

¹ A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1491.

² (a) A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10313 ; (b) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, C. Hoarau et V. Rys, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2207 ; (c) V. Rys, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6615 ; (d) M. Lamblin, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2917 ; (e) M. Lamblin, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1466.

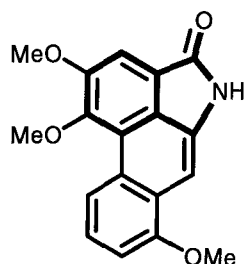
³ A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4527 et références citées.

⁴ (a) A. Moreau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et S. Lebrun, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6169 ; (b) A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *16*, 3437.

⁵ (a) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et S. Lebrun, *Synlett* **1997**, 1475 ; (b) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3128 ; (c) A. Couture, E. Deniau, S. Lebrun, C. Hoarau et P. Grandclaudon, *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *13*, 33 ; (d) V. Rys, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1231 ; (e) V. Rys, A. Couture, E. Deniau, S. Lebrun et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 665.

⁶ (a) C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Synthesis* **2000**, 655 ; (b) E. Deniau, D. Enders, A. Couture et P. Grandclaudon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 875 et références citées.

Une autre raison de l'intérêt pour ces composés réside dans l'évaluation de leurs propriétés biologiques potentielles. A titre d'exemple, parmi les aristolactames qui ont suscité un certain nombre d'études concernant leurs activités pharmacologiques,⁷ on peut citer la taliscanine (figure I-2), extraite des plantes de la famille des *Aristolochiaceae*,⁸ qui a fait l'objet de demandes de brevets⁹ 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-2

Parallèlement à l'intérêt suscité par le motif isoindolinone en tant que sous-structure de produits naturels polycycliques, on a vu plus récemment apparaître un nouvel intérêt lié à cette unité comme structure de base d'un certain nombre de produits synthétiques cette fois et dotés d'activités pharmaceutiques et biologiques extrêmement diverses. La construction de ces dérivés, dont l'architecture apparaît de prime abord beaucoup moins complexe et contraignante que celle des alcaloïdes polycycliques précités, relève néanmoins d'un défi synthétique de niveau largement aussi élevé, tenant notamment à la polyfonctionnalité des modèles. Et ce défi a particulièrement attiré notre attention en tant que chimistes organiciens de synthèse.

Nous nous proposons donc, dans cette partie introductive, de mettre en évidence le rôle majeur joué par l'unité isoindolinone dans les propriétés d'un large éventail de produits à activité biologique puis, à partir de cet inventaire, de cibler un certain nombre de familles de modèles nécessitant la mise au point de voies d'accès originales, efficaces et d'une portée aussi large que possible.

⁷ A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, H. Rybalko-Rosen, S. Leonce, B. Pfeiffer et P. Renard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3557.

⁸ H. A. Priestap, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 849.

⁹ J. J. de la Parra, U. S. Patent **1988**, 4782077 ; *Chem. Abstr.* **1988**, *111*, 752.

I. Isoindolinone, unité structurale principale de produits à activité biologique démontrée. Quelques illustrations.

Quelques uns des plus beaux fleurons recensés à ce jour dans la littérature et articulés autour de cette sous-unité isoindolinone sont représentés sur la figure I-3. Ils illustrent la grande diversité des propriétés liées aux modèles intégrant cette entité lactamique. C'est ainsi que l'indoprofène¹⁰ **I** est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien, la pazinaclone (DN-2327)¹¹ **II** est un médicament préconisé dans le traitement de l'anxiété, la dihydrothiazoloisoindolone (BM 21.1298)¹² **III** est un inhibiteur de la transcriptase inverse du HIV. Enfin, le composé PD 172938¹³ **IV** présente une forte activité vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques (D_4 $k_i = 7.8$ nM). De nouvelles molécules ont récemment été synthétisées, parmi lesquelles un agent anti-psychotique¹⁴ **V** prometteur dans le traitement de la schizophrénie ainsi que deux inhibiteurs d'agrégation plaquettaire très puissants, le MK-383¹⁵ **VI** ($IC_{50} = 27$ nM) et le L-732821¹⁵ **VII** ($IC_{50} = 9$ nM).

¹⁰ (a) Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc., Japan Kokai Tokyo Koho 1980, 149257 ; *Chem. Abstr.* 1981, 94, 174879 ; (b) G. Nannini, P. N. Griraldi, G. Molgora, G. Biasoli, F. Spinelli, L. Logemann, E. Dradi, G. Zanni, A. Buttinomi et R. Tommasini, *Arzneim. Forsch.* 1973, 23, 1090.

¹¹ G. Goto et N. Fukuda, *Eur. Pat. Appl.* 1994, 602814 ; *Chem. Abstr.* 1994, 121, 134102.

¹² A. Mertens, H. Zilch, B. König, W. Schäfer, T. Poll, W. Kampe, H. Seidel, U. Leser et H. Leinert, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2526.

¹³ T. R. Belliotti, W. A. Brink, S. R. Kesten, J. R. Rubin, D. J. Wustrow, K. T. Zoski, S. Z. Whetzel, A. E. Corbin, T. A. Pugsley, T. G. Heffner et L. D. Wise, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1499.

¹⁴ (a) M. H. Norman, G. C. Rigdon, F. Navas et B. R. Cooper, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2552 ; (b) M. H. Norman, D. J. Minick et G. C. Rigdon, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 149.

¹⁵ (a) M. S. Egbertson, G. D. Hartman, R. J. Gould, B. Bednar, R. A. Bednar, J. J. Cook, S. L. Gaul, M. A. Holahan, L. A. Libby, J. J. Lynch Jr., R. J. Lynch, G. R. Sitko, M. T. Stranieri et L. M. Vassallo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 2519 ; (b) D. L. Boger, J. K. Lee, J. Goldberg et Q. Jin, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1467.

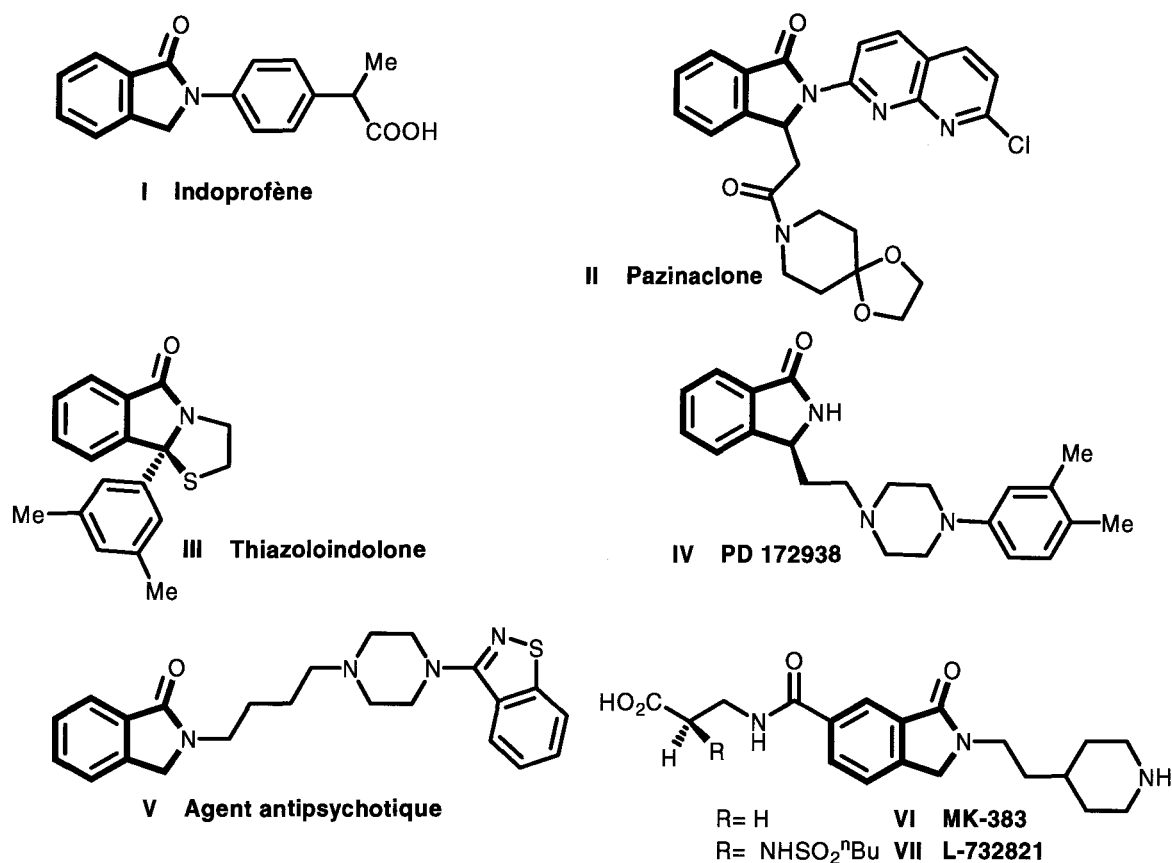


Figure I-3

Une des motivations principales de l'intérêt manifesté par la communauté scientifique pour cette unité lactamique bicyclique tient également au fait que le noyau phthalimidine, de par sa structure, constitue un « mime » d'une fonction benzamide et lui impose une certaine contrainte conformationnelle que l'on appelle communément une rigidification (schéma I-1). Cette propriété rend ces composés particulièrement attractifs pour les pharmacologues et justifie de leur utilisation fréquente en tant que « tenseur » dans l'élaboration de nouveaux médicaments.

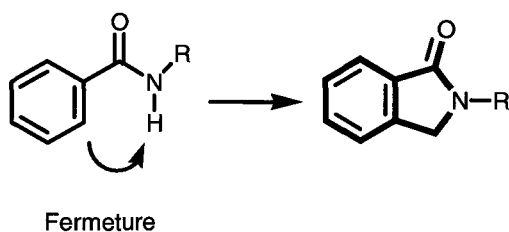


Schéma I-1

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

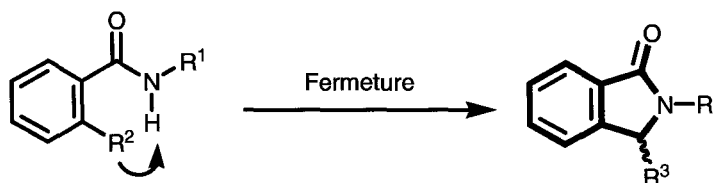


Schéma I-2

Ce concept a été exploité par un certain nombre d'équipes de recherche en pharmacologie et va être illustré par un certain nombre d'exemples que nous estimons assez représentatifs et exemplaires.

1. Traitement de la démence sénile du type Alzheimer

Un des exemples recensés dans la littérature porte sur la synthèse d'un analogue isoindolinonique **VIII** d'un inhibiteur d'acétylcholinestérase puissant, la 1-benzyl-4-[2-(*N*-benzoyl-*N*-méthylamino)éthyl]pipéridine **IX**, dérivé prometteur dans le traitement de la démence sénile du type Alzheimer (schéma I-3).¹⁶ Ce choix s'est révélé particulièrement judicieux puisque malgré l'accroissement des contraintes, géométriques et conformationnelles, l'activité biologique, mesurée par la concentration minimale inhibitrice IC_{50} sur des cellules de cerveaux de rats, s'en est trouvée très sensiblement augmentée.

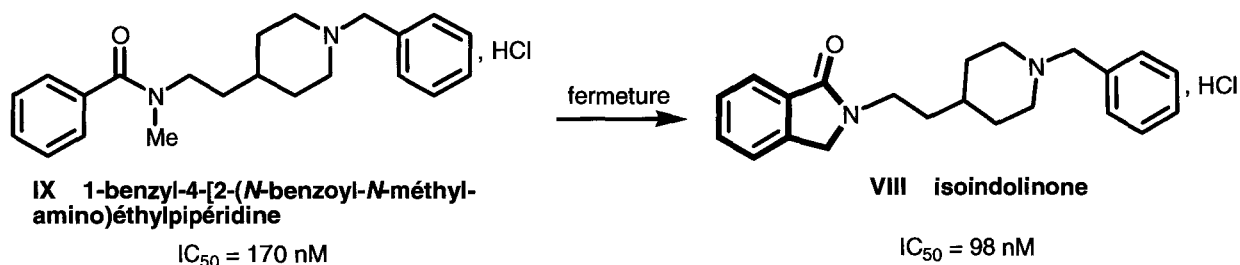


Schéma I-3

¹⁶ H. Sugimoto, Y. Tsuchiya, H. Sugumi, K. Higurashi, N. Karibe, Y. Iimura, A. Sasaki, S. Araki, Y. Yamanishi et K. Yamatsu, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4542.

2. Traitement des maladies du système cardiovasculaire

Un autre exemple fait encore intervenir les isoindolinones (figure I-4) dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire. C'est ainsi que le remplacement de la partie isopropylacétonitrile du vérapamil **X**, inhibiteur des canaux calciques voltage-dépendants lents, par un système lactamique à cinq chaînons, considéré comme bioisostère, a donné naissance à un nouveau composé, le falipamil **XI**, utilisé dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire en raison de son activité bradycardique spécifique.¹⁷

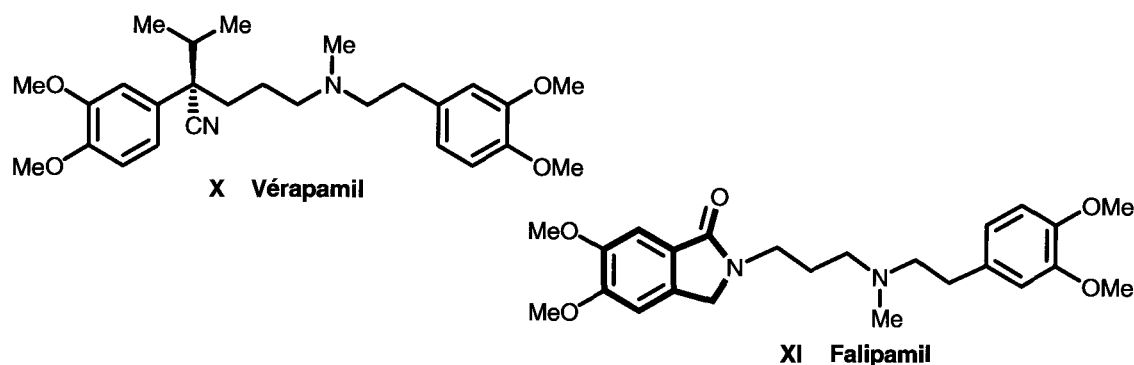


Figure I-4

Le cycle lactamique permet au falipamil **XI** d'offrir un profil biologique unique. C'est ainsi qu'il ne réduit que la fréquence cardiaque et n'interagit pas avec les canaux calciques ou les récepteurs β -adrénergiques contrairement au vérapamil **X**.

3. Développement d'agents anti-psychotiques

Dans le traitement de la schizophrénie, les recherches actuelles se dirigent vers la conception de nouveaux agents « atypiques », c'est-à-dire avec un rapport activité D_2 / activité $5-HT_2 > 1$, actifs à la fois sur les symptômes positifs, délires et hallucinations, mais aussi sur les symptômes négatifs, autisme et repli sur soi-même, de cette psychose chronique tout en ne provoquant que pas ou peu d'effets secondaires extrapyramidaux comme le parkinsonisme, les dyskinésies ou encore les akathisies. C'est ainsi qu'a été développé un composé comme la clozapine (figure I-5) qui présente une activité antipsychotique remarquable mais qui s'accompagne hélas d'un effet secondaire lourd de conséquence, une neutropénie pouvant évoluer vers une agranulocytose mortelle, la fréquence de l'agranulocytose étant estimée à environ 0.46%.

¹⁷ M. Reiffen, W. Eberlein, P. Müller, M. Psiorz, K. Noll, J. Heider, C. Lillie, W. Kobinger et P. Luger, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1496.

Dans le même ordre d'idée, de nouveaux agents anti-psychotiques constitués d'un système isoindolinonique relié par un chaînon de longueur variable à un groupement pipérazine-benzothiazole (pharmacophore sérotoninergique) **XII** ont également fait l'objet d'études (figure I-5).¹⁴ Les relations structure-activité ont démontré une activité optimale pour une longueur de chaîne de quatre carbones. Des études RX, RMN et de modélisations moléculaires n'ont pu encore déterminer avec certitude la conformation bioactive de ce composé bien qu'il semblerait qu'il s'agisse d'une conformation repliée.

Il apparaît que le composé à structure isoindolinonique présente également une bonne absorption orale et montre une excellente sélectivité *in vivo*.

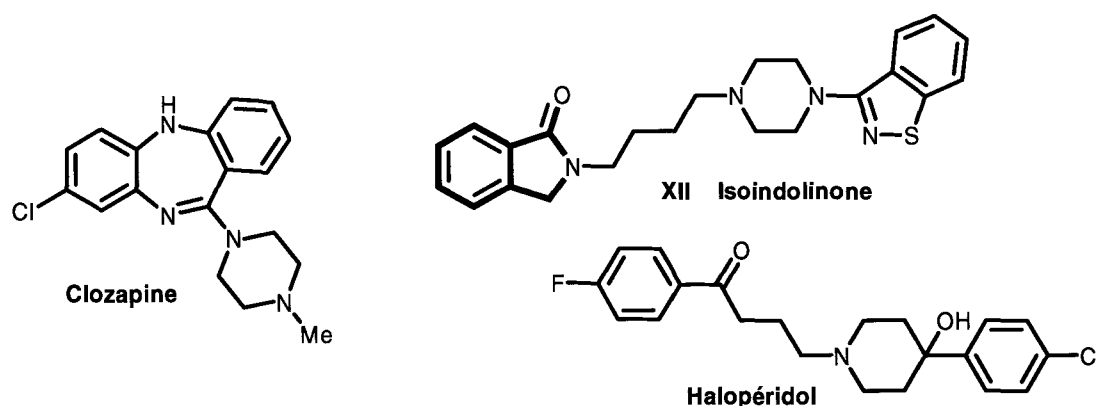


Figure I-5

Les résultats comparatifs de ces deux composés ont été reportés dans le tableau I-1 où figurent également les données biologiques correspondant à un antipsychotique typique, l'halopéridol. De plus, ce dérivé présente l'avantage de ne pas déclencher de catalepsie chez la souris sauf à dose extrêmement élevée, c'est-à-dire supérieure à 360 mg/kg, *per os*.

Composé	Affinité pour le récepteur (IC ₅₀ nM)				Potentialité à s'opposer à l'action de l'apomorphine chez la souris (ED ₅₀ mg/kg, <i>per os</i>)
	D ₂	5-HT _{1a}	5-HT ₂	D ₂ /5-HT _{2a}	
Isoindolinone XII	43	7.0	5.1	8.4	6.3
Halopéridol	40	7000	360	0.01	0.5
Clozapine	290	2000	28	10.4	22.5

Etude *in vitro* : étude du binding sur les récepteurs D₂, 5-HT_{1A} et 5-HT₂ :

- affinité pour les récepteurs D₂ : capacité à déplacer la [³H]raclopride (striatum de rat) ;
- affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} : capacité à déplacer la [³H]-8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tétraline [8-OH-DPAT] (hippocampe de rat) ;
- affinité pour les récepteurs 5-HT₂ : capacité à déplacer la [³H]kétansérine (cortex frontal de rat).

Tableau I-1

4. Développement d'agents antiviraux

Un autre exemple publié très récemment dans la littérature¹⁸ met en évidence les propriétés antivirales des isoindolinones **XIII** et **XIV** (figure I-6). De cet article, il ressort que le système isoindolinonique peut être considéré comme un bioisostère d'un groupement benzolactone.

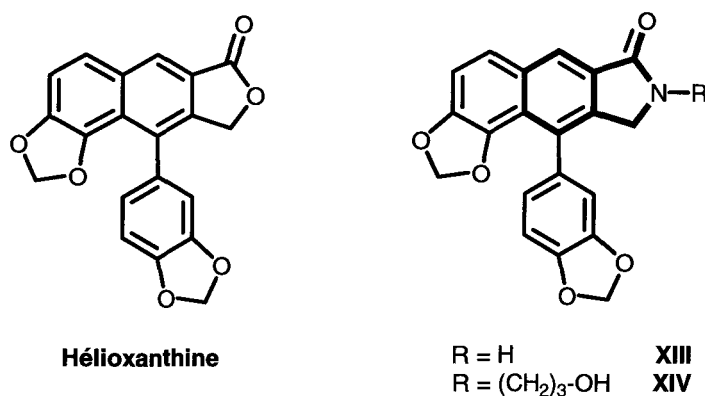


Figure I-6

On sait que l'hélioaxanthine (figure I-6) réduit le degré d'expression de l'ARN cellulaire du virus de l'hépatite B (HBV) et de son antigène tout en inhibant sélectivement la réplication du virus dans un modèle de culture cellulaire.¹⁹ Or, à ce jour, seuls des analogues nucléotidiques de ce modèle lactonique comme la (-)-(2*R*,5*S*)-1-[2-(hydroxyméthyl)oxathiolan-5-yl]cytosine (3TC), la 9-[2-(phosphométhoxy)éthyl]adénine (PMEA) ou la 9-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)but-1-yl]guanine (PVC) se sont révélés efficaces contre le HBV. Cependant, les patients traités avec ces composés rechutent rapidement et ce en raison du développement par le virus d'une résistance à ces analogues nucléotidiques anti-HBV. Cet inconvénient majeur justifie des efforts intenses développés ces dernières années pour mettre au point de nouveaux composés antiviraux efficaces malgré cette résistance développée par le HBV. Et c'est ainsi que les dérivés isoindolinoniques **XIII** et **XIV** mentionnés sur la figure I-6 ont vu le jour en tant qu'agents antiviraux. Les activités antivirales de ces composés sont rassemblées dans le tableau I-2.

¹⁸ H. Yeo, Y. Li, L. Fu, J. L. Zhu, E. A. Gullen, G. E. Dutschman, Y. Lee, R. Chung, E. S. Huang, D. J. Austin et Y. C. Cheng, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 534.

¹⁹ Y. C. Cheng, C. K. Chou, L. Fu, Y. H. Kuo, S. F. Yeh, J. Zhu et Y. Zhu, *PTC Int. Appl. WO* **2000**, 010991 ; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*,180426.

Composé	Activité antivirale							Cytotoxicité	
	EC ₅₀ , µM							ID ₅₀ , µM	
	HBV	HCV ^a	HSV-1	HSV-2	EBV	CMV	HIV ^b	MT-2	CEM
Hélioxanthine	1.0	3(64)	2	35	>20	7.3	>2.5(T)	2.5	31
XIII	1.6	1(55)	0.29	0.16	11	-	>4(T)	4	4.5
XIV	0.9	10(58)	5	7	>20	-	5	22	22

^a les valeurs entre parenthèses sont des inhibitions en pourcentage

^b (T) indique la toxicité du composé

HBV : virus de l'hépatite B

HCV : virus de l'hépatite C

HSV-1 : virus de l'herpès simple de type 1

HSV-2 : virus de l'herpès simple de type 2

EBV : virus d'Epstein-Barr

CMV : cytomégalovirus

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

Tableau I-2

Ces composés isoindolinoniques se révèlent particulièrement prometteurs pour la thérapie antivirale. En effet, ils sont capables non seulement de réduire l'ARN du virus mais ils peuvent également lutter contre plusieurs virus de nature différente. Ceci pourrait trouver son explication dans la reconnaissance, l'interaction et l'interférence du composé antiviral avec la structure secondaire de l'ARN viral mais rien n'est encore sûr, des recherches étant actuellement en cours sur ce sujet.

5. Développement d'agents anti-cancéreux

Le cancer correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. Ces cellules sont ensuite capables d'envahir le tissu normal avoisinant par sa destruction puis de migrer à distance pour former des métastases.

Il existe une très grande variété de tumeurs, se développant à partir de 200 tissus, résultant de la différenciation des 60 000 milliards de cellules.

On peut distinguer, schématiquement, trois étapes dans la genèse d'un cancer, dont les deux premières sont connues par les modèles expérimentaux et l'étude de l'épidémiologie des tumeurs humaines :

- L'*initiation* correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, etc...) ;
- La *promotion* correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée ;
- La *progression* correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique.

L'angiogenèse, ensemble des mécanismes cellulaires et moléculaires qui concourent à la formation de nouveaux capillaires sanguins par bourgeonnement de vaisseaux préexistants en réponse à une stimulation, joue un rôle déterminant dans la croissance tumorale et le développement des métastases.

L'utilisation de molécules angiostatiques pour le traitement du cancer est une voie prometteuse et présente, par rapport aux thérapies conventionnelles (chirurgie, chimiothérapie, thérapie hormonale, traitement par radiations, immunothérapie, ...) certains avantages :

- Elle fait abstraction de la très grande variété phénotypique et génotypique qui caractérise les cellules tumorales : ces molécules ciblent les cellules endothéliales engagées dans la formation des néovaisseaux tumoraux qui favorisent la propagation de la plupart des cancers ;
- Le risque de résistance aux agents angiostatiques semble a priori beaucoup plus faible que celui associé aux agents pharmacologiques (chimiothérapie) mais ceci reste à démontrer ;
- La réduction de la vascularisation tumorale diminue les risques de dissémination métastatique. Une thérapie anti-angiogénique, pour être efficace, nécessite une biodistribution maximale et durable des agents angiostatiques dans les tissus tumoraux. La thérapie génique est une stratégie qui permettrait de satisfaire ces exigences et de pallier les inconvénients d'une thérapie protéique (nécessité d'extraction, difficulté de purification, risques de contamination, ...).

Un brevet récent²⁰ met en évidence les remarquables propriétés de l'isoindolinone **XV** (figure I-7) en tant qu'inhibiteur sélectif de cytokines à propriétés angiogéniques.

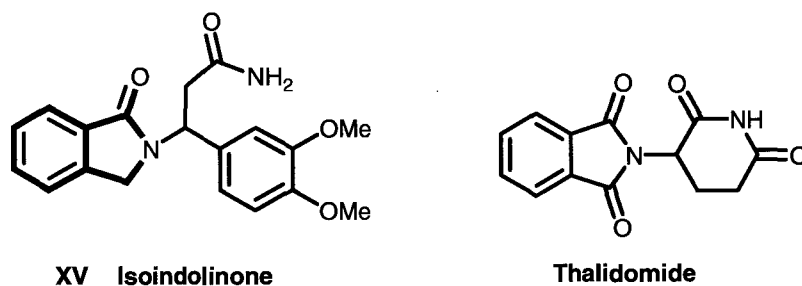


Figure I-7

Les propriétés pharmacologiques du 3-(3,4-diméthoxyphényl)-3-(1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)propionamide **XV** ont été étudiées *in vitro* sur des sujets humains. Les études s'intéressent aux effets du composé sur la production de diverses cytokines : *in vitro*, le composé **XV** se révèle être cinq fois plus puissant que la thalidomide (figure I-7), agent utilisé depuis une dizaine d'années en cancérologie pour le traitement des myélomes multiples résistants à la chimiothérapie. L'effet pharmacologique de cette isoindolinone **XV** est probablement dû à son action en tant qu'agent inhibiteur de cytokines inflammatoires.

D'autres molécules incorporant la sous-unité isoindolinone et apparaissant sur la figure I-8 ont fait également l'objet de brevets pour leurs applications dans le traitement du cancer. C'est le cas de l'isoindolinone **XVI** qui est également un inhibiteur angiogénique,²¹ de la 2-(4-*tert*-butylphényl)-7-[(pyridin-4-ylméthyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one **XVII** utilisée en tant qu'agent modulateur de VEGF (vascular endothelial growth factor)²² ou encore de l'acide (*S*)-2-[5-[(1,2-dihydro-3-méthyl-1-oxobenzo[f]quinazolin-9-yl)méthyl]amino-1-oxo-2-isoindolyl]glutarique **XVIII** employé en tant qu'inhibiteur de l'antifolate thymidylate synthase.²³

²⁰ J. B. Zeldis, PCT Int. Appl. WO 2004, 043378 ; *Chem. Abstr.* 2004, 140, 417925.

²¹ J. J. Letourneau, V. Paradkar, M. H. J. Ohlmeyer, L. W. Dillard, J. J. Baldwin, C. M. Riviello, A. Wong et Y. Rong, U. S. Pat. 2005, 222203 ; *Chem. Abstr.* 2005, 143, 367301.

²² C. Tegley, J. A. Adams, B. C. Askew, Jr, M. Croghan, D. Elbaum, J. Germain, G. J. Habgood, S. Harried, A. Li, N. Nishimura, R. Nomak, A. Tasker, et K. Yang, PCT Int. Appl. WO 2005, 021532 ; *Chem. Abstr.* 2005, 142, 297988.

²³ G. J. Peters, E. Smitskamp-Wilms, K. Smid, H. M. Pinedo et G. Jansen, *Neth. Cancer Research* 1999, 59, 5529.

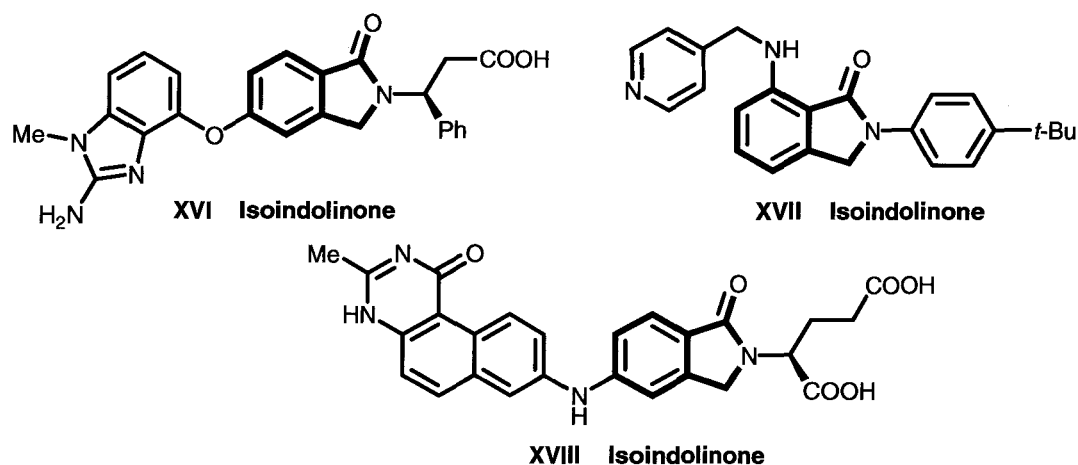


Figure I-8

Ces quelques exemples montrent, à l'évidence, que le squelette 2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one constitue un motif structural d'un intérêt indéniable puisque constituant principal de composés synthétiques dotés de remarquables activités biologiques et ceci dans des domaines extrêmement variés : anti-inflammatoires, anxiolytiques, antiviraux, anti-psychotiques, inhibiteurs d'agrégation plaquettaire, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou des maladies du système cardiovasculaire, et enfin comme anti-cancéreux.

Il faut également ajouter qu'en dehors des alcaloïdes polycycliques cités dans le préambule, d'autres produits naturels, bâtis sur le squelette isoindolinone, présentent également des activités biologiques intéressantes. C'est le cas par exemple de l'héricénone B isolée à partir du champignon *Hericium erinaceum* cultivé au Japon. Ce phénol inhibe la croissance des cellules HeLa, variété de cellules cancéreuses utilisées dans la recherche médicale, pour une concentration minimale de 6.3 $\mu\text{g/mL}$. Sa cytotoxicité semble être due à la présence du cycle lactamique et de la chaîne substituant l'azote lactamique dans la structure du composé (figure I-9).²⁴

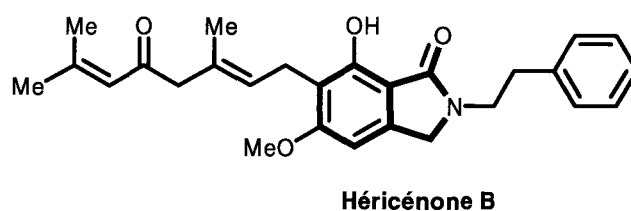


Figure I-9

²⁴ H. Kawagishi, M. Ando et T. Mizuno, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 373.

II. Isoindolinone : unité structurale principale de quelques espèces présentant une activité phytotoxique

Parmi les produits naturels incluant le squelette isoindolinone, plusieurs fungi issus du genre *Alternaria* sont responsables de maladies cryptogamiques dans bon nombre de cultures commerciales, comme les carottes, les tomates, les poires, les pommes, les pommes de terre, les citrons ou encore les mandarines. Ces fungi s'attaquent aussi aux plantes d'ornement et à la « mauvaise herbe » *via* la production de spores et de substances phytotoxiques qui diffusent et envahissent le tissu-hôte. Cette maladie se développe surtout dans le cas de cultures intensives.

A titre d'exemple, la porritoxine, dont la structure a été un sujet de controverse (problème évoqué dans le chapitre II), la zinnimidine et la cichorine (figure I-10) isolées à partir du fungus *Aternaria porri*²⁵ qui est à l'origine de la moucheture noire de la ciboule et de l'oignon *via* la production de diverses phytotoxines constituent les représentants « exemplaires » de ces nombreux alcaloïdes à structure isoindolinonique.²⁶ L'étude de ces espèces phytotoxiques a pour objectif majeur de mettre au point de nouveaux herbicides ou du moins d'identifier des agents capables de contrôler la croissance des végétaux nuisibles.

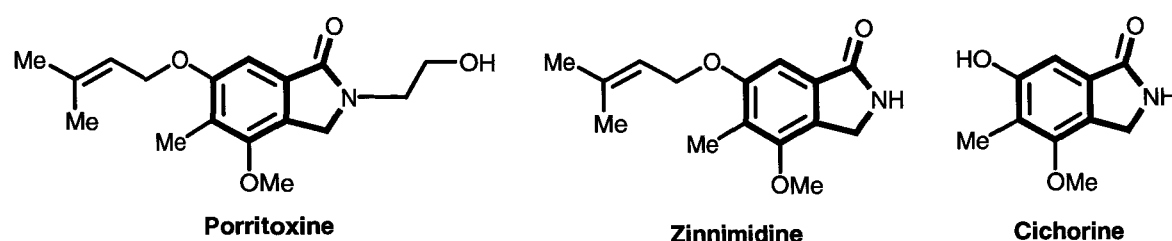


Figure I-10

III. Conclusion

On comprend donc à la lecture de cette partie introductive qui n'avait pas pour objectif d'être parfaitement exhaustive, tout l'intérêt qu'il y aura à disposer de techniques d'assemblage de l'unité isoindolinone et dont les avantages majeurs seront d'offrir notamment une grande souplesse de fonctionnalisation sur tous les sites de la molécule, en particulier sur l'atome d'azote, sur la position benzylique adjacente mais également **sur tous les sites de l'unité aromatique**. Souplesse et également diversification de la nature et de la

²⁵ (a) M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase et K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1204 ; (b) R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa et S. Nagatomo, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 495 ; (c) A. Stierle, J. Hershenhorn et G. Strobel, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1145.

²⁶ P. J. Cotty et I. J. Misaghi, *Phytopathology* **1984**, *74*, 785.

position des sites de substitution qui devraient permettre de « retravailler » les molécules « primaires » afin d'échafauder des modèles à structure plus sophistiquée.

A ce jour, les voies de synthèse permettant l'accès aux isoindolinones sont relativement nombreuses mais on verra qu'elles recèlent toutes des limitations, notamment en ce qui concerne la nature des substituants incorporés sur l'unité benzénique. En effet, les stratégies s'avèrent souvent efficaces dans l'élaboration d'isoindolinones présentant une partie benzénique « dépouillée » ou alors symétrique mais sont inadaptées à la synthèse de modèles dissymétriques, hautement et diversement substitués sur le noyau aromatique.

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 voies d'accès vers des isoindolinones *N*-fonctionnalisées d'une part en vue de synthétiser des produits naturels et/ou à forte activité biologique et incluant d'autre part une unité benzo poly et diversement substituée. Trois familles de modèles ont été particulièrement ciblées et apparaissent sur la figure I-11. Elles se composent :

- ✓ des isoindolinones **XIX**, libres de tout substituant sur la position benzylique ;
- ✓ des isoindolinones **XX**, comportant un appendice de type alkylméthylène en position benzylique ;
- ✓ et des isoindolinones **XXI**, monosubstituées en position benzylique et intégrant de ce fait un centre stéréogénique.

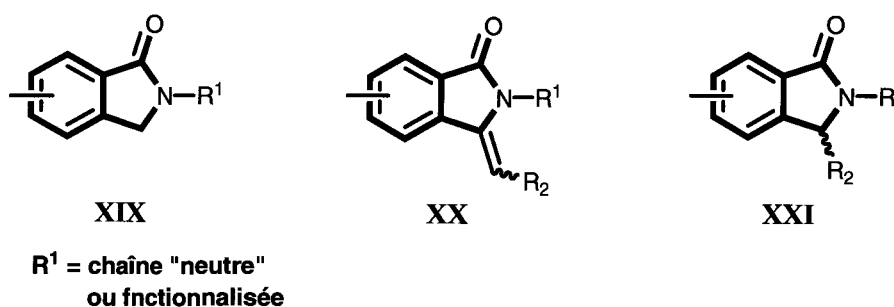


Figure I-11

Notre intérêt pour ces familles a trouvé d'une part sa justification dans la nature même des produits, notamment dans leurs activités biologiques et pharmacologiques. Mais elle tient également à leur complexité structurale liée notamment aux différentes combinaisons de niveau de substitution ce qui représente un challenge permanent pour l'ensemble de la communauté scientifique, challenge que nous avons souhaité relever.

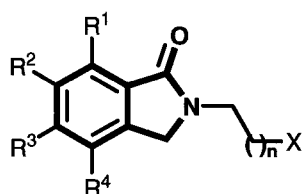
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1491.
2. (a) A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10313 ; (b) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, C. Hoarau et V. Rys, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2207 ; (c) V. Rys, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6615 ; (d) M. Lamblin, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2917 ; (e) M. Lamblin, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1466.
3. A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4527 et références citées.
4. (a) A. Moreau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et S. Lebrun, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6169 ; (b) A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *16*, 3437.
5. (a) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et S. Lebrun, *Synlett* **1997**, 1475 ; (b) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3128 ; (c) A. Couture, E. Deniau, S. Lebrun, C. Hoarau et P. Grandclaudon, *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *13*, 33 ; (d) V. Rys, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1231 ; (e) V. Rys, A. Couture, E. Deniau, S. Lebrun et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 665.
6. (a) C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Synthesis* **2000**, 655 ; (b) E. Deniau, D. Enders, A. Couture et P. Grandclaudon, *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*, 875 et références citées.
7. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, H. Rybalko-Rosen, S. Leonce, B. Pfeiffer et P. Renard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3557.
8. H. A. Priestap, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 849.
9. J. J. de la Parra, U. S. Patent **1988**, 4782077 ; *Chem. Abstr.* **1988**, *111*, 752.
10. (a) Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc., Japan Kokai Tokyo Koho **1980**, 149257 ; *Chem. Abstr.* **1981**, *94*, 174879 ; (b) G. Nannini, P. N. Griraldi, G. Molgora, G. Biasoli, F. Spinelli, L. Logemann, E. Dradi, G. Zanni, A. Buttinomi et R. Tommasini, *Arzneim. Forsch.* **1973**, *23*, 1090.
11. G. Goto et N. Fukuda, *Eur. Pat. Appl.* **1994**, 602814 ; *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 134102.
12. A. Mertens, H. Zilch, B. König, W. Schäfer, T. Poll, W. Kampe, H. Seidel, U. Leser et H. Leinert, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2526.
13. T. R. Belliotti, W. A. Brink, S. R. Kesten, J. R. Rubin, D. J. Wustrow, K. T. Zoski, S. Z. Whetzel, A. E. Corbin, T. A. Pugsley, T. G. Heffner et L. D. Wise, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1499.
14. (a) M. H. Norman, G. C. Rigdon, F. Navas et B. R. Cooper, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2552; (b) M. H. Norman, D. J. Minick et G. C. Rigdon, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149.

15. (a) M. S. Egbertson, G. D. Hartman, R. J. Gould, B. Bednar, R. A. Bednar, J. J. Cook, S. L. Gaul, M. A. Holahan, L. A. Libby, J. J. Lynch Jr., R. J. Lynch, G. R. Sitko, M. T. Stranieri et L. M. Vassallo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2519 ;(b) D. L. Boger, J. K. Lee, J. Goldberg et Q. Jin, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1467.
16. H. Sugimoto, Y. Tsuchiya, H. Sugumi, K. Higurashi, N. Karibe, Y. Iimura, A. Sasaki, S. Araki, Y. Yamanishi et K. Yamatsu, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4542.
17. M. Reiffen, W. Eberlein, P. Müller, M. Psiorz, K. Noll, J. Heider, C. Lillie, W. Kobinger et P. Luger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1496.
18. H. Yeo, Y. Li, L. Fu, J. L. Zhu, E. A. Gullen, G. E. Dutschman, Y. Lee, R. Chung, E. S. Huang, D. J. Austin et Y. C. Cheng, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 534.
19. Y. C. Cheng, C. K. Chou, L. Fu, Y. H. Kuo, S. F. Yeh, J. Zhu et Y. Zhu, PTC Int. Appl. WO **2000**, 010991 ; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 180426.
20. J. B. Zeldis, PTC Int. Appl. WO **2004**, 043378 ; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 417925.
21. J. J. Letourneau, V. Paradkar, M. H. J. Ohlmeyer, L. W. Dillard, J. J. Baldwin, C. M. Riviello, A. Wong et Y. Rong, U. S. Pat. **2005**, 222203 ; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 367301.
22. C. Tegley, J. A. Adams, B. C. Askew, Jr, M. Croghan, D. Elbaum, J. Germain, G. J. Habgood, S. Harried, A. Li, N. Nishimura, R. Nomak, A. Tasker, et K. Yang, PCT Int. Appl. WO **2005**, 021532 ; *Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 297988.
23. G. J. Peters, E. Smitskamp-Wilms, K. Smid, H. M. Pinedo et G. Jansen, *Neth. Cancer Research* **1999**, *59*, 5529.
24. H. Kawagishi, M. Ando et T. Mizuno, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 373.
25. (a) M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase et K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1204 ; (b) R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa et S. Nagatomo, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 495 ; (c) A. Stierle, J. Hershenhorn et G. Strobel, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1145.
26. P. J. Cotty et I. J. Misaghi, *Phytopathology* **1984**, *74*, 785.

CHAPITRE I

Mise au point d'une nouvelle voie de synthèse permettant l'accès aux isoindolinones *N*-alkyl fonctionnalisées



Avec $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, OMe$

$X = OH, SH, SBn, NHBn, NHCbz$

$n = 1, 2$

Le premier chapitre de ce mémoire est consacré à la synthèse des différents membres de la famille des 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones libres de substituants en position benzylique mais « décorés » sur l'unité aromatique et surtout *N*-fonctionnalisés. La formule générale des produits qui vont être ciblés apparaît donc sur la figure 1-1.

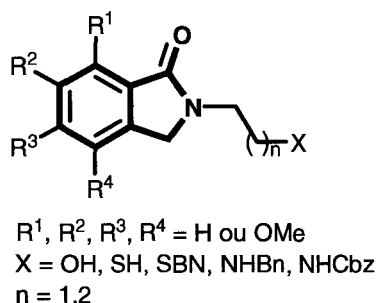


Figure 1-1

Une première partie reprendra les principales techniques, décrites à ce jour, permettant l'accès au noyau isoindolinone. A partir de cet état de l'art, nous définirons une stratégie de synthèse permettant un accès au type d'isoindolinone ciblée avec un cahier des charges alourdi par l'objectif d'une maîtrise totale du nombre et de la répartition, de préférence dissymétrique, des substituants portés par la partie benzénique (groupements R^1 , R^2 , R^3 , et R^4).

La mise au point de la stratégie de synthèse proposée sera détaillée, dans un premier temps, à l'occasion de la construction d'isoindolinones *N*-alkylhydroxylées (figure 1-1, $X = \text{OH}$). Une extension aux dérivés alkylthio (figure 1-1, $X = \text{SH, SBn}$) et alkylamino (figure 1-1, $X = \text{NHBn, NHCbz}$) correspondants sera ensuite développée.

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

Comme cela a été expliqué dans la partie introductive de ce manuscrit, les 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, ou encore appelées phtalimidines, systèmes articulés autour d'un noyau lactamique à cinq chaînons fusionné à une unité aromatique, constituent la clef de voûte de nombreux produits naturels, synthétiques ou à visée thérapeutique potentielle. A ce titre elles ont donc suscité l'intérêt croissant de nombreux groupes de recherche au cours de ces quinze dernières années et, par voie de conséquence, de nombreux chemins d'accès à ce système hétérocyclique 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 des différentes techniques d'assemblage de ces modèles nous a amenés à les rationaliser et à proposer une classification selon le type de liaisons créées en étape ultime, liaisons précisées sur la figure 1-2 :

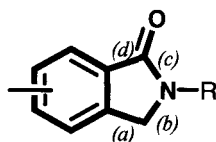


Figure 1-2

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. Une première méthode^{1,2,3,4,5} représentée sur le schéma 1-1 met en jeu une réaction de **condensation arynique intramoléculaire** impliquant un *ortho*-halogénobenzamide α -phosphorylé de type I. Les α -aminocarbanions phosphorylés IIb résultant d'une réaction d'arylation intramoléculaire suivie d'une prototropie peuvent être ensuite impliqués dans **une réaction de déphosphorylation**.

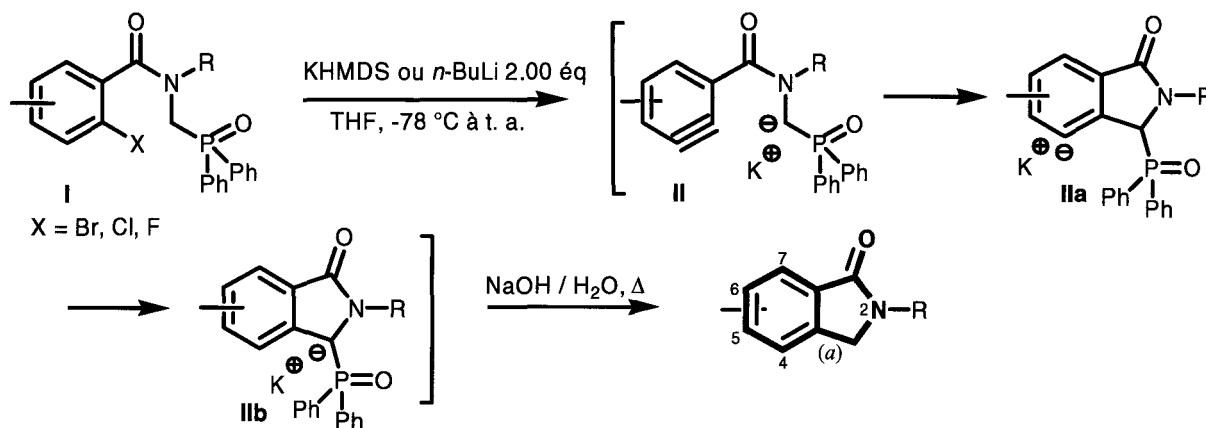


Schéma 1-1

Cette technique a permis d'accéder à de nombreux modèles différemment *C* ou *N*-substitués, sur l'azote lactamique ainsi qu'en positions 5, 6 et 7 du noyau benzénique mais sa principale limitation est en fait inhérente au mécanisme réactionnel impliqué dans la

¹ A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10313.

² A. Couture, E. Deniau, P. Woisel et P. Grandclaudon, *Synthesis* **1997**, *12*, 1439.

³ A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1491.

⁴ C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Synthesis* **2000**, *5*, 655.

⁵ A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, H. Rybalko-Rosen, S. Leonce, B. Pfeiffer et P. Renard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3557.

formation de l'entité aryrique **II**. 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 position 4 de la future isoindolinone. Ceci est particulièrement dommageable compte tenu de l'existence d'un nombre important d'alcaloïdes intégrant ce type de structure tels que l'aristoyagonine et la nuévamine, représentants assez exemplaires de cette famille de composés (figure 1-3).

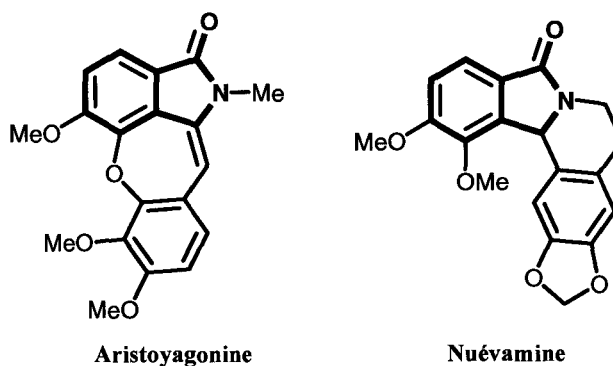


Figure 1-3

On peut aussi ajouter que le traitement basique des modèles parents **I** sera un facteur limitant quant à la synthèse de certains modèles *N*-fonctionnalisés.

De façon à combler cette lacune, une approche synthétique alternative a été développée au laboratoire, la réaction pouvant être réalisée *via* **une réaction de substitution aromatique intramoléculaire** (schéma 1-2).^{6,7} Elle s'appuie sur la sensibilité des groupes méthoxy aux attaques nucléophiles lorsqu'ils sont activés par un groupement ester ou amide. C'est ainsi que les α -aminocarbanions **III** résultant d'une déprotonation des *ortho*-méthoxybenzamides phosphorylés **IV** vont venir substituer un groupement méthoxy situé en position *ortho*. L'élimination de méthylate de potassium provoque alors la formation des anions **V** correspondants aux isoindolinones **VI**. Ceux-ci sont alors directement impliqués dans une réaction de déphosphorylation. La restriction précédente est alors levée et cette technique a permis l'accès à toute une série d'isoindolinones substituées en position 4 et à de nombreux modèles différemment substitués et/ou fonctionnalisés notamment sur l'azote lactamique ainsi qu'en positions 4, 5 et 6 du noyau benzénique (schéma 1-2). Toutefois, cette approche interdit la présence d'un deuxième groupement méthoxy en *ortho* du substituant amide, c'est-à-dire en position 7 de la future isoindolinone (position 6 sur le modèle parent **IV**).

⁶ A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaoudon, *Synthesis* **2004**, 10, 1664.

⁷ A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaoudon, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4527.

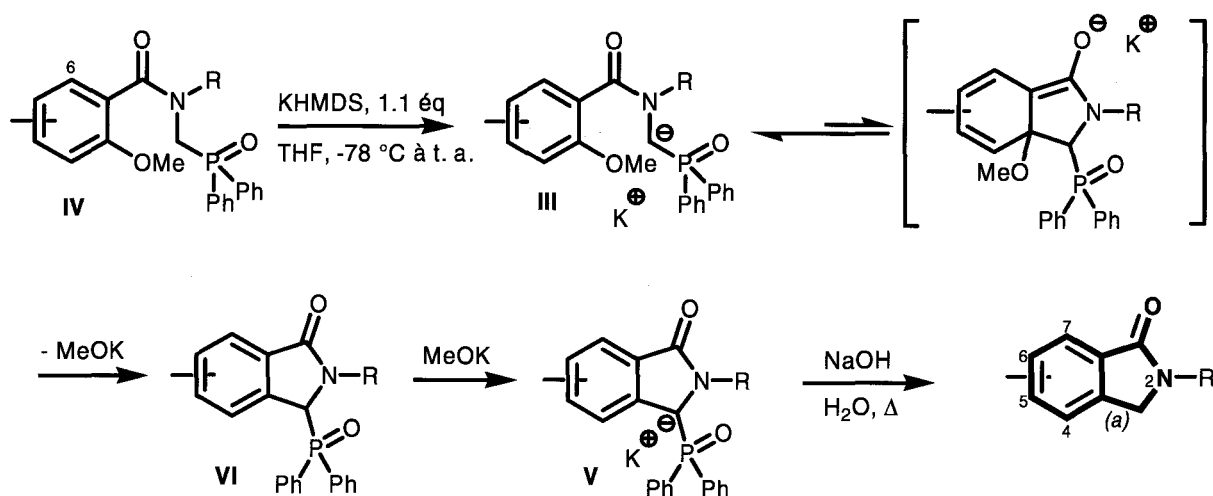


Schéma 1-2

Ces deux méthodes se révèlent au final d'une grande souplesse et d'une incontestable efficacité mais elles recèlent néanmoins les quelques limitations qui viennent d'être évoquées.

De plus, elles se révèlent peu « économes » en atome. On a en effet une importante perte de masse, due au départ du groupement POPh_2 , 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

Une synthèse, qui peut à première vue apparaître d'une grande simplicité, utilise l'alkylation intramoléculaire d'un benzamide par une fonction chlorure de benzyle vicinale en présence d'hydrure de sodium (schéma 1-3) Cependant, cette opération requiert des précautions de manipulation particulières. Il est en effet impératif de travailler sous atmosphère inerte, la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel entraînant en effet la destruction du cycle lactamique pour conduire à la formation du produit d'oxydation VII.⁸

⁸ M. Anzini, A. Cappelli et S. Vomero, *Heterocycles* 1994, 38, 103.

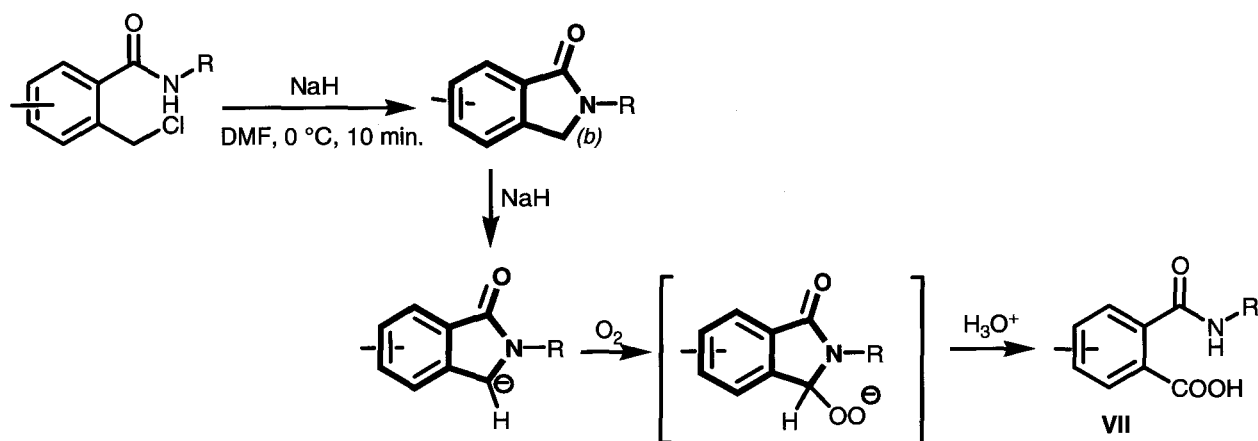


Schéma 1-3

L'une des plus anciennes synthèses des isoindolinones préconise la conversion de la fonction lactone d'un phthalide en lactame par réaction avec une amine primaire (schéma 1-4).⁹

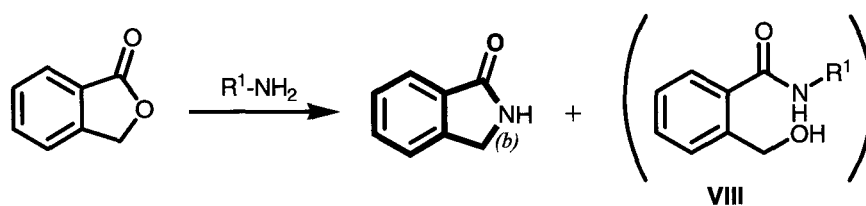


Schéma 1-4

Cependant la mise en œuvre de cette transformation nécessite des conditions particulièrement sévères (température et pression élevées) que ne tolèrent pas nécessairement les groupes fonctionnels inclus dans les substituants. Les tentatives pour réduire la température des réactions conduisent surtout à l'augmentation de la formation de sous-produits ouverts, notamment les *ortho*-hydroxyméthylbenzamides **VIII** (schéma 1-4). Se pose aussi le problème de la synthèse du précurseur, surtout si celui-ci est amené à être poly, diversement et dissymétriquement substitué.

Une amélioration, en deux étapes, exploite dans un premier temps la transformation du phthalide par l'amine en produit ouvert pour se conclure, dans un deuxième temps, par une cyclisation rendue efficace par la conversion du groupe hydroxy en groupe partant (schéma 1-5).¹⁰ Les réactions effectuées dans ces conditions douces gagnent alors en sélectivité et en efficacité mais la restriction émise précédemment reste encore ici valable.

⁹ (a) F. M. Rowe, E. Levin, A. C. Burns et J. S. M. Davies, *J. Chem. Soc.* **1926**, 690 ; (b) E. Späth et J. Lintner, *Chem. Ber.* **1936**, 69B, 2727.

¹⁰ T. Tsuritani, S. Kii, A. Akao, K. Sato, N. Nonoyama, T. Mase et N. Yasuda, *Synlett* **2006**, 801.

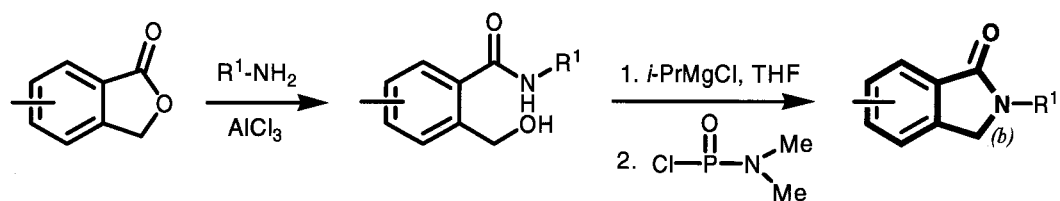


Schéma 1-5

3. Création de la liaison c

La principale méthode utilisée pour accéder aux isoindolinones, et qui repose sur la création de la liaison *c*, consiste à réduire par hydrogénation catalytique un groupement nitrile connecté sur un noyau benzénique, en *ortho* d'une fonction ester (schéma 1-6). On génère ainsi une fonction amine benzylique primaire qui va alors, par condensation intramoléculaire avec la fonction ester, provoquer l'annélation du système pour conduire à une isoindolinone « dépouillée »,¹¹ c'est-à-dire non substituée sur l'azote lactamique.

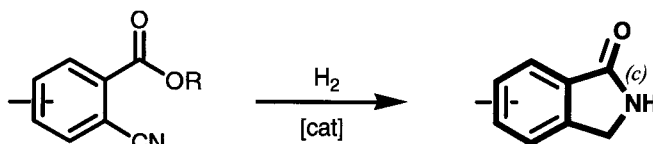


Schéma 1-6

Cette technique, bien qu'élégante, pose le problème de l'élaboration du précurseur et sera en outre incompatible avec la présence de groupements connectés sur la partie aromatique et sensibles à une hydrogénation catalytique.

Une alternative à l'hydrogénation a néanmoins été mise au point, qui passe par une réduction chimique sélective du groupement nitrile par une combinaison de chlorure de cobalt et de borohydrure de sodium.¹²

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

¹² (a) E. M. Beccalli, M. L. Gelmi et A. Marchesini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6909 ; (b) J. P. Deville et V. Behar, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1403.

4. Création des liaisons b et c

La technique la plus généralement utilisée consiste à créer les liaisons *b* et *c* non pas au niveau de l'isoindolinone mais lors de la préparation de phtalimides polysubstitués (schéma 1-7). La fonction imide sera convertie par la suite en lactame par réduction ménagée (Zn/AcOH).¹³

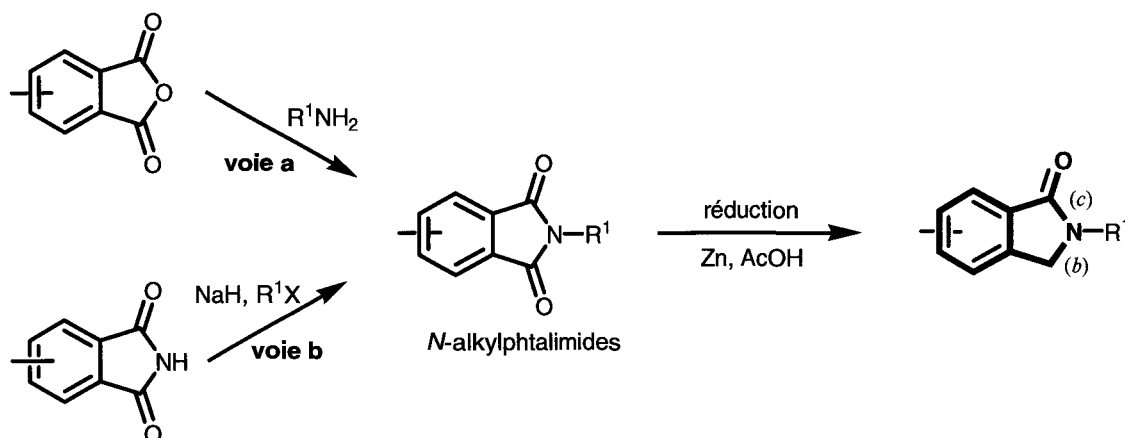


Schéma 1-7

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 1-7, **voie a**), alors que le deuxième procédé préconise l'alkylation préalable du phtalimide avant réduction (schéma 1-7, **voie b**).

Il en ressort que cette méthode basée sur la réduction d'un carbonyle, 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 sur le noyau aromatique 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, au cours du processus de réduction, pourront être observés en présence de Zn/AcOH, ce qui est notamment le cas avec des groupements benzyliques.

¹³ (a) E. Hoffmann et H. Schiff-Shenhav, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4686 ; (b) R. Chiro et Y. Graff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, *6*, 1904 ; (c) P. Y. Reddy, S. Kondo, T. Toru et Y. Ueno, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2652 ; (d) W. Pendergast, S. H. Dickerson, I. K. Dev, R. Ferone, D. S. Duch et G. K. Smith, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 838.

Une autre voie d'accès classique à ces composés, représentée sur le schéma 1-8, consiste à condenser un *ortho*-phtalaldéhyde avec une amine primaire selon une réaction de type Cannizzaro.¹⁴

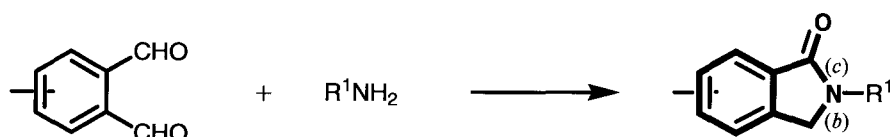


Schéma 1-8

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

Une autre méthode fait intervenir un processus d'amination réductrice à partir d'un acide ou d'un ester *ortho*-acylbenzoïque et d'une amine primaire (schéma 1-9).¹⁵

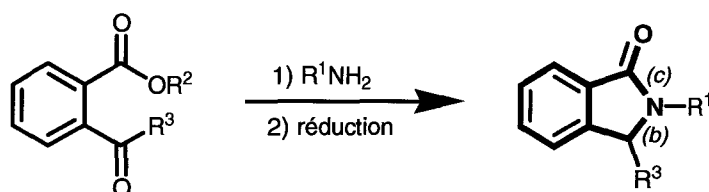


Schéma 1-9

Les points faibles de cette méthode tiennent à la nature des réactifs utilisés. En effet, l'emploi d'amines encombrées (atome de carbone vicinal à l'azote non primaire) telle la *tert*-butylamine ou encore l'utilisation de cétones aromatiques comme un acide *ortho*-benzoylbenzoïque font chuter de manière considérable les rendements, voire ne conduisent pas à la formation d'isoindolinones.

¹⁴ (a) R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne et V. Sridharan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 17, 1183 ; (b) I. Takahashi, T. Kawakani, E. Hirano, H. Yokota et H. Kitajima, *Synlett* **1996**, 353 ; (c) I. Takahashi, E. Hirano, T. Kawakani et H. Kitajima, *Heterocycles* **1996**, 43, 2343.

¹⁵ (a) P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton et K. L. Shepard, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3719 ; (b) T. D. Ocain, D. D. Deininger, R. Russo, N. A. Senko, A. Katz, J. M. Kitzen, R. Mitchell, G. Oshiro, A. Russo et R. Stupienski, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 823 ; (c) Z. P. Zhuang, M. P. Kung, M. Mu et H. F. Kung, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 157.

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 1-10.¹⁶

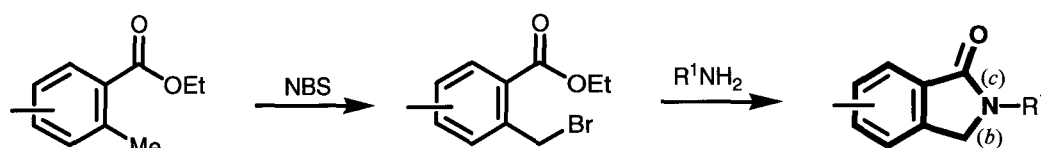


Schéma 1-10

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 initiale de bromation radicalaire affectant toutes les positions benzyliques sans discrimination. Ce sera par exemple le cas du groupement benzyle qui est le groupement protecteur de la fonction phénolique le plus souvent utilisé, mais également d'un simple deuxième groupement méthyle sur l'unité aromatique qui se révélera donc compétitif lors de l'étape de bromation.

5. Création des liaisons *c* et *d*

La première méthode développée *via* cette voie de synthèse a été proposée par Brunet et al.¹⁷ il y a un peu plus de vingt ans. Elle s'appuie sur une réaction de carbonylation catalytique d'un halogénure d'aryle réalisée sous irradiation (schéma 1-11).

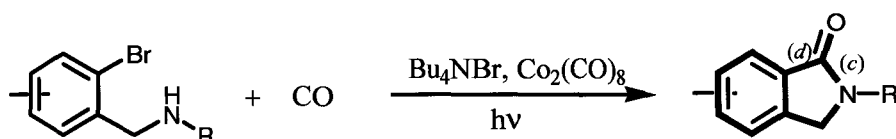


Schéma 1-11

¹⁶ (a) E. C. Taylor, P. Zhou, L. D. Jennings, Z. Mao, B. Hu et J. G. Jun, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 521 ; (b) P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton et K. L. Shepard, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3719 ; (c) M. H. Norman, J. L. Kelley et E. B. Hollingsworth, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3417 ; (d) M. Anzani, A. Capelli et S. Vomero, *Heterocycles* **1994**, 38, 103 ; (e) A. Ganesan et H. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9097 ; (f) E. Mertz, S. Mattei et S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2931 ; (g) A. Cappelli, M. Anzini, S. Vomero, L. Mennuni, F. Makovec, E. Doucet, M. Hamon, M. C. Menziani, P. G. De Benedetti, G. Giorgi, C. Ghelardini et S. Collina, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 779 ; (h) C. N. S. Prasad, R. Varala et S. R. Adapa, *Heterocycl. Commun.* **2002**, 8, 281.

¹⁷ J. J. Brunet, C. Sidot et P. Caubere, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1166.

Les points faibles de cette méthode tiennent ici à la nature des réactifs utilisés. En effet la réaction de carbonylation s'effectue à chaud dans un mélange de benzène, hautement toxique, sous courant de monoxyde de carbone et sous irradiation. Cette réaction est donc loin de répondre aux critères de généralité et se révèle contraignante sous l'angle expérimental.

Une variante s'affranchit de la partie photochimique de la synthèse en préconisant la carbonylation, toujours réalisée sous atmosphère de monoxyde de carbone, mais catalysée par de l'acétate de palladium en présence de triphénylphosphine (schéma 1-12).¹⁸

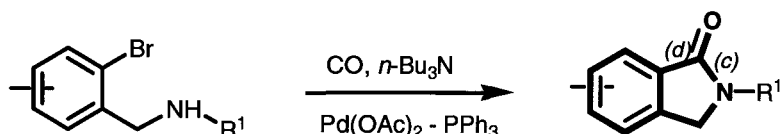


Schéma 1-12

Une autre approche utilise également la carbonylation catalysée par le palladium mais s'affranchit de la présence d'un atome d'halogène sur le noyau benzénique (schéma 1-13).¹⁹

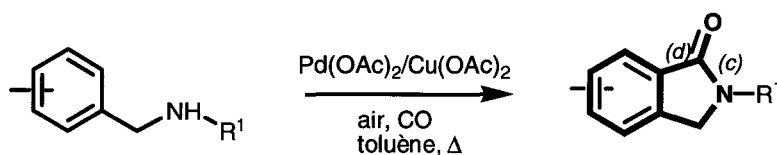


Schéma 1-13

Enfin, une dernière méthode, développée par l'équipe de Lete²⁰ permettant d'obtenir directement une isoindolinone « dépouillée », c'est-à-dire non substituée sur l'azote lactamique, repose sur une réaction de bis-métallation d'une amine benzylique primaire (schéma 1-14), la fonction carbonyle étant alors introduite par le biais de diméthylcarbonate qui sera doublement attaqué pour créer finalement l'unité lactamique.

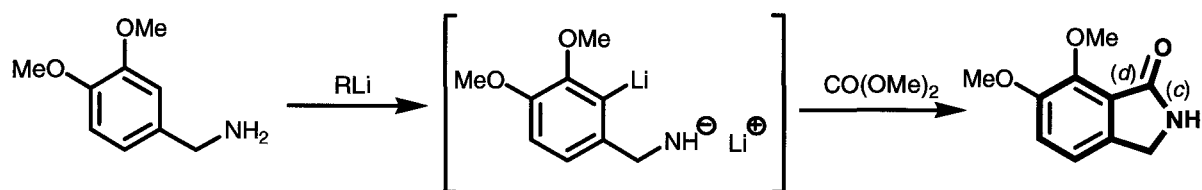


Schéma 1-14

¹⁸ (a) M. Mori, K. Chiba et Y. Ban, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1684 ; (b) J. C. Anderson, A. Flaherty et M. E. Swarbrick, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9152.

¹⁹ K. Orito, M. Miyazawa, T. Nakamura, A. Horibata, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita, T. Yamazaki et M. Tokuda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951.

²⁰ E. Lete, M. L. Collado, N. Sotomayor, T. Vicente et M. J. Villa, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1751.

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 benzylamine afin de pouvoir cycliser le composé. Les possibilités de création de modèles structurellement divers autour de ce principe se révèlent donc limitées. Par ailleurs, cette technique ne peut être appliquée aux amines secondaires. En effet, la substitution de l'amine primaire de départ par un groupement alkyle conduit à la formation unique du carbamate « ouvert » et on note l'absence de réaction d'annélation.

6. Création des liaisons *a* et *c* et insertion de la liaison *b*

Une méthode mise au point récemment par Campbell et collaborateurs²¹ pour créer les liaisons *a* et *c* consiste à former l'unité lactamique par addition d'une espèce anionique arylique adjacente à un groupement ester ou amide (ces groupements possédant un fort pouvoir *ortho*-directeur dans le processus de métallation) sur une imine diversement substituée qui véhiculera la liaison *b* (schéma 1-15).

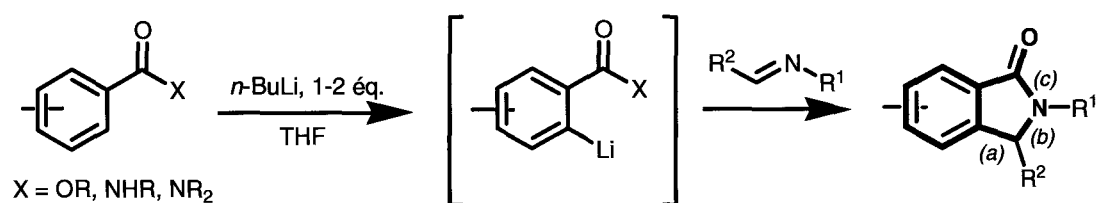


Schéma 1-15

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

²¹ J. B. Campbell, R. F. Dedinas et S. A. Trumbower-Walsh, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6205.

7. Création des liaisons *b*, *c* et *d*

Récemment, des liaisons *b*, *c* et *d* des isoindolinones ont été générées à partir d'un bromure de 2-iodobenzyle par un enchaînement substitution nucléophile-carbonylation-amination (schéma 1-16).²²

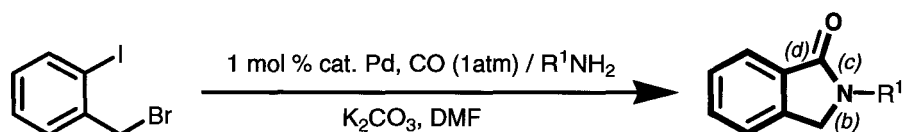


Schéma 1-16

8. Création de la liaison *d*

Un premier examen critique réalisé il y a quelques années au laboratoire avait fait apparaître que beaucoup des stratégies évoquées précédemment s'étaient déjà relevées inadaptées à la synthèse de modèles hautement et diversement substitués tels que ceux que peut produire la nature.

Une nouvelle voie de synthèse permettant l'accès aux 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones dont l'avantage majeur est d'offrir une grande souplesse de fonctionnalisation sur **tous** les sites de la molécule et en particulier sur l'unité aromatique avait alors été développée au laboratoire.²³ La méthode s'appuie sur la création en étape ultime de la liaison *d* et pour cela s'adosse au protocole de Parham.²⁴ Cette technique consiste à générer une espèce aryllithiée à partir d'un composé aromatique *ortho*-halogéné par une réaction d'interconversion. Cette espèce va alors venir attaquer un groupement électrophile interne présent sur une chaîne latérale et cette attaque se traduira par l'annélation du système et la création d'un nouveau cycle ou hétérocycle (schéma 1-17).

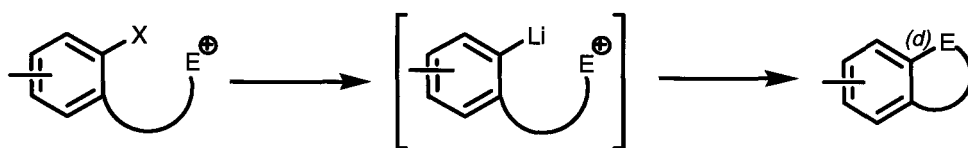


Schéma 1-17

²² R. Grigg, L. Zhang, S. Collard et A. Keep, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6979.

²³ V. Rys, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudeon, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1231.

²⁴ M. Rita Paleo, C. Lamas, L. Castedo et D. Domiguez, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2029.

Pour réaliser l'assemblage d'une isoindolinone, ce processus a donc nécessité la synthèse préalable d'un modèle parent équipé des fonctionnalités nécessaires à l'accomplissement du processus, à savoir : un dérivé aromatique halogéné en position *ortho* et sur le carbone vicinal, le groupement électrophile interne : c'est la **fonction carbamate** qui a paru être la mieux appropriée. Au cours du processus, l'interconversion halogène/lithium (X = Br, I) génère donc une espèce aryllithiée qui vient attaquer **cette fonction carbamate**, et provoquer la fermeture de la partie lactamique de l'isoindolinone. On remarque qu'il est primordial que l'azote carbamique soit protégé (ici par le groupement *p*-méthoxybenzyle = PMB) pour éviter tout phénomène de prototropie entre l'aryllithien et l'azote lactamique, un phénomène qui annihilerait le processus d'annélation (schéma 1-18).

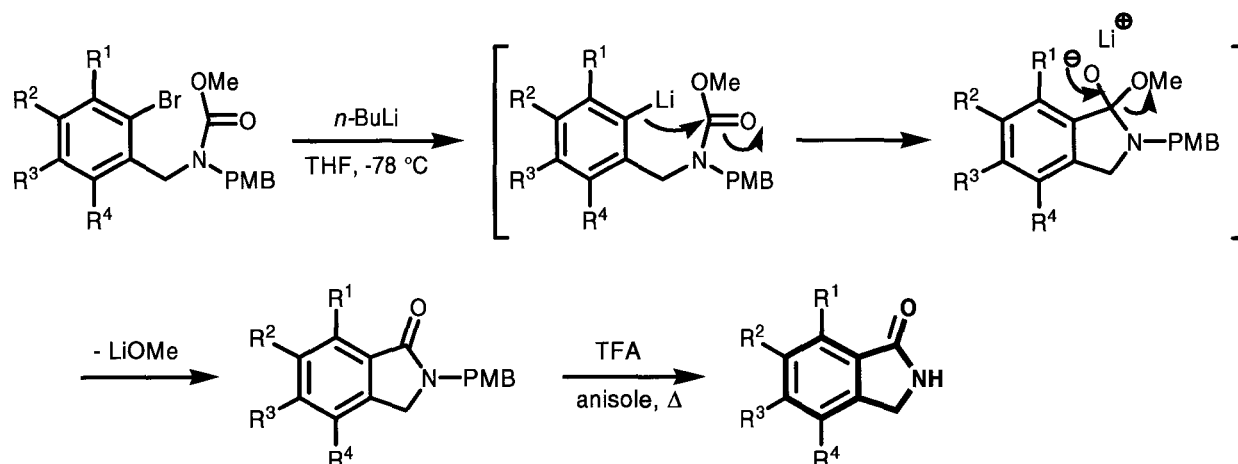


Schéma 1-18

Sur la base de ce principe réactionnel, un certain nombre d'isoindolinones qui apparaissent sur le schéma 1-19 ont pu être échafaudées et le concept a été également validé par la synthèse totale de deux produits naturels présentant une activité phytotoxique intéressante, la cichorine²⁵ et la zinnimidine.²³

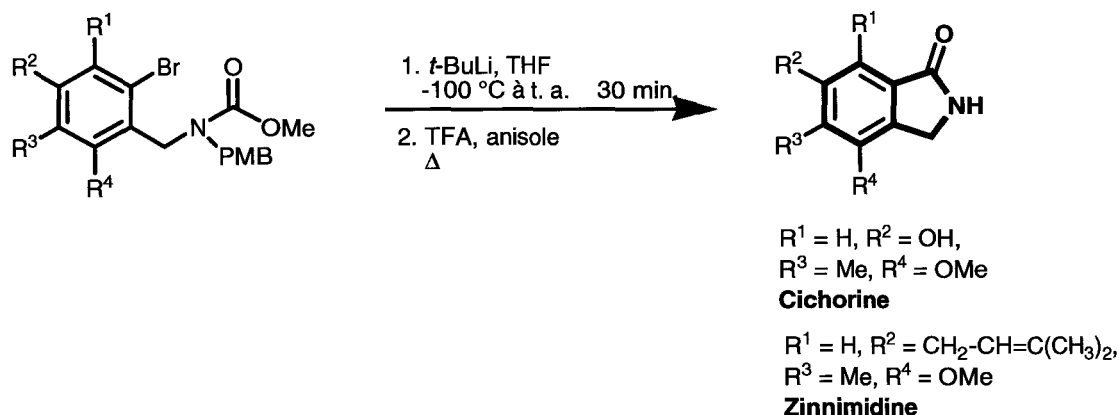


Schéma 1-19

²⁵ A. Moreau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudeon et S. Lebrun, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2305.

Cette méthode permet d'accéder à une grande variété de composés. Il faut cependant noter qu'elle génère en premier lieu une isoindolinone *N*-protégée qu'il est ensuite nécessaire de déprotéger pour conduire au dérivé possédant un azote lactamique non substitué. Cette opération convient parfaitement pour l'élaboration des produits naturels précités. En revanche, l'accès à des composés *N*-fonctionnalisés imposera :

- soit le remplacement du groupe protecteur par la chaîne fonctionnalisée correspondante à condition que la fonction n'interfère avec aucune des étapes de la synthèse ;
- soit l'addition d'une étape supplémentaire de substitution de l'azote lactamique, opération qui ne sera pas forcément triviale dans le cas de groupements fonctionnels.

9. Récapitulatif

La figure en éventail 1-4 rassemble l'essentiel des techniques d'assemblage des isoindolinones *N*-substituées dont dispose à ce jour le chimiste organicien de synthèse.

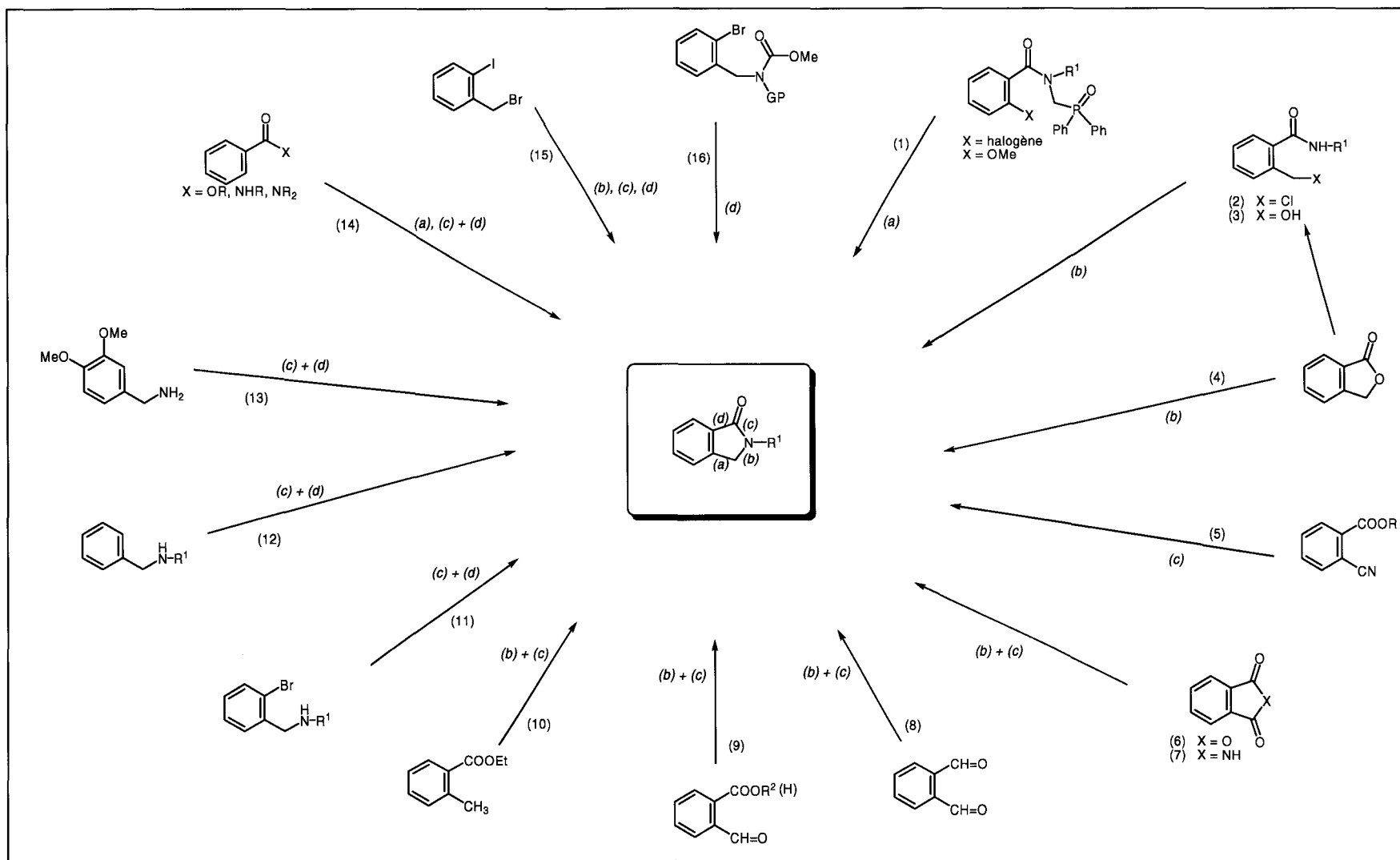


Figure 1-4

Entrée	Liaison(s) créée(s)	Réactifs / conditions	Références
(1)	(a)	KHMDS, -78 °C à t. a.	1-7
(2)	(b)	X = Cl ; NaH, DMF, 0 °C, 10 min.	8
(3)	(b)	X = OH ; <i>i</i> -PrMgCl, THF, ClP(O)(NMe) ₂	10
(4)	(b)	R ¹ -NH ₂ , T et P élevées	9
(5)	(c)	H ₂ ; [cat] ou NaBH ₄ /CoCl ₂ (nécessite une <i>N</i> -substitution ultérieure)	11, 12
(6)	(b), (c)	X = O ; 1. R ¹ -NH ₂ ; Zn/AcOH	13
(7)	(b), (c)	X = NH ; 1. NaH, R ¹ X ; 2. Zn/AcOH	13
(8)	(b), (c)	R ¹ -NH ₂ , Bt-H, 2-mercaptoéthanol, MeCN, solution tampon (pH = 9.6), t. a., 13 h	14
(9)	(b), (c)	1. R ¹ -NH ₂ ; 2. réduction	15
(10)	(b), (c)	1. NBS ; 2. R ¹ -NH ₂	16
(11)	(c), (d)	CO, Bu ₄ NBr, Co ₂ (CO) ₈ , hv	17
		CO, <i>n</i> -Bu ₃ N, Pd(OAc) ₂ - PPh ₃	18
(12)	(c), (d)	CO, air, Pd(OAc) ₂ /Cu(OAc) ₂ toluène, Δ	19
(13)	(c), (d)	1. R-Li ; 2. CO(OMe) ₂	20
(14)	(a), (b), (c)	1. <i>n</i> -BuLi ; 2. R ² -CH=N-R ¹	21
(15)	(b), (c), (d)	Pd [cat], CO, R ¹ -NH ₂ , K ₂ CO ₃ , DMF	22
(16)	(d)	1. <i>n</i> -BuLi, -78 °C à t. a. ; 2. déprotection	23, 25

Tableau 1-1

II. Notre stratégie pour accéder aux isoindolinones *N*-fonctionnalisées

Notre projet a porté dans un premier temps sur le développement d'une nouvelle méthode d'annélation permettant d'accéder au noyau isoindolinone tout en respectant un certain cahier des charges. Cette nouvelle voie de synthèse devra en particulier permettre la fonctionnalisation de la partie aromatique avec notamment la maîtrise du nombre, de la nature et de la position des différents substituants. De plus elle devra être compatible avec la synthèse d'isoindolinones **comportant un azote lactamique fonctionnalisé**. Des expériences antérieures réalisées au laboratoire, il est ressorti que le cahier des charges préalablement établi pouvait être rempli sur la base du protocole de Parham mais associé à un aménagement structural préalable du modèle parent.

Le procédé que nous nous sommes proposé de développer va donc rester fidèle au principe de Parham. La modification majeure et originale va résider dans le fait que

l'électrophile interne sera ici intégré dans une unité hétérocyclique. D'autre part, il ne sera pas confiné à une simple fonction carbamate puisque son extension aux analogues thio (thiocarbamate) ou azoté (urée) sera envisagée. La présence de ces nouvelles unités hétérocycliques à cinq chaînons présentera deux avantages : **elle permettra l'incorporation de la fonction carbonyle du système lactamique nouvellement créé mais surtout elle permettra la connexion concomittante d'un segment fonctionnalisé sur l'azote de ce système.** Dans le cas d'une oxazolidinone ce segment portera une fonction alcool primaire dont la potentialité et la gamme de réactivité, notamment la possibilité d'être convertie en un très large éventail d'autres fonctionnalités, en fera un point d'ancrage particulièrement intéressant pour pratiquement tout type de développement synthétique.

Notre stratégie, résumée sur le schéma de rétrosynthèse 1-20, consistera donc à générer les isoindolinones ciblées **IX** par une extension du principe d'annélation de Parham appliqué dans un premier temps à une (*ortho*-halogénobenzyl)oxazolidin-2-one **X** ($Z = O$). Les précurseurs seront, quant à eux, issus d'une réaction de couplage impliquant un bromure de benzyle *ortho*-halogéné **XI** et l'unité hétérocyclique à cinq chaînons adéquate **XII**.

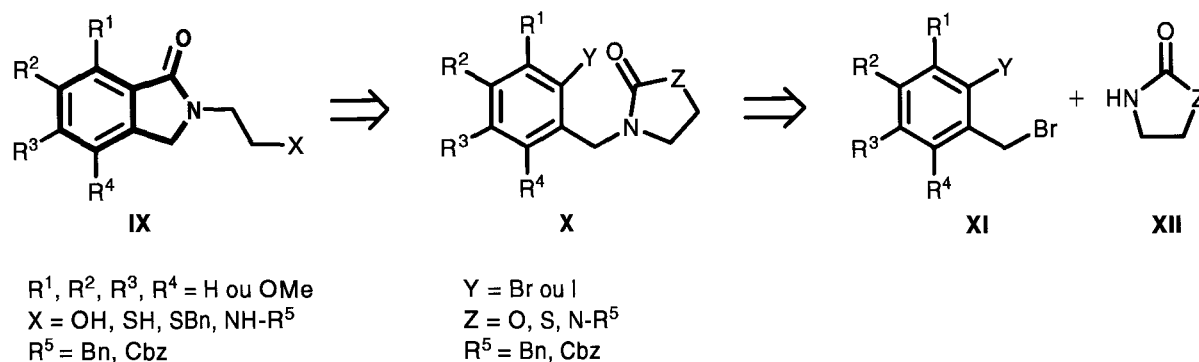


Schéma 1-20

Cette approche après avoir été validée sur ce premier exemple sera ensuite étendue à l'annélation des thiazolidin-2-ones ($Z = S$) et imidazolidin-2-ones ($Z = \text{NH}$) correspondantes.

1. Essai sur un modèle « dépouillé » en série oxo

Dans un premier temps, nous avons décidé de mettre au point notre concept sur un modèle « dépouillé », c'est-à-dire non substitué sur la partie aromatique du noyau isoindolinone, afin de valider notre stratégie et d'ajuster les différents paramètres qui régissent les principales réactions mises en jeu.

Ainsi que nous l'avons précisé précédemment, la stratégie développée impliquant une réaction de cyclisation anionique a déjà donné des résultats fructueux pour un certain nombre de synthèses développées dans notre laboratoire. L'élément nouveau, pivot de notre concept, va être la construction d'un modèle parent qui intégrera une partie oxazolodionone connectée à un groupe benzylique *ortho*-halogéné.

a) Synthèse du modèle parent : la 3-(2-bromobenzyl)oxazolidin-2-one (1)

La première sélection concerne l'halogène qui participera à l'échange avec le métal. Les réactions de cyclisation mises au point au laboratoire^{23,25} ont montré que l'interconversion brome/lithium donne de bons résultats : nous avons donc conservé cet élément sur la partie aromatique. La synthèse permettant la construction du modèle parent **1** va donc, au départ, utiliser le 2-bromobenzaldéhyde qui est converti en alcool benzylique **2** par réduction au borohydrure de sodium. Cet alcool est ensuite mis en contact avec du tribromure de phosphore pour fournir le bromure de bromobenzyle **3** qui servira d'électrophile dans la condensation avec l'anion de l'oxazolidin-2-one généré par traitement à l'hydrure de sodium (schéma 1-21).

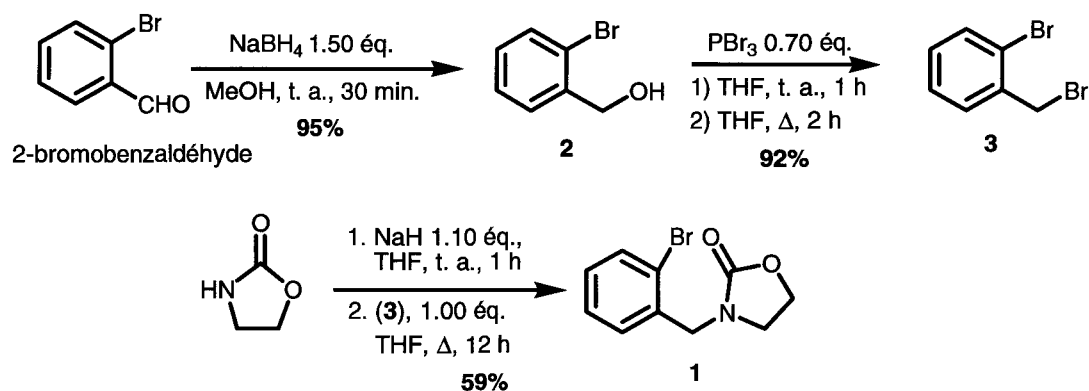


Schéma 1-21

Remarque :

Une réaction de type Mitsunobu entre l'oxazolidin-2-one et les alcools *ortho*-bromobenzyliques ne permet pas d'accéder au carbamate **1**, le proton porté par l'atome d'azote de l'oxazolidinone n'étant pas suffisamment acide.

b) La réaction de Parham. Essais et optimisation

Notre modèle parent étant synthétisé, nous avons pu aborder la mise au point de l'étape clé de notre nouveau concept : la formation de l'unité lactamique à cinq chaînons.

Cette cyclisation devra être initiée par l'interconversion préalable halogène-métal, à partir du carbamate cyclique **1**, capable de générer l'espèce aryllithiée **1a**. Celle-ci sera ensuite interceptée par le groupement électrophile interne, en l'occurrence ici le groupement carbonyle du carbamate. Cette fermeture devra alors conduire non seulement à la formation du système lactamique à cinq chaînons de l'isoindolinone ciblée mais aussi à **la libération concomitante d'une chaîne hydroxyalkyle**.

Le comportement de la 3-(2-bromobenzyl)oxazolidin-2-one (**1**), prototype pour notre expérience, s'est révélé conforme à ce que nous avons anticipé. En effet, l'exposition du composé **1** à 1.10 équivalent de *tert*-butyllithium à basse température se traduit par la consommation immédiate mais partielle du produit de départ et par la formation d'un produit nouveau : le produit d'annélation fonctionnalisé **4** quoiqu'avec un rendement extrêmement modeste de 13% (schéma 1-22).

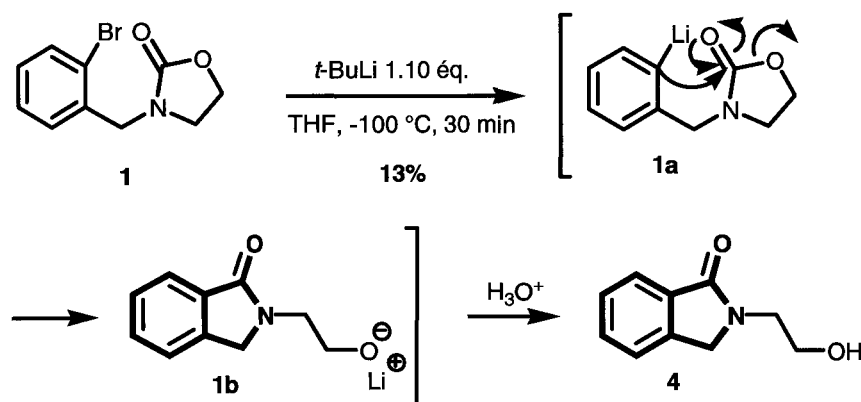


Schéma 1-22

Au bilan, la 2-(2-hydroxyéthyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindolin-2-one (**4**) peut être ainsi obtenue à partir du 2-bromobenzaldéhyde avec un rendement global de 7% sur quatre étapes.

A ce stade il était important d'examiner l'influence des divers partenaires impliqués dans cette réaction. Notamment et afin de déterminer une éventuelle influence de la base lithiée utilisée pour réaliser la réaction d'interconversion brome/lithium, nous avons testé deux bases courantes, le *tert*-butyllithium employé à -100 °C et le *n*-butyllithium à -78 °C. Divers essais ont également été menés dans lesquels l'ordre d'addition des réactifs ainsi que l'intervention d'un agent chélatant, le tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), ont été particulièrement étudiés dans le but d'améliorer le processus d'annélation en terme de rendement. Les résultats sont regroupés dans le tableau 1-2.

➤ *Résultats :*

Essai	Agent d'interconversion	Quantité	Addition	TMEDA	Rdt
<u>1</u>	<i>t</i> -BuLi à -100 °C	1.10 éq.	Normale	non	13%
<u>2</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	1.10 éq.	Normale	non	16%
<u>3</u>	<i>t</i> -BuLi à -100 °C	1.10 éq.	Inverse	non	21%
<u>4</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	1.10 éq.	Inverse	non	24%
<u>5</u>	<i>t</i> -BuLi à -100 °C	3.00 éq.	Inverse	non	25%
<u>6</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	3.00 éq.	Inverse	non	44%
<u>7</u>	<i>t</i> -BuLi à -100 °C	3.00 éq.	Inverse	oui	32%
<u>8</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	3.00 éq.	Inverse	oui	71%

Addition normale : l'agent d'interconversion est coulé goutte à goutte et sous atmosphère inerte sur le carbamate en solution dégazée dans le THF fraîchement distillé ;

Addition inverse : le carbamate en solution dans le THF fraîchement distillé est coulé goutte à goutte et sous atmosphère inerte sur l'agent d'interconversion en solution dégazée dans le THF fraîchement distillé.

Tableau 1-2

➤ *Commentaires et discussion :*

- *Nature de l'agent d'interconversion :*

L'emploi de *n*-butyllithium, agent d'interconversion moins encombré que le *tert*-butyllithium, fournit de bien meilleurs résultats quel que soit le cas de figure envisagé.

Lors de l'utilisation de *tert*-butyllithium, il est probable que l'espèce aryllithiée générée préalablement **1a** soit consommée de façon parasite par une réaction d'élimination sur le bromure de tertiobutyle pour fournir le modèle débromé **1c** « inerte » (schéma 1-23).

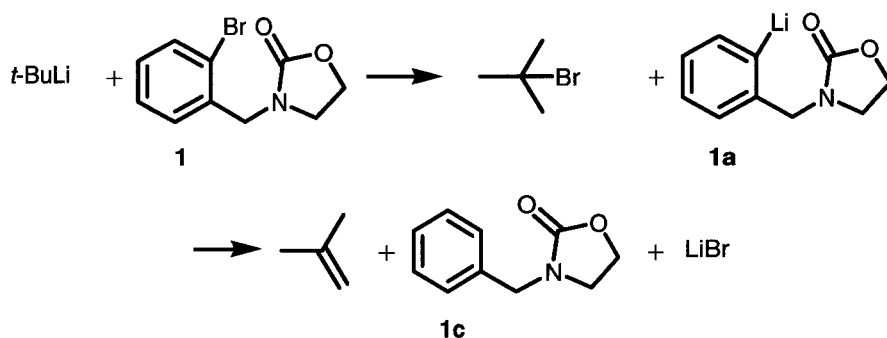


Schéma 1-23

- *Ordre d'addition des réactifs :*

Le traitement de la 3-(2-bromobenzyl)oxazolidin-2-one (**1**) par 1.10 équivalents de *n*-butyllithium à -78 °C, avec une addition normale, fournit le dérivé intermédiaire lithié **1a** qui évolue, en final, en un mélange du produit cyclisé ciblé **4** et de produit débromé **1c** (schéma 1-24). La formation de ce produit débromé **1c** est due probablement à une réaction d'échange entre l'espèce aryllithiée **1a** générée par interconversion halogène/métal et l'isoindolinone **1b** nouvellement formée. En effet, cette dernière intègre un groupement méthylène en position benzylique qui possède des hydrogènes relativement acides. De ce fait, la réaction acido-basique à l'origine de la formation du composé **1d** soustrait de la réaction de Parham une partie non négligeable de l'intermédiaire lithié **1a**.

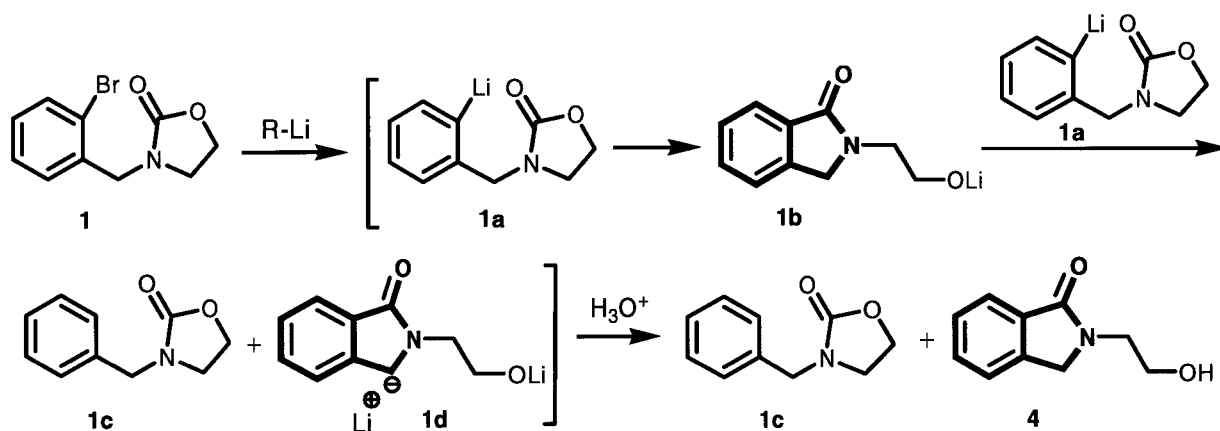


Schéma 1-24

Pour minimiser ce problème, il nous a semblé plus judicieux dans la suite de notre étude **d'inverser l'ordre d'addition** des réactifs et également d'augmenter la quantité de base.

- Quantité d'agent d'interconversion :

Essai	Agent d'interconversion	Quantité	Addition	TMEDA	Rdt
<u>2</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	1.10 éq.	Normale	non	16%
<u>4</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	1.10 éq.	Inverse	non	24%
<u>6</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	3.00 éq.	Inverse	non	44%

Tableau 1-3

L'examen du tableau indique que ces changements se révèlent judicieux. Le rendement en isoindolinone **4** atteint en effet 44% quand le carbamate est coulé sur 3.00 équivalents de *n*-butyllithium à -78 °C (addition inverse). Il est probable que le fait de couler le carbamate sur un excès d'agent d'interconversion permet de favoriser la déprotonation de la position benzylique de l'isoindolinone **1b** par l'excès de base devant ainsi sa déprotonation par l'espèce aryllithiée **1a** générée lors de l'interconversion halogène/métal (schéma 1-25). D'autre part, la formation du bis-anion **1d** évite également une possible addition nucléophile du *n*-butyllithium sur le carbonyle lactamique.

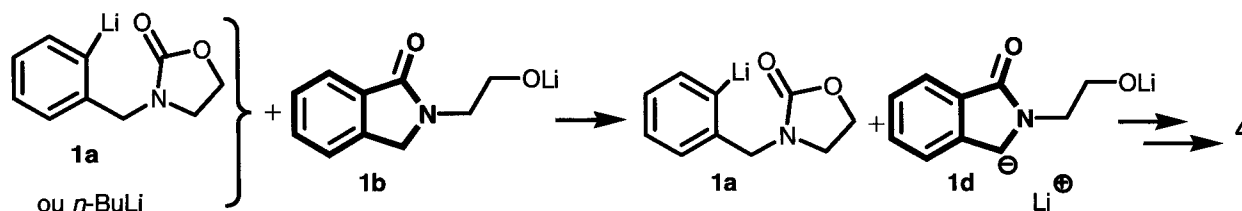


Schéma 1-25

- Emploi d'un agent complexant :

Essai	Agent d'interconversion	Quantité	Addition	TMEDA	Rdt
<u>7</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	3.00 éq.	Inverse	non	44%
<u>8</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C	3.00 éq.	Inverse	oui	71%

Tableau 1-4

L'addition au milieu réactionnel d'un agent complexant de la base se traduit par une amélioration spectaculaire de l'efficacité de la réaction d'annélation (tableau 1-4). Ce phénomène trouve son explication dans le fait que l'addition de TMEDA au réactif aryllithié

s'accompagne de la formation d'un complexe très volumineux (figure 1-5), donc peu nucléophile, qui sera donc moins susceptible de venir attaquer l'isoindolinone formée et donc augmenter de façon notable le rendement de formation du composé cible **4**.

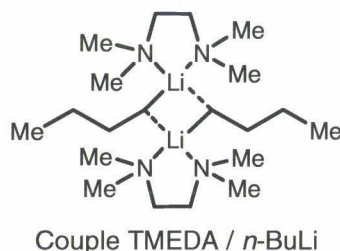


Figure 1-5

Quelques essais ont été réalisés avec quatre puis cinq équivalents de *n*-butyllithium couplés à du TMEDA en quantité stoechiométrique afin de voir si cela avait une influence sur cette étape de cyclisation en isoindolinone. Le rendement chute alors d'environ 15%. L'effet délétère de l'excès de base est vraisemblablement dû à une C-alkylation du produit cyclisé permétallé par le bromure de *n*-butyle formé lors de l'interconversion Br/Li.²⁶

Par contre, afin d'éviter toute réaction d'oxydation de la position benzylique des anions de type **1d** un dégazage préalable des solutions nous a paru judicieux et a donc été intégré dans le protocole réactionnel.

- *Conclusion* :

L'évolution des rendements de l'étape de cyclisation vers des valeurs acceptables montre que la méthode la mieux adaptée repose sur l'utilisation de trois équivalents de *n*-butyllithium accompagnés de trois équivalents de TMEDA à -78 °C en addition inverse.

La synthèse de l'isoindolinone cible **4** s'effectue alors avec un rendement global de 38% sur quatre étapes au départ du 2-bromobenzaldéhyde.

La méthode nous semblant viable et relativement maîtrisée dans tous ces aspects, nous avons décidé d'étendre notre approche synthétique à des modèles plus complexes, différant par le nombre, la nature mais aussi la position des substituants présents sur le noyau aromatique, afin de vérifier leur possible influence sur le processus d'annélation.

²⁶ M. Carmen de la Fuente et D. Dominguez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10019.

2. Application à la synthèse de modèles polysubstitués

Notre étude s'est orientée vers la synthèse de différents modèles intégrant plusieurs groupements méthoxy. Rappelons en effet que de nombreux produits naturels ou à activité biologique renferment dans leur squelette un noyau isoindolinone polyméthoxylé.

Nous nous sommes limités à trois modèles qui nous sont apparus exemplaires : les modèles tri 5 ou disubstitués 6, 7 avec une distribution compacte et dissymétrique des groupements méthoxy (figure 1-6).

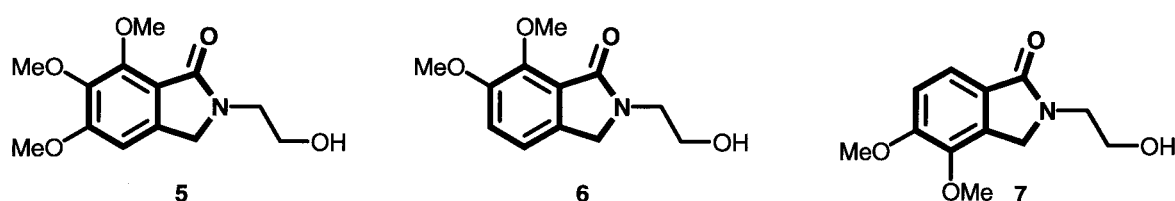


Figure 1-6

a) Synthèse des ortho-bromobenzaldéhydes de départ 8, 9, 10

✓ Le 2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (8) est obtenu par substitution électrophile de la position 2 du 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde par traitement au dibrome dans le chloroforme (schéma 1-26).

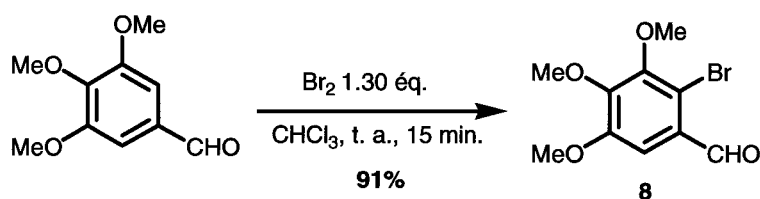


Schéma 1-26

✓ Le 2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (9) est obtenu avec un rendement de 65% sur deux étapes à partir de l'isovanilline (3-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde) qui est tout d'abord bromée en *ortho* de la fonction carbonyle à l'aide de dibrome dans de l'acide acétique en présence d'acétate de sodium et de fer. Dans la seconde étape, la fonction phénol est méthylée avec de l'iodure de méthyle en milieu potassique (schéma 1-27).

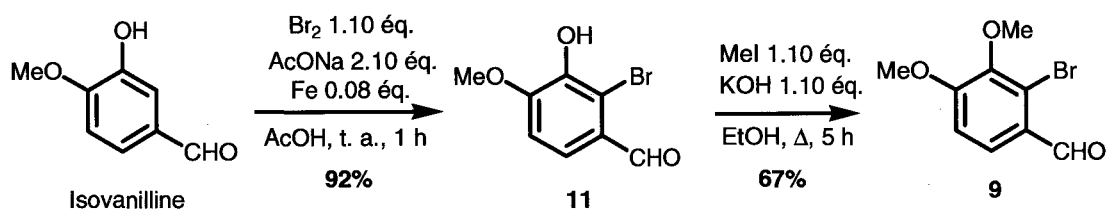


Schéma 1-27

✓ Le 6-bromo-2,3-diméthoxybenzaldéhyde (**10**) est obtenu en quatre étapes à partir de l'*ortho*-vanilline (2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde) (schéma 1-28).

En effet, l'addition de dibrome sur l'*ortho*-vanilline conduisant au dérivé bromé en position *para* du groupement phénol (*mé*ta du groupement formyle), il a fallu désactiver au préalable cette fonction phénol en l'estérifiant par un groupement acétyle pour former l'intermédiaire **12**. La bromation du composé **12** s'effectue alors en *ortho* de la fonction aldéhyde par substitution électrophile aromatique pour conduire au dérivé **13** avec un rendement de 70 % sur deux étapes à partir de l'*ortho*-vanilline. La fonction phénol régénérée par méthanolyse basique dans le composé **14** est finalement méthylée pour conduire au 6-bromo-2,3-diméthoxybenzaldéhyde ciblé (**10**) avec un rendement global de 34% sur quatre étapes (schéma 1-28).

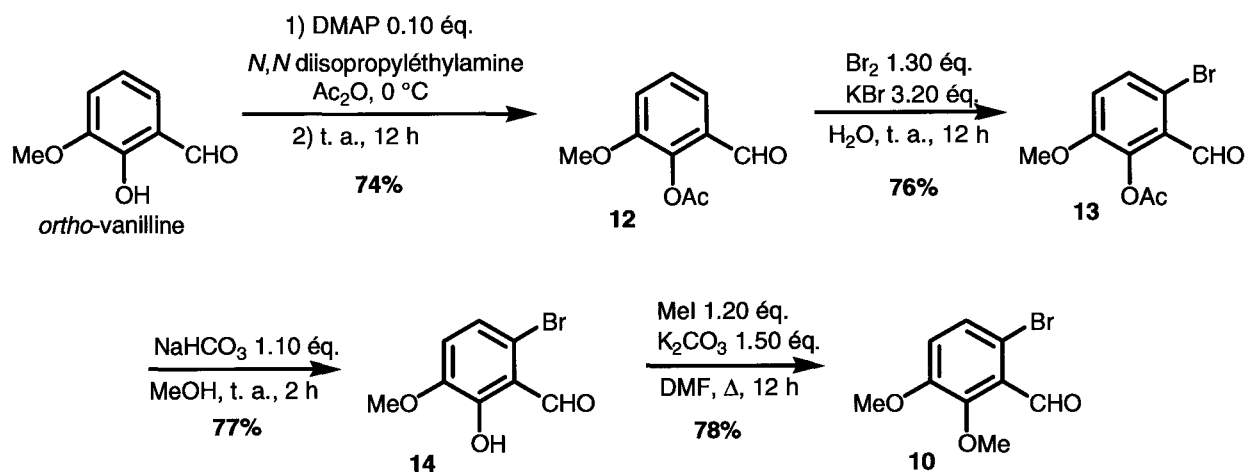


Schéma 1-28

b) Synthèse des bromures d'*ortho*-bromobenzyle **15**, **16**, **17**

Comme dans la synthèse du modèle « dépouillé », les bromures d'*ortho*-bromobenzyle ont été obtenus à partir des *ortho*-bromobenzaldéhydes **8**, **9**, **10** en deux étapes :

- ✓ réduction au borohydrure de sodium en alcool benzylique ;
- ✓ conversion en bromure de benzyle au moyen de tribromure de phosphore (schéma 1-29, tableau 1-5).

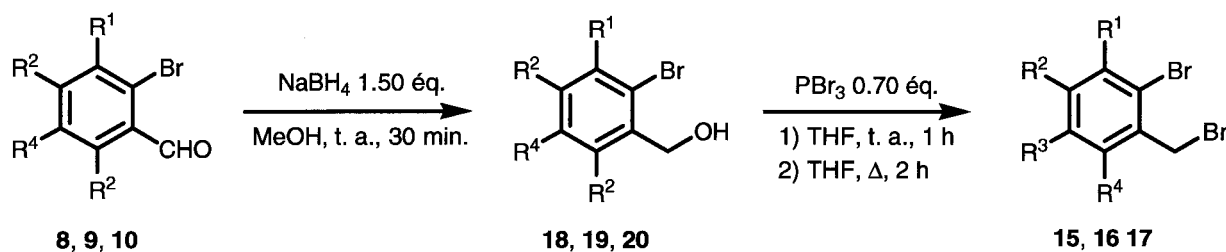


Schéma 1-29

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Alcool benzylique	Rdt	Bromure d' <i>ortho</i> -bromobenzyle	Rdt
OMe	OMe	OMe	H	18	94%	15	96%
OMe	OMe	H	H	19	97%	16	89%
H	H	OMe	OMe	20	77%	17	83%

Tableau 1-5

c) Couplage de l'oxazolidin-2-one avec les bromures d'*ortho*-bromobenzyle 15, 16, 17

Les trois bromures d'*ortho*-bromobenzyle **15**, **16**, **17**, ont été soumis à l'attaque de l'anion généré à partir de l'oxazolidin-2-one par traitement de cette dernière à l'hydrure de sodium pour engendrer les produits de couplage **21**, **22**, **23**, candidats directs au processus d'annélation (schéma 1-30, tableau 1-6).

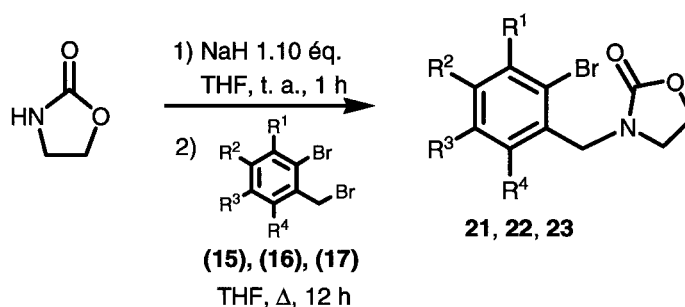


Schéma 1-30

Oxazolidin-2-one substituée	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt
21	OMe	OMe	OMe	H	59%
22	OMe	OMe	H	H	52%
23	H	H	OMe	OMe	59%

Tableau 1-6

d) Cyclisation en isoindolinone 5, 6, 7

La cyclisation des *N*-(*ortho*-bromobenzyl)oxazolidin-2-ones **21**, **22**, **23** a été réalisée dans les conditions optimales définies précédemment : le carbamate en solution dans le THF fraîchement distillé est coulé goutte à goutte, à -78 °C et sous atmosphère inerte, sur une solution **dégazée** contenant trois équivalents de *n*-butyllithium et trois équivalents de TMEDA dans le THF fraîchement distillé (schéma 1-31). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1-7.

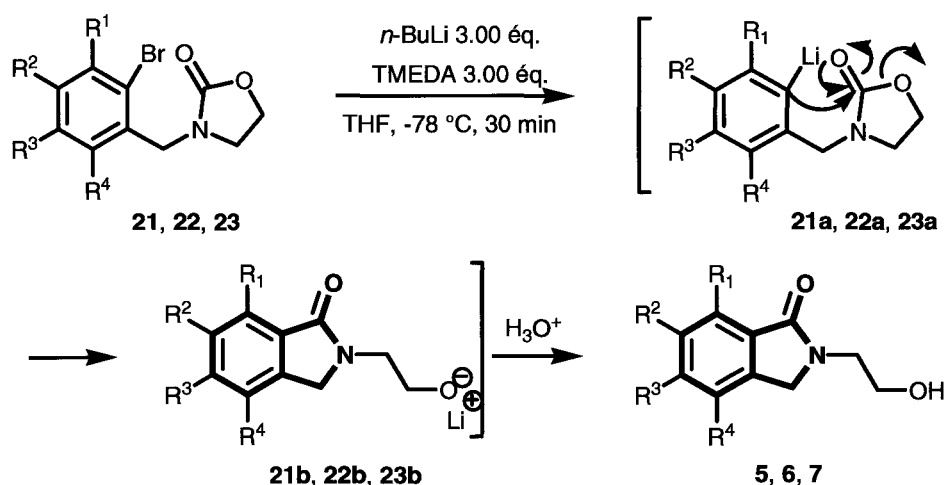


Schéma 1-31

Isoindolinone	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt
5	OMe	OMe	OMe	H	80%
6	OMe	OMe	H	H	74%
7	H	H	OMe	OMe	74%

Tableau 1-7

➡ Il ressort de cette étude que la présence de groupements méthoxy sur l'unité aromatique n'affecte pas l'efficacité du processus d'annélation et que ce concept constitue une voie de synthèse prometteuse vers une plus large gamme d'isoindolinones poly et diversement substituées.

III. Extension et développements

Il nous a, à ce niveau de notre étude, paru intéressant de cerner les limites et les développements possibles de notre concept synthétique.

1. Extension à la synthèse de modèles comportant un segment hydrocarboné à trois chaînons

Nous avons cherché à enrichir notre nouvelle approche synthétique, en restant fidèle au concept adossé au protocole de Parham, par une modification de la taille de l'hétérocycle qui porte le site électrophile. L'agrandissement du carbamate cyclique à six chaînons **24** (oxazinan-2-one) devrait a priori permettre d'accéder directement aux isoindolinones possédant un atome d'azote lactamique substitué par une chaîne hydroxyalkyle à trois atomes de carbone **XIII**. La stratégie adaptée se trouve sur le schéma rétrosynthétique 1-32.

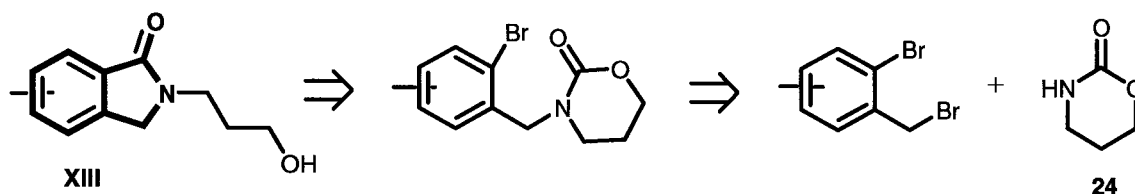


Schéma 1-32

Le choix de la substitution de l'azote lactamique par une chaîne hydroxypropyle nécessite, dans un premier temps, la synthèse du carbamate cyclique à six chaînons **24** (oxazinan-2-one). Ce dernier a été obtenu par condensation du 3-aminopropan-1-ol sur l'urée en présence de quantités catalytiques de DMF (schéma 1-33).

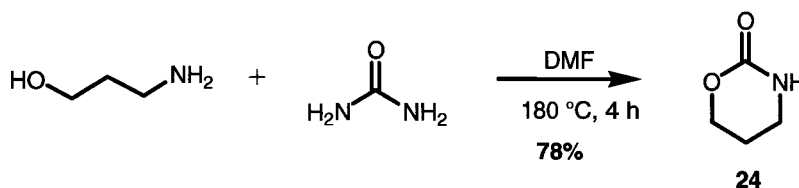


Schéma 1-33

L'anion issu de la [1,3]-oxazinan-2-one (**24**), généré par traitement à l'hydruure de sodium, peut alors attaquer différents bromures d'*ortho*-bromobenzyle.

- ✓ Deux bromures benzyliques disubstitués disymétriquement par deux groupements méthoxy, déjà utilisés dans les expériences précédentes, ont été repris :

le bromure de 2-bromo-3,4-diméthoxybenzyle (**16**), issu de l'isovanilline et le bromure de 6-bromo-2,3-diméthoxybenzyle (**17**), issu de l'*ortho*-vanilline (figure 1-7).

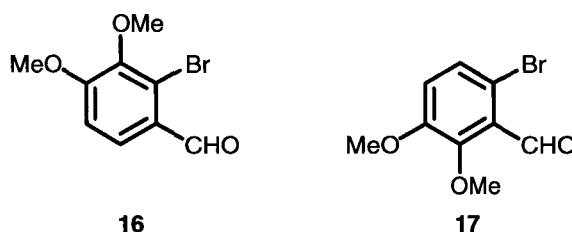


Figure 1-7

- ✓ Un dérivé monométhoxylé a été ajouté pour enrichir la gamme de produits ciblés. Il s'agit du bromure de 2-bromo-5-méthoxybenzyle (**25**), obtenu à partir du 3-méthoxybenzaldéhyde ; ce dernier est tout d'abord bromé en *ortho* du groupement formyle à l'aide de dibrome pour conduire au composé **26** qui est réduit en alcool benzylique **27** par traitement au borohydrure de sodium puis transformé en bromure d'*ortho*-bromobenzyle **25** au moyen de tribromure de phosphore (schéma 1-34). Ces trois bromures d'*ortho*-bromobenzyle **16**, **17** et **25** permettront d'obtenir des isoindolinones **non symétriques** sur la partie aromatique.

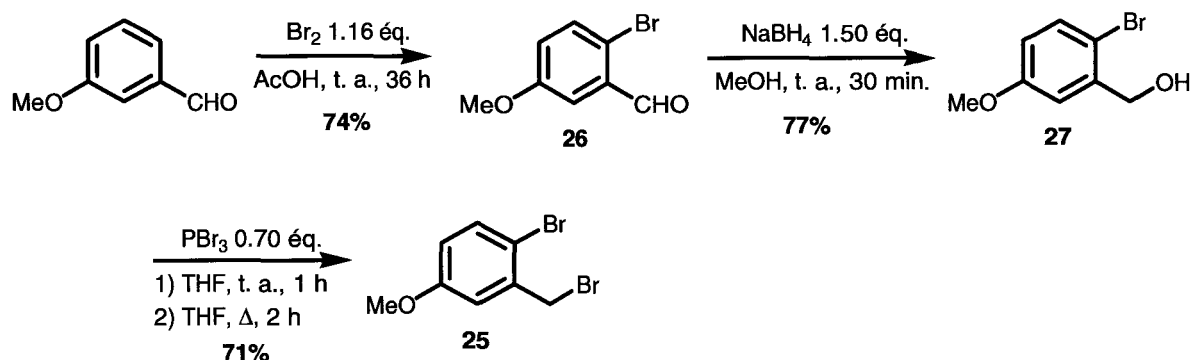


Schéma 1-34

- ✓ Un modèle diméthoxylé a également été élaboré. Il s'agit du bromure de 2-bromo-4,5-diméthoxybenzyle (**28**), issu du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde ; celui-ci est tout d'abord réduit par traitement au borohydrure de sodium en alcool benzylique **29** puis transformé

en bromure d'*ortho*-bromobenzyle **28** au moyen de dibrome (schéma 1-35). Ce bromure d'*ortho*-bromobenzyle **28** permettra d'obtenir une isoindolinone **symétrique** sur la partie aromatique.

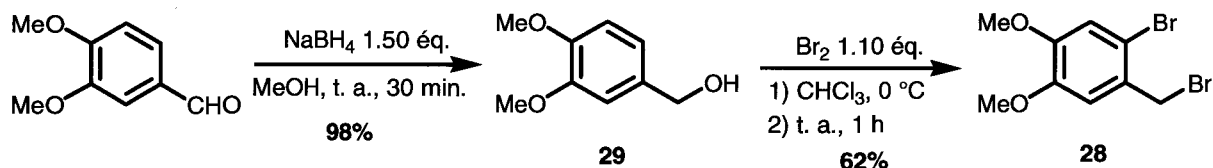


Schéma 1-35

L'exposition des quatre produits de couplage obtenus **30**, **31**, **32** et **33** à trois équivalents de *n*-butyllithium accompagnés de trois équivalents de tétraméthyléthylènediamine permet d'avoir accès, *via* le principe de Parham, aux isoindolinones **34**, **35**, **36** et **37** intégrant cette fois un segment hydrocarboné à trois atomes (schéma 1-36 et tableau 1-8).

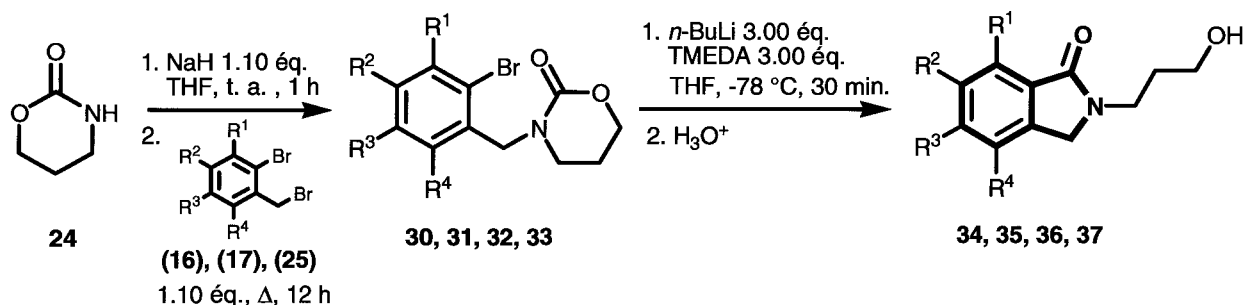


Schéma 1-36

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Oxazinan-2-one substituée	Rdt	Isoindolinone	Rdt
H	OMe	OMe	H	30	65%	34	79%
H	H	OMe	OMe	31	68%	35	77%
OMe	OMe	H	H	32	58%	36	74%
H	H	OMe	H	33	49%	37	70%

Tableau 1-8

➡ Les résultats obtenus pour l'étape de cyclisation en isoindolinone, supérieurs à 70%, montrent donc que la structure du carbamate n'a pas d'influence notable sur le processus d'annélation.

2. Synthèse d'isoindolinones comportant un atome d'azote lactamique fonctionnalisé par une chaîne thioalkyle

Pour concevoir un médicament, la seule optimisation de l'activité ou de la puissance n'est pas suffisante. Il faut en effet aussi maîtriser la sélectivité, l'efficacité, la durée d'action. Ainsi tout passe par des relations structure-activité (RSA) : le comportement biologique d'une molécule est fonction de ses éléments structuraux.

Or pour pouvoir tirer des conclusions sur ce qui lie les activités aux éléments structuraux des composés, il faut étudier des séries de molécules homologues afin de comprendre dans quel sens une modification fera évoluer l'activité. Pour ce faire, le chimiste organicien peut avoir recours à différentes modulations possibles :

- *modifications de chaînes* : homologation $n+1$, ramification ou transformation ;
- *modifications de cycles* ;
- *isostérie, bioisostérie* ;
- *isoméries* ;
- *pro-drug et ante-drug* ;
- *soft drug* ;
- *synthèse associative*.

Parmi toutes ces pharmaco-modulations, la bioisostérie est un concept souvent utilisé. Un bioisostère est un composé résultant de l'échange d'un atome ou d'un groupe d'atomes avec un autre atome ou groupe similaire. L'objectif du remplacement bioisostérique est de créer un nouveau composé possédant des propriétés biologiques similaires au composé parent. Le remplacement peut être basé sur la physico-chimie ou sur la topologie.

Le soufre présentant une structure électronique proche de celle de l'atome d'oxygène, nous avons cherché à étendre notre étude à la synthèse des analogues soufrés des différents modèles oxo échafaudés dans la première partie de ce chapitre.

Dans le cadre de cette stratégie qui reste fidèle au principe de Parham, seule la partie électrophile devra être modifiée puisque c'est elle qui sera vecteur de l'atome de soufre. Notre choix s'est donc logiquement orienté vers un système de type thiocarbamate cyclique, la thiazolidin-2-one (**38**). Celle-ci offre deux avantages majeurs : elle possède le groupement carbonyle qui sera transféré dans l'unité isoindolinone et elle va simultanément libérer une partie *N*-fonctionnalisée porteuse de la fonction thiol.

La thiazolidin-2-one (**38**) **requise** a été obtenue en une seule étape par condensation du 2-aminoéthanthiol sur l'urée (schéma 1-37)

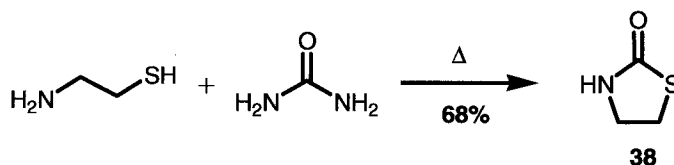


Schéma 1-37

Ce carbamate cyclique a ensuite été couplé à deux bromures d'*ortho*-bromobenzyle différents :

- ✓ le bromure de 2-bromo-4,5-diméthoxybenzyle (**28**) susceptible de conduire à la formation d'une isoindolinone substituée **symétriquement** sur la partie benzénique (figure 1-8) ;

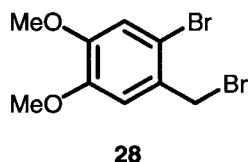


Figure 1-8

- ✓ le bromure de 2-bromo-5,6-diméthoxybenzyle (**17**) pouvant quant à lui conduire à la formation d'une isoindolinone substituée **non symétriquement** sur la partie benzénique (figure 1-9).

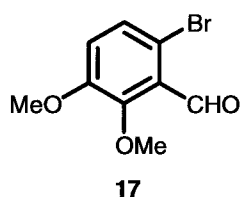


Figure 1-9

Comme pour les dérivés oxygénés, les produits de couplage **39** et **40** ont été assemblés par l'attaque de l'anion généré par traitement de la thiazolidin-2-one (**38**) à l'hydrure de sodium sur les bromures d'*ortho*-bromobenzyle **17** et **28**. L'interconversion halogène-métal se déroule sans difficulté et l'espèce aryllithiée nouvellement générée attaque la fonction carbonyle de l'unité thiazolidinone pour former le système lactamique à cinq chaînons en libérant simultanément la fonction thiol portée par l'azote lactamique (schéma 1-38, tableau

1-9). Les rendements sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus dans les systèmes précédents.

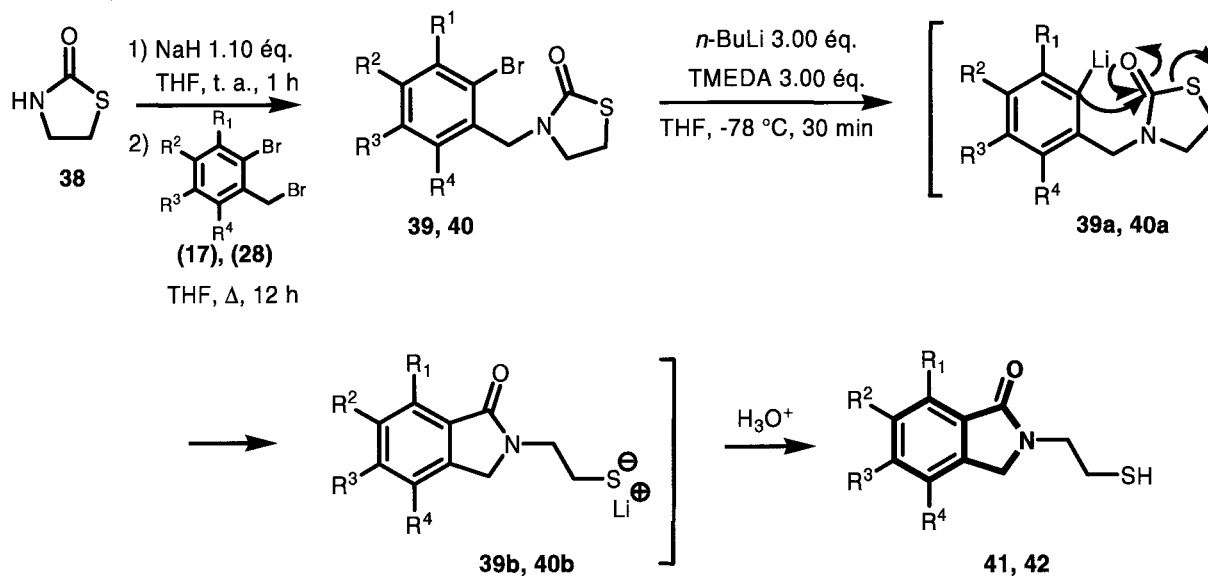


Schéma 1-38

R^1	R^2	R^3	R^4	Thiazolidin-2-one substituée	Rdt	Isoindolinone	Rdt
H	OMe	OMe	H	39	63%	41	76%
H	H	OMe	OMe	40	61%	42	71%

Tableau 1-9

Afin d'exploiter directement le caractère nucléophile marqué du soufre nous avons tenté d'ajouter une espèce électrophile, comme le bromure de benzyle, dans le milieu réactionnel dès la fin de l'étape d'annélation, le but étant d'intercepter le thiolate **40b** formé intermédiairement. Cet essai n'a pas été convainquant. En effet l'excès de base nécessaire à la fermeture du système lactamique consomme le bromure de benzyle et empêche la réaction de substitution nucléophile chargée de conduire au sulfure **43** (schéma 1-39).

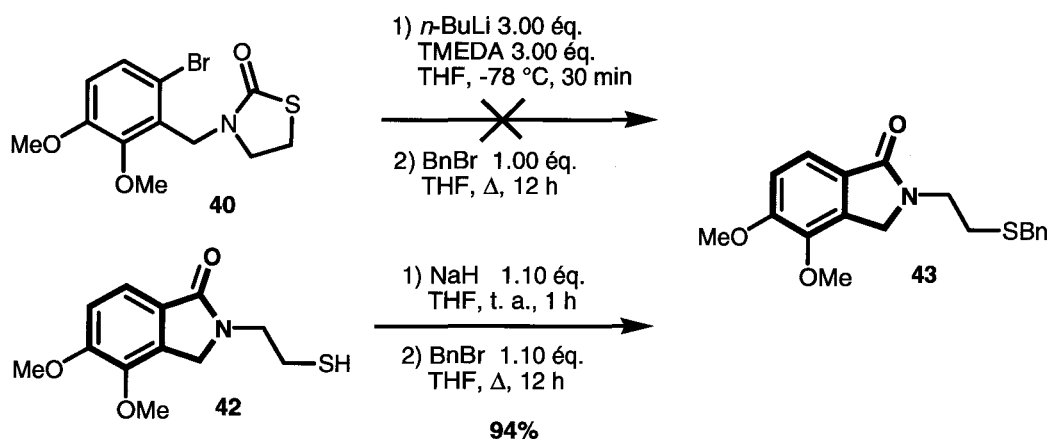


Schéma 1-39

L'alkylation de l'atome de soufre de la chaîne latérale portée par l'azote lactamique nécessite donc l'isolation préalable de l'isoindolinone **42** issue de la réaction de Parham avant toute autre manipulation. Le thiolate généré à partir de cette dernière par traitement à l'hydruire de sodium peut alors subir l'attaque du bromure de benzyle pour engendrer le produit de *S*-alkylation **43** avec des rendements presque quantitatifs (schéma 1-39). Dans cette voie de synthèse la position benzylique est épargnée.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction de ce mémoire, un certain nombre de produits naturels à squelette isoindolinonique et renfermant un soufre à l'état d'oxydation 5, comme l'acide sulfonique de la porritoxine **XIV** (figure 1-10), présentent une activité biologique intéressante.

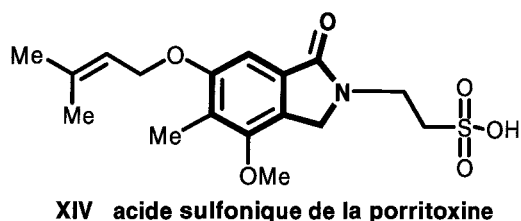


Figure 1-10

C'est la raison pour laquelle, nous avons tenté d'oxyder la fonction thiol de l'isoindolinone **42** en utilisant un oxydant dans des conditions douces afin de ne pas affecter la position benzylique 3 de notre isoindolinone.

Un premier essai, réalisé en utilisant un mélange oxydant eau oxygénée/acide acétique/anhydride acétique sur l'isoindolinone **42**, conduit à la formation d'un mélange complexe de produits. Une analyse du spectre de RMN du proton du brut réactionnel ainsi

qu'une analyse par spectrométrie de masse révèlent entre autres la présence de l'acide sulfonique **44**. Cependant, l'isolation, la purification et la caractérisation de ce composé se sont révélées particulièrement délicates et n'ont pu être menées à terme (schéma 1-40).

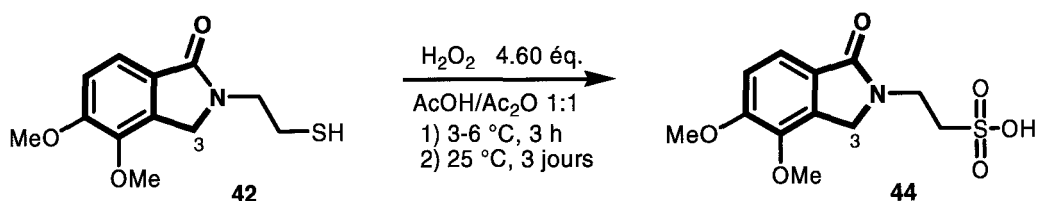


Schéma 1-40

De la somme de ces différentes études, il ressort que la nouvelle stratégie que nous avons développée donne accès à diverses isoindolinones différemment substituées sur l'unité benzénique et permet la connexion simultanée sur l'atome d'azote d'une chaîne fonctionnalisée de type hydroxy ou thioalkyle et dont on pourra maîtriser la longueur.

Ces différents résultats nous ont encouragés à poursuivre l'examen des potentialités de notre concept et d'en rechercher les limites. Nous nous sommes donc proposés de l'étendre notamment à la synthèse d'isoindolinones comportant un atome d'azote lactamique substitué par une chaîne aminoalkyle.

3. Synthèse d'isoindolinones à atome d'azote lactamique substitué par une chaîne aminoalkyle secondaire

a) Notre stratégie

Cette recherche de diversification nous a conduits à remplacer le carbamate cyclique (l'oxazolidin-2-one) par une urée cyclique (l'imidazolidin-2-one) ce qui devrait à priori nous permettre d'accéder directement aux isoindolinones possédant un atome d'azote lactamique substitué par une chaîne aminoalkyle secondaire (schéma rétrosynthétique 1-41).

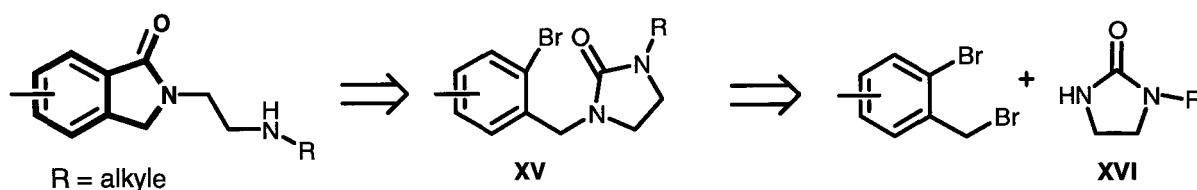


Schéma 1-41

Avec l'emploi d'une urée cyclique deux difficultés étaient prévisibles :

- le travail en milieu fortement basique imposé par l'interconversion halogène/métal interdit la présence d'un hydrogène acide sur l'un des azotes de l'intermédiaire **XV** (R = H). Ce problème est aisément contourné par l'introduction, sur l'un des azotes de l'urée cyclique de départ **XVI**, d'un groupement protecteur qui pourra être clivé par la suite. L'utilisation du groupement benzyle (R = Bn) s'impose à l'évidence pour la simplicité de sa fixation et son clivage sélectif.

Dans un premier temps, donc, l'urée cyclique à cinq chaînons **45** a été préparée par condensation de l'éthylènediamine sur le carbonate de diméthyle suivie d'une monoalkylation (schéma 1-42).

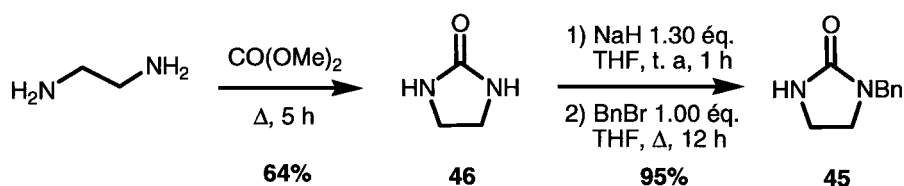


Schéma 1-42

- le second problème pourrait être lié à la faible réactivité de l'urée, composé réputé particulièrement stable.

Le précurseur **47** a été obtenu en couplant l'urée cyclique monoalkylée **45** sur le bromure de 2-bromo-4,5-diméthoxybenzyle (**28**) (schéma 1-43) puis engagé dans les conditions requises pour engendrer l'isoindolinone **48**.

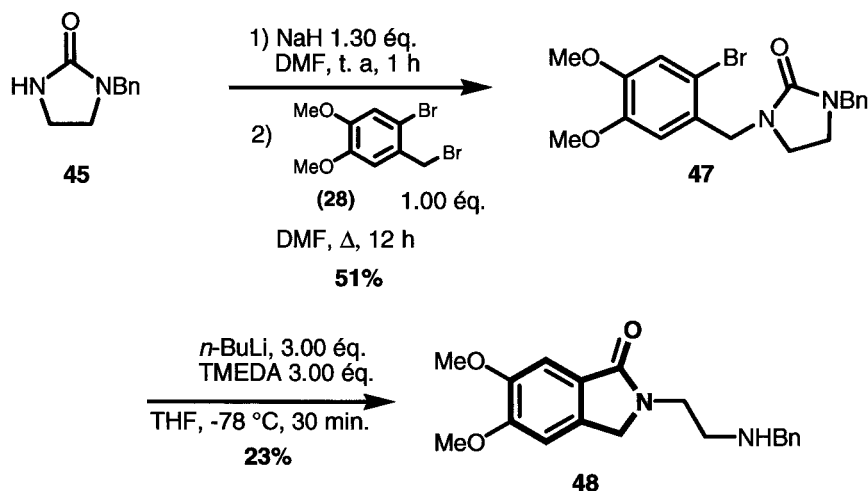


Schéma 1-43

Malheureusement comme nous l'avons craint, l'urée **47** s'est révélée moins réactive qu'un carbamate, son groupement azoté étant moins bon nucléofuge que le groupement oxygéné de l'oxazolidin-2-one utilisée en première partie. L'étape de cyclisation en isoindolinone réalisée dans les conditions définies précédemment se fait alors plus difficilement et avec des rendements beaucoup plus modestes.

Nous avons donc décidé de remplacer le groupement benzyle connecté sur l'azote à protéger par un groupement oxycarbonyl, groupement électroattracteur, afin de faciliter l'ouverture de l'urée par l'espèce aryllithiée lors de l'étape d'annélation.

L'urée cyclique protégée **49** a été obtenue par réaction du chloroformiate de méthyle sur l'imidazolidin-2-one (**46**). L'anion issu de la *N*-méthoxycarbonyl-2-imidazolidone (**49**), généré par traitement de cette dernière à l'hydruure de sodium, est mis au contact du bromure de 2-bromo-4,5-diméthoxybenzyle (**28**). Malheureusement, ce couplage entre l'imidazolidin-2-one protégée **49** et le bromure de 2-bromo-4,5-diméthoxybenzyle (**28**) ne fournit pas le produit espéré quel que soit le solvant utilisé. En effet, lorsque la réaction est réalisée dans le DMF en présence d'hydruure de sodium, le DMF libère de la diméthylamine qui substitue l'halogène benzylique du bromure de 2-bromo-4,5-diméthoxybenzyle (**28**). Par ailleurs, lorsque la réaction est réalisée dans le THF, le groupement protecteur de l'urée cyclique **49** est clivé et le produit obtenu est la 1-(2-bromo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**50**) (schéma 1-44).

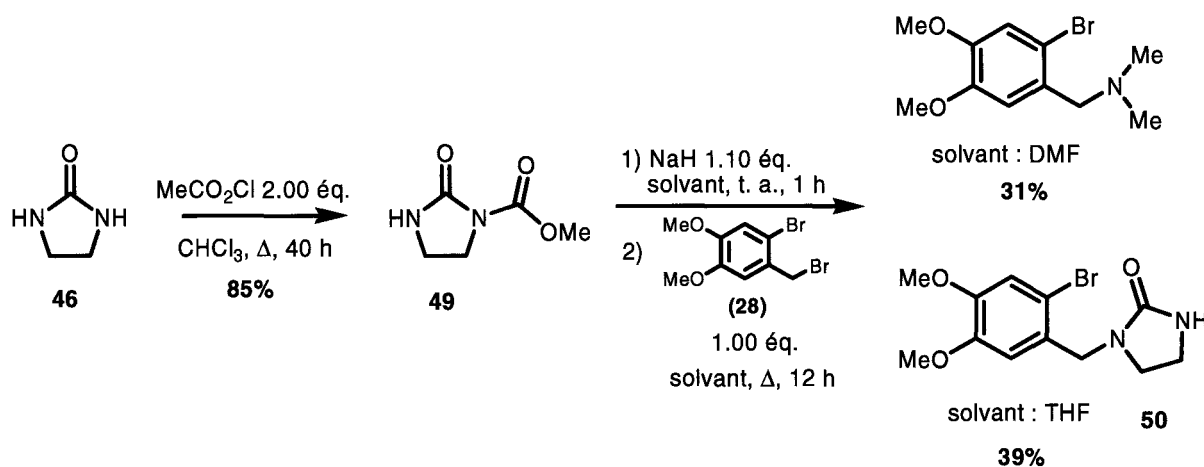


Schéma 1-44

Un essai de couplage entre la *N*-méthoxycarbonyl-2-imidazolidone (**49**) et le bromure de 2-bromo-4,5-diméthoxybenzyle (**28**) a été réalisé en remplaçant l'hydruure de sodium par du *n*-butyllithium comme base pour générer l'anion issu de l'urée cyclique protégée **49** mais là encore le groupement protecteur n'a pas résisté à ces conditions (schéma 1-45).

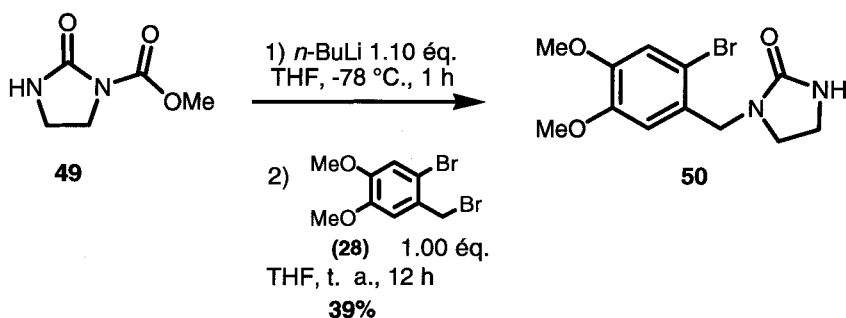


Schéma 1-45

Nous avons donc décidé de contourner cette difficulté en exploitant une voie de synthèse alternative : elle passe par le couplage dans un premier temps, de l'imidazolidin-2-one (**46**) non substituée et du bromure de 2-bromo-4,5-diméthoxybenzyle (**28**), puis dans un deuxième temps, par l'introduction d'un groupement benzoyle en place du groupe oxycarbonyle sur l'azote libre pour obtenir la 1-benzoyl-3-(2-bromo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**51**). L'annélation par réaction de l'espèce aryllithiée sur la diacylamine **51** semble se produire mais avec un faible taux de conversion et la présence de nombreux produits parasites. Le traitement du mélange obtenu n'a pas permis d'isoler le produit attendu **52** (schéma 1-46).

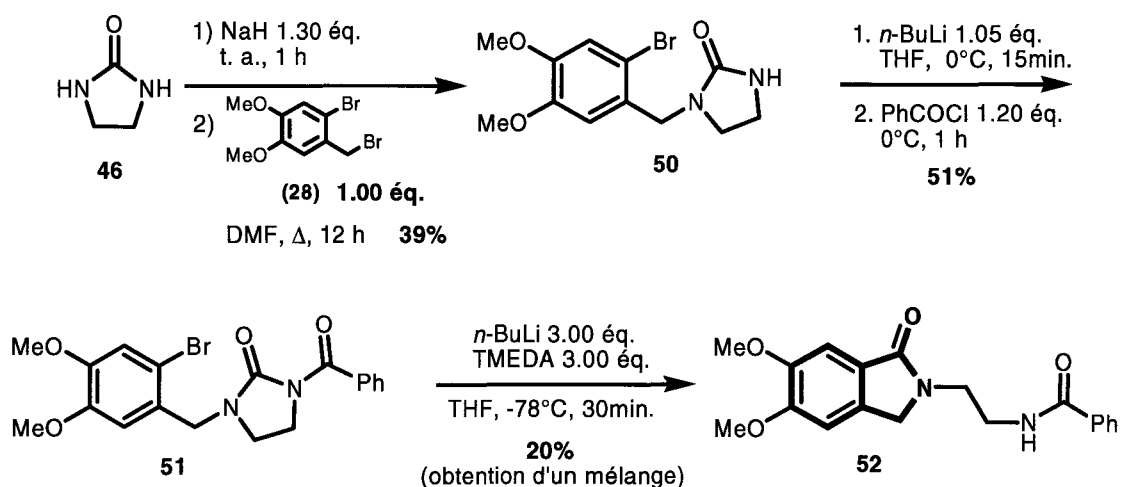


Schéma 1-46

L'extension de notre stratégie aux urées cycliques ne donne pas les résultats espérés et semble représenter la limite de son application. Il semble que des réactions parasites prennent le pas sur la réaction d'annélation. Cette constatation nous a amenés à envisager de maîtriser, en premier lieu, la réaction d'interconversion en reconsidérant notamment la nature de l'halogène dans les modèles parents.

b) Utilisation de dérivés iodés

L'interconversion I/Li étant beaucoup plus rapide que l'interconversion Br/Li, l'utilisation d'un bromure benzylique *ortho*-iodé devrait limiter notablement les réactions parasites de la base sur l'urée cyclique.

Le schéma de rétrosynthèse (schéma 1-47) reprend l'ensemble des partenaires et intervenants qui seront, dans cette nouvelle approche, impliqués dans la construction des isoindolinones ciblées. Afin de vérifier la validité de notre raisonnement nous avons repris à l'identique la démarche suivie avec les dérivés *ortho*-bromés : tout d'abord essai avec un azote substitué par un groupement benzyle puis avec un azote protégé par un groupe oxycarbonyle.

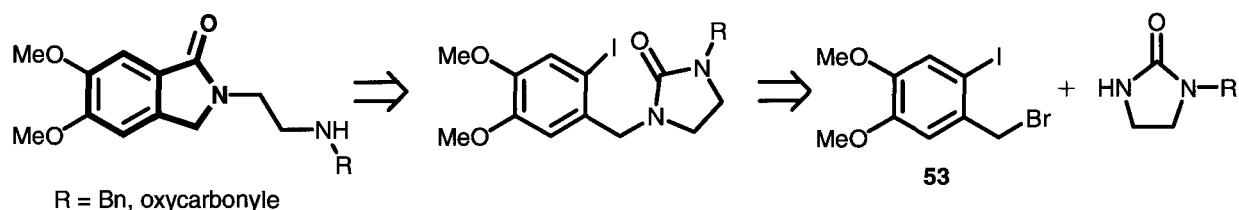


Schéma 1-47

Le bromure de 2-iodo-4,5-diméthoxybenzyle (**53**) est préparé à partir du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde selon un protocole mettant en œuvre trois étapes : réduction de l'aldéhyde parent en alcool benzylique **29** par traitement au borohydrure de sodium suivie d'une iodation en présence d'acétate de mercure pour fournir l'alcool 2-iodo-4,5-diméthoxybenzylique (**54**). Celui-ci est ensuite transformé en bromure d'*ortho*-iodobenzyle **53** au moyen de tribromure de phosphore (schéma 1-48).

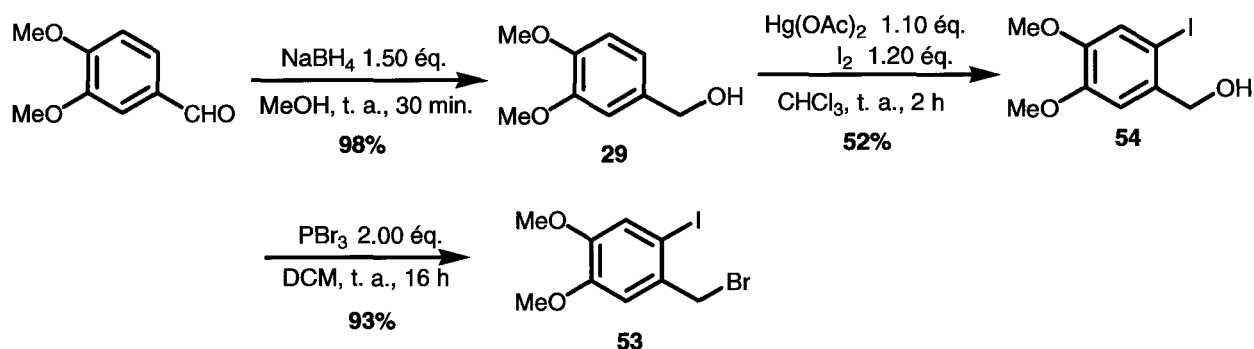


Schéma 1-48

✓ Monoprotection de l'urée par un groupement benzyle :

L'anion issu de la *N*-benzylimidazolidin-2-one (**45**), généré par traitement à l'hydrure de sodium, est mis en présence de bromure de 2-iodo-4,5-diméthoxybenzyle (**53**) pour engendrer le précurseur *ortho*-iodé **55** avec un rendement de 54% sur les deux étapes au départ de l'urée non substituée **46** (schéma 1-49).

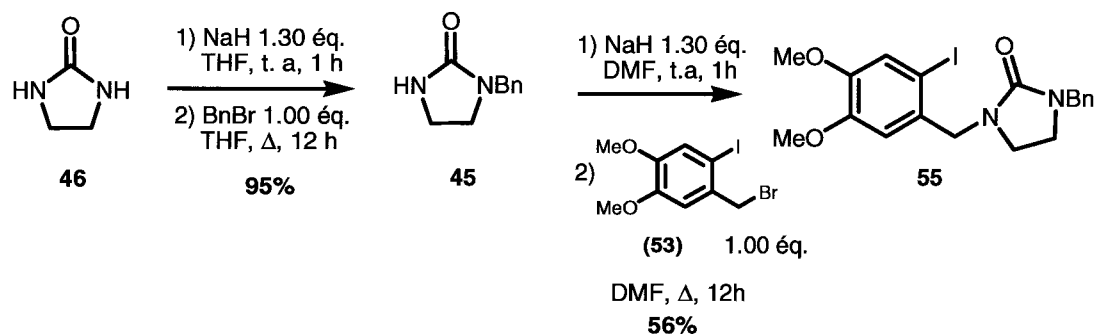


Schéma 1-49

Une voie de synthèse alternative peut être envisagée pour former le précurseur *ortho*-iodé **55** : elle s'appuie sur le couplage, dans un premier temps, de l'imidazolidin-2-one (**46**) non substituée et du bromure de 2-iodo-4,5-diméthoxybenzyle (**53**) ; puis dans un deuxième temps, on peut introduire le groupement benzyle sur l'azote libre pour obtenir la 1-benzyl-3-(2-bromo-4,5-diméthoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**55**). Diverses conditions de réaction (nature du solvant, température) ont été testées dans cette seconde approche mais le rendement global ne dépasse pas 39% sur les deux étapes (schéma 1-50). L'étape limitante se situe toujours au niveau de l'efficacité de la monosubstitution de l'urée par le bromure benzyle **53** (26 – 40%) :

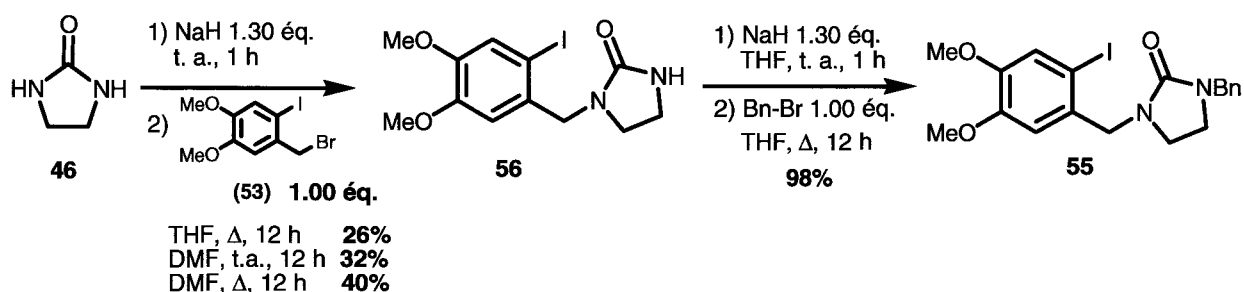


Schéma 1-50

Nous en déduisons donc qu'il est préférable d'introduire en premier lieu le groupement benzyle sur l'un des azotes de l'imidazolidin-2-one (**46**) avant de la coupler au composé aromatique *ortho*-iodé **53** pour avoir un meilleur accès au précurseur **55**.

L'addition de ce précurseur *ortho*-iodé **55** sur 3 équivalents de *n*-butyllithium associés à 3 équivalents de TMEDA permet d'obtenir, toujours selon le principe de Parham, l'isoindolinone souhaitée **48** avec un rendement de 37% (schéma 1-51).

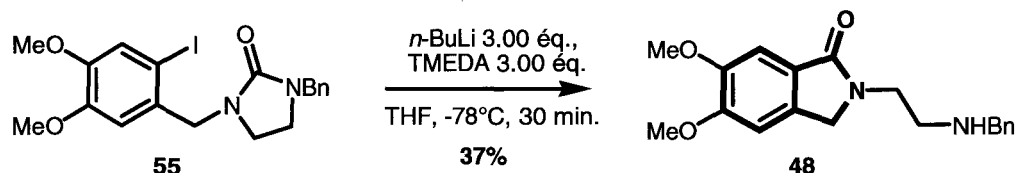


Schéma 1-51

Il apparaît donc que le rendement de l'étape de cyclisation en isoindolinone a pu être très sensiblement augmenté de 23 à 37% grâce à une interconversion halogène/métal plus rapide et plus efficace liée à l'emploi d'un composé aromatique *ortho*-iodé.

Ces résultats encore insuffisants nous ont alors conduits à reconsidérer les conclusions établies pour les analogues bromés concernant les modalités du processus d'interconversion et à reprendre les essais faisant intervenir la nature, la quantité d'agent d'interconversion ainsi que l'ordre d'addition des réactifs pour prendre en compte les modifications de réactivité liées à l'utilisation d'un dérivé iodé (schéma 1-52). Les principaux résultats sont regroupés dans le tableau 1-10.

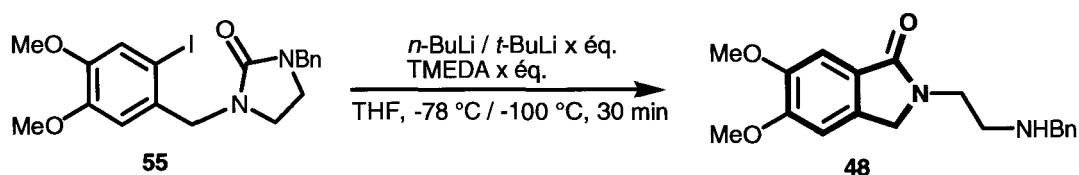


Schéma 1-52

Essai	Agent d'interconversion	Quantité	Addition	Rendement
<u>1</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C+ TMEDA	3.00 éq.	Inverse	37%
<u>2</u>	<i>t</i> -BuLi à -100 °C+ TMEDA	1.10 éq.	Normale	-
<u>3</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C+ TMEDA	1.10 éq.	Normale	10%
<u>4</u>	<i>n</i> -BuLi à -78° C+ TMEDA	2.20 éq.	Normale	54%
<u>5</u>	<i>n</i> -BuLi à -78° C+ TMEDA	2.20 éq.	Inverse	26%

Addition normale : l'agent d'interconversion est coulé goutte à goutte et sous atmosphère inerte sur l'intermédiaire en solution dégazée dans le THF fraîchement distillé ;

Addition inverse : l'intermédiaire en solution dans le THF fraîchement distillé est coulé goutte à goutte et sous atmosphère inerte sur l'agent d'interconversion en solution dégazée dans le THF fraîchement distillé.

Tableau 1-10

Les résultats indiquent que l'efficacité de l'interconversion ne nécessite que l'utilisation de 2.20 équivalents de *n*-butyllithium accompagnés de 2.20 équivalents de TMEDA à -78 °C en addition normale et que la présence de tout excès de base semble préjudiciable au processus d'annélation.

✓ Monoprotection de l'urée par un groupement oxycarbone :

Dans le même objectif d'amélioration du rendement de l'étape d'annélation nous avons également repris l'utilisation d'un groupement protecteur électroattracteur au niveau de l'azote de l'urée dans l'objectif de favoriser l'ouverture de cette urée. Le groupement méthoxycarbone nous ayant paru trop fragile dans les conditions basiques employées nous l'avons remplacé par le groupe carboxybenzyle (Cbz) plus robuste.

Le 1-(2-iodo-4,5-diméthoxybenzyle)imidazolidin-2-one (**56**) obtenu comme précédemment par couplage du bromure d'*ortho*-iodobenzyle **53** sur l'imidazolidin-2-one (**46**) est protégé par l'introduction du groupement Cbz sur l'atome d'azote libre. L'ajout de 2.20 équivalents de *n*-butyllithium couplés à 2.20 équivalents de TMEDA sur ce précurseur **57** permet d'obtenir l'isoindolinone souhaitée **58** mais avec un rendement décevant de 26% (schéma 1-53).

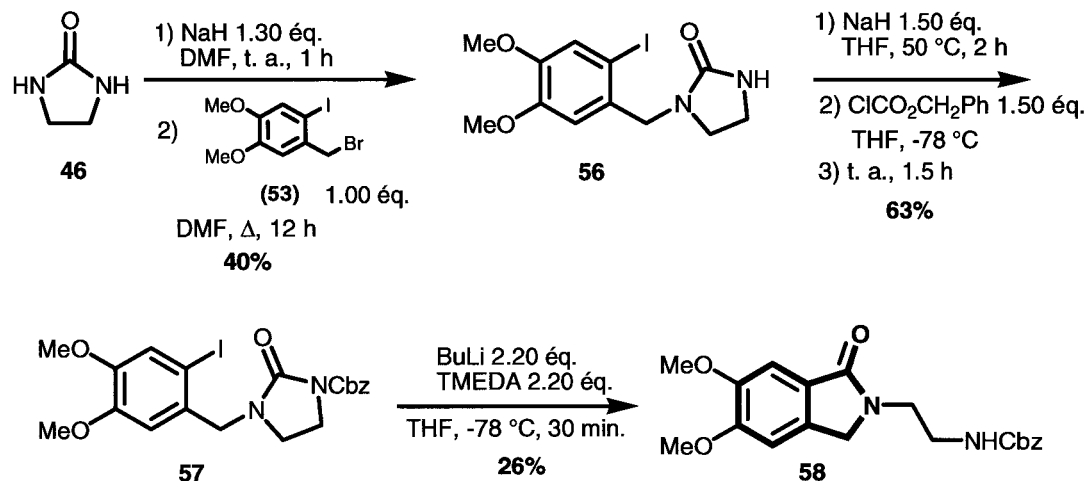


Schéma 1-53

L'étape suivante consisterait à éliminer le groupement protecteur (Bn, Cbz) de l'azote terminal de la chaîne aminoalkyle afin d'accéder à des amines primaires. Ce développement pour être à l'origine d'études exploitables devrait néanmoins s'appuyer sur un processus d'annélation beaucoup plus rentable. Dans l'état actuel de nos travaux peu d'améliorations spectaculaires sont à attendre et nous aurons plutôt tendance à explorer d'autres pistes pour

préparer des composés alkylaminés. Ces aménagements seront examinés dans les chapitres à venir.

IV. Conclusion

La nouvelle stratégie que nous avons développée dans ce chapitre et qui s'appuie sur le principe de Parham (création d'une espèce aryllithiée et annélation provoquée par attaque d'un électrophile interne) a permis d'accéder à diverses isoindolinones différemment substituées sur l'unité benzénique en permettant la connexion simultanée sur l'atome d'azote d'une chaîne fonctionnalisée de type hydroxy, thio ou alkylamino-alkyle.

La synthèse d'isoindolinones comportant un atome d'azote lactamique substitué par une chaîne aminoalkyle secondaire nous a conduits, dans un second temps, à aménager notre approche. Le changement majeur réside dans l'amélioration de l'interconversion halogène/métal en utilisant, de préférence à l'échange Br/Li, l'échange I/Li beaucoup plus rapide pour limiter les réactions parasites de la base sur l'unité polyhétérocyclique.

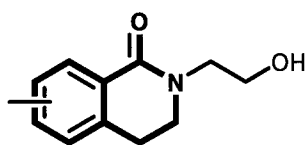
Ce principe réactionnel, même si certains rendements tout à fait corrects restent difficiles à optimiser encore, compte tenu du type de réaction envisagé et de la polyfonctionnalité des produits ciblés. Il donne néanmoins accès à un large éventail de modèles où sont maîtrisés d'une part le nombre et la répartition des substituants sur l'unité aromatique et d'autre part la substitution de l'azote lactamique, la nature de la fonction « terminale » ainsi que la longueur du segment hydrocarboné assurant la jonction entre les deux. Mais il apparaît également qu'en fonction de la nature des modèles ciblés, un aménagement permanent des conditions expérimentales et de la composition structurale des composés parents sera vraisemblablement nécessaire, surtout dans une perspective de synthèse multi-étapes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES – CHAPITRE I

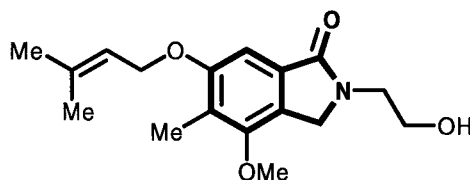
1. A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10313.
2. A. Couture, E. Deniau, P. Woisel et P. Grandclaudon, *Synthesis* **1997**, *12*, 1439.
3. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1491.
4. C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Synthesis* **2000**, *5*, 655.
5. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, H. Rybalko-Rosen, S. Leonce, B. Pfeiffer et P. Renard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3557.
6. A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *Synthesis* **2004**, *10*, 1664.
7. A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4527.
8. M. Anzini, A. Cappelli et S. Vomero, *Heterocycles* **1994**, *38*, 103.
9. (a) F. M. Rowe, E. Levin, A. C. Burns et J. S. M. Davies, *J. Chem. Soc.* **1926**, 690 ; (b) E. Späth et J. Lintner, *Chem. Ber.* **1936**, *69B*, 2727.
10. T. Tsuritani, S. Kii, A. Akao, K. Sato, N. Nonoyama, T. Mase et N. Yasuda, *Synlett* **2006**, 801.
11. (a) K. Hata, K. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1956**, *32*, 861 ; (b) T. D. Nelson, C. R. LeBlond, D. E. Frantz, L. Matty, J. V. Mitten, D. G. Weaver, J. C. Moore, J. M. Kim, R. Boyd, P. Y. Kim, K. Gbewonyo, M. Brower, M. Sturr, K. McLaughlin, D. R. McMasters, M. H. Kress, J. M. McNamara, et U. H. Dolling, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3620 ; (c) A. S. Kende, W. P. Deng, M. Zhong et X. C. Guo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1785 ; (d) R. L. Hudkins et C. Ho Park, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 135.
12. (a) E. M. Beccalli, M. L. Gelmi et A. Marchesini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6909 ; (b) J. P. Deville et V. Behar, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1403.
13. (a) E. Hoffmann et H. Schiff-Shenhav, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4686 ; (b) R. Chiro et Y. Graff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, *6*, 1904 ; (c) P. Y. Reddy, S. Kondo, T. Toru et Y. Ueno, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2652 ; (d) W. Pendergast, S. H. Dickerson, I. K. Dev, R. Ferone, D. S. Duch et G. K. Smith, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 838.
14. (a) R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne et V. Sridharan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *17*, 1183 ; (b) I. Takahashi, T. Kawakani, E. Hirano, H. Yokota et H. Kitajima, *Synlett* **1996**, 353 ; (c) I. Takahashi, E. Hirano, T. Kawakani et H. Kitajima, *Heterocycles* **1996**, *43*, 2343.
15. (a) P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton et K. L. Shepard, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3719 ; (b) T. D. Ocain, D. D. Deininger, R. Russo, N. A. Senko, A. Katz, J. M. Kitzen, R. Mitchell, G. Oshiro, A. Russo et R. Stupienski, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 823 ; (c) Z. P. Zhuang, M. P. Kung, M. Mu et H. F. Kung, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 157.
16. (a) E. C. Taylor, P. Zhou, L. D. Jennings, Z. Mao, B. Hu et J. G. Jun, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 521 ; (b) P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton et K. L. Shepard, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3719 ; (c) M. H. Norman, J. L. Kelley et E. B. Hollingsworth, *J. Med.*

- Chem.* **1993**, *36*, 3417 ; (d) M. Anzani, A. Capelli et S. Vomero, *Heterocycles* **1994**, *38*, 103 ; (e) A. Ganesan et H. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9097 ; (f) E. Mertz, S. Mattei et S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2931 ; (g) A. Cappelli, M. Anzini, S. Vomero, L. Mennuni, F. Makovec, E. Doucet, M. Hamon, M. C. Menziani, P. G. De Benedetti, G. Giorgi, C. Ghelardini et S. Collina, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 779 ; (h) C. N. S. Prasad, R. Varala et S. R. Adapa, *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8*, 281.
17. J. J. Brunet, C. Sidot et P. Caubere, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1166.
18. (a) M. Mori, K. Chiba et Y. Ban, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1684 ; (b) J. C. Anderson, A. Flaherty et M. E. Swarbrick, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9152.
19. K. Orito, M. Miyazawa, T. Nakamura, A. Horibata, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita, T. Yamazaki et M. Tokuda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951.
20. E. Lete, M. L. Collado, N. Sotomayor, T. Vicente et M. J. Villa, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1751.
21. J. B. Campbell, R. F. Dedinas et S. A. Trumbower-Walsh, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6205.
22. R. Grigg, L. Zhang, S. Collard et A. Keep, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6979.
23. V. Rys, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaoudon, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1231.
24. M. Rita Paleo, C. Lamas, L. Castedo et D. Domiguez, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2029.
25. A. Moreau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon et S. Lebrun, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2305.
26. M. Carmen de la Fuente et D. Dominguez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10019.

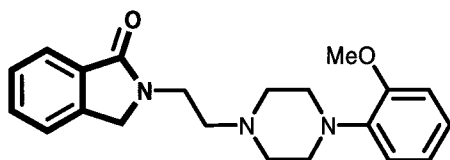
CHAPITRE II : Applications. Valorisation du concept



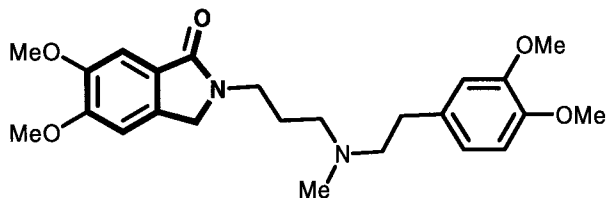
3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one



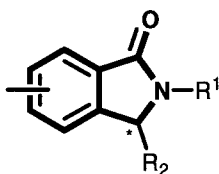
Porritoxine : produit naturel



Ligand sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}



Falipamil : traitement des maladies cardiovasculaires



Synthèse énantiosélective

Le deuxième chapitre de ce mémoire sera consacré aux développements et applications attendues de notre concept avec notamment :

- ✓ l'extension au système bicyclique homologue des isoindolinones, c'est-à-dire incluant un cycle lactamique à six chaînons et représenté par la série des 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones ;
- ✓ l'illustration de l'efficacité du procédé par la synthèse d'un produit naturel d'architecture complexe construite autour du noyau isoindolinonique : la porritoxine ;
- ✓ l'application à la synthèse de deux produits cibles répertoriés parmi les composés biologiquement actifs et l'extension ensuite à un certain nombre de dérivés synthétiques analogues ;
- ✓ enfin une proposition d'ouverture vers l'exploitation du procédé en synthèse énantiosélective (figure 2-1).

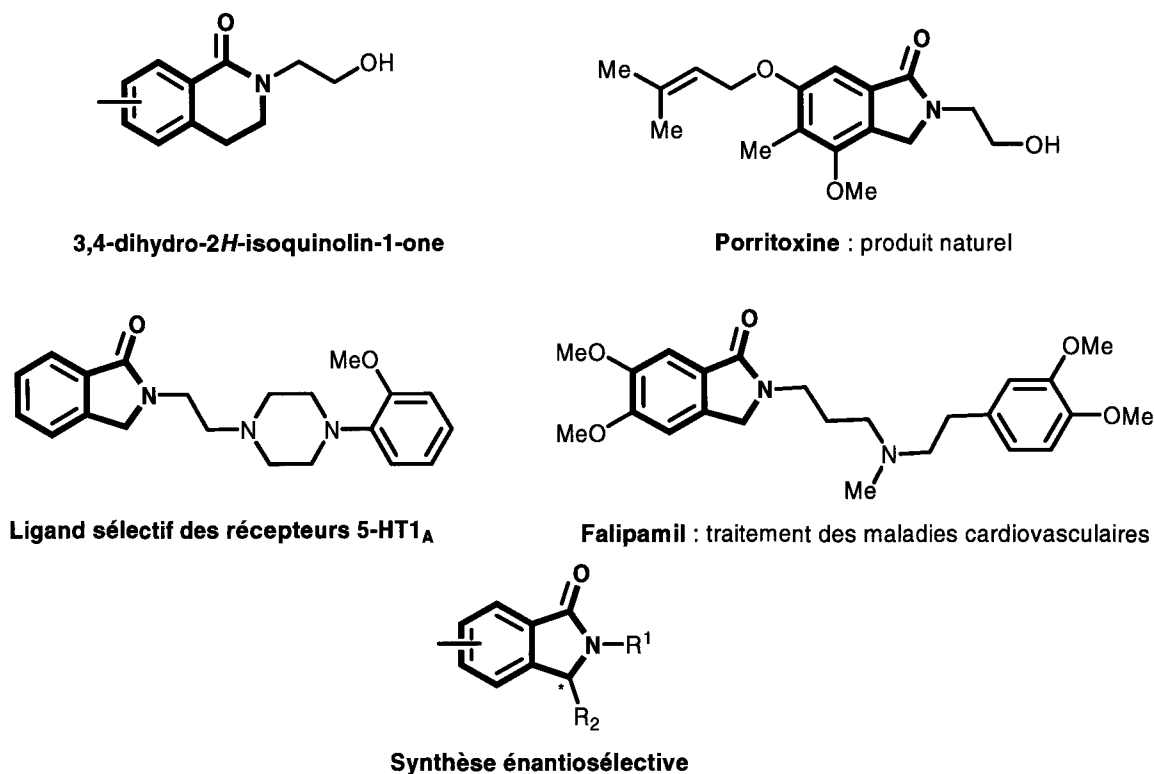


Figure 2-1

Le chapitre sera donc divisé en trois principales parties :

- la première portera sur la synthèse de 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones, systèmes articulés autour d'un noyau lactamique à six chaînons fusionné à une unité aromatique ;

- la deuxième regroupera la synthèse des modèles cibles renfermant un noyau isoindolinonique dans leur squelette : il s'agira ici d'un produit naturel, de deux composés à activité thérapeutique et de leurs analogues ;
- la dernière proposera une adaptation de notre nouvelle approche à la synthèse asymétrique de 3-alkyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones par utilisation d'une oxazolidin-2-one chirale.

I. Synthèse de 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones

1. Généralités

Le motif 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one, système articulé autour d'un noyau lactamique à six chaînons fusionné à une entité aromatique, constitue l'un des maillons essentiels de la charpente de nombreux composés, naturels, synthétiques ou à visée thérapeutique.

Pour simplifier notre étude nous nous limiterons aux composés non substitués sur les positions 3 et 4 (figure 2-2).

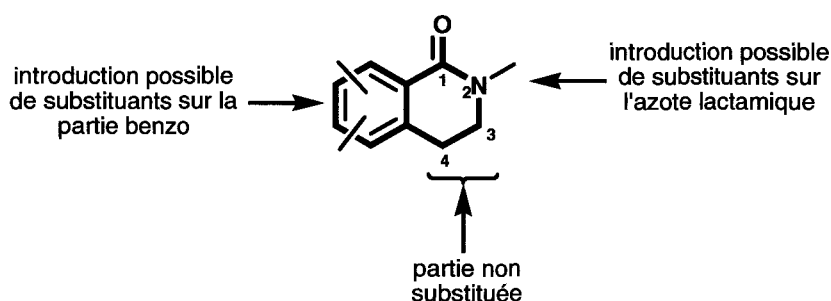


Figure 2-2

Même dans ce cadre restreint, il existe un nombre important d'alcaloïdes renfermant dans leur squelette un noyau 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one. Quelques exemples parmi les plus beaux fleurons recensés à ce jour sont représentés sur la figure 2-3 :

- l'oxyhydrastinine¹ I extraite de l'espèce *Hunnemanian fumariaefolia*, plante de la famille des *Papaveraceae*, est connue pour son activité antimicrobienne ;

¹ (a) A. M. El-Fishaway, D. J. Slatkin et P. L. Sciff, Jr., *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 753 ; (b) L. H. Bailey, « *Manual of Cultivated Plants* », The Macmillan Company, **1954**, 423 ; (c) L. A. Mitscher, R. Leu, M. S. Bathala, W. Wu, J. L. Beal et R. White, *Lloydia* **1972**, *35*, 157 ; (d) L. A. Mitscher, Y. H. Park, D. Clark, G. W. Clark, III, P. D. Hammesfahr, W. Wu et J. L. Beal, *J. Nat. Prod.* **1978**, *41*, 145.

- la thalifoline² **II** a été extraite du *Thalictrum minus* L. var. *adiantifolium* Hort. ;
- la *N*-méthylcorydaldine³ **III** a été isolée à partir d'espèces végétales chiliennes *Berberis empetrifolia* Lam. appartenant à la famille des *Berberidaceae* ;
- la thalflavine⁴ **IV** a été extraite du *Thalictrum minus* L. race B, plante de la famille des *Ranunculaceae* ;
- la *N*-méthylthalidaldine⁵ **V** est issue de l'espèce *Thalictrum fendleri* Engelm. ex Gray, plante de la famille des *Ranunculaceae*.

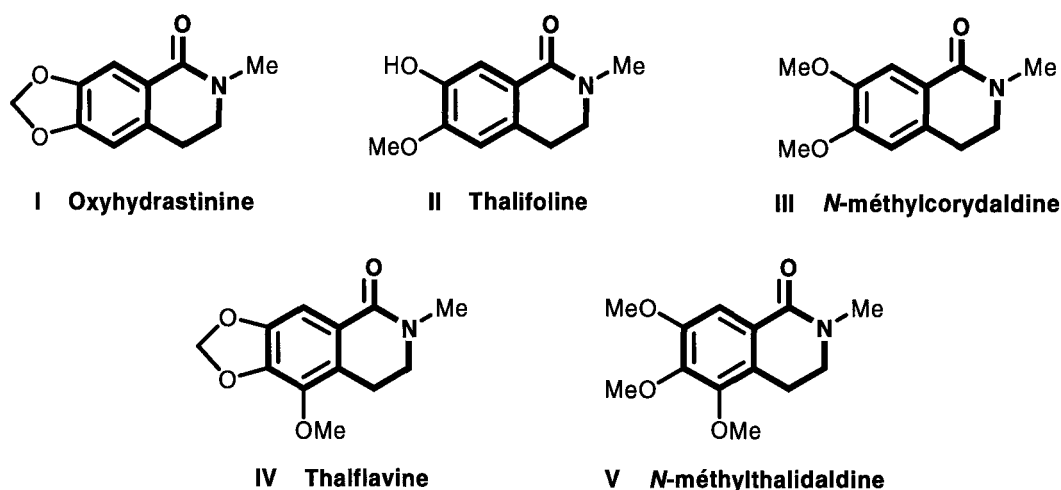


Figure 2-3

D'autres produits à structure plus élaborée et sortant du cadre défini précédemment, comme la (+)-lycoricidine **VI** et la pancratistatine **VII** font également parties du large panel de produits à structure isoquinolonique. Ces alcaloïdes présentent un pouvoir cytotoxique extrêmement puissant ainsi qu'un pouvoir régulateur de la croissance des plantes (figure 2-4).⁶

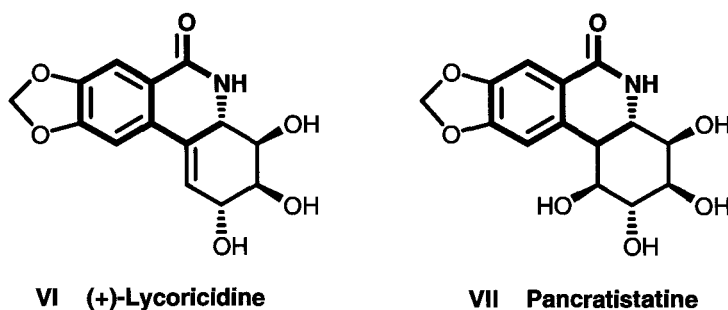


Figure 2-4

² R. W. Doskotch, P. L. Schiff, Jr., et J. L. Beal, *Tetrahedron* **1969**, 25, 469.

³ S. F. Hussain, V. Fajardo et M. Shamma, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 644.

⁴ O. Gasic, R. Durkovic, M. Popovic, B. Pal, H. Dutschevska et A. Georgieva, *Fitoterapia* **1989**, 60, 382.

⁵ M. Shamma et Sr. M. A. Podczasy, *Tetrahedron* **1971**, 27, 727.

⁶ N. Chida, M. Ohtsuka et S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4441 et références citées.

Par ailleurs, le motif 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one représente la clef de voûte de nombreux produits synthétiques sophistiqués à visée pharmacologique, et, par voie de conséquence, les membres de cette classe de composés ont suscité un intérêt considérable ces dernières années de la part de la communauté scientifique.

Dans le traitement de la schizophrénie, quelques groupes de recherche se sont orientés vers la conception de nouveaux ligands à forte sélectivité pour les récepteurs dopaminergiques D₄. En effet, une étude récente a montré l'existence de cinq sous-types de récepteurs dopaminergiques : les récepteurs « D₁-like »⁷ regroupant les récepteurs D₁ et D₅, et les récepteurs « D₂-like »⁸ pour les récepteurs D₂, D₃ et D₄. Les anti-psychotiques classiques bloquent les récepteurs dopaminergiques « D₂-like » de façon non sélective.⁹ Ils agissent sur les symptômes positifs de la maladie (délires et hallucinations) mais leur utilisation est limitée du fait des effets secondaires qu'ils provoquent : effets extrapyramidaux (SEP) ou hormonaux (comme l'hyperprolactinémie).¹⁰ La clozapine (figure 2-5), anti-psychotique atypique remarquable, est utilisée à la fois pour le traitement des effets positifs mais aussi pour les effets négatifs (autisme et repli sur soi-même) de la schizophrénie. Ce composé dix fois plus affiné pour les récepteurs D₄ que pour les récepteurs D₂, ne provoque que peu de SEP.¹¹ En revanche la clozapine qui présente également une forte affinité pour de nombreux autres récepteurs provoque une agranulocytose mortelle chez environ 2% des patients.¹²

D'où l'orientation des recherches, ces douze dernières années, vers des ligands sélectifs des récepteurs dopaminergiques D₄ afin de clarifier le rôle de ces derniers dans la schizophrénie. C'est ainsi que de nouveaux agents anti-psychotiques prometteurs construits autour d'un système 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one relié par un chaînon éthylène à un groupement 1-arylpiperazine tels que les composés VIII et IX ont vu le jour (figure 2-5, tableau 2-1).¹³ Les tests de binding ont été réalisés *in vitro* sur des tissus et avec des radioligands spécifiques à chaque récepteur :

- pour les récepteurs dopaminergiques D₄ : le radioligand utilisé est le [³H]YM 09151-2 sur un gène humain infecté par le Sf9 baculovirus ;

⁷ (a) A. Dearry, J. A. Gingrich, P. Falardeau, R. T. Fremeau, M. D. Bates et M. G. Caron, *Nature* **1990**, *347*, 72 ; (b) R. K. Sunahara, H. C. Guan, B. F. O'Dowd, P. Seeman, L. G. Laurier, G. Ng, S. R. George, J. Torchia, H. H. Van Tol et H. B. Niznik, *Nature* **1991**, *350*, 614.

⁸ (a) D. K. Grandy, M. A. Marchionni, H. Makam, R. E. Stofko, M. Alfano, L. Frothingham, J. B. Fisher, K. J. Burke-Howie, J. R. Bunzow, A. C. Server et O. Civelli, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1989**, *86*, 9762 ; (b) P. Sokoloff, B. Giros, M. P. Martres, M. L. Bouthenet et J. C. Schwarz, *Nature* **1991**, *347*, 72 ; (c) H. H. Van Tol, J. R. Bunzow, H. C. Guan, R. K. Sunahara, P. Seeman, H. B. Niznik et O. Civelli, *Nature* **1991**, *350*, 610.

⁹ S. H. Snyder, *Am. J. Psychiatry* **1981**, *138*, 461.

¹⁰ G. P. Reynolds, *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, *13*, 116.

¹¹ A. Fitton et R. C. Heel, *Drugs* **1990**, *40*, 722.

¹² P. Krupp et P. Barnes, *Br. J. Psychiatry* **1992**, *160*, 38.

¹³ R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Leopoldo et V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 270.

- pour les récepteurs dopaminergiques D₂ : le radioligand utilisé est la [³H]spiroperidol sur un gène humain infecté par le Sf9 baculovirus ;
- pour les récepteurs 5-HT_{1A} : le radioligand utilisé est la [³H]-8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tétraline [8-OH-DPAT] sur un hippocampe de rat ;
- pour les récepteurs adrénergiques α₁ : le radioligand utilisé est la [³H]prazosin sur un cortex de rat.

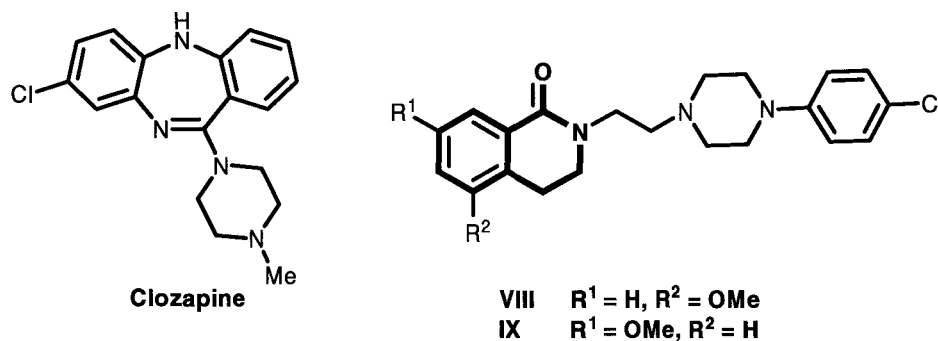


Figure 2-5

Composé	K _i (nM)			
	D ₄	D ₂	5-HT _{1A}	α ₁
Clozapine	30.0	876	443	56
VIII	42	3170	451	631
IX	141	3960	11	>850

Tableau 2-1

Les résultats montrent que la sélectivité et l'affinité pour un type de récepteurs, dopaminergiques D₄ pour le composé **VIII** et sérotoninergiques 5-HT_{1A} pour le composé **IX**, dépendent fortement de la position du groupement méthoxy sur le noyau aromatique.

Un second exemple fait intervenir le motif 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one (figure 2-6) dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire. Dans ce cas précis, le système dihydroisoquinolinone peut être considéré comme un bioisostère d'un groupement isopropylacétonitrile.¹⁴

¹⁴ M. Reiffen, W. Eberlein, P. Müller, M. Psiorz, K. Noll, J. Heider, C. Lillie, W. Kobinger et P. Luger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1496.

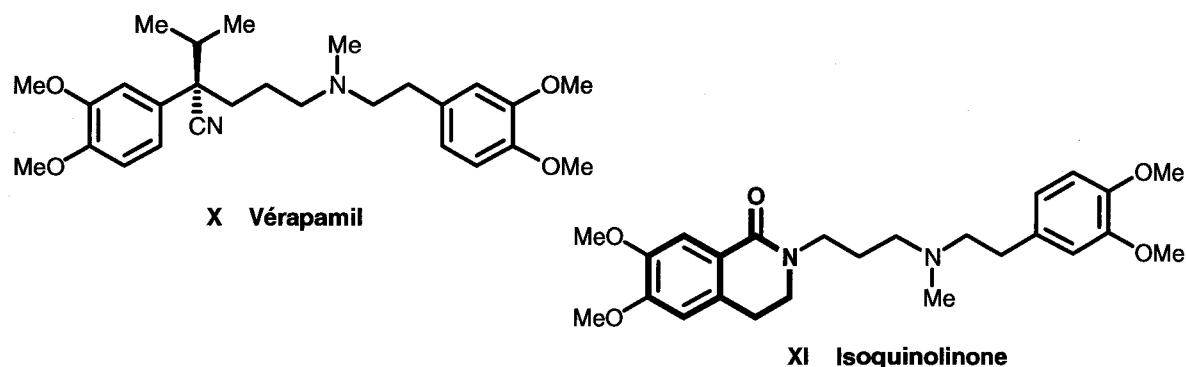


Figure 2-6

Le remplacement de la partie isopropylacétonitrile du vérapamil **X**, inhibiteur des canaux calciques voltage-dépendants lents, par un système lactamique à six chaînons a donné naissance à un nouveau composé, la 6,7-diméthoxy-2-{3-[*N*-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-2-méthylamino]propyl}-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one (**XI**), utilisé dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire en raison de son activité bradycardique spécifique.

Le cycle lactamique permet à l'isoquinolone **XI** d'offrir un profil biologique unique. C'est ainsi qu'il ne réduit que la fréquence cardiaque et n'interagit pas avec les canaux calciques ou les récepteurs β -adrénergiques contrairement au vérapamil **X**.

2. Méthodes de synthèse des 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones. Bilan bibliographique

Si l'on se limite aux composés non substitués en positions 3 et 4, l'examen de la littérature fait apparaître l'existence d'un certain nombre de méthodes permettant l'accès aux 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones. Cependant, peu d'entre elles témoignent d'une grande généralité.

Un examen bibliographique approfondi nous a permis de distinguer les différentes voies d'accès possibles à ce système hétérobicyclique. Les techniques d'assemblage seront classées, comme dans la partie concernant les isoindolinones, en fonction du type de liaison(s) créée(s) en étape ultime, liaisons précisées sur la figure 2-7 :

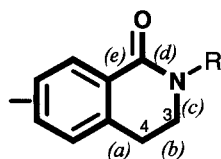


Figure 2-7

a) Création de la liaison a

A ce jour, la seule méthode de synthèse reposant uniquement sur la création de la liaison *a* est une acylation intramoléculaire de type Friedel et Crafts à partir d'un *N*-(2-hydroxyéthyl)benzamide en présence d'acide polyphosphorique (PPA) (schéma 2-1).¹⁵

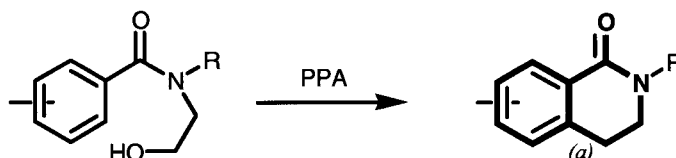


Schéma 2-1

b) Création de la liaison c

L'une des méthodes employées pour créer la liaison *c* utilise un benzamide substitué en *ortho* par une chaîne hydroxyalkyle. La transformation de l'alcool en mésylate, excellent groupe partant, et la génération de l'anion de l'amide permet la fermeture du lactame par substitution nucléophile intramoléculaire (schéma 2-2).¹⁶

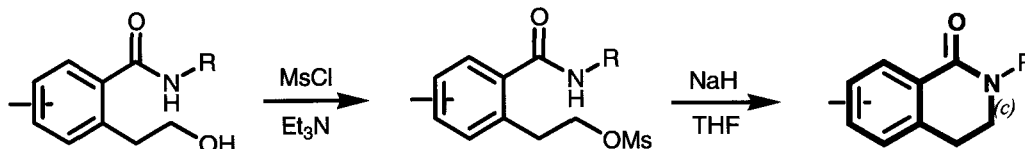


Schéma 2-2

Une variante préconise la cyclisation en milieu acide par traitement à l'oxychlorure de phosphore (schéma 2-3).¹⁷

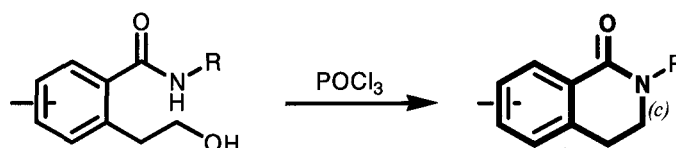


Schéma 2-3

¹⁵ M. Masood et K. P. Tiwari, *Acta. Chim. Hung.* **1983**, 113, 177.

¹⁶ (a) H. A. Patel et D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 7 ; (b) C. R. Ellefson et K. A. Prodan, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1107.

¹⁷ H. J. Míka et W. Meis, *Arch. Pharm.* **1985**, 318, 168.

c) Création de la liaison d

La méthode de synthèse reposant sur la création de la liaison *d* correspond à la lactamisation d'un acide benzoïque substitué en *ortho* par une chaîne phénylamine.

La difficulté essentielle réside ici dans la construction des intermédiaires bifonctionnels. A titre d'exemple, ils peuvent être obtenus par addition de l'amidure issu d'une benzylamine sur la double liaison d'un acide *ortho*-vinylbenzoïque.¹⁸ La réaction de lactamisation s'effectue ensuite par activation classique de l'acide carboxylique (par exemple à l'aide de dicyclohexylcarbodiimide, DCC¹⁸) (schéma 2-4).

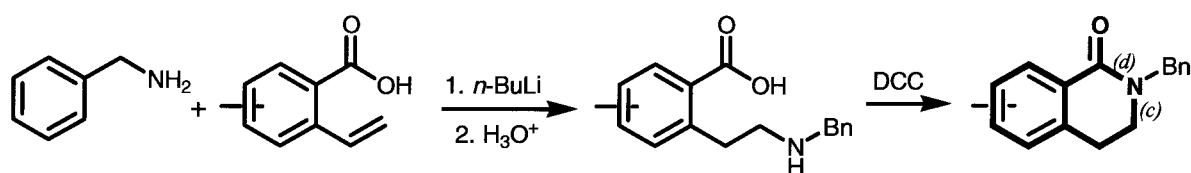


Schéma 2-4

Une autre méthode de synthèse utilise une réaction de type élimination-addition à partir d'un acide (formylaminoéthyl)benzoïque en présence d'acide sulfurique.¹⁹ Le formamide est tout d'abord clivé pour permettre la formation du lactame (schéma 2-5).

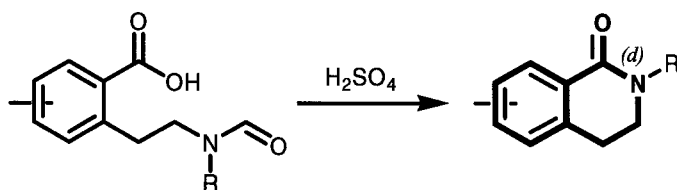


Schéma 2-5

d) Création de la liaison e

L'une des techniques utilisée pour créer la liaison *e* fait appel à une réaction de type Bischler Napieralski, soit à partir d'isocyanates en présence de tétrachlorure d'étain (**voie a**)²⁰ ou du complexe BF₃.Et₂O (**voie a**),²¹ soit à partir de carbamates en présence d'oxychlorure de phosphore (**voie b**)²⁰ ou d'un mélange acide trifluoroacétique/4-(diméthylamino)pyridine

¹⁸ J. A. Seijas, M. P. Vazquez-Tato, C. Entenza, M. M. Martinez, M. G. Onega et S. Veiga, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5073.

¹⁹ (a) W. H. Perkin Jun., *J. Chem. Soc.* **1919**, 115, 713 ; (b) H. Perkin Jun., *J. Chem. Soc.* **1916**, 109, 828.

²⁰ Y. Tsuda, K. Isobe, J. Toda et J. I. Taga, *Heterocycles* **1976**, 5, 157.

²¹ S. Ohta et S. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 2969.

(voie b)²² (schéma 2-6). Elles conduisent toutes deux à des dérivés non substitués à l'azote lactamique.

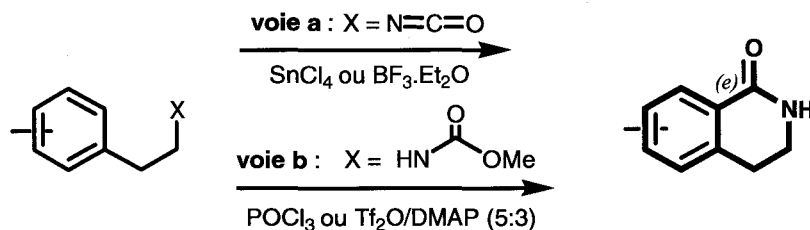


Schéma 2-6

Ces techniques bien qu'élégantes laissent apparaître quelques lacunes. En effet elles requièrent souvent de hautes températures et des réactifs agressifs ne permettant pas à des substituants renfermant des fonctions sensibles de survivre à de telles conditions. Par ailleurs, il est nécessaire d'introduire des groupements donneurs d'électrons sur le noyau aromatique afin de faciliter la cyclisation en isoquinolinone sous peine d'obtenir des rendements très faibles voire nuls.

Une méthode alternative conduisant à des lactames *N*-substitués s'appuie également sur une réaction de type Bischler Napieralski à partir de phénéthylcarbammates secondaires en présence d'un mélange de pentaoxyde de diphosphore et d'oxychlorure de phosphore (schéma 2-7).²³

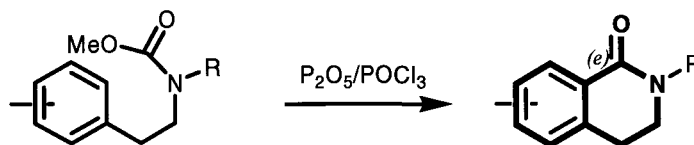


Schéma 2-7

Toutefois, la présence d'un groupement, méthoxy ou halogène, en *mé*ta du carbamate de départ, provoque la formation d'un mélange de produits cyclisés, en *ortho* et *para*, avec une prédominance pour la formation de l'isomère *para*.

Une autre variante consiste en une réaction de cyclisation d'un ω -phényléthyl isocyanate par traitement à l'oxychlorure de phosphore en présence d'un agent méthylant, le

²² (a) M. C. Pampin, J. C. Estevez, L. Castedo et R. J. Estevez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2307 ; (b) M. C. Pampin, J. C. Estevez, R. J. Estevez, R. Suau et L. Castedo, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8057.

²³ J. Wang, J. Tan et K. Grozinger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6609.

« méthyl magique » (fluorosulphonate de méthyle) (schéma 2-8).²⁴ L'inconvénient majeur de cette technique est la formation d'un mélange de deux types d'isoquinolinones, l'une libre de substituant sur l'azote lactamique et l'autre *N*-méthylée.

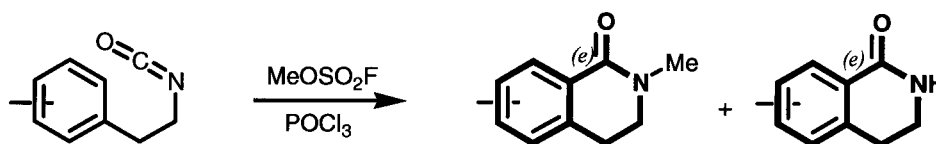


Schéma 2-8

Enfin la dernière méthode de synthèse reposant uniquement sur la création de la liaison *e* et indépendante de la présence ou de la localisation des substituants a été développée au sein de notre laboratoire.²⁵ Elle consiste à cycliser un *ortho*-bromophénéthylcarbamate en s'appuyant sur le protocole de Parham pour générer le cycle lactamique à six chaînons (schéma 2-9).

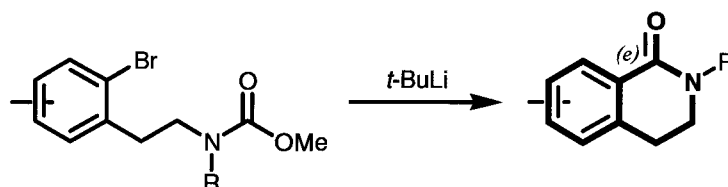


Schéma 2-9



Cette stratégie permet d'introduire une grande variété de substituants sur le noyau aromatique.

e) Création des liaisons *d* et *e*

La voie utilisée pour créer les liaisons *d* et *e* repose sur une réaction de carbonylation, catalysée par le système [Pd(OAc)₂ - Cu(OAc)₂ - air], à partir de ω -arylalkylamines à reflux dans le toluène et sous un courant de monoxyde de carbone (schéma 2-10).²⁶

²⁴ H. Irie, A. Shiina, T. Fushimi, J. I. Katakawa, N. Fujii et H. Yajima, *Chem. Lett.* **1980**, 7, 875.

²⁵ A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudeon, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 16, 3437.

²⁶ (a) K. Orito, A. Horibata, T. Nakamura, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita et M. Tokuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14342 ; (b) K. Orito, M. Miyazawa, T. Nakamura, A. Horibata, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita, T. Yamazaki et M. Tokuda, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5951.

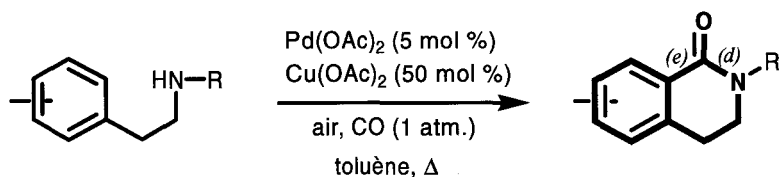


Schéma 2-10

Cette technique laisse apparaître plusieurs inconvénients ; en effet, il est nécessaire que l'atome d'azote lactamique soit substitué par un groupement alkyle R volumineux pour que la cyclisation en benzolactame se fasse avec de bons rendements. Par ailleurs, le noyau aromatique doit être substitué par des groupements spécifiques, comme un méthylènedioxy en position 3, 4, afin de permettre une bonne chélation avec le Pd(II) lors de l'état de transition à six membres. Enfin, la présence d'un groupement R = $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ avec $n = 1$ ou 2 , sur l'azote de la phénylamine de départ entraîne la formation d'un mélange de benzolactames à six et cinq chaînons.

En dehors des problèmes liés aux substituants sur la partie benzo, parmi toutes les stratégies qui viennent d'être exposées, peu d'entre elles permettent une grande souplesse de fonctionnalisation de l'azote lactamique. Précisons cependant que la liste des techniques présentées en préambule à cette partie ne se veut pas notablement exhaustive et qu'il existe quelques méthodes très confidentielles où l'isoquinolinone ne constitue pas le produit majeur des synthèses réalisées.

➡ Nous avons donc décidé d'appliquer le savoir-faire acquis dans l'élaboration d'isoindolinones polysubstituées et dissymétriques et qui a fait l'objet du chapitre I pour enrichir l'arsenal des méthodes de synthèse de 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones *N*-fonctionnalisées.

3. Notre stratégie

Nous chercherons à reproduire les éléments clés de la stratégie développée préalablement pour les isoindolinones, à savoir :

- appui sur le protocole de Parham ;
- maîtrise de la substitution du noyau benzénique ;
- substitution de l'azote lactamique par une chaîne ω -fonctionnalisée par le biais de l'ouverture d'un système hétérocyclique adapté.

Le point délicat réside essentiellement dans la construction des produits intermédiaires soumis à la réaction d'annélation. En effet, nous ne bénéficions plus de la réactivité notable d'une position benzylique pour assurer la connexion entre le cycle aromatique et la structure hétérocyclique incluant le site électrophile. Cet état de fait doit donc nous amener à repenser les premières étapes de la stratégie, les étapes finales, quant à elles, pouvant rester fidèles à notre concept.

Pour bâtir les modèles parents désirés nous avons choisi de combiner nos acquis, d'une part dans la synthèse des amides ou carbamates équipés à l'atome d'azote d'un groupement phosphinoylméthyle²⁷ et d'autre part sur la possibilité d'engager de tels composés dans un processus d'oléfination/réduction tel que décrit dans le schéma 2-11.²⁸

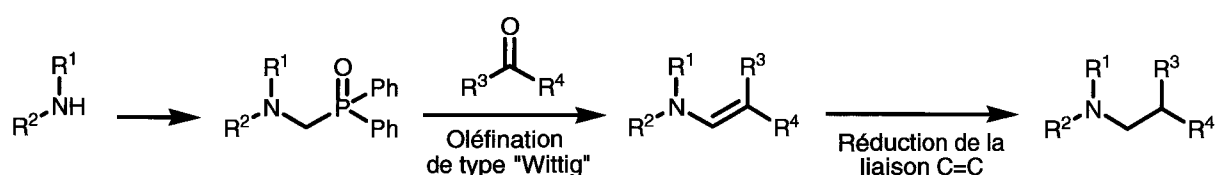


Schéma 2-11

Les nouveaux éléments peuvent ainsi être insérés dans notre étude rétrosynthétique selon l'enchaînement présenté dans le schéma 2-12.

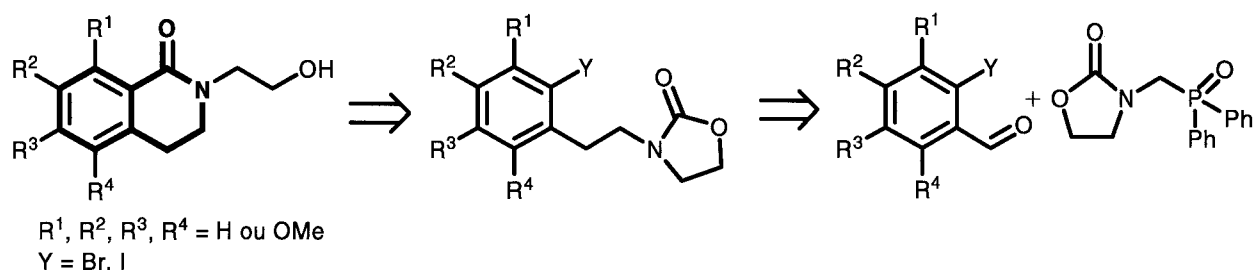


Schéma 2-12

a) Synthèse de l'unité hétérocyclique phosphorylée à cinq chaînons 59 et d'un carboxaldéhyde polyméthoxylé 60

Le protocole réactionnel décrit dans le schéma 2-13 va donc consister, en étape préalable, à effectuer une réaction de chlorométhylation de l'oxazolidin-2-one. Cette étape va être suivie du traitement du dérivé chlorométhylé intermédiaire 61 par l'éthyl

²⁷ A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudeon, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2381.

²⁸ (a) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudeon et S. Lebrun, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1309 ; (b) C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudeon, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5846.

diphénylphosphinite (facilement accessible par traitement de la chlorodiphénylphosphine par l'éthanol²⁹). Cette opération permet la connexion du groupe phosphorylé et l'accès direct à notre unité hétérocyclique ciblée **59** avec un rendement extrêmement correct. Il est à noter que le passage par des oxydes de diphénylphosphine conduit à des produits cristallisés (à la différence des esters phosphoniques) donc facilement purifiables.

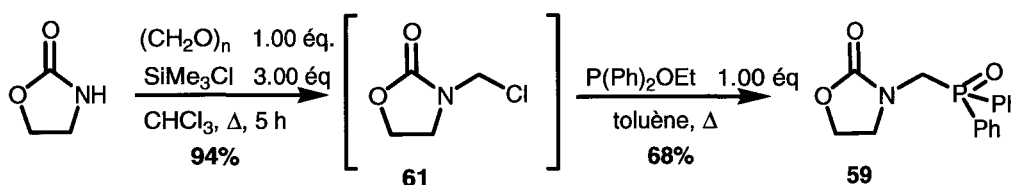


Schéma 2-13

D'un point de vue expérimental, la réaction de chlorométhylation est réalisée selon un protocole réactionnel évoqué par A. G. Shipov et col.³⁰ et mis au point dans notre laboratoire.²⁸ Le procédé utilise le traitement de l'oxazolidin-2-one par le formaldéhyde en présence de chlorotriméthylsilane (schéma 2-14).

Cette méthode possède d'incontestables avantages sur d'autres procédés faisant notamment intervenir la formation préalable d'un carboxamide *N*-hydroxyméthylé et son traitement par le pentachlorure de phosphore.³¹ En effet ce dérivé hydroxyméthylé n'est accessible qu'en appareillage scellé et à de hautes températures. Outre cet inconvénient, la méthode ne se révèle satisfaisante qu'avec des amides à haut point de fusion. Elle est également préférable à celle qui consiste à traiter, par un chlorure d'acide, la *N*-alkyl hexahydrotriazine appropriée.³² Ce dernier composé doit être en effet préparé par traitement de la formaldimine correspondante, espèce dont la manipulation reste délicate.

Il est à noter que le dérivé chlorométhylé obtenu **61** n'est pas particulièrement stable et ne résiste pas aux purifications par chromatographie. Il est donc utilisé tel quel dans l'étape suivante.

D'un point de vue mécanistique, le processus de chlorométhylation décrit par le schéma 2-14 peut se décomposer en quatre étapes :

- 1) addition nucléophile du chlorotriméthylsilane sur le formol conduisant au siloxane chlorométhylé ;

²⁹ R. Rabinowitz et J. Pellon, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4623.

³⁰ (a) A. G. Shipov, N. A. Orlova et Yu. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1984**, *3*, 2362 ; (b) N. A. Orlova, A. G. Shipov, I. A. Savost'yanova et YU. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1991**, *9*, 1875.

³¹ H. Böhme, A. Dick et G. Driesen, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1879.

³² S. Gonovitz et Z. Lidert, *Synthesis* **1979**, 810.

- 2) substitution nucléophile de ce dérivé par l'amide pour conduire au *N,O*-acétal silylé avec libération d'acide chlorhydrique ;
- 3) addition nucléophile du *N,O*-acétal sur une deuxième molécule de chlorotriméthylsilane ;
- 4) substitution nucléophile par l'ion chlorure avec départ d'oxyde de triméthylsilyle conduisant au dérivé chlorométhylé **61**.

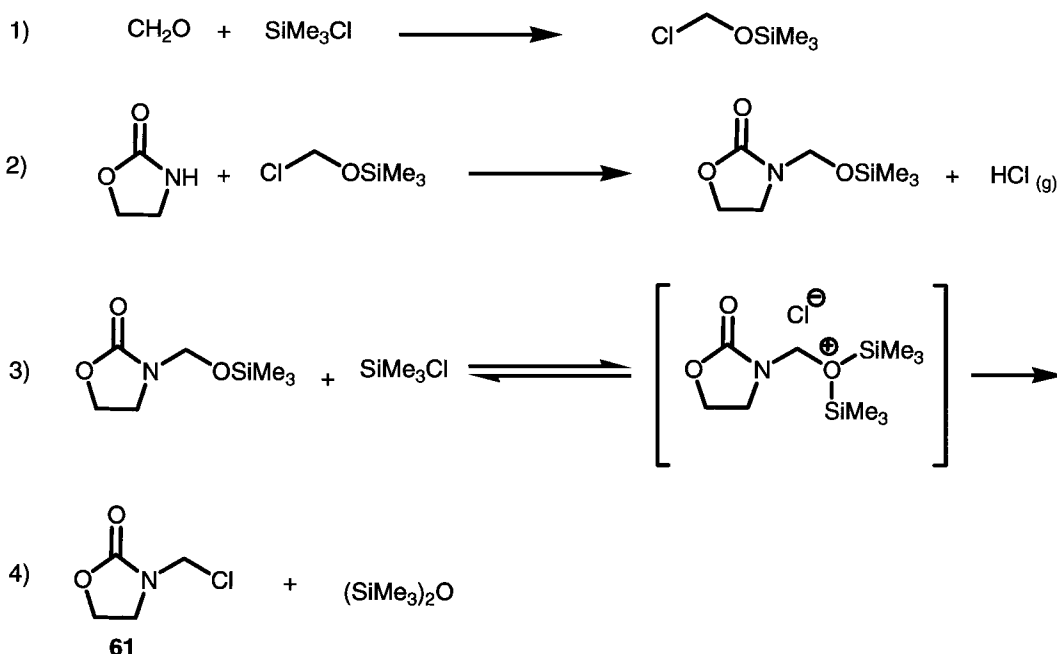


Schéma 2-14

Le traitement par l'éthyl diphénylphosphinite du dérivé chlorométhylé **61**, obtenu après élimination du solvant et de l'excès de réactif, permet l'accès immédiat au carbamate cyclique phosphorylé désiré **59** (schéma 2-15). L'incorporation du groupe phosphorylé dans le modèle élaboré s'effectue selon le principe établi par Arbusov.³³

L'examen du spectre RMN ^1H de ce composé **59** permet de contrôler l'insertion du chaînon méthylène entre les atomes de phosphore et d'azote (singulet à 3.74 ppm). Par ailleurs, le spectre RMN ^{31}P (δ 29.5 ppm) confirme la présence du groupe diphénylphosphinoyle.

³³ B. A. Arbusov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307.

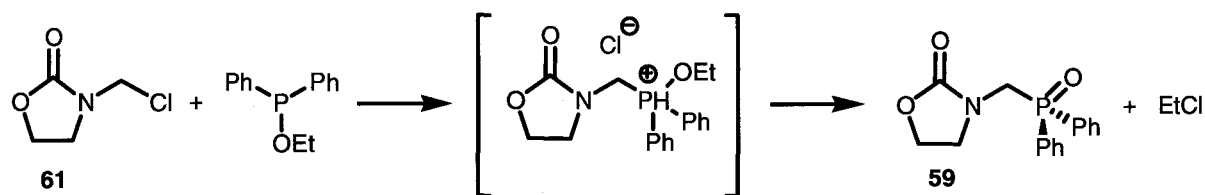


Schéma 2-15

Avec le composé **59** nous disposons d'un des deux partenaires impliqués dans le processus d'oléfination. Le second partenaire, le 2-bromo-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (**60**) choisi comme modèle témoin a été quant à lui aisément obtenu par bromation régiosélective du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde à l'aide de dibrome dans du chloroforme (schéma 2-16).

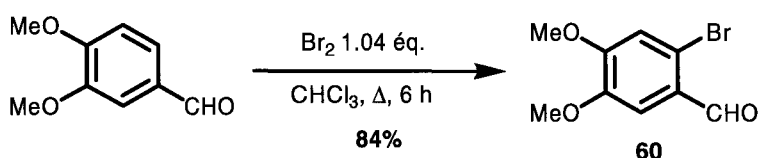


Schéma 2-16

b) Assemblage d'un modèle précurseur

Le carbamate cyclique phosphorylé **59** est ensuite soumis à un processus d'oléfination de type Horner-Wittig permettant de le connecter au benzaldéhyde **60** avec création d'une double liaison carbone-carbone (schéma 2-17).

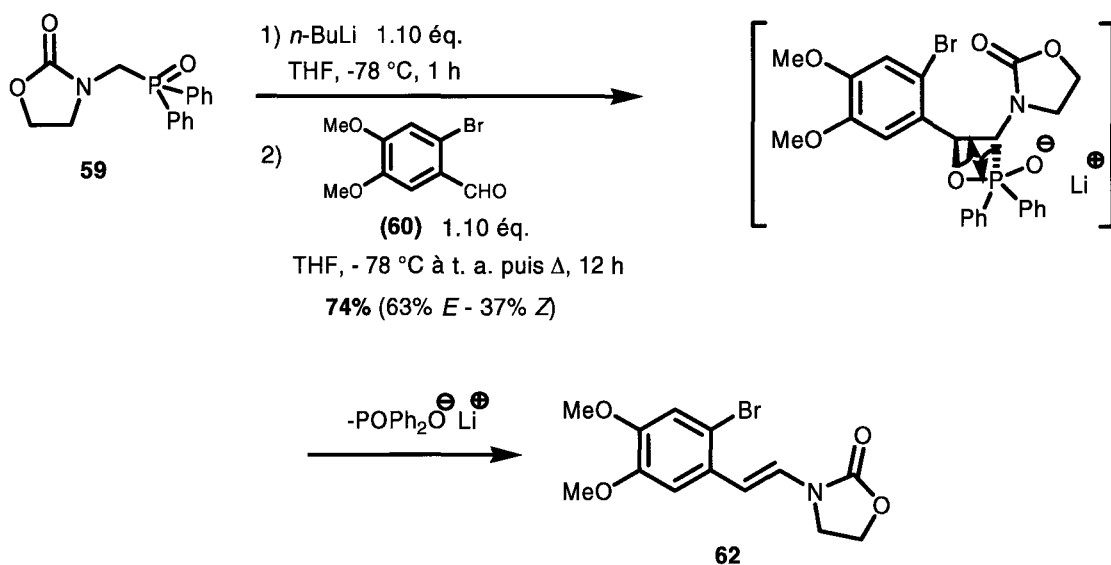


Schéma 2-17

Cette opération conduit à l'énecarbamate **62** obtenu sous forme d'un mélange *Z-E* (63 : 37) mais les considérations stéréochimiques ne sont pas prises en compte puisque la double liaison sera ensuite réduite. La partie énamino du composé **62** est effectivement réduite sans difficulté par le triéthylsilane en présence d'acide trifluoroacétique pour conduire au précurseur **63** (schéma 2-18).

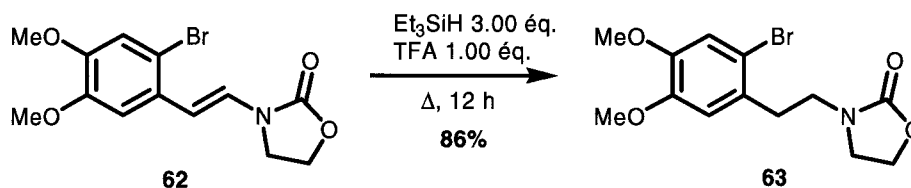


Schéma 2-18

Il restait alors à vérifier que le comportement de la 3-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)oxazolidin-2-one (**63**) en milieu basique se révélerait conforme à ce que nous avons anticipé.

c) L'étape d'annélation

Le traitement par une base lithiée a effectivement donné naissance au produit d'annélation fonctionnalisé **64**. Les conditions de Parham optimisées en série carbamate décrites dans le chapitre I ont été employées : elles préconisent l'addition de l'intermédiaire sur un mélange de trois équivalents de *n*-butyllithium associés à trois équivalents de TMEDA pour assurer l'interconversion halogène-métal, suivie de l'attaque de la fonction carbonyle de l'unité oxazolidinone. Le système lactamique à six chaînons est bien créé et la fonction hydroxyalkyle libérée mais avec un rendement modeste de 32% (schéma 2-19).

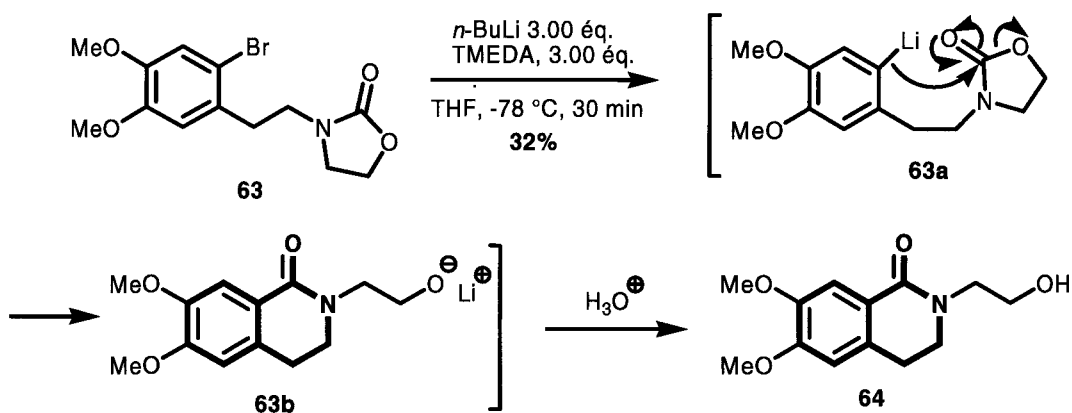


Schéma 2-19

Pour prendre en compte la structure et la réactivité du modèle **63** et avec l'espoir d'améliorer significativement les rendements de la réaction d'annélation, nous avons repris, une fois de plus, l'étude des conditions du traitement basique (schéma 2-20). Les résultats sont présentés dans le tableau 2-2.

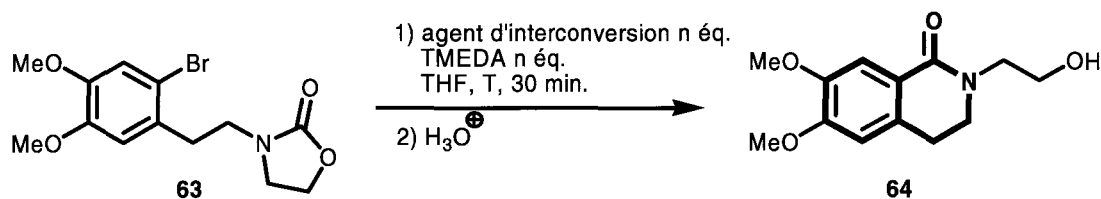


Schéma 2-20

Essai	Agent d'interconversion (T)	Quantité (n)	Addition	Rendement
<u>1</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C + TMEDA	3.00 éq.	inverse	32%
<u>2</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C + TMEDA	2.20 éq.	normale	47%
<u>3</u>	<i>n</i> -BuLi à -78 °C + TMEDA	1.10 éq.	normale	41%
<u>4</u>	<i>t</i> -BuLi à -100 °C + TMEDA	1.10 éq.	normale	53%
<u>5</u>	<i>t</i> -BuLi à -100 °C + TMEDA	2.20 éq.	normale	46%

Addition normale : l'agent d'interconversion est coulé goutte à goutte et sous atmosphère inerte sur le carbamate en solution dégazée dans le THF fraîchement distillé ;

Addition inverse : le carbamate en solution dans le THF fraîchement distillé est coulé goutte à goutte et sous atmosphère inerte sur l'agent d'interconversion en solution dégazée dans le THF fraîchement distillé.

Tableau 2-2

Les rendements de l'étape de cyclisation en isoquinolone obtenus montrent que la méthode la mieux adaptée repose sur l'utilisation de 1.10 équivalents de *t*-butyllithium associés à 1.10 équivalents de TMEDA à -100 °C en addition normale.

Une réduction de la quantité de base reste indispensable. Les résultats mettent en évidence l'intérêt de l'utilisation du *t*-butyllithium, mais les rendements restent encore modestes. La piste à explorer qui s'impose à l'évidence est l'optimisation du processus d'interconversion halogène/métal en substituant l'iode au brome.

d) Utilisation d'un précurseur ortho-iodé dans le processus d'annélation

Nous nous sommes engagés dans un premier temps dans l'élaboration de l'analogue iodé du modèle **63** utilisé pour l'étude précédente.

Le 2-iodo-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (**65**) est préparé à partir du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde qui est iodé en *ortho* de la fonction carbonyle au moyen d'iode dans le chloroforme en présence d'acétate de mercure (schéma 2-21).

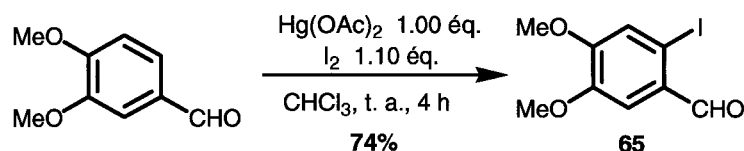


Schéma 2-21

La cascade synthétique se déroule ensuite comme dans l'exemple précédent. L'unité hétérocyclique phosphorylée **59** et l'aldéhyde **65** sont engagés dans la réaction d'oléfination pour fournir l'énecarbamate cyclique **66**. Après réduction de la double liaison, le précurseur **67** est soumis aux conditions basiques sélectionnées à la suite de l'étude antérieure. L'addition de 1.10 équivalents de *t*-butyllithium associés à 1.10 équivalents de TMEDA sur notre précurseur *ortho*-iodé **67** permet d'obtenir l'isoquinolinone souhaitée **64** mais avec un rendement modeste de 30% (schéma 2-22). Le recours alternatif à un composé aromatique *ortho*-iodé ne peut donc être considéré comme la panacée susceptible de régler toutes les difficultés liées aux faibles rendements.

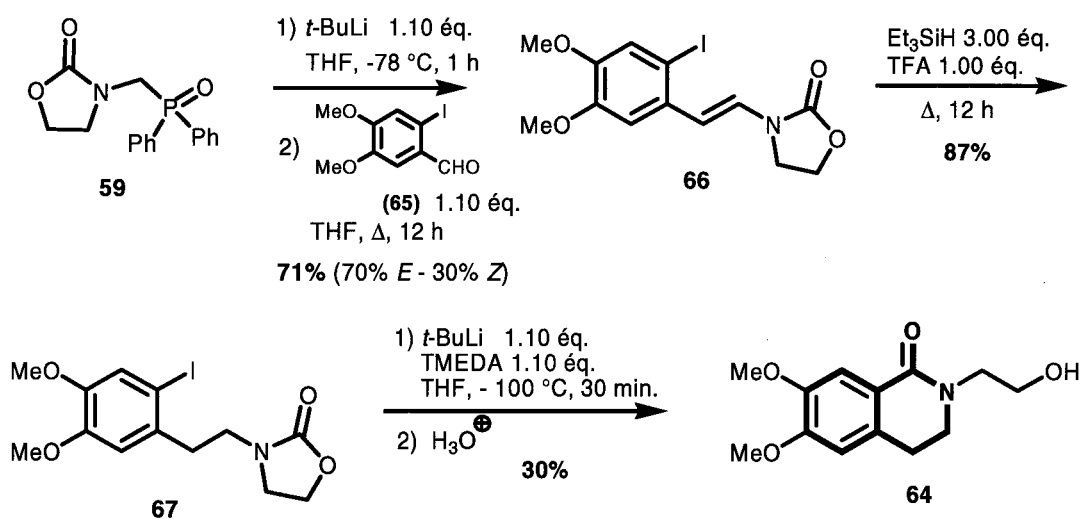


Schéma 2-22

e) *Extension à d'autres modèles diversement substitués sur la partie benzénique*

En dépit de rendements modestes, la méthode nous a néanmoins semblés digne d'intérêt et compétitive surtout si on la replace dans le contexte général des techniques de synthèse de ce type de composés benzolactamiques. Nous avons donc décidé de l'appliquer à deux modèles différant par le nombre et la position des substituants présents sur le noyau aromatique, un modèle dépouillé **68** et un modèle monosubstitué **69** (schéma 2-23, tableau 2-3). L'utilisation de dérivés iodés pour l'interconversion ne s'étant pas montrée probante nous avons conservé l'emploi de dérivés bromés, le brome étant plus facilement connectable sur une unité aromatique.

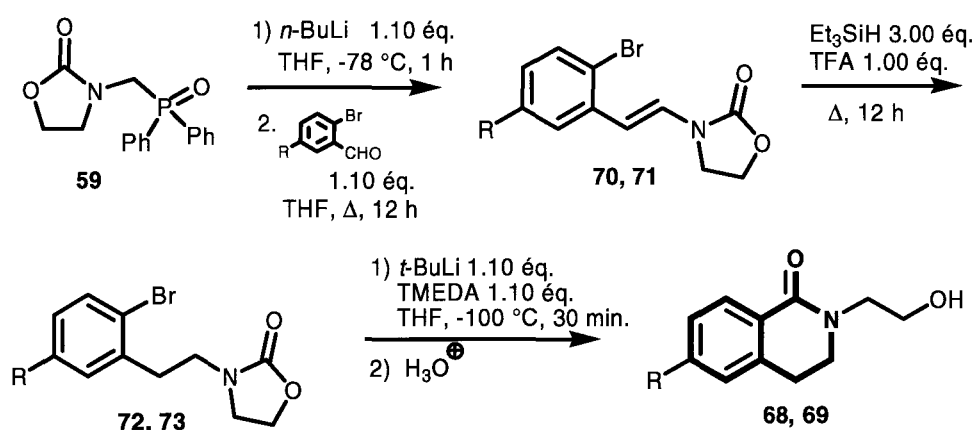


Schéma 2-23

R	Enécaramate	Rdt	Carbamate cyclique réduit	Rdt	Tétrahydroisoquinolone	Rdt
H	70	73% (63% E – 37% Z)	72	89%	68	49%
OMe	71	69% (59% E – 41% Z)	73	81%	69	51%

Tableau 2-3

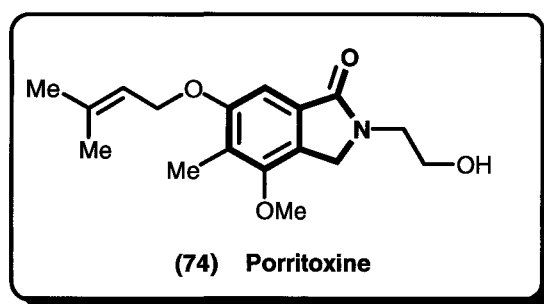
Les résultats obtenus sont similaires en terme de rendement [**64** (53%) ; **68** (49%) ; **69** (51%)] et ne semblent pas liés au nombre de substituants présents sur la partie benzénique.

La nouvelle stratégie que nous avons développée dans le premier chapitre et qui s'appuie sur le principe de Parham pour assurer l'assemblage d'isoindolinones a pu être transposée aux termes supérieurs à six chaînons et à la synthèse de diverses isoquinolinones différemment substituées sur l'unité benzénique tout en permettant la connexion simultanée sur l'atome d'azote d'une chaîne fonctionnalisée de type hydroxyéthyle. Les rendements

corrects (environ 50%) compte tenu du type de réaction envisagé et de la polyfonctionnalité des produits ciblés permettent d'envisager l'exploitation du processus dans les phases ultimes d'une synthèse multi-étapes. Il est également plausible que cette technique puisse être étendue aux analogues thio et amino.

Lors de la mise au point d'un nouveau concept synthétique il est toujours exigé d'en démontrer la validité et l'intérêt que peut en tirer la communauté scientifique. Ceci peut être fait à travers la synthèse d'un produit naturel ou à activité biologique démontrée et l'intérêt peut se trouver rehaussé si le chemin synthétique permet d'envisager différents aménagements structuraux et une déclinaison des modèles. Dans cette optique nous sommes intéressés à la synthèse d'un produit naturel d'architecture extrêmement élaborée et de deux autres produits synthétiques et bioactifs. Ce travail constitue la suite de ce chapitre.

II. Synthèse d'un produit naturel : la porritoxine (74)



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

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

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

Le champignon provoque des fontes de semis (disparition de plantules à la levée due à l'attaque d'un ou plusieurs agents pathogènes principalement au niveau des racines ou du collet) mais cause surtout la formation de nécroses brunes et peu profondes sur les racines ainsi que des brûlures « alternariennes » sur les feuilles des plantes adultes. Les symptômes foliaires de l'infection apparaissent habituellement après les lésions de la tige et se traduisent par l'apparition de petites taches généralement circulaires, brun clair au centre, bordées d'un étroit cerne brun foncé et d'une auréole jaune ou jaune vert. Ces taches peuvent grossir jusqu'à plus d'un centimètre de diamètre suivant le degré d'évolution de la maladie.

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

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

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

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

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

L'étude des espèces phytotoxiques a pour objectif majeur de mettre au point de nouveaux herbicides ou du moins d'identifier des agents capables de contrôler la croissance des végétaux nuisibles.

Le fungus *Alternaria porri*^{34,35,36,37} est à l'origine de la moucheture noire de la ciboule et de l'oignon *via* la production de diverses phytotoxines apparaissant sur le figure 2-8 : deux phthalides isomères,^{2,38,39,40} le silvaticol,^{5,7,41,42} la zinnimidine,^{2,43} le porritoxinol³ et la porritoxine.^{4a,b}

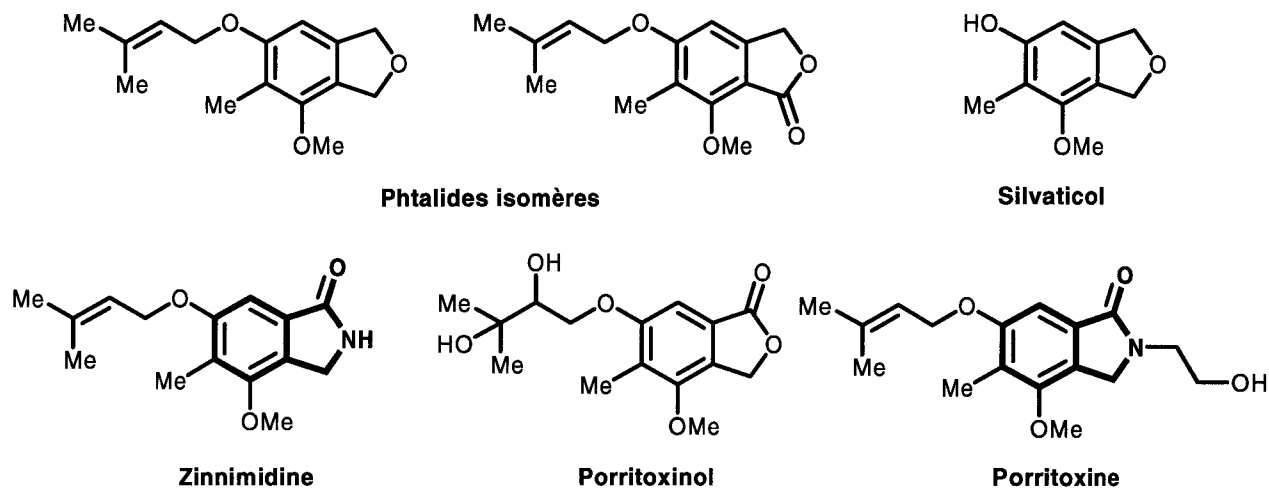


Figure 2-8

La porritoxine est incontestablement l'isoindolinone naturelle dont l'architecture est la plus sophistiquée. Cette particularité explique vraisemblablement la controverse sur la détermination de sa structure. Celle-ci a été en effet préalablement attribuée en 1992 par l'équipe de Suemitsu et Horiuchi comme étant la 8-(3,3-diméthylallyloxy)-10-méthoxy-9-méthyl-1*H*-3,4-dihydro-2,5-benzoxazocin-6-(5*H*)-one sur la base d'analyses spectroscopiques (spectrométrie de masse, IR, UV, spectres RMN ¹H et RMN ¹³C comparés à ceux du zinniol) (figure 2-9).^{4a} Dix ans plus tard, la même équipe a de nouveau étudié la structure de cette phytotoxine mais à partir d'analyses RMN 2D hétéronucléaires ¹H-¹³C et ¹H-¹⁵N. Elle a ainsi été amenée à corriger la structure proposée précédemment et à déclarer en fait une structure de type isoindolinonique. La porritoxine serait donc la 2-(2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-5-méthyl-6-(3-méthylbut-2-ényloxy)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (figure 2-9).^{4b}

³⁴ R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi et Y. Morikawa, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 986.

³⁵ R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa et S. Nagatomo, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 495.

³⁶ R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa, I. Ideguchi et H. Uno, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 603.

³⁷ (a) R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi, A. Kitaguchi et K. Odamura, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2325 ; (b) M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase et K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1204 ; (c) M. Horiuchi, K. Ohnishi, N. Iwase, Y. Nakajima, K. Tounai, M. Yamashita et Y. Yamada, *Biosci. Biotech. Biochem.* **2003**, *67*, 1580.

³⁸ A. N. Starratt, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 767.

³⁹ A. Ichihara, H. Tazaki et S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 2811.

⁴⁰ H. K. Hariprakash et G. S. R. Subba Rao, *Indian J. Chem.* **1998**, *37B*, 851.

⁴¹ M. Fujita, M. Yamada, S. Nakajima, K.-I. Kawai et M. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2622.

⁴² N. Kawahara, K. Nozawa, S. Nakajima, S.-I. Udagawa et K.-I. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 398.

⁴³ A. Stierle, J. Hershenhorn et G. Strobel, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1145.

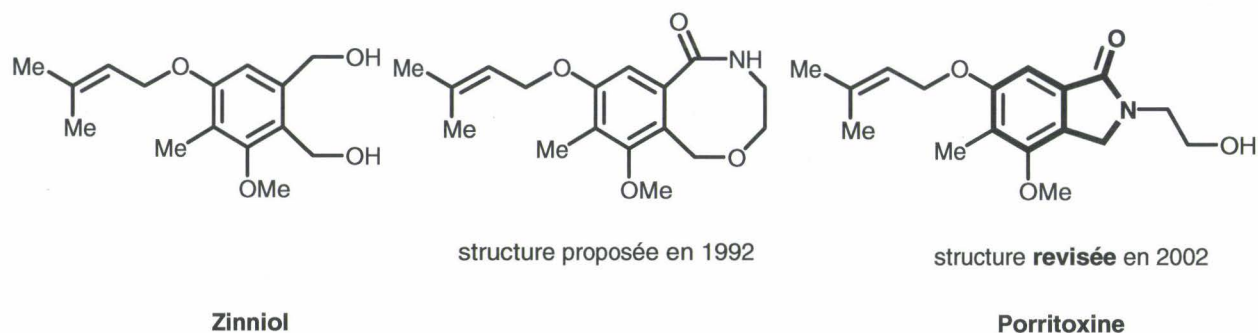


Figure 2-9

Récemment, « l'acide sulfonique » de la porritoxine a été isolé à partir de fungi du genre *Alternaria porri* et une relation structure-activité a été établie entre les trois composés de type isoindolinonique, c'est-à-dire la zinnimidine **XII**, la porritoxine **74** et l'acide sulfonique de la porritoxine **XIII** (figure 2-10).^{4c} La mesure de leur capacité à inhiber la croissance des pousses et des racines de la laitue et de la ciboule a été évaluée et les résultats sont présentés dans le tableau 2-4.

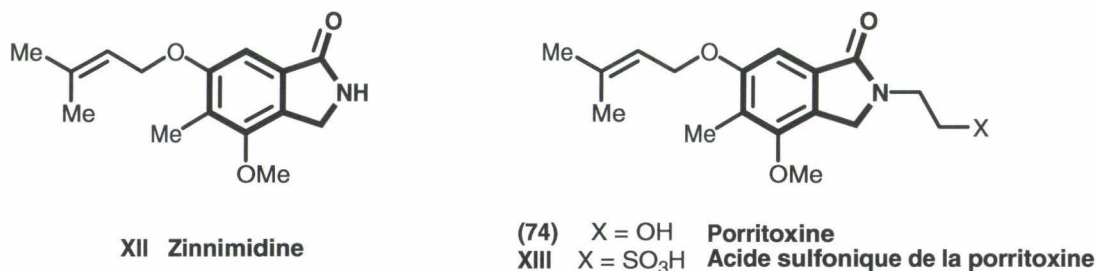


Figure 2-10

Composé		Effet inhibiteur (%)							
		Concentration (µg/ml)							
		Ciboule				Laitue			
		12,5	25	50	100	12,5	25	50	100
XII	Pousse	-	-	14.5 ± 3.3	24.1 ± 4.6	8.0 ± 0.9	18.0 ± 2.0	11.6 ± 1.3	25.9 ± 2.1
	Racine	-	-	21.7 ± 2.0	36.2 ± 1.2	0 ± 2.0	6.5 ± 3.0	11.6 ± 1.9	12.9 ± 1.3
74	Pousse	20.1 ± 5.3 ^a	31.8 ± 2.2 ^b	38.0 ± 3.8 ^c	-	0 ± 1.0 ^a	48.6 ± 0.9 ^b	91.9 ± 0.7 ^c	-
	Racine	23.0 ± 2.0 ^a	63.9 ± 1.1 ^b	100 ± 0.6 ^c	-	3.2 ± 6.9 ^a	49.9 ± 5.0 ^b	100 ± 2.2 ^c	-
XIII	Pousse	0 ± 0.2	0 ± 0.2	0 ± 0.1	0 ± 0.6	0 ± 0.2	12.4 ± 0.3	19.8 ± 0.2	26.5 ± 0.5
	Racine	0 ± 0.1	0 ± 0.2	0 ± 0.2	0 ± 0.5	0 ± 0.4	0 ± 0.6	0 ± 0.4	0 ± 0.4

^a ces valeurs d'inhibition correspondent à une concentration de 10 µg/mL

^b ces valeurs d'inhibition correspondent à une concentration de 20 µg/mL

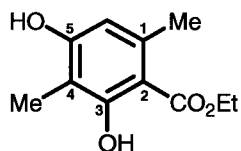
^c ces valeurs d'inhibition correspondent à une concentration de 40 µg/mL

Tableau 2-4

Ce tableau montre que la porritoxine (74) est la phytotoxine la plus active. Elle agit aussi bien sur les racines que sur les pousses des plantes infectées. A une concentration de 40 ppm, elle inhibe totalement la croissance des racines de laitue et de ciboule. La porritoxine présente une toxicité supérieure à celle du zinniol (isolé à partir du genre *Alternaria zinniae*), ce dernier inhibant la germination de la laitue à une concentration de 500 ppm.^{4b}

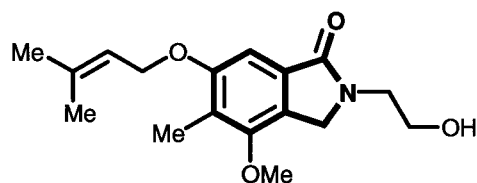
La zinnimidine XII présente un effet inhibiteur inférieur à celui de la porritoxine. L'acide sulfonique de la porritoxine quant à lui, ne présente qu'une légère activité inhibitrice sur les pousses de laitue. Ces résultats démontrent que la substitution à l'azote par un groupement alkyle hydroxylé contribue fortement à l'activité inhibitrice alors que la sulfonation de ce dernier fait disparaître complètement l'activité.^{4c}

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



3-méthylorsellinate

Parmi toutes les phytotoxines libérées par les fungi de type *Alternaria*, la porritoxine constitue à l'évidence le modèle de choix pour confronter notre stratégie à la construction d'un produit naturel particulièrement sophistiqué. Ce composé intègre en effet un squelette isoindolinone équipé d'une chaîne hydroxyéthyle fixée à l'azote lactamique et son élaboration est à même d'illustrer notre concept. Le véritable défi reste néanmoins posé par sa partie benzénique trisubstituée avec une dissymétrie née à la fois de la position et de la diversité de la nature des substituants.



(74) Porritoxine

2. Synthèse de la porritoxine

Les différentes disconnexions révélées par l'analyse de la structure de la porritoxine (74) et qui apparaissent sur le schéma de rétrosynthèse 2-24 montrent que l'étape ultime sera indiscutablement l'introduction du groupe prényle sur le phénol situé en position 6 du composé 75. Celui-ci représente le résultat de notre processus d'annélation appliqué au carbamate 76 accompagné d'une déprotection de la fonction phénolique. L'autre élément essentiel de la synthèse sera représenté par la construction de l'aldéhyde 77 pentasubstitué par cinq groupements différents et précurseur du dérivant alkylant approprié 78. Trois d'entre eux seront présents ou potentiellement présents dans le 2-méthylrésorcinol et il conviendra d'introduire successivement la fonction aldéhyde puis l'halogène pour arriver respectivement à l'aldéhyde 79 et l'aldéhyde *ortho*-bromé 77 « parent » du composé 78.

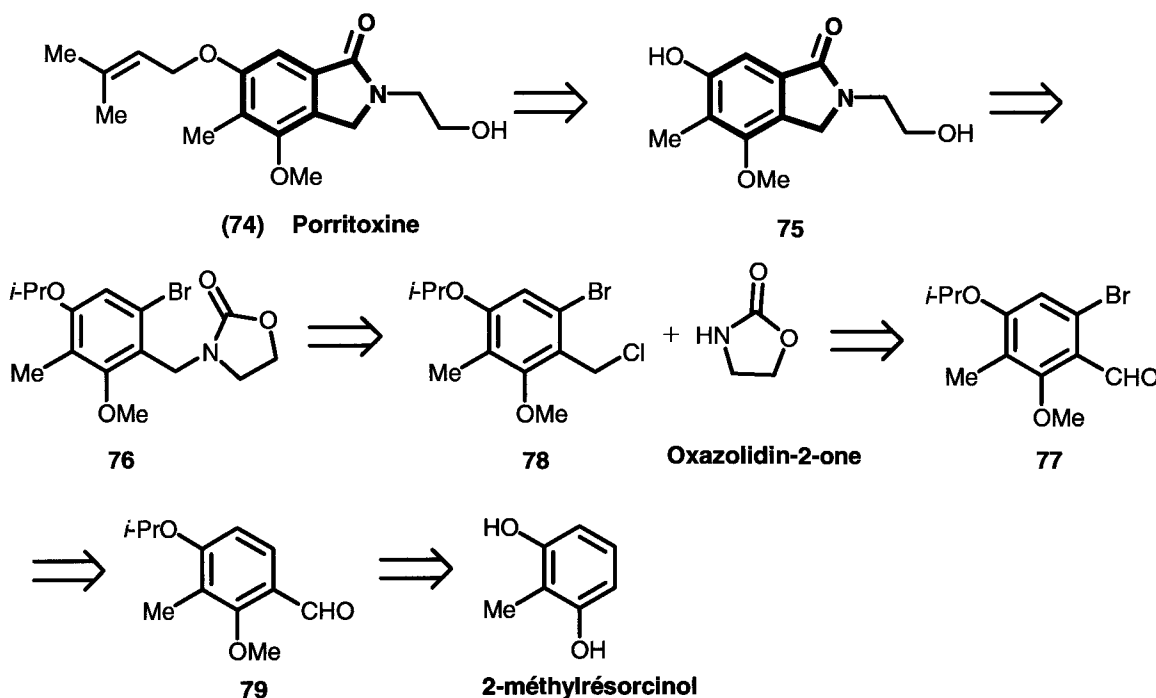


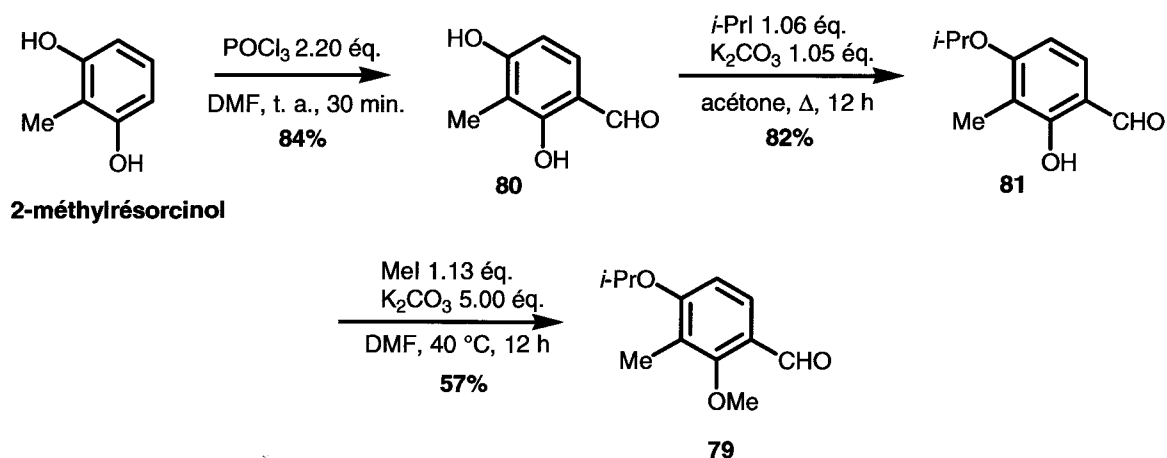
Schéma 2-24

a) Synthèse de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde 77

Notre stratégie d'accès vers le benzaldéhyde 77 à partir du 2-méthylrésorcinol est exposée sur le schéma 2-25. La première étape consiste en une réaction de formylation du composé parent⁴⁴ et permet d'accéder au benzaldéhyde dihydroxylé 80. Dans la deuxième étape, le choix d'un solvant polaire aprotique, comme l'acétone, est crucial puisqu'il permet

⁴⁴ S. F. Nielsen, S. B. Christensen, G. Cruciani, A. Kharazmi et T. Liljefors, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4819.

une *O*-alkylation sélective par l'iodure d'isopropyle sur le phénol en position *para* de la fonction carbonyle, le phénol en position *ortho* étant engagé dans une liaison hydrogène avec l'aldéhyde. Cette opération permet d'accéder sans ambiguïté au dérivé tétrasubstitué **81**. Ce dérivé est ensuite *O*-méthylé dans des conditions standards pour conduire au benzaldéhyde **79**.



La méthode de bromation par substitution aromatique S_EAr (en présence de dibrome) généralement utilisée ne peut être appliquée au 4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzaldéhyde (**79**) pour l'élaboration du 6-bromo-2-isopropoxy-3-méthoxy-5-méthylbenzaldéhyde (**77**). Le groupement formyle orientant la S_EAr en *mé*ta, le groupement isopropoxy en *ortho* et le groupement méthoxy en *para* c'est en définitive la position 5 qui sera privilégiée (figure 2-11).

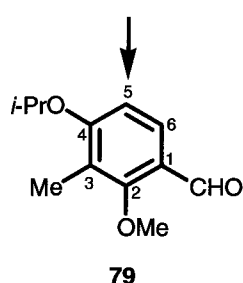


Figure 2-11 : la flèche indique le site préférentiel de bromation par S_EAr

Il nous faut donc utiliser une méthode permettant de substituer de manière régiosélective le noyau aromatique : la réaction d'*ortho*-métallation, dirigée à l'aide d'un groupement *ortho*-directeur nous est apparue la mieux appropriée. Cette méthode alternative consiste à transformer la fonction formyle en un groupement qui jouera à la fois le rôle de

groupement protecteur de la fonction aldéhydique mais il sera aussi un groupement *ortho*-directeur qui devra être plus « puissant » que le groupement isopropoxy, ce dernier étant également susceptible de stabiliser les anions aromatiques. Notre choix s'est porté sur le groupement imidazolidine, préconisé par l'équipe de Harris (figure 2-12).⁴⁵

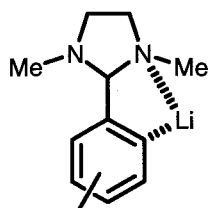


Figure 2-12

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

La conversion du groupement formyle du composé **79** a donc été réalisée par chauffage en présence de *N,N'*-diméthyléthylènediamine et le composé **82** a été obtenu avec un rendement de 66% après purification par distillation (schéma 2-26). On réalise ensuite la métallation par échange H/Li assistée par le groupement imidazolidine en présence de *tert*-butyllithium puis l'échange Li/Br s'effectue à l'aide du réactif de bromation : le 1,2-dibromotétrachloroéthane, ce dernier constituant en fait l'équivalent synthétique d'un atome de brome électrophile. On incorpore ainsi de façon régiosélective le brome en position *ortho* du groupement imidazolidine. L'hydrolyse acide en conditions douces du nouveau produit de substitution régénère la fonction carbonyle et libère le produit pentasubstitué **77** (schéma 2-26).

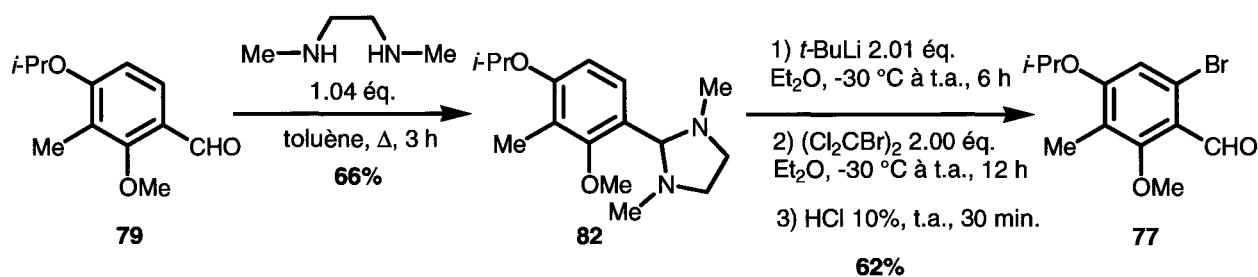


Schéma 2-26

Pour résumer, le composé **77** a été obtenu avec un rendement global de 16% à partir du 2-méthylrésorcinol selon un enchaînement de réactions mettant en œuvre six étapes : une

⁴⁵ T. D. Harris et G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2004.

formylation suivie de deux réactions d'*O*-alkylation régiosélectives, et une bromation régiosélective incluant une protection/déprotection de l'aldéhyde.

Remarque :

La bromation a été réalisée sur le composé **79** intégrant un groupement isopropoxy. Dans un premier temps, nous avons envisagé d'effectuer cette opération sur le composé **83** dont la synthèse apparaît sur le schéma 2-27. Ce dérivé **83** intègre dans sa structure le groupement prényloxy présent sur la porritoxine. L'alkylation du phénol du composé **80** par le bromure d'isoprényle réalisée dans les mêmes conditions que la protection par le groupement isopropyle est moins sélective puisqu'elle conduit à un mélange de composés **84** et **85** dans lequel le produit d'alkylation du phénol en position 4 reste majoritaire. Malheureusement, l'imidazolidine **86** dérivant du benzaldéhyde **83** s'est révélée impurifiable : ni par chromatographie sur colonne (produit très sensible à l'hydrolyse acide), ni par distillation sous vide poussé (polymérisation). Or les réactions de métallation nécessitent plus que tout autre type de réaction chimique des réactifs de haute pureté. C'est la raison qui nous a amenés à privilégier le groupement isopropyle comme groupement protecteur préalable de notre fonction phénol.

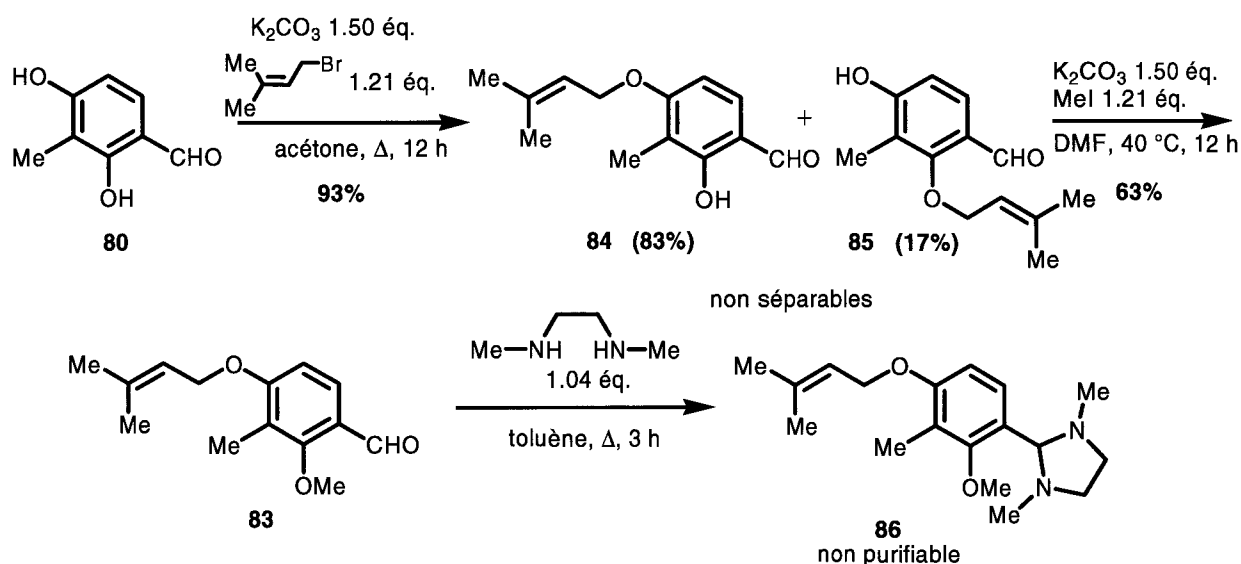


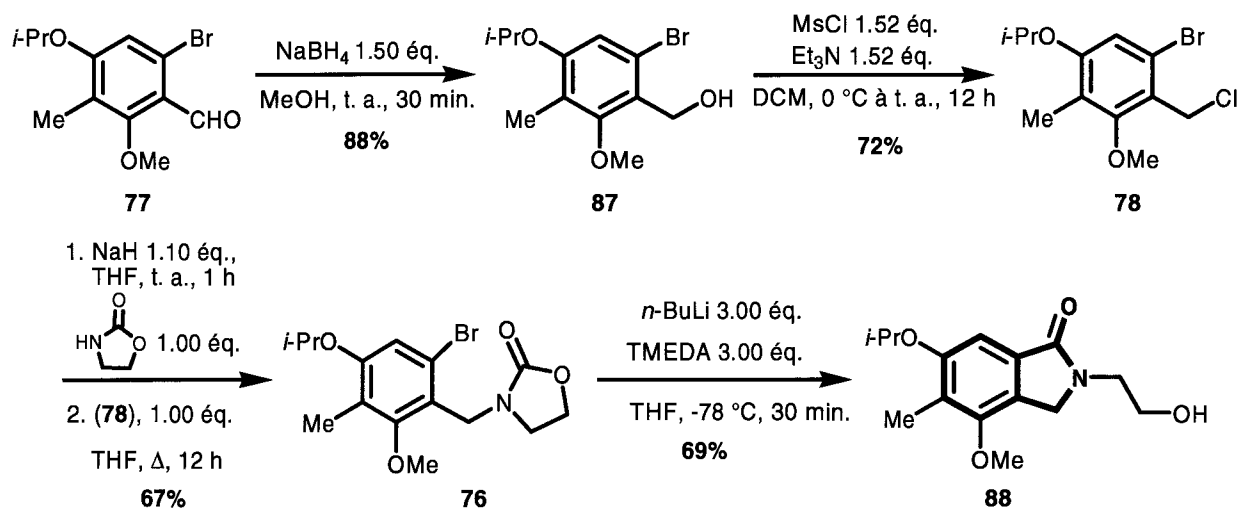
Schéma 2-27

b) Assemblage et annélation du modèle parent 76

Le benzaldéhyde **77** est réduit par traitement au borohydrure de sodium pour engendrer l'alcool benzylique **87** (schéma 2-28). La présence d'un groupement isopropoxy sur ce dernier composé interdisant l'utilisation de tribromure de phosphore, nous l'avons traité par un excès de chlorure de mésyle pour conduire à l'obtention exclusive du chlorure de

benzyle **78**⁴⁶ par estérification de l'alcool accompagnée de la substitution nucléophile du mésylate par l'anion chlorure libéré in situ. Ce dérivé a alors pu servir d'agent d'alkylation de l'anion généré à partir de l'oxazolidin-2-one par traitement à l'hydrure de sodium pour engendrer le produit de couplage **76**.

L'addition du composé parent **76** sur 3 équivalents de *n*-butyllithium accompagnés de trois équivalents de TMEDA a permis de réaliser l'interconversion halogène-métal suivie par la réaction d'annélation avec la libération concomitante de la fonction alcool portée par l'azote lactamique. L'isoindolinone **88** a été obtenue avec un rendement de 30% sur 4 étapes à partir du benzaldéhyde **77**.



c) Synthèse totale de la porritoxine (**74**)

Le squelette de l'isoindolinone étant formé, la suite de la synthèse comporte deux étapes (schéma 2-29) : la première consiste à déprotéger l'isoindolinone **88** par traitement au trichlorure de bore BCl_3 . L'isoindolinone phénolique **75** obtenue a finalement été engagée dans une réaction d'*O*-alkylation pour introduire le groupement prényle sur ce phénol et compléter la synthèse de la porritoxine (**74**). Il est à remarquer que cette dernière étape ne pose pas de problème de régiosélectivité, le proton phénolique étant nettement plus acide que le proton du groupement hydroxyle porté par le chaînon connecté à l'azote lactamique.

⁴⁶ (a) A. H. van Oijen, N. P. M. Huck, J. A. W. Kruijtzter, C. Erkelens, J. H. van Boom et R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2399 ; (b) E. Vieira, A. Binggeli, V. Breu, D. Bur, W. Fischli, R. Güller, G. Hirth, H. P. Märki, M. Müller, C. Oefner, M. Scalone, H. Stadler, M. Wilhelm et W. Wostl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1397.

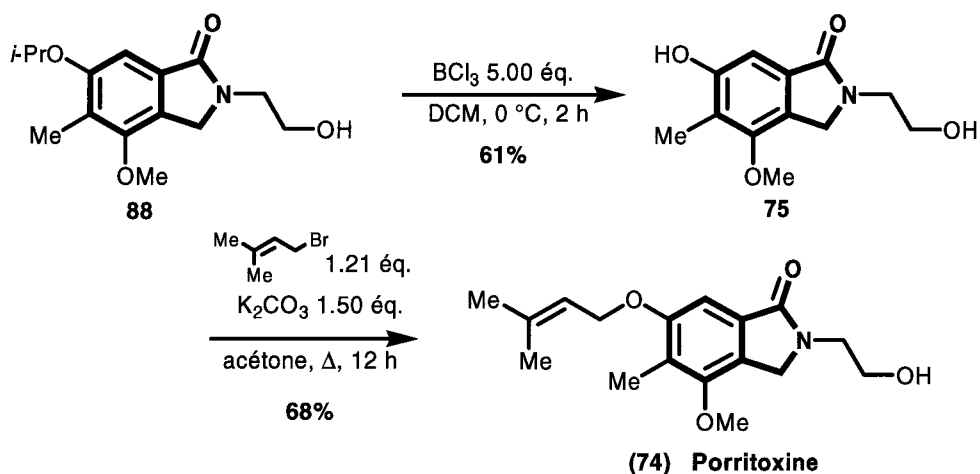


Schéma 2-29

En conclusion, nous avons mené à bien la seconde synthèse totale de la porritoxine avec un rendement global de 12% sur six étapes, synthèse qui valide notre stratégie.⁴⁷ Quelques temps auparavant, Kelly et coll.⁴⁸ avaient proposé une synthèse (qui apparaît en annexe de ce chapitre) qui utilise de manière fort élégante une combinaison *ortho*-lithiation/formylation au fer pentacarbonyle $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (réactif de Larock). Cependant, cette stratégie est confrontée à deux étapes assez délicates : d'une part la fermeture de l'isoindolinone nécessite une annélation à haute température et d'autre part la déprotection d'une des deux fonctions phénols protégées par le groupe méthyle doit être impérativement sélective avant prénylation. Notre méthode, en revanche, met en avant des avantages certains qui résident dans la simplicité de mise en œuvre et surtout dans la sélectivité des réactions employées. Enfin notre méthode permet d'envisager une plus grande déclinaison du modèle et divers aménagements structuraux.

III. Autre développement. Synthèse d'isoindolinones biologiquement actives

1. Application à la synthèse de la 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (89)

a) Généralités

Les récepteurs sérotoninergiques occupent une place importante dans les fonctions cérébrales. Un sous-type de ces derniers, les récepteurs 5-HT_{1A}, est très présent en position

⁴⁷ A. Moreau, M. Lorion, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudeon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3303.

⁴⁸ I. Cornella et T. Ross Kelly, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2191.

pré-synaptique dans le noyau dorsal de Raphé et post-synaptique dans les aires terminales du cerveau.

Ces dernières années, des efforts ont été réalisés pour développer des ligands sélectifs des récepteurs 5-HT_{1A} afin d'étudier et de caractériser ces récepteurs sérotoninergiques. Un des antagonistes récemment mis au point pour l'étude *in vivo* des récepteurs 5-HT_{1A} est un dérivé iodé, la 4-(2'-méthoxyphényl)-1-{2'-[N-(2''-pyridyl)-*p*-iodobenzamido]éthyl}pipérazine dénommé, *p*-MPPI ($K_d = 0.36$ nM) (figure 2-13).⁴⁹ Ce composé iodé est intéressant à double titre : en effet, le ligand isotopique ¹²⁵I permet la caractérisation pharmacologique des récepteurs 5-HT_{1A} alors que le ligand isotopique ¹²³I est utilisé pour l'étude *in vivo* des mêmes récepteurs par tomographie informatisée par émission simple de photon (SPECT). Toutefois, *in vivo* le composé isotopique ¹²³I est sujet à un métabolisme rapide provoquant la rupture de la liaison amide et le rendant alors obsolète pour l'étude des récepteurs 5-HT_{1A} humains. C'est la raison pour laquelle des analogues isoindolinoniques du *p*-MPPI ont été développés afin d'améliorer la stabilité et la biodisponibilité *in vivo*, le système isoindolinonique étant bien plus stable sur le plan métabolique que la liaison amide.

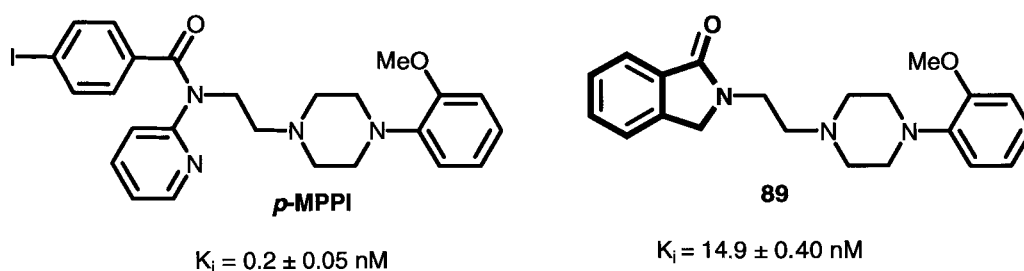


Figure 2-13

La 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**89**) (figure 2-13) présente une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Celle-ci est mesurée par la constante d'inhibition de la liaison du dérivé isotopique ¹²⁵I du *p*-MPPI aux récepteurs 5-HT_{1A} de membranes d'hippocampe de rats ($K_i = 14.9 \pm 0.40$ nM). Il ressort de cette étude *in vitro* que le remplacement de la liaison amide par le système lactamique d'une isoindolinone permet de maintenir l'affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la synthèse de ce composé **89** représentatif dans cette série mais en gardant en permanence comme objectif la possibilité d'apporter une série d'aménagements structuraux et de moduler les modèles. La stratégie qui nous est apparue comme la plus évidente est représentée sur le schéma de rétrosynthèse 2-30.

⁴⁹ Z. -P. Zhuang, M. -P. Kung, M. Mu et H. F. Kung, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 157.

Elle repose sur la modification successive des fonctions terminales de la chaîne alkyle fixée sur l'azote lactamique de l'isoindolinone **4** élaborée en application de notre concept.

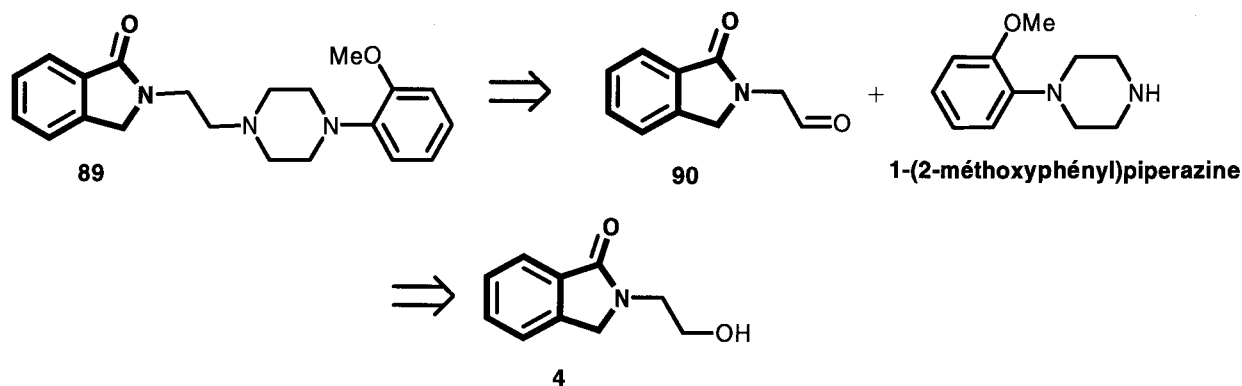


Schéma 2-30

Notre produit cible **89** pourrait donc à priori être obtenu en deux étapes à partir de l'isoindolinone **4**. Une oxydation de la fonction alcool primaire terminale en aldéhyde conduirait au dérivé **90** qui pourrait fixer la 1-(2-méthoxyphényl)piperazine par le biais d'une amination réductrice pour former l'isoindolinone **89** intégrant une fonction amine tertiaire (schéma de rétrosynthèse 2-30).

b) Problèmes liés à la synthèse de l'aldéhyde 90

On sait que les alcools primaires sont oxydés en aldéhydes, qui eux-même s'oxydent facilement en acides carboxyliques. Pour "arrêter" l'oxydation à l'aldéhyde, il est donc indispensable de sélectionner rigoureusement le type d'oxydant utilisé. Parmi ceux-ci, l'un des plus couramment utilisé est le pyridinium dichromate (PDC).

Un premier essai d'oxydation par le pyridinium dichromate dans du dichlorométhane a donc été réalisé sur l'isoindolinone **4** obtenue selon la technique développée dans le chapitre précédent. Malheureusement, malgré une agitation maintenue pendant 2 jours à température ambiante, la formation du composé **90** n'a pu être constatée.

A la suite à cet échec, un second essai a été réalisé : l'isoindolinone **4** a été soumise à une réaction d'oxydation de Swern. Après deux heures de réaction à température ambiante suivant l'ajout de la base, l'analyse du milieu réactionnel ne révèle que la faible présence de l'aldéhyde attendu **90** (18%) (schéma 2-31).

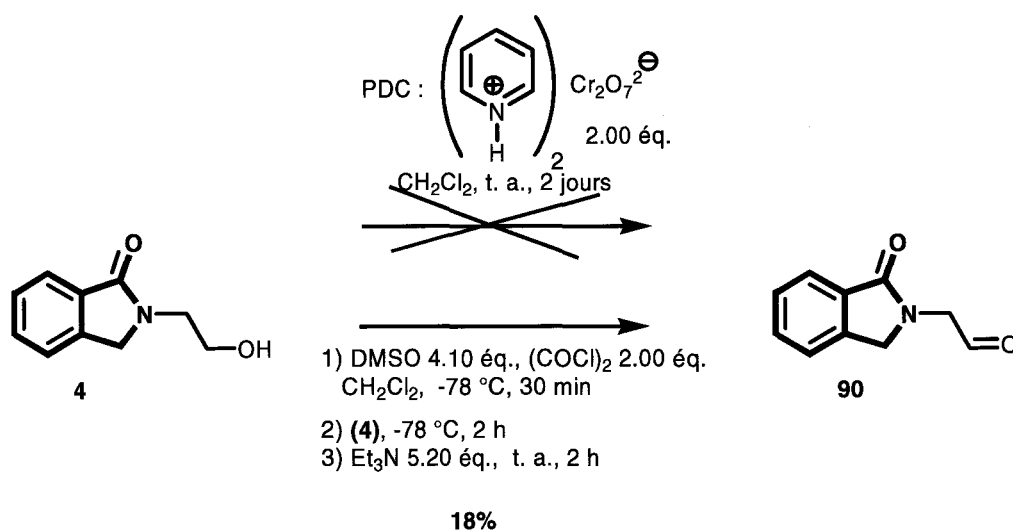


Schéma 2-31

Pour contourner ces difficultés qui tiennent vraisemblablement à l'instabilité du composé polyfonctionnel **90**, nous avons donc modifié notre stratégie pour nous appuyer, cette fois, sur une réaction de substitution nucléophile entre un halogénure d'alkyle et une amine secondaire.

c) Modification de la stratégie de synthèse. Accès au produit cible **89**

Le remaniement de la stratégie d'accès à l'isoindolinone ciblée **89** est exposée sur le schéma de rétrosynthèse 2-32. Cette dernière sera maintenant issue d'une réaction de *N*-alkylation de la 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine à l'aide du chlorure d'alkyle **91**, lui-même obtenu par transformation de la fonction alcool de l'isoindolinone **4**.

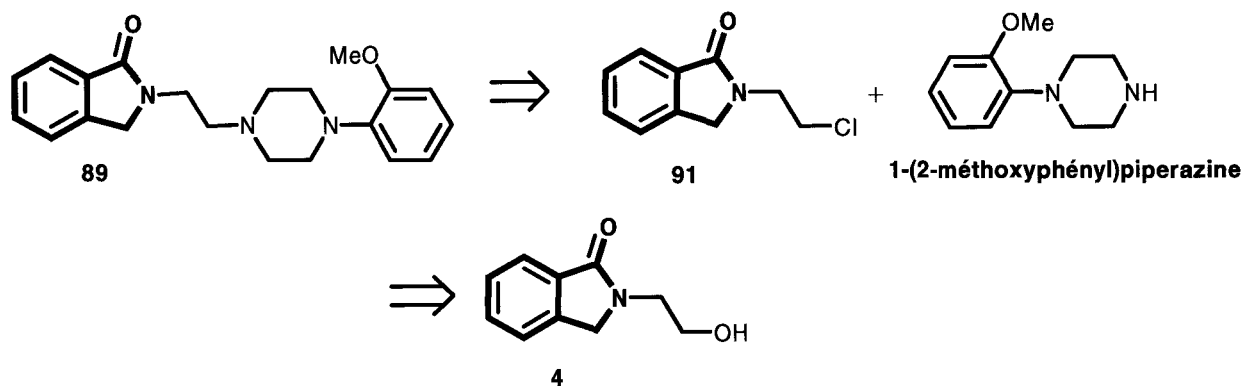


Schéma 2-32

Les conditions de synthèse de la 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**89**) sont décrites sur le schéma 2-33.

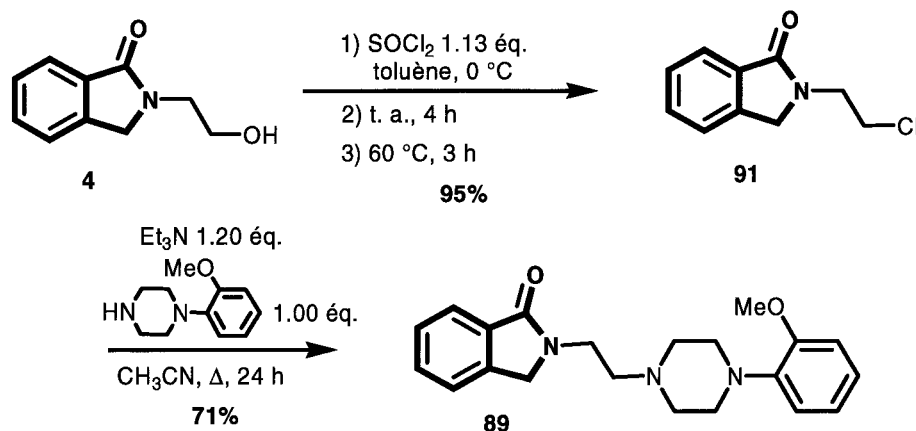


Schéma 2-33

L'isoindolinone **4** traitée par du chlorure de thionyle fournit sans difficulté et avec un excellent rendement le chlorure d'alkyle **91**. La substitution nucléophile par la 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine en présence de triéthylamine conduit au produit cible **89** avec un rendement global de 25% sur six étapes incluant la synthèse de l'isoindolinone **4** à partir du 2-bromobenzaldéhyde.

d) Extension à quelques analogues

Afin de démontrer la souplesse ainsi que la potentialité de notre procédé et de tester l'influence de modifications de l'environnement sur les propriétés biologiques de nouveaux modèles, nous avons décidé de synthétiser trois modèles originaux dérivant de la structure de base du composé **89** (figure 2-14) :

- la 5,6,7-triméthoxy-2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydroisoindol-1*H*-one (**92**), modèle tri-substitué par des groupements méthoxy sur la partie benzénique ;
- la 5,6-diméthoxy-2-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-isoindol-1*H*-one (**93**) ainsi que la 5,6-diméthoxy-2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]propyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**94**). Elles sont toutes deux substituées symétriquement sur la partie benzénique et possèdent une chaîne alkyle reliant l'isoindolinone et la pipérazine augmentée d'un carbone. Le produit **93** se singularise également par une simplification de la deuxième substitution du

noyau pipérazine qui intègre un groupe méthyle à la place du groupement 2-méthoxyphényle conservé dans le composé **94**.

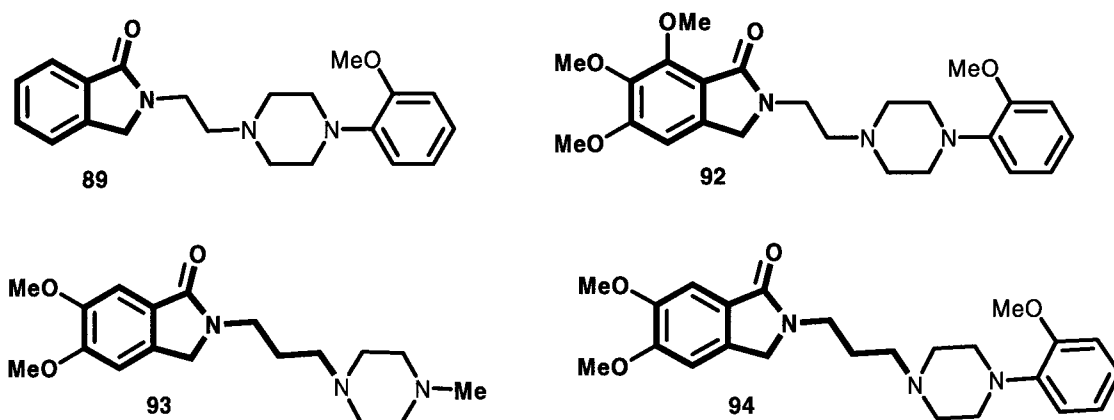


Figure 2-14

En ce qui concerne le composé **92** nous avons copié la démarche retenue pour la synthèse de l'isoindolinone **89**, et qui s'appuie sur l'utilisation du dérivé **5** *N*-substitué par une chaîne hydroxyéthyle dont la synthèse apparaît page 70, suivie de sa conversion en dérivé chloré **95** puis en amine tertiaire **92** (schéma 2-34).

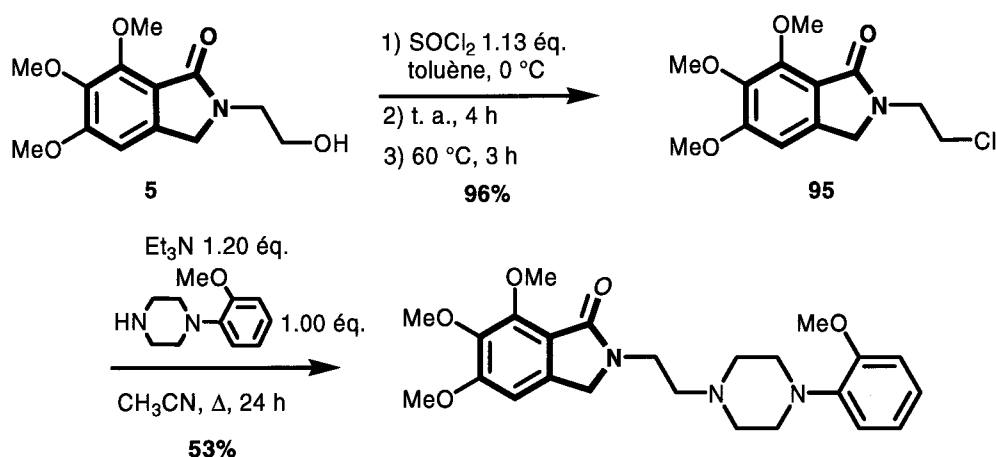


Schéma 2-34

Le dérivé **92** a pu être ainsi obtenu avec un rendement de 20% sur sept étapes au départ du 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde.

Pour les produits **93** et **94**, en revanche, nous sommes revenus à l'idée d'utiliser en étape finale une amination réductrice qui donne souvent des rendements supérieurs à l'alkylation par substitution nucléophile.

Nous avons alors eu le plaisir de constater que lorsqu'elle est située à l'extrémité d'une chaîne de trois carbone la fonction alcool primaire de l'isoindolinone **34** est efficacement oxydée en aldéhyde par réaction de Swern (schéma 2-35).

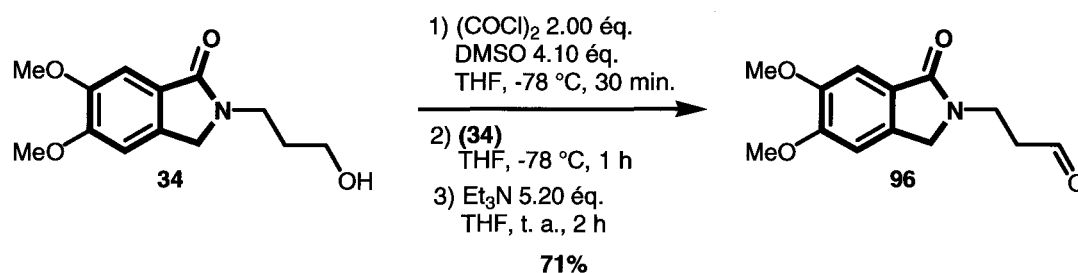


Schéma 2-35

Remarque : cette réaction laisse à penser que le faible taux de conversion observé pour l'analogue à deux carbones **4** (page 122) était vraisemblablement attribuable à l'instabilité de l'aldéhyde **90**.

A partir de cet aldéhyde **96** la formation des deux dérivés **93** et **94** est réalisée aisément et avec d'excellents rendements pour cette dernière étape. Le rendement global établi à partir du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde s'élève à 20% pour le composé **93** et 21% pour le dérivé **94** sur six étapes (schéma 2-36).

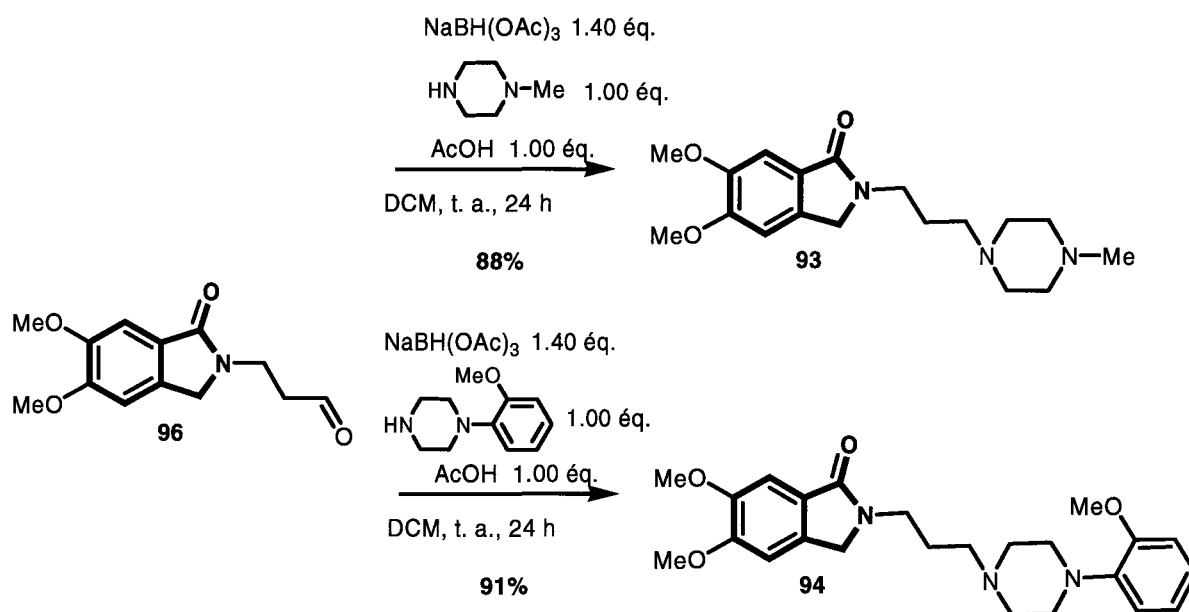


Schéma 2-36

e) Tests sur les récepteurs sérotoninergiques

i) Généralités

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est un important neurotransmetteur qui joue un rôle critique dans beaucoup de maladies impliquant les tissus du système nerveux central mais aussi les tissus périphériques. En conséquence, des recherches intensives sont effectuées pour explorer et profiter au maximum de cette activité. Ainsi, depuis sa découverte il y a plus de 50 ans, de nombreux composés actifs sur les récepteurs sérotoninergiques agissant selon divers mécanismes (les processus métaboliques, les récepteurs et les enzymes, les sites de recapture) ont été développés. Plusieurs d'entre eux sont actuellement sur le marché ou en phase préclinique voire clinique.

Parmi les maladies dans lesquelles la sérotonine est fondamentalement impliquée, les traitements de la dépression⁵⁰ et de la schizophrénie⁵¹ sont les plus répandus.

L'implication de la sérotonine dans d'autres troubles (anxiété, phobie sociale, suicide, mémoire, autisme, panique, hostilité et agression, troubles cognitifs, maladies digestives, violence extrême, dysfonction sexuelle) a également été mis en évidence.⁵² Cette grande variété de pathologies peut s'expliquer par les nombreux types des récepteurs sérotoninergiques. En fonction des informations opérationnelles, structurelles et transductionnelles, un total de 15 sous-récepteurs sérotoninergiques différents a pu être regroupé dans sept familles (5-HT₁ à 5-HT₇).

Le récepteur le plus récent (1993) qui ait été découvert en série sérotoninergique est le récepteur 5-HT₇. Les implications possibles dans la relaxation des muscles lissés, la vasorelaxation, le contrôle du rythme circadien, la dépression, la psychose, la mémoire, l'apprentissage, d'une part et les faibles connaissances sur les mécanismes neuronaux dans lequel le récepteur 5-HT₇ est impliqué d'autre part, incitent à une recherche intense dans ce domaine.^{53, 54}

Comme il a été dit dans le préambule de cette partie, la 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**89**) (figure 2-15), analogue du *p*-MPPI qui est un antagoniste récemment mis au point pour l'étude *in vivo* des récepteurs 5-HT_{1A}, présente une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

⁵⁰ P. J. Goodnick et B. J. Goldstein, *J. Psychopharm.* **1998**, *12* (suppl. 3B), S21.

⁵¹ J. A. Lieberman, *Biol. Psych.* **1998**, *44*, 1099.

⁵² B. J. Jones et T. P. Blackburn, *Pharmacol. BioChem. Be* **2002**, *71*, 555.

⁵³ D. R. Thomas et J. J. Haysan, *Curr. Drugs Targets – CNS & Neurological Disorders* **2004**, *3*, 81.

⁵⁴ M. Leopoldo, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 629.

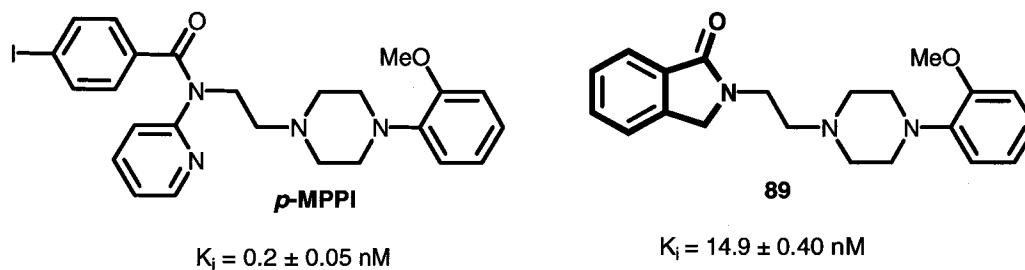


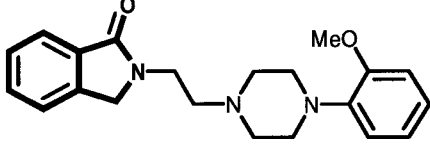
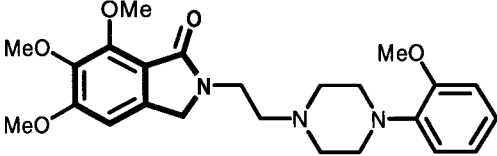
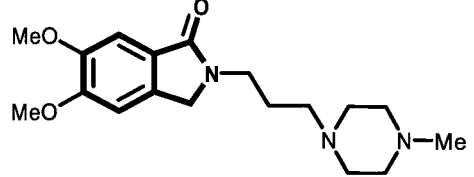
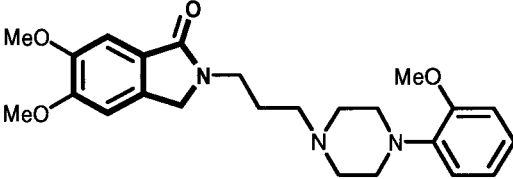
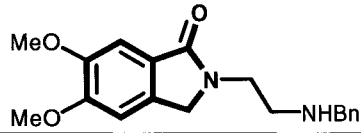
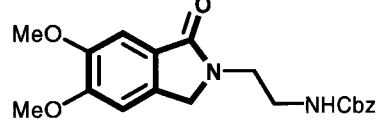
Figure 2-15

Nous avons donc testé l'affinité des composés **89**, **92**, **93**, **94** ainsi que les produits **48** et **58** obtenus préalablement et portant également un azote basique à l'extrémité d'une chaîne éthyle sur une gamme de sous-récepteurs sérotoninergiques.

Les tests ont été effectués dans le cadre de la plateforme ATBI au CERMN de Caen.

ii) Résultats et commentaires

➤ Les résultats encore partiels de ces tests sont regroupés dans le tableau 2-5.

Composé	Structure	5HT ₁ ^a	5HT ₄ ^a	5HT ₅ ^a	5HT ₆ ^a	5HT ₇ ^a
89		95% 32%				
92		72% 5%	0% 0%	34% 13%	9% 0%	31% 0%
93		2% 2%	3% 0%	36% 14%	0% 0%	46% 22%
94		89% 23%	0% 0%	46% 19%	9% 6%	50% 0%
48		27% 11%	0% 0%	45% 30%	0% 1%	27% 9%
58		12% 0%	0% 0%	1% 1%	0% 0%	0% 0%

^a ligne 1 : inhibition à 10⁻⁶ (%)

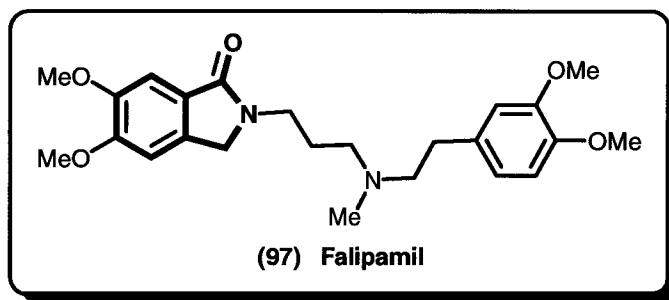
ligne 2 : inhibition à 10⁻⁸ (%)

Tableau 2-5

Actuellement l'absence des résultats concernant l'affinité du composé **89** vis-à-vis des récepteurs 5HT₄ - 5HT₇ ne permet pas de conclure. Cependant on peut relever quelques points intéressants :

- la présence de groupes méthoxy sur la partie benzénique (composés **92** et **94**) induit une légère décroissance de l'affinité pour les récepteurs 5HT₁ ;
- une sélectivité pour les récepteurs 5HT₇ semble apparaître pour le dérivé **93**. Il convient néanmoins d'être prudent et d'attendre les résultats à venir concernant l'affinité du produit **89** pour ces mêmes récepteurs avant d'émettre d'autres conclusions.

2. Application à la synthèse du falipamil (97) ou 2-(3-[[1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamino}propyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-one



a) *Généralités*

Un des domaines d'application des isoindolinones est le traitement des maladies du système cardiovasculaire.⁵⁵ Le remplacement de la partie isopropylacétonitrile du vérapamil X, inhibiteur des canaux calciques voltage-dépendants lents, par un système lactamique à cinq chaînons a donné naissance à un nouveau composé, le falipamil (97) qui est en fait la 2-(3-[[1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamino}propyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, utilisé dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire en raison de son activité bradycardique spécifique (figure 2-16).

Le cycle lactamique permet au falipamil d'offrir un profil biologique unique. C'est ainsi qu'il ne réduit que la fréquence cardiaque et n'interagit pas avec les canaux calciques ou les récepteurs β -adrénergiques contrairement au vérapamil X.

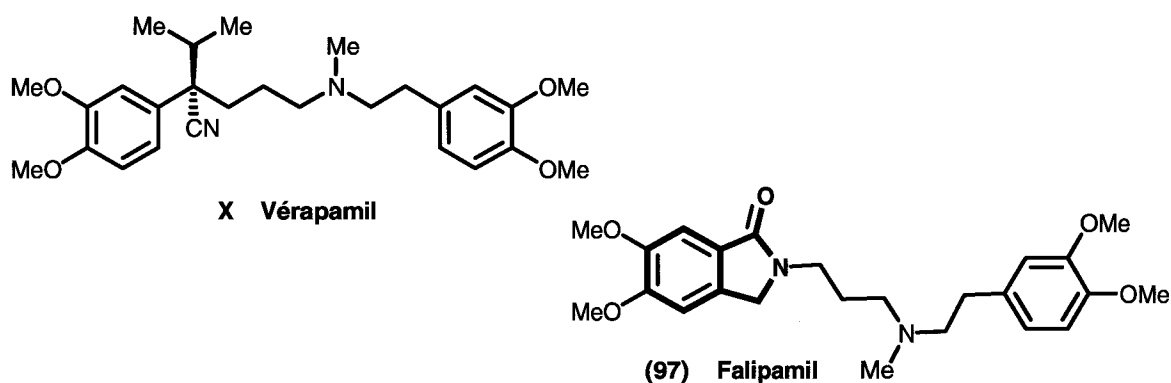


Figure 2-16

⁵⁵ J. Daemmgen, R. Kadatz et W. Diederer, *Arzneim. Forsch.* **1981**, 31, 666.

Des essais menés sur des animaux de laboratoire ont montré que le falipamil (**97**) réduit la fréquence cardiaque : $ED_{20\%} = 0.1-100.0$ mg/kg chez les chats, les cobayes, les lapins, les souris et les chiens mâles et femelles. Ce composé agit également sur la tension artérielle moyenne ($ED_{20\%} = 2.9$ mg/kg, *i.v.*), la fréquence cardiaque ($ED_{20\%} = 0.5$ mg/kg), le débit cardiaque, le volume systolique et la résistance périphérique totale ($ED_{20\%} = 0.1-14.4$ mg/kg en *i.v.* chez des rats mâles et femelles anesthésiés), l'écoulement coronaire sanguin et la consommation myocardique de l'oxygène ($ED_{20\%} = 0.5$ mg/kg et 2.0 mg/kg chez les chiens en *i.v.*).

Ces études ont ensuite été poursuivies chez l'homme. Elles ont révélé qu'une dose de 150 mg de cette isoindolinone **97** était équivalente pharmacologiquement à 0.4 mg de pindolol **XIV** (figure 2-17), β -bloquant utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor (angine de poitrine) d'effort. Ce composé est également employé dans le traitement de certaines insuffisances cardiaques, de certains troubles du rythme cardiaque et des manifestations des hyperthyroïdies.

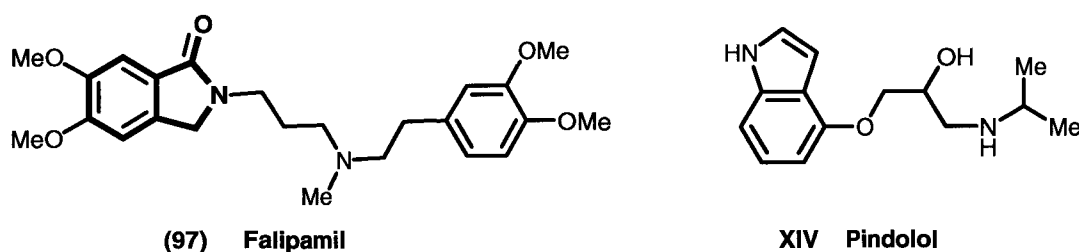
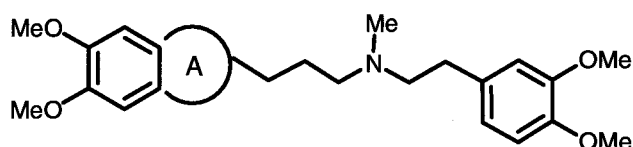


Figure 2-17

Toutefois, le falipamil (**97**) présente une faible durée d'action. Afin de remédier à ce problème, des études ont été menées sur le plan cinétique. Parmi les nombreuses modifications structurales effectuées au niveau de l'unité lactamique, seule la taille du cycle fusionné avec l'unité aromatique semble influencer la durée d'action du composé (tableau 2-6). En effet, les résultats montrent que le dérivé lactamique à six chaînons **XV** possède une activité bradycardique plus importante que le falipamil. Une extension au terme supérieur, le cycle à sept chaînons **XVI**, ne donne pas de résultats satisfaisants. En revanche, le dérivé benzazépinone **XVII** (US-FS49) présente la meilleure activité bradycardique puisqu'il est vingt fois plus efficace que le falipamil. De plus, il possède un haut degré de sélectivité car il réduit la fréquence cardiaque en n'influant que peu sur la pression sanguine et la contractibilité cardiaque.



Composé	A	% de diminution de la fréquence cardiaque chez le chat à 1 mg/kg en <i>i.v.</i>
(97) Falipamil		-16
XV		-29
XVI		-8
XVII US-FS49		-56

Tableau 2-6

Des études de relation structure-activité ont également été réalisées sur le terme à sept chaînons, la benzazépinone **XVII (US-FS49)**. L'impact structural sur l'activité peut se décomposer de la façon suivante (figure 2-18) :

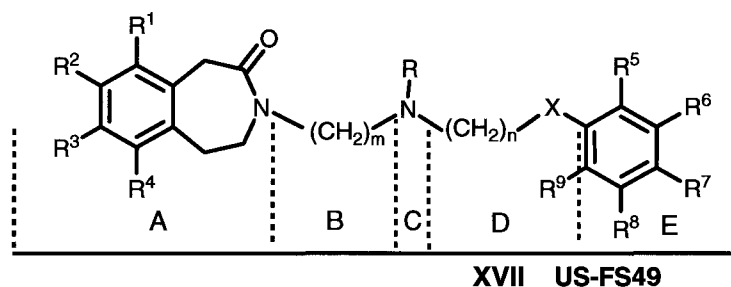


Figure 2-18

- ✓ *Influence des substituants du noyau benzénique fusionné avec le cycle lactamique sur l'activité bradycardique (figure 2-18, partie A) : les résultats mettent en évidence une contribution différente pour les deux groupements méthoxy en position R² et R³ ainsi qu'une forte corrélation entre la substitution sur cette unité aromatique et l'effet*

bradycardique, le potentiel bradycardique semblant dépendre fortement des substituants donneurs d'électrons R^2 et R^3 ;

- ✓ *Influence de la chaîne alkyle B (figure 2-18, partie B et C) : pour la taille de ce segment hydrocarboné, les résultats montrent qu'une chaîne propyle non substituée ($m = 3$), connectée au cycle benzazépinone et qu'un azote méthylé sont nécessaires pour avoir une activité bradycardique ;*
- ✓ *Influence de la substitution de l'atome d'azote central (figure 2-18, partie C) : les résultats révèlent qu'un atome d'azote basique portant un hydrogène ou un petit substituant non polaire est un prérequis pour l'interaction avec le récepteur ;*
- ✓ *Influence de la chaîne alkyle D (figure 2-18, partie D) : des relations quasiment identiques sont observées entre l'activité et la longueur de la chaîne lorsque des atomes d'azote, de soufre ou d'oxygène sont insérés en α du cycle aromatique sachant qu'une chaîne à trois ou quatre atomes ($n = 3$ ou 4) fournit les composés les plus efficaces, cette longueur permettant d'amener la partie diméthoxyphényle ($R^7 = R^8 = OMe$) dans une position optimale pour interagir avec le récepteur ;*
- ✓ *Influence des substituants sur la deuxième unité benzénique (figure 2-18, partie E) : l'activité semble peu affectée par les modifications apportées sur cette partie de la molécule.*

En conclusion, il apparaît au sortir de cette étude que le remplacement de la partie isopropylacétonitrile du vérapamil **X** par un système lactamique à cinq chaînons a permis de mettre au point un nouveau composé, le falipamil, actif dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire. Cependant sa courte durée d'action a nécessité des études plus approfondies. Ces dernières ont révélées qu'un système benzazépinone, à la place du cycle lactamique, permet à la molécule d'adopter une conformation favorable à l'interaction avec le récepteur améliorant de surcroît l'activité bradycardique du composé.

b) Nouvelles approches synthétiques vers le falipamil (97)

i) Couplage par amination réductrice

La structure du falipamil (**97**) a désigné à l'évidence cette molécule comme une excellente cible pour passer au crible les différents concepts synthétiques abordés précédemment.

L'accès à l'aldéhyde **96** (dont la stabilité par rapport à son analogue à deux chaînons doit être soulignée) et les excellents rendements obtenus lors de son utilisation en amination réductrice nous ont encouragés à reprendre la même stratégie pour la synthèse du falipamil (**97**). Les différents partenaires impliqués dans cette approche apparaissent sur le schéma rétrosynthétique 2-37.

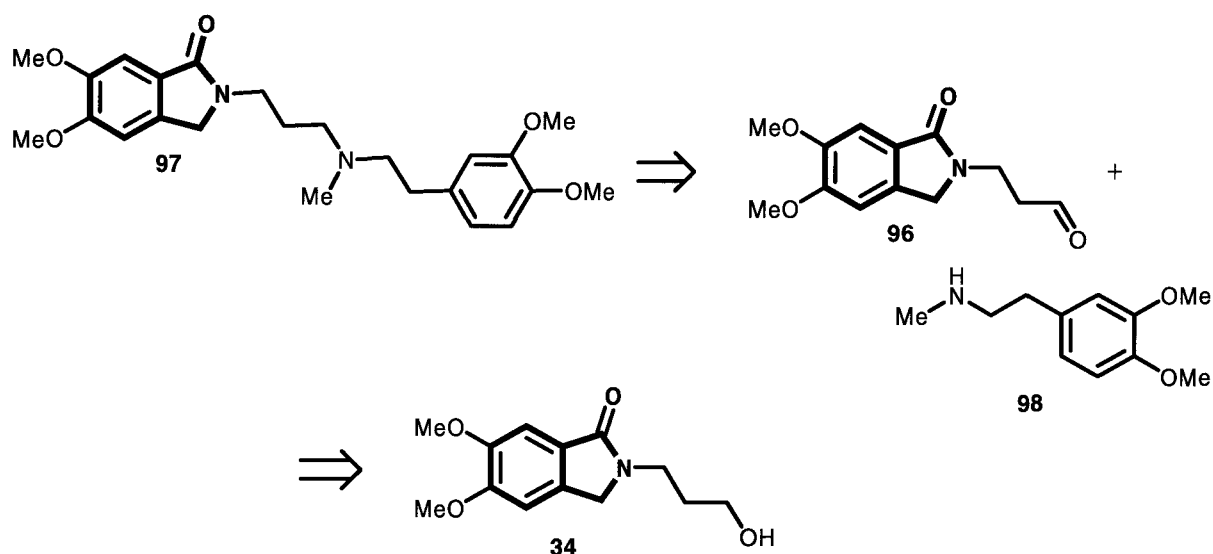


Schéma 2-37

Le second partenaire de la condensation, la méthylhomovératrylamine (**98**), peut être aisément construit à partir de la 3,4-diméthoxyphénéthylamine par réduction du carbamate **99** à l'hydrure de lithium et d'aluminium (schéma 2-38). Il convient néanmoins de préciser que le carbamate **99** ne peut être préparé efficacement que par réaction du chloroformiate de méthyle sur l'amidure généré à partir de l'amine par déprotonation à l'hydrure de sodium.

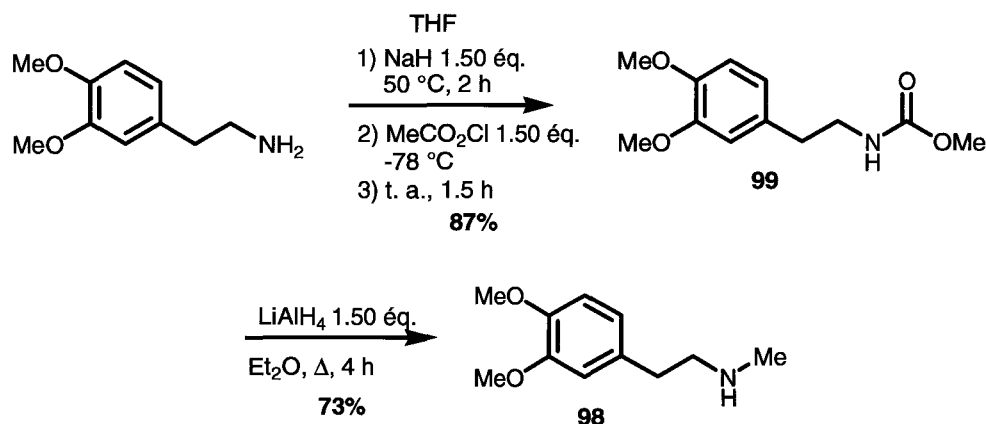


Schéma 2-38

Cependant la condensation par amination réductrice de l'amine **98** avec l'aldéhyde **96** dans les conditions habituelles n'a donné aucun résultat (schéma 2-39).

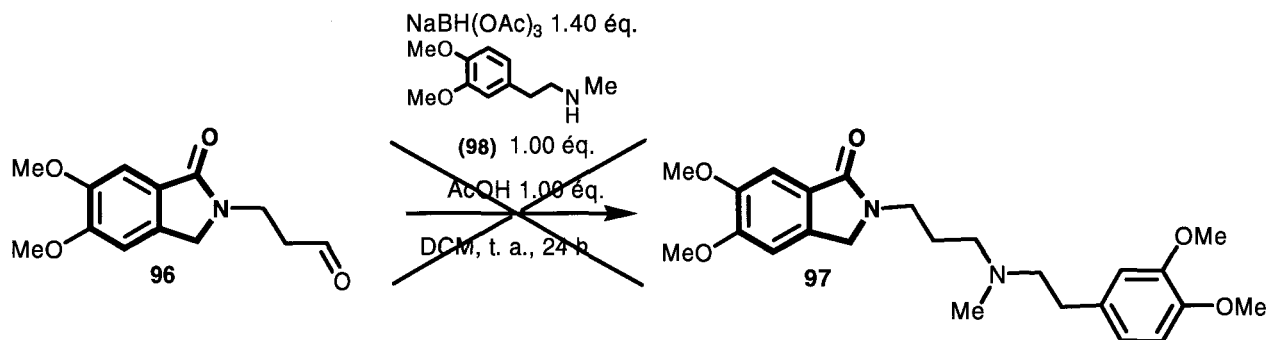


Schéma 2-39

Une tentative d'explication de cet échec sera avancée dans les paragraphes suivants.

ii) Couplage par amination N-alkylation

Ce premier échec nous a donc incités à reprendre l'assemblage du modèle par le biais de l'alkylation de l'amine **98** par substitution nucléophile (selon le schéma de rétrosynthèse 2-40).

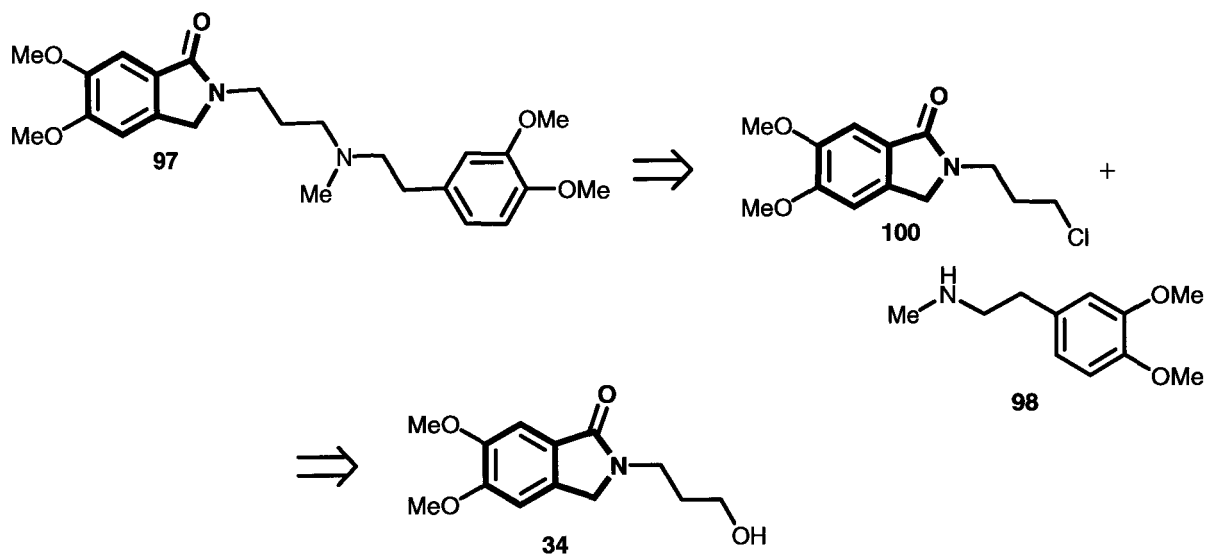


Schéma 2-40

L'alcool primaire **34** est donc ici non pas oxydé mais converti en chlorure d'alkyle **100**. Ce dernier est ensuite condensé sur l'amine **98**, partenaire commun aux deux approches et dont la synthèse est décrite schéma 2-38, en présence d'iodure de potassium. Ce changement de stratégie se révèle judicieux puisque le couplage fournit le falipamil (**97**) avec

un rendement tout à fait correct de 53% compte tenu de la relative congestion du modèle final (schéma 2-41).

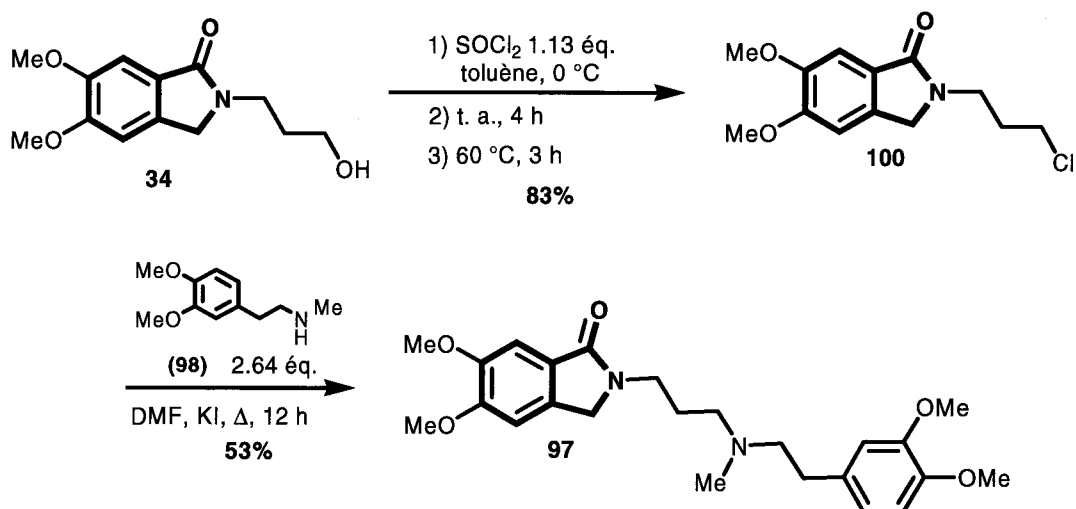
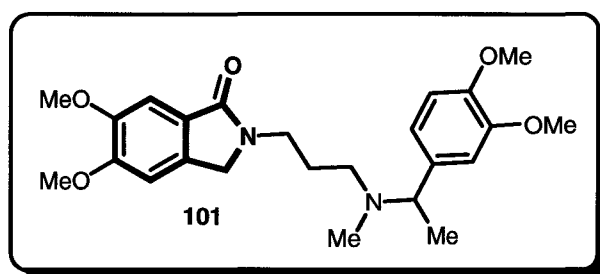


Schéma 2-41

Cette opération nous permet donc de finaliser la synthèse du falipamil (**97**) avec un rendement global de 14% sur cinq étapes au départ du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde.

Nous avons souhaité néanmoins revenir sur l'opération d'amination réductrice en remplaçant la phénéthylamine **98** par une benzylamine réputée plus réactive.

c) Synthèse du composé **101**, analogue ramifié du falipamil

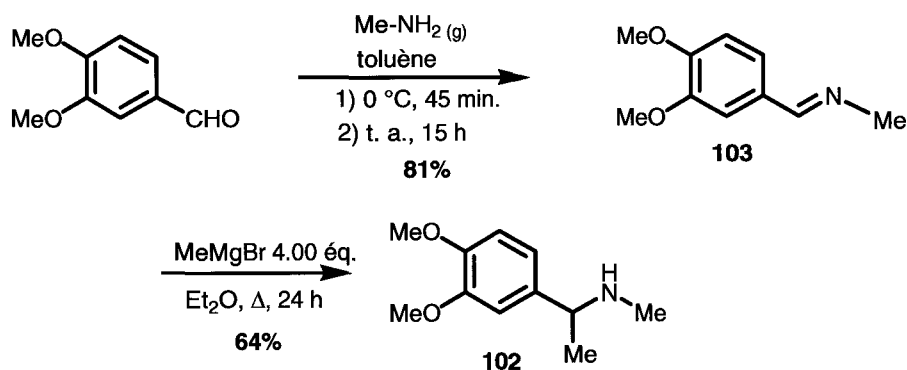


Le dérivé **101**, bien qu'il soit répertorié sous cette structure dans Chemical Abstracts, n'a jamais été synthétisé à notre connaissance. Sa mention⁵⁶ représente probablement une erreur de transcription et l'article correspondant au résumé est en effet dédié au falipamil (AQ-A39).

⁵⁶ K. S. P. Siegl et G. Morgan, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1987**, 65, 146.

Cet état de fait nous a donc poussés à reprendre la synthèse du composé **101** par amination réductrice de l'aldéhyde **96** par la benzylamine **102**.

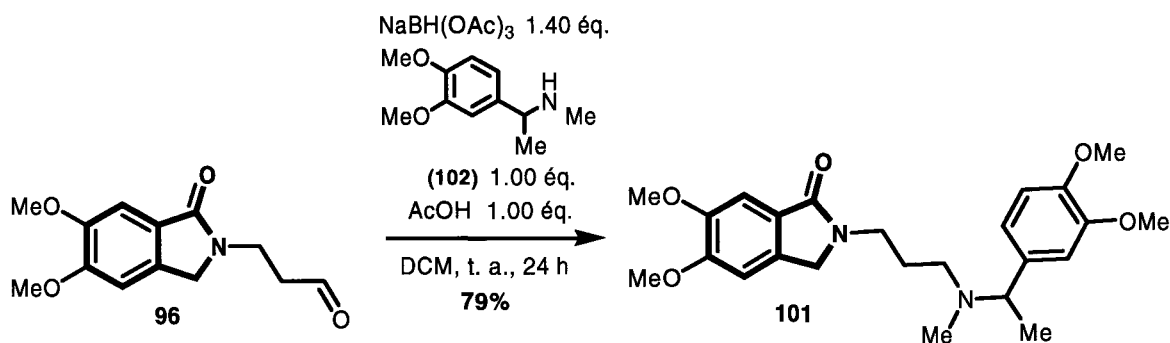
La [1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamine (**102**) a donc été élaborée selon la séquence réactionnelle décrite par le schéma 2-42.



L'imine **103** est tout d'abord obtenue par condensation du 2,3-diméthoxybenzaldéhyde avec la méthylamine dans le toluène. L'addition de bromure de méthylmagnésium sur l'imine **103** fournit l'amine secondaire **102** qui pourra être engagée dans un processus d'amination réductrice avec l'aldéhyde **96**.

L'aldéhyde **96** mis en contact avec la [1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamine (**102**) en présence de triacétoxyborohydrure de sodium subit une amination réductrice qui conduit finalement au produit cible **101** avec un rendement global de 17% sur six étapes à partir du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde (schéma 2-43).

Ce composé pourra, par la suite, être testé pour comparaison de ses propriétés avec le falipamil.

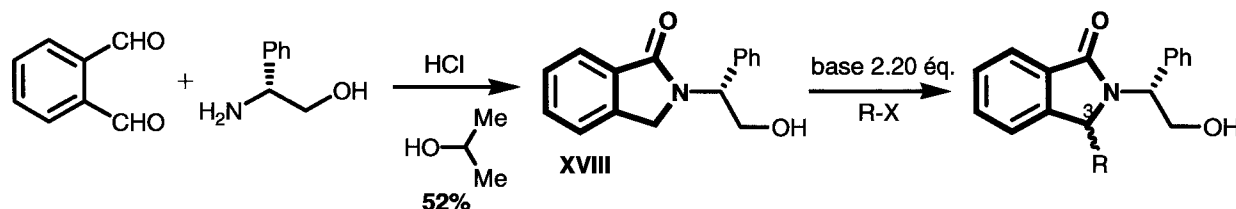


Sur la base de cette réaction, on peut donc incriminer la taille et la faible réactivité de l'amine **98**, terme supérieur de l'amine **102**, pour rendre compte de l'échec du couplage décrit sur le schéma 2-39.

IV. Autre type de développement. Application en synthèse énantiosélective

A. Rappel bibliographique sur la synthèse des 3-alkyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones chirales

Un article récemment publié par l'équipe de J. Royer⁵⁷ présente la synthèse asymétrique d'un certain nombre de 3-alkyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones à partir d'une 2-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phényléthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one **XVIII** par alkylation diastéréosélective (schéma 2-44)



L'appendice chiral porté par l'azote lactamique, le (*R*)-phénylglycinol permet une alkylation asymétrique du carbone situé en position 3 de l'isoindolinone avec une très bonne diastéréosélectivité, notamment par l'utilisation d'une base lithiée comme le LDA ou le LHMDS (tableau 2-7).

Base ->	LDA		LiHMDS	
	Rdt (%)	dr (%)	Rdt (%)	dr (%)
Me-I	40	95 : 5	32	95 : 5
Pr-Br	41	≈ 95 : 5	-	-
All-Br	-	-	39	> 95 : 5
Bn-Br	37	95 : 5	28	> 95 : 5
BnCl	-	-	-	-

Tableau 2-7

Cependant, en raison de la technique d'élaboration de l'isoindolinone « parent » **cette synthèse reste systématiquement confinée à la synthèse d'isoindolinones « symétriques »**

⁵⁷ J. P. Viret, T. Prangé, A. Tomas et J. Royer, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5103.

voire dépouillées pour des raisons liées au manque de régiosélectivité lors de l'étape de création de l'unité lactamique à cinq chaînons.

B. Implication de notre stratégie dans la construction d'isoindolinones chirales

Si l'on examine le dérivé **XVIII** qui a servi de modèle dans l'étude de l'équipe de Paris V, on retrouve dans son squelette la structure des isoindolinones accessibles par notre stratégie (figure 2-19).

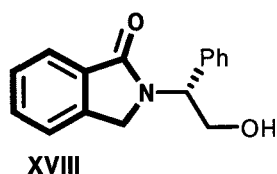


Figure 2-19

Il devrait donc simplement suffire d'ajouter le centre de chiralité sur le carbone en α de l'azote dès le départ de la synthèse puisque ce carbone n'est jamais centre de réaction. C'est donc l'oxazolidinone **104** qui sera porteuse de ce centre de chiralité, sa construction étant aisément imaginable au départ de l'acide α -aminé correspondant. On peut donc proposer le schéma de rétrosynthèse 2-45 autorisant l'accès à des dérivés de type **XVIII**.

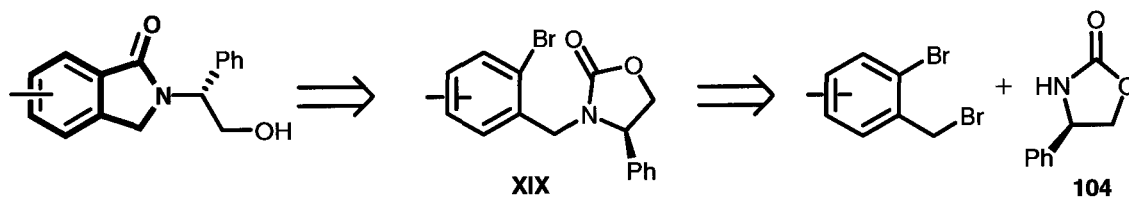


Schéma 2-45

L'implication de notre concept dans la synthèse d'isoindolinones équipées d'une copule chirale pourrait présenter plusieurs avantages non négligeables. Le plus important, à l'évidence, correspond à la possibilité d'accéder à une grande diversité d'isoindolinones substituées sur le noyau benzénique, cette diversité étant apportée par le partenaire bromure d'*ortho*-bromobenzyle **XIX**.

Un second avantage, moins évident *a priori*, tient au fait que la cyclisation est réalisée en milieu basique avec une base souvent excédentaire de deux équivalents. On pourrait donc imaginer l'introduction concomitante et stéréocontrôlée de substituants alkyles en position 3,

une telle technique permettant la synthèse asymétrique d'un éventail de 3-alkylisoindolinones chirales (schéma 2-46).

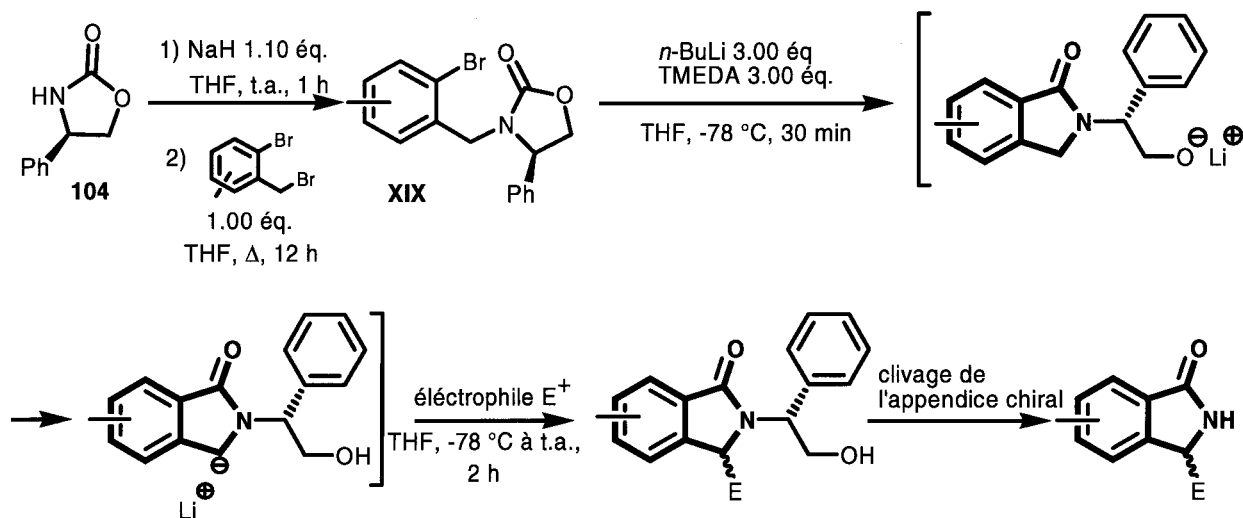


Schéma 2-46

1. Synthèse de la 4-phényloxazolidin-2-one chirale (104)

Elle est préalablement préparée à partir de la 2-phénylglycine (*S* ou *R*) selon un protocole mettant en œuvre deux étapes :

- ✓ réduction des amino-acides par traitement à l'hydrure de lithium et d'aluminium (LiAlH_4) ;
- ✓ suivie d'une condensation des amino-alcools **105** obtenus sur le carbonate de diméthyle (schéma 2-47).

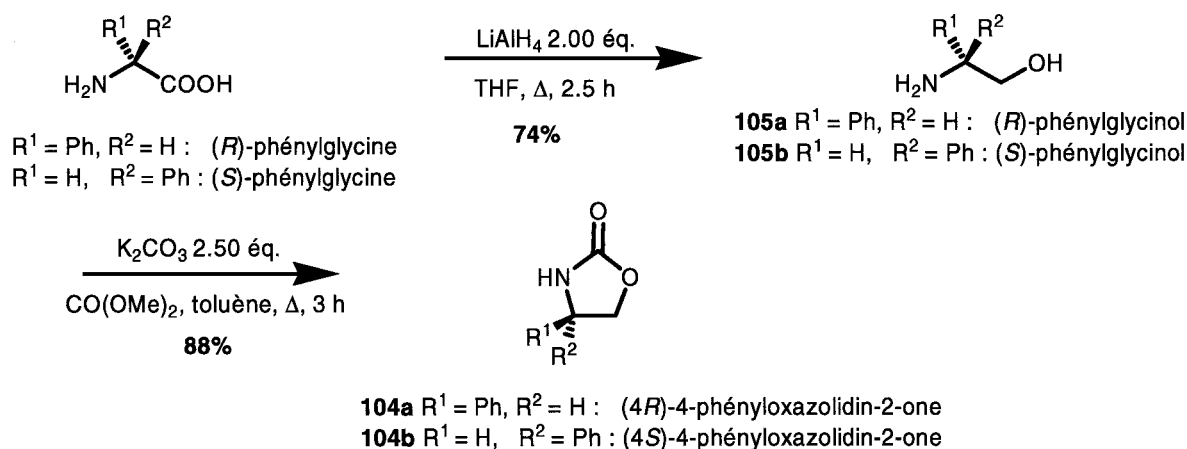


Schéma 2-47

2. Application du protocole de Parham à la synthèse d'isoindolinones chirales

a) Couplage des auxiliaires chiraux 104a et 104b sur les bromures d'*ortho*-bromobenzyle 1, 15, 16, 17

Le bromure d'*ortho*-bromobenzyle **15** (trisubstitué) mis au contact de l'anion généré à partir de la (4*R*)-phényloxazolidin-2-one (**104a**), et les bromures d'*ortho*-bromobenzyle **1** (non substitué), **16** et **17** (disubstitués dissymétriquement) mis au contact de l'anion généré à partir de la (4*S*)-phényloxazolidin-2-one (**104b**), ont engendré les produits de couplage **106** à **109** (schéma 2-48, tableau 2-8).

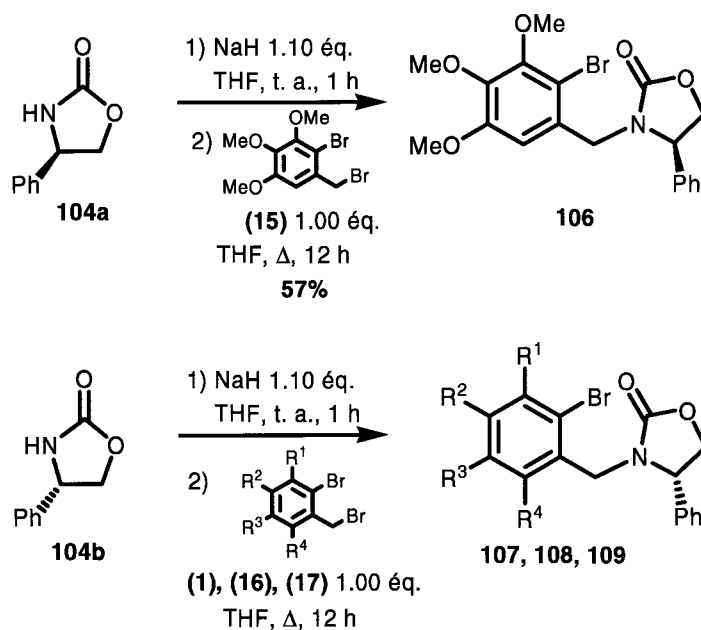


Schéma 2-48

Composé	Configuration du centre chiral	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt
106	(<i>R</i>)	OMe	OMe	OMe	H	57%
107	(<i>S</i>)	H	H	H	H	67%
108	(<i>S</i>)	OMe	OMe	H	H	54%
109	(<i>S</i>)	H	H	OMe	OMe	68%

Tableau 2-8

b) Cyclisation en isoindolinone et tentatives d'alkylation

La cyclisation du *N*-(*ortho*-bromobenzyl)oxazolidin-2-one chirale **106** a été réalisée dans les conditions optimales définies dans le chapitre I : le carbamate en solution dans le THF fraîchement distillé est coulé goutte à goutte, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et sous atmosphère inerte sur une solution dégazée contenant trois équivalents de *n*-butyllithium associés à trois équivalents de TMEDA dans le THF fraîchement distillé ce qui permet l'interconversion Br/Li suivie de l'annélation du système. L'ajout d'iodure de méthyle, espèce électrophile, dans le milieu devrait permettre de piéger l'espèce anionique et ainsi mettre en évidence un « saut de métal » (ou lithiotropie) entre l'alcoolate généré après ajout de *n*-butyllithium et le groupement méthylène en position benzylique (schéma 2-49). Cet essai a toutefois posé des problèmes. En effet, l'excès de base nécessaire à la fermeture du système lactamique consomme l'iodure de méthyle empêchant alors la réaction de substitution nucléophile de cet électrophile en position benzylique de l'isoindolinone formée (schéma 2-49).

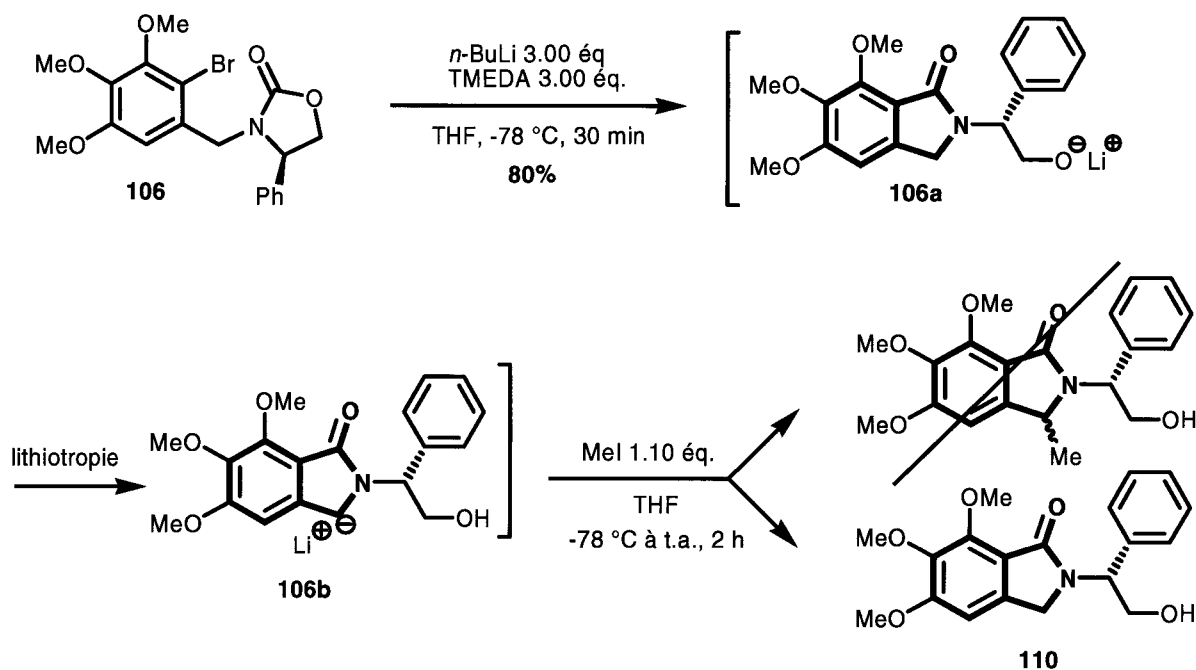


Schéma 2-49

Il apparaît donc clairement que l'alkylation de la position benzylique ne peut être réalisée en opération « one-pot » mais nécessite l'isolation préalable de l'isoindolinone **110** issue de la réaction de Parham avant toute autre manipulation. Les quatre isoindolinones **110** à **113** ont donc été synthétisées suivant le protocole défini précédemment et isolées. Les résultats apparaissent dans le schéma 2-50 et le tableau 2-9. On peut noter que, compte tenu de l'encombrement de la 4-phényloxazolidin-2-one, les rendements obtenus sont excellents.

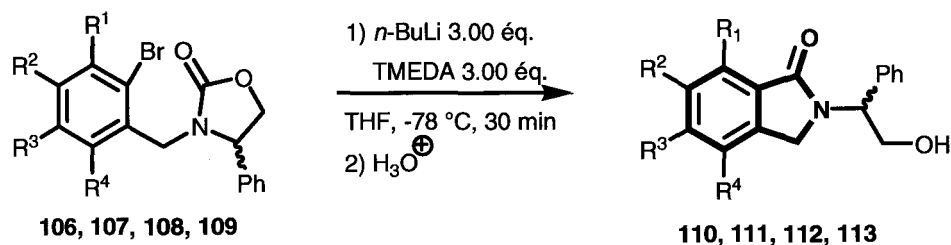


Schéma 2-50

Oxazolidinone parente	Isoindolinone	Stereochimie	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt
106	110	(R)	OMe	OMe	OMe	H	80%
107	111	(S)	H	H	H	H	78%
108	112	(S)	OMe	OMe	H	H	79%
109	113	(S)	H	H	OMe	OMe	77%

Tableau 2-9

Un premier essai d'alkylation de la position benzylique a été testé avec le *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium. La solution de *N*-(*ortho*-bromobenzyl)oxazolidin-2-one chirale **110** est tout d'abord refroidie à -78 °C et l'agent de métallation, le *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium en solution dans le toluène, est alors introduit dans le milieu réactionnel. La température de -78 °C est maintenue pendant une heure avant l'addition de l'agent d'alkylation (l'iodure de méthyle). Le mélange est ensuite amené progressivement à température ambiante. L'examen des spectres RMN ¹H et ¹³C du brut réactionnel révèle la présence d'un mélange de produits monoalkylé et dialkylé avec une méthylation systématique à l'oxygène, mélange que nous n'avons pas réussi à purifier (schéma 2-51).

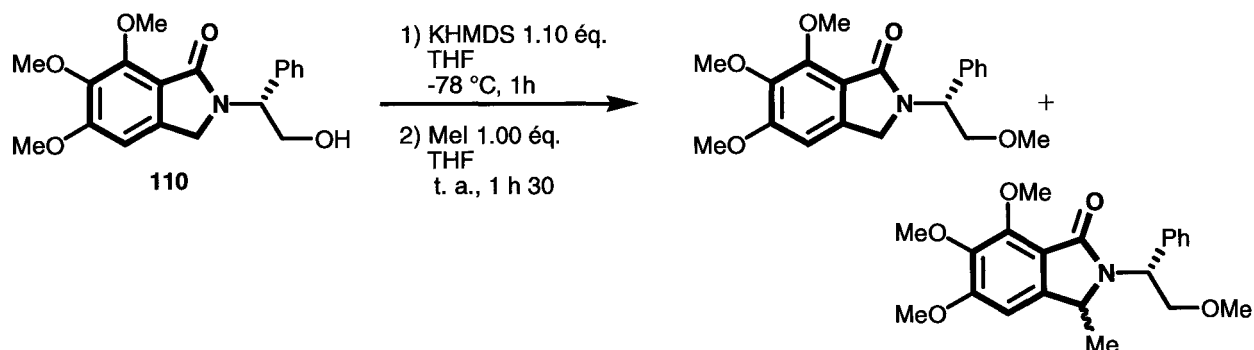


Schéma 2-51

L'emploi d'une base potassique amène une limitation à la méthode qui réside dans la compétitivité des réactions de *O*-alkylation vis-à-vis des réactions de *C*-alkylation, compétition prévisible avec des contre ions plus faiblement liés. Ces résultats confortent ceux de J. Royer préconisant les recours aux bases lithiées.

Ce travail, simplement amorcé comme développement potentiel des résultats obtenus au cours de cette thèse, devrait faire l'objet d'études complémentaires au laboratoire.

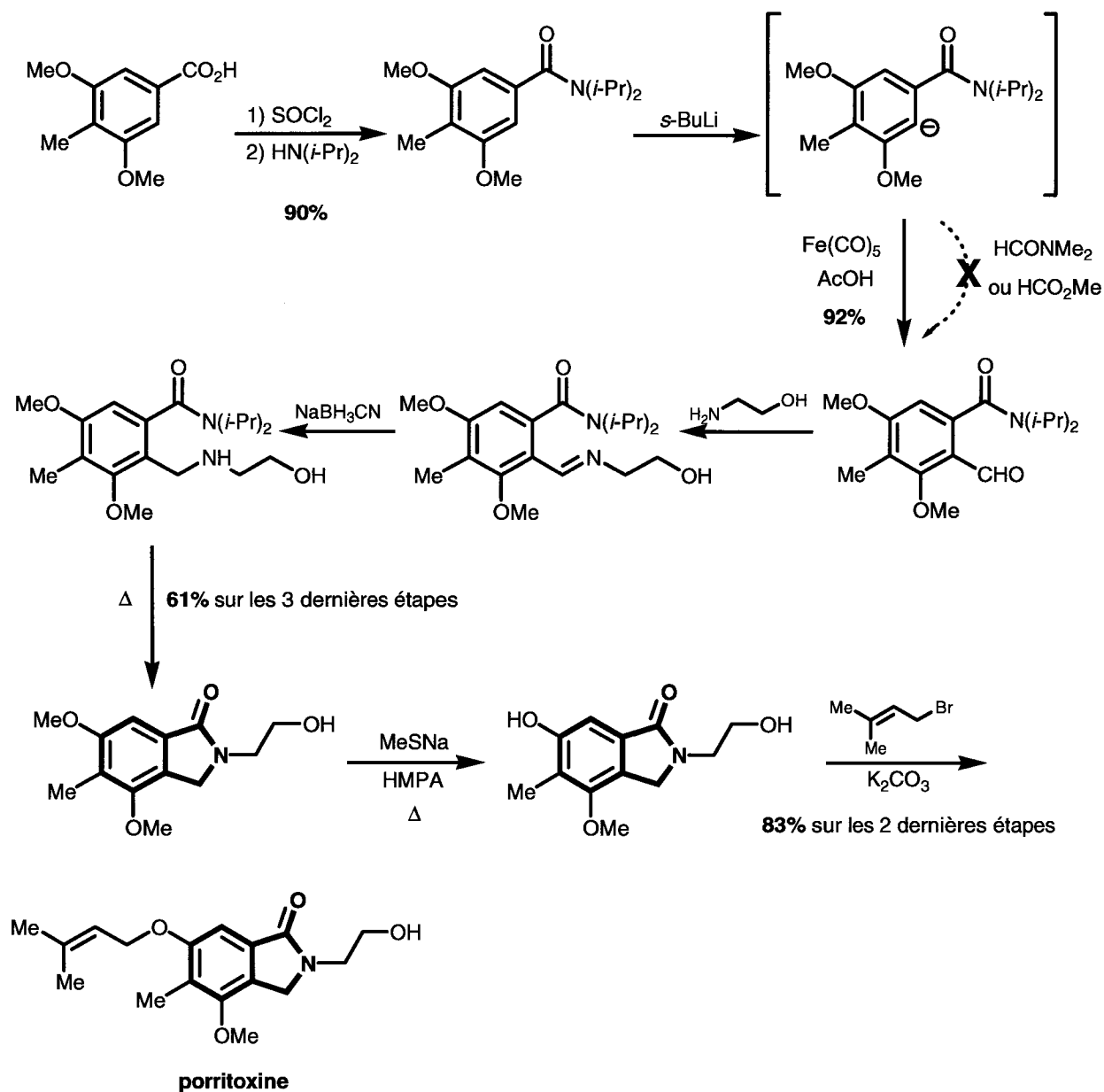
V. Conclusion

Notre stratégie, mise au point dans le premier chapitre de ce mémoire, a ici été valorisée par son extension à la synthèse de systèmes lactamiques à six chaînons diversement substitués sur la partie aromatique. Par ailleurs, la potentialité de notre concept a été mis en avant par la synthèse d'un produit naturel, la porritoxine (**74**), et de deux produits biologiquement actifs, la 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**89**) qui est un ligand sélectif des récepteurs 5-HT_{1A} et le falipamil (**97**), utilisé dans les maladies du système cardiovasculaire. Enfin, une ouverture a été faite en synthèse énantiosélective.

Une grande partie de nos modèles synthétisés ont été testés d'une part sur les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques mais les résultats ne semblent pas indiquer une avancée spectaculaire dans ce domaine. D'autres tests sont par ailleurs en cours sur deux lignées cancéreuses distinctes.

ANNEXE – CHAPITRE II

Première synthèse totale de la porritoxine selon I. Cornella and T. Ross Kelly, *J. Org. Chem* 2004, **69**, 2191.⁴⁸



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES – CHAPITRE II

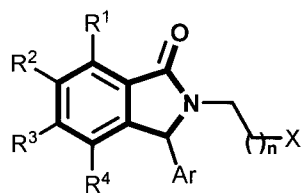
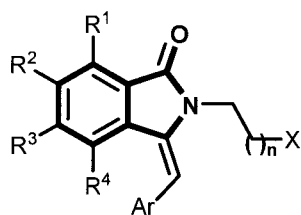
1. (a) A. M. El-Fishaway, D. J. Slatkin et P. L. Sciff, Jr., *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 753 ; (b) L. H. Bailey, « Manual of Cultivated Plants », The Macmillan Company, 1954, 423 ; (c) L. A. Mitscher, R. Leu, M. S. Bathala, W. Wu, J. L. Beal et R. White, *Lloydia* **1972**, *35*, 157 ; (d) L. A. Mitscher, Y. H. Park, D. Clark, G. W. Clark, III, P. D. Hammesfahr, W. Wu et J. L. Beal, *J. Nat. Prod.* **1978**, *41*, 145.
2. R. W. Doskotch, P. L. Schiff, Jr., et J. L. Beal, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 469.
3. S. F. Hussain, V. Fajardo et M. Shamma, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 644.
4. O. Gasic, R. Durkovic, M. Popovic, B. Pal, H. Dutschevska et A. Georgieva, *Fitoterapia* **1989**, *60*, 382.
5. M. Shamma et Sr. M. A. Podczasy, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 727.
6. N. Chida, M. Ohtsuka et S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4441 et références citées.
7. (a) A. Dearry, J. A. Gingrich, P. Falardeau, R. T. Freneau, M. D. Bates et M. G. Caron, *Nature* **1990**, *347*, 72 ; (b) R. K. Sunahara, H. C. Guan, B. F. O'Dowd, P. Seeman, L. G. Laurier, G. Ng, S. R. George, J. Torchia, H. H. Van Tol et H. B. Niznik, *Nature* **1991**, *350*, 614.
8. (a) D. K. Grandy, M. A. Marchionni, H. Makam, R. E. Stofko, M. Alfano, L. Frothingham, J. B. Fisher, K. J. Burke-Howie, J. R. Bunzow, A. C. Server et O. Civelli, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1989**, *86*, 9762 ; (b) P. Sokoloff, B. Giros, M. P. Martres, M. L. Bouthenet et J. C. Schwarz, *Nature* **1991**, *347*, 72 ; (c) H. H. Van Tol, J. R. Bunzow, H. C. Guan, R. K. Sunahara, P. Seeman, H. B. Niznik et O. Civelli, *Nature* **1991**, *350*, 610.
9. S. H. Snyder, *Am. J. Psychiatry* **1981**, *138*, 461.
10. G. P. Reynolds, *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, *13*, 116.
11. A. Fitton et R. C. Heel, *Drugs* **1990**, *40*, 722.
12. P. Krupp et P. Barnes, *Br. J. Psychiatry* **1992**, *160*, 38.
13. R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Leopoldo et V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 270.
14. M. Reiffen, W. Eberlein, P. Müller, M. Psiorz, K. Noll, J. Heider, C. Lillie, W. Kobinger et P. Luger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1496.
15. M. Masood et K. P. Tiwari, *Acta. Chim. Hung.* **1983**, *113*, 177.
16. (a) H. A. Patel et D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 7 ; (b) C. R. Ellefson et K. A. Prodan, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1107.
17. H. J. Mika et W. Meis, *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 168.
18. J. A. Seijas, M. P. Vazquez-Tato, C. Entenza, M. M. Martinez, M. G. Onega et S. Veiga, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5073.

19. (a) W. H. Perkin Jun., *J. Chem. Soc* **1919**, 115, 713 ; (b) H. Perkin Jun., *J. Chem. Soc* **1916**, 109, 828.
20. Y. Tsuda, K. Isobe, J. Toda et J. I. Taga, *Heterocycles* **1976**, 5, 157.
21. S. Ohta et S. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 2969.
22. (a) M. C. Pampin, J. C. Estevez, L. Castedo et R. J. Estevez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2307 ; (b) M. C. Pampin, J. C. Estevez, R. J. Estevez, R. Suau et L. Castedo, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8057.
23. J. Wang, J. Tan et K. Grozinger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6609.
24. H. Irie, A. Shiina, T. Fushimi, J. I. Katakawa, N. Fujii et H. Yajima, *Chem. Lett.* **1980**, 7, 875.
25. A. Moreau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaoudon, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 16, 3437.
26. (a) K. Orito, A. Horibata, T. Nakamura, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita et M. Tokuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14342 ; (b) K. Orito, M. Miyazawa, T. Nakamura, A. Horibata, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita, T. Yamazaki et M. Tokuda, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5951.
27. A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaoudon, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2381.
28. (a) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon et S. Lebrun, *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, 14, 1309 ; (b) C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaoudon, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5846.
29. R. Rabinowitz et J. Pellon, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4623.
30. (a) A. G. Shipov, N. A. Orlova et Yu. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1984**, 3, 2362 ; (b) N. A. Orlova, A. G. Shipov, I. A. Savost'yanova et YU. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1991**, 9, 1875.
31. H. Böhme, A. Dick et G. Driesen, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1879.
32. S. Gonovitz et Z. Lidert, *Synthesis* **1979**, 810.
33. B. A. Arbusov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 307.
34. R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi et Y. Morikawa, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, 56, 986.
35. R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa et S. Nagatomo, *Phytochemistry* **1995**, 38, 495.
36. R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa, I. Ideguchi et H. Uno, *Phytochemistry* **1994**, 35, 603.
37. (a) R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi, A. Kitaguchi et K. Odamura, *Phytochemistry* **1992**, 31, 2325 ; (b) M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase et K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1204 ; (c) M. Horiuchi, K. Ohnishi, N. Iwase, Y. Nakajima, K. Tounai, M. Yamashita et Y. Yamada, *Biosci. Biotech. Biochem.* **2003**, 67, 1580.
38. A. N. Starratt, *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 767.
39. A. Ichihara, H. Tazaki et S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 2811.
40. H. K. Hariprakash et G. S. R. Subba Rao, *Indian J. Chem.* **1998**, 37B, 851.

41. M. Fujita, M. Yamada, S. Nakajima, K.-I. Kawai et M. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2622.
42. N. Kawahara, K. Nozawa, S. Nakajima, S.-I. Udagawa et K.-I. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 398.
43. A. Stierle, J. Hershenhorn et G. Strobel, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1145.
44. S. F. Nielsen, S. B. Christensen, G. Cruciani, A. Kharazmi et T. Liljefors, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4819.
45. T. D. Harris et G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2004.
46. (a) A. H. van Oijen, N. P. M. Huck, J. A. W. Kruijtzter, C. Erkelens, J. H. van Boom et R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2399 ; (b) E. Vieira, A. Binggeli, V. Breu, D. Bur, W. Fischli, R. Güller, G. Hirth, H. P. Märki, M. Müller, C. Oefner, M. Scalone, H. Stadler, M. Wilhelm et W. Wostl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1397.
47. A. Moreau, M. Lorion, A. couture, E. Deniau et P. Grandclaoudon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3303.
48. I. Cornella and T. Ross Kelly, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2191.
49. Z. -P. Zhuang, M. -P. Kung, M. Mu et H. F. Kung, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 157.
50. P. J. Goodnick et B. J. Goldstein, *J. Psychopharm.* **1998**, *12* (suppl. 3B), S21.
51. J. A. Lieberman, *Biol. Psych.* **1998**, *44*, 1099.
52. B. J. Jones et T. P. Blackburn, *Pharmacol. BioChem. Be* **2002**, *71*, 555.
53. D. R. Thomas et J. J. Hayan, *Curr. Drugs Targets – CNS & Neurological Disorders* **2004**, *3*, 81.
54. M. Leopoldo, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 629.
55. J. Daemmgen, R. Kadatz et W. Diederer, *Arzneim. Forsch.* **1981**, *31*, 666.
56. K. S. P. Siegl et G. Morgan, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1987**, *65*, 146.
57. J. P. Viret, T. Prangé, A. Tomas er J. Royer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 5103.

CHAPITRE III :

Application à la synthèse de produits issus de la pharmacomodulation



$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, OMe, OH$
 $X = OH, CHO, COOH, COOMe, NEt_2$
 $n = 1, 2$

Le cancer constitue un problème majeur de santé publique (figure 3-1). La Ligue contre le Cancer estime à 280 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France, et à 150 000 le nombre de victimes par an, ce qui en fait la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme après les maladies cardiovasculaires. Les cancers les plus fréquents sont : le cancer du sein, les cancers colo-rectal, de l'utérus, de l'estomac et de l'ovaire chez la femme, le cancer du poumon et des voies aéro-digestives supérieures (bouche, pharynx, larynx), les cancers colo-rectal, de la prostate, de l'estomac, de la vessie et de l'œsophage chez l'homme.

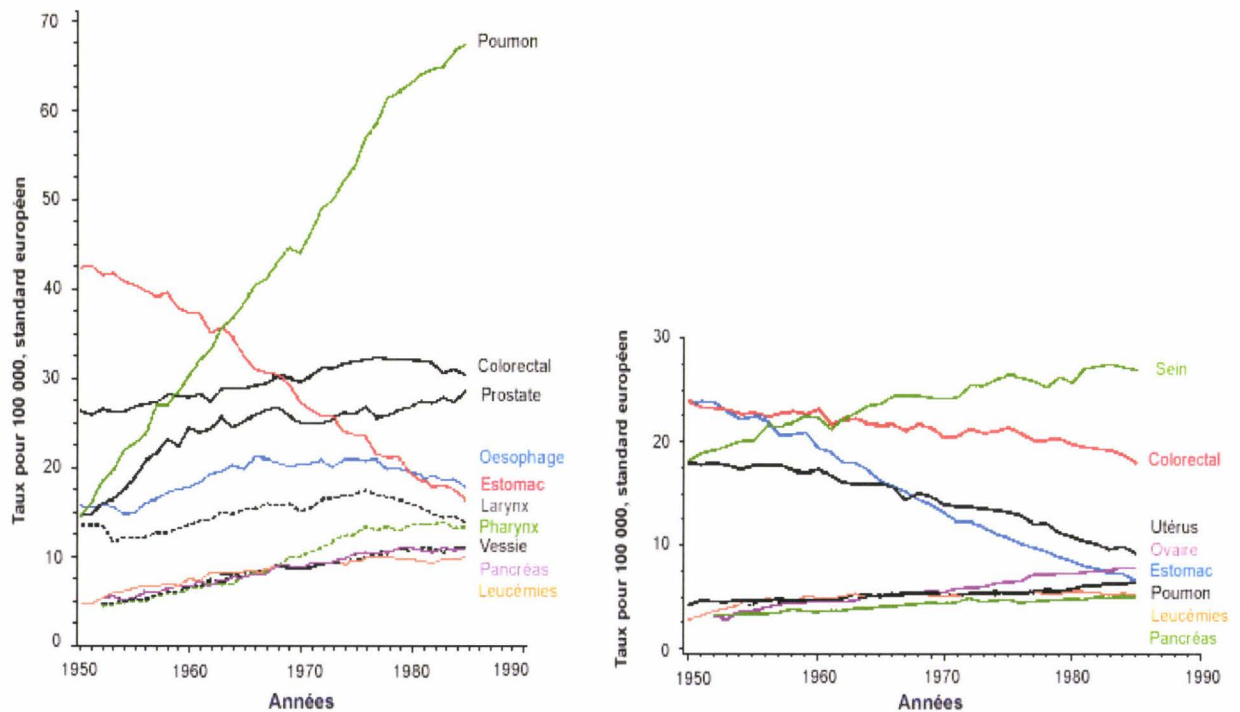


Figure 3-1 : Evolution de la mortalité par cancer pour les hommes (à gauche) et les femmes (à droite) tous âges © HILL C. et coll : Evolution de la mortalité par cancer en France entre 1950 et 1985 - INSERM ed, Statistiques de santé.

Chaque cancer possède ses propres caractéristiques mais les mécanismes à l'origine de ces tumeurs sont communs. Normalement, les cellules saines se divisent en relation avec les cellules voisines, garantissant à chaque tissu une taille et une architecture adaptées aux besoins de l'organisme. Par contre, les cellules cancéreuses échappent au contrôle des autres cellules n'obéissant qu'à leur propre programme de répllication, elles prolifèrent de manière anarchique et migrent vers d'autres tissus, devenant ainsi un réel danger pour la survie des malades.

Différentes stratégies sont développées pour combattre cette maladie : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie. Associées à une meilleure

hygiène de vie, à une détection précoce et un diagnostic plus précis, elles ont déjà permis des progrès majeurs. Les chimiothérapies sont apparues dans les années 50 et comptent désormais plus d'une cinquantaine de médicaments anticancéreux commercialisés, généralement utilisés en association. La difficulté majeure réside dans le manque de sélectivité de ces agents qui tuent également de nombreuses cellules saines. De plus certaines cellules cancéreuses peuvent acquérir une résistance à ces médicaments et divers effets secondaires limitent les doses administrables. C'est pourquoi il s'avère nécessaire de trouver de nouveaux agents anticancéreux plus actifs, spécifiques et moins toxiques pour l'organisme.

Etant donné la multiplicité des médiateurs, enzymes et facteurs de croissance impliqués, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées pour traiter les cancers. En l'occurrence, une nouvelle voie se développe autour de deux principales enzymes de métabolisation de l'acide arachidonique : les **cyclooxygénases (COXs)** et les **lipooxygénases (LOXs)**. En effet, l'utilisation du Célécoxib, inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2, en association à un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie, a montré une réelle et prometteuse avancée dans ce domaine. L'implication des lipooxygénases dans le développement tumoral est également évoquée depuis plusieurs années bien que les connaissances dans ce domaine soient moins avancées.

Par voie de conséquence le développement de molécules qui inhiberaient simultanément ces deux enzymes se présente comme une voie de recherche prometteuse. En effet, par activité synergique, ces nouveaux agents anticancéreux représentent des médicaments puissants, tout en limitant le nombre important des effets secondaires associés à une poly chimiothérapie. C'est vers cet objectif qu'ont été menés nos travaux. Dans le troisième et dernier chapitre de ce mémoire, après avoir rappelé quelques généralités sur les deux voies majeures de métabolisation de l'acide arachidonique et leur implication dans le cancer, nous analyserons les pharmacophores permettant leur inhibition. Sur cette base, nous développerons le concept qui nous a permis d'élaborer des molécules, potentiellement inhibitrices COX-2 et/ou 5-LOX ainsi que les résultats obtenus. Enfin nous détaillerons particulièrement les stratégies de synthèse imaginées et mises au point pour l'obtention de ces composés.

I. Quelques brèves données sur le cancer

La cellule est une véritable petite usine nécessaire au bon fonctionnement de tout organisme vivant. L'organisme humain en comprend plus de 60 000 milliards. La juxtaposition de cellules du même type forme un tissu qui a une fonction spécifique (par exemple, les muscles, le foie). Il existe 200 types de cellules différentes qui sont chacune capables de fonctions très diverses.

Malgré ce nombre démesuré de cellules, un ordre rigoureux règne dans l'organisme humain. Les cellules sont soumises à un renouvellement constant et programmé : régulièrement, une partie d'entre elles meurent soit par vieillissement soit en raison d'anomalies de fonctionnement et sont remplacées par de nouvelles. Ainsi, au cours du temps, les tissus conservent leur forme et leur fonction respectives. Mais il arrive parfois que la machine s'enraye, et que le système n'arrive plus à contrôler certaines cellules devenues anormales ; la mort cellulaire dite programmée ne peut plus se faire et ces cellules commencent à se multiplier sans contrôle et sans fin. C'est ce processus, ce déséquilibre du renouvellement de la cellule, qui donnera naissance **au cancer**. Le cancer est donc une maladie de la cellule. On sait aujourd'hui qu'il n'y pas un mais des facteurs de développement de cancers. Ce sont des maladies multi-factorielles, dues à un enchaînement complexe de causes multiples qui aboutissent à une dérégulation du cycle cellulaire normal.

Sous l'influence de certains facteurs, l'information contenue sur un petit morceau d'ADN (un ou plusieurs gènes) dans le noyau est modifiée ou mutée. Ce gène muté est un oncogène et sa mutation peut modifier le fonctionnement de la cellule, dont la division cellulaire, si cela n'est pas contre-balançé par des gènes dits anti-oncogènes qui vont empêcher l'oncogène de devenir actif. Par exemple, la cellule peut produire en excès ses propres facteurs de croissance ou devenir insensible aux signaux qui lui interdisent de se diviser : elle se désolidarise alors de son tissu d'appartenance, acquiert un fonctionnement autonome et se divise indéfiniment (figure 3-2).

Multiplication des cellules cancéreuses

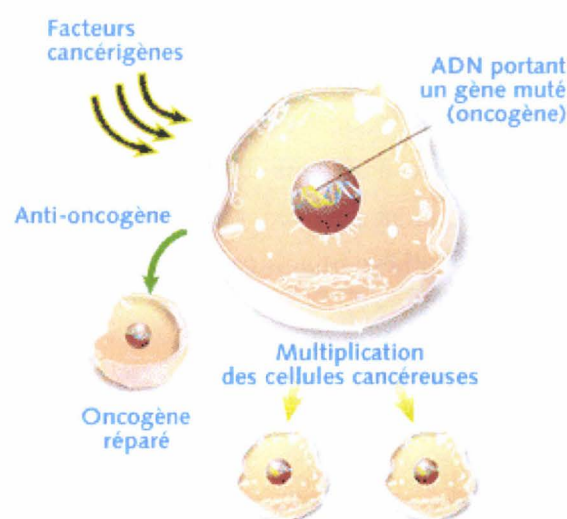


Figure 3-2

Deux propriétés sont responsables du développement d'une tumeur maligne : la multiplication intense et non contrôlée des cellules anormales aboutissant à une tumeur qui

envahit l'organe où elle grossit, et la capacité migratoire des cellules cancéreuses pour aller coloniser d'autres sites et produire des métastases.

La dénomination d'un cancer dépend :

- du type de cellule dont il est originaire (type histologique). Par exemple : les cancers issus des épithéliums sont appelés carcinomes, les cancers issus des tissus conjonctifs sont appelés sarcomes ;
- de la plus ou moins grande ressemblance des cellules avec celles du tissu sain dont elles sont originaires. Par exemple : le carcinome indifférencié, peu différencié, différencié.

L'évolution de la tumeur et sa sensibilité au traitement sont liées entre autre à ce type histologique et à la différenciation ainsi qu'au type d'organe concerné : poumon, sein, côlon, ...

Les études scientifiques ont permis de mieux comprendre le mécanisme de développement des cancers, mais il n'est pas encore possible de savoir exactement pourquoi telle personne développe tel cancer. Aujourd'hui, on sait reconnaître certains facteurs favorisant le développement de cancers.

Des causes intrinsèques parmi lesquelles on retrouve dans 5% des cas un lien direct avec la transmission héréditaire d'un gène anormal ainsi que des causes extrinsèques ont été identifiées comme facteurs de développement de cancer. Ces facteurs sont multiples et la liste établie n'est pas encore aujourd'hui exhaustive.

✓ Des raisons intrinsèques :

- Les cellules immatures sont plus exposées au risque de cancérisation. Cela explique par exemple le risque de cancer de la peau favorisé par l'exposition au soleil en particulier dans la jeune enfance ;
- Le matériel génétique contenu dans la cellule a subi des agressions aboutissant à une ou des anomalies de certains de nos gènes.

✓ Des facteurs extrinsèques...

- Certains produits chimiques : tabac, alcool, certains aliments, pollution industrielle, ..., mais aussi les radiations (atomiques, ultra-violettes, rayons X, ...);
- L'influence hormonale, infectieuse, ...

Mais il est essentiel de retenir que les cancers sont la résultante de différents facteurs et que le cancer n'est pas une maladie contagieuse.

II. Quelques généralités sur les deux voies majeures de métabolisation de l'acide arachidonique et leur implication dans le cancer

1. Biosynthèse des eicosanoïdes

Le métabolisme des acides gras polyinsaturés est gouverné par deux types d'enzymes principales, les **cyclooxygénases (COXs)** et **lipoxygénases (LOXs)**. Ensemble, elles mènent à la biosynthèse de métabolites biologiquement actifs, connus sous le nom d'**eicosanoïdes**. La découverte du rôle central joué par ces composés dans les maladies à composante inflammatoire a entraîné d'importants efforts de recherche quant à l'élucidation de la structure et du mécanisme d'action de ces enzymes.

Dans l'organisme, les acides gras d'origine alimentaire (essentiels) sont incorporés en grande partie dans les membranes sous forme de phospholipides. Sous l'action d'un stimulus cellulaire (infection microbienne, frottement, coup, blessure, brûlure, substance chimique, facteur de croissance, ...), la phospholipase A₂ (PLA₂) libère l'acide arachidonique (AA) des phospholipides membranaires et initie ainsi la cascade de l'acide arachidonique (figure 3-3). En effet, celui-ci peut alors être métabolisé suivant trois voies :

➤ **la voie des cyclooxygénases :**

Elle assure la formation des prostanoides. Ce terme regroupe les prostaglandines (PGD₂, PGE₂ et PGF_{2α}), la prostacycline (PGI₂) et le thromboxane A₂ (TXA₂). Ces composés jouent un rôle important, notamment, dans les processus inflammatoires et le maintien de l'homéostasie gastro-intestinale et rénale.

➤ **la voie des lipoxygénases :**

Elle donne lieu principalement à la biosynthèse des leucotriènes et des hépoxyllines. Ces composés sont impliqués dans plusieurs réponses biologiques importantes telles que l'inflammation et les réactions d'hypersensibilité.

➤ **la voie des monooxygénases à cytochrome P₄₅₀ :**

Ces enzymes assurent la formation de divers époxy- et hydroxy-eicosanoïdes (EETs et HETEs, respectivement), impliqués dans le contrôle de la fonction rénale et du tonus vasculaire.

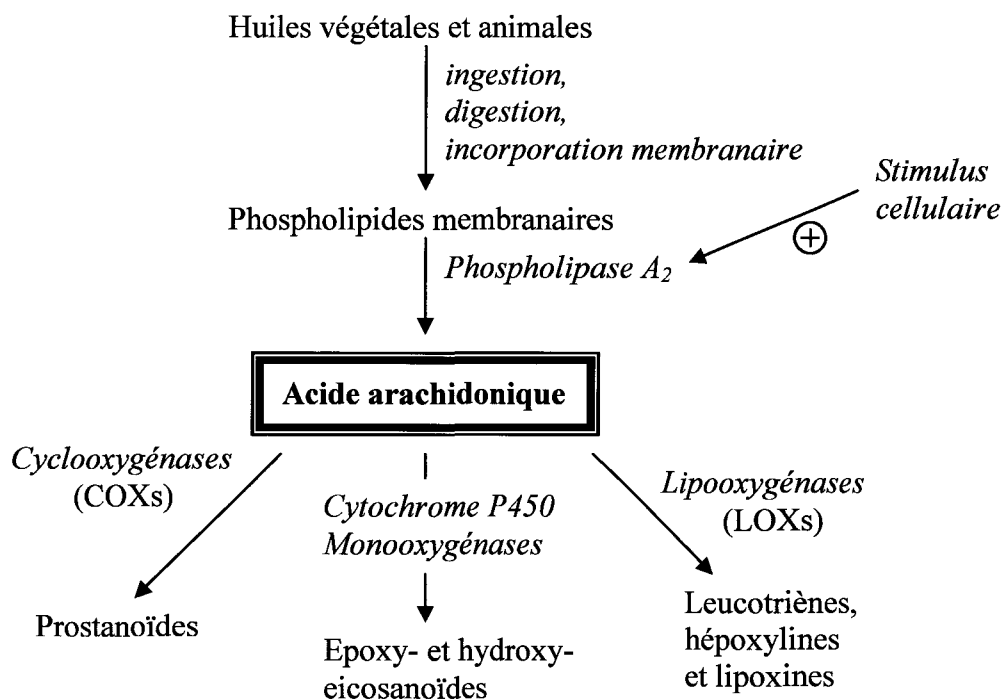


Figure 3-3 : Biosynthèse des eicosanoïdes

2. Voie des cyclooxygénases (COXs)

L'acide arachidonique est le substrat naturel de la *prostaglandin endoperoxide synthase* (PGHS), plus couramment appelée **cyclooxygénase** ou **COX**. Cette enzyme, bifonctionnelle, catalyse les deux premières étapes de la biosynthèse des prostanoïdes.¹

a) *La cyclooxygénase : deux isoformes*

Bien que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) remonte à plus d'un siècle, ce n'est qu'en 1971 que les travaux menés par Vane permirent l'identification de leur cible : la COX.² Au début des années 1990, une seconde isoforme (COX-2) fut

¹ (a) W. L. Smith, R. M. Garavito et D. L. DeWitt, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 33157 ; (b) L. J. Marnett, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 545.

² J. R. Vane, *Nat. New Biol.* **1971**, *231*, 232.

découverte, bien distincte de la première, alors rebaptisée COX-1.³ Ces deux enzymes sont, d'un point de vue structural, fort semblables et catalysent la même réaction enzymatique. Toutefois, elles présentent certaines différences, notamment au niveau de leur expression, fonction, distribution dans l'organisme et de la structure de leur site actif.

i) Distribution et rôles physio(patho)logiques

De manière générale et simplifiée, la **COX-1** est dite **constitutive** tandis que la **COX-2** est **inductible**. La COX-1 est présente dans la plupart des tissus et est impliquée dans des processus physiologiques tels que l'agrégation plaquettaire, l'homéostasie du tractus gastro-intestinal et la perfusion rénale. La COX-2, par contre, quasi indétectable chez le sujet sain, est induite par des stimuli inflammatoires (cytokines, IL-1 β , TNF- α , LPS), par des facteurs de croissance, par des stimuli mitogènes ou oncogènes (sérum, esters de phorbol) ou encore par d'autres stimuli physiologiques comme un stress mécanique. Elle produit alors les PGs impliquées dans la réponse inflammatoire et responsables des signes cardinaux de l'inflammation (rougeur, douleur, chaleur, oedème capillaire).^{1b} L'expression de la COX-2 est également associée à des taux élevés de prostanoïdes observés dans des conditions pathologiques comme la progression de certains cancers.⁴

Cependant, la différenciation des rôles des deux isoformes n'est pas aussi simple qu'il n'y paraît.⁵ Plusieurs observations ont démontré que la COX-2 n'est pas exclusivement une enzyme pro-inflammatoire inductible. L'expression de la COX-2 a été observée dans certains tissus, dans des conditions normales, suggérant son implication dans la régulation de processus physiologiques. Par ailleurs, d'autres études montrent que la COX-1 est régulée positivement dans des types particuliers de cellules. Les **COX-1 et COX-2** sont donc toutes deux impliquées dans des processus à la fois **physiologiques et pathologiques**.^{5,6}

³ (a) J. Y. Fu, J. L. Masferrer, K. Seibert, A. Raz et P. Needleman, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 16737 ; (b) M. K. O'Banion, H. B. Sadowski, V. Winn et D. A. Young, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 23261 ; (c) W. L. Xie, J. G. Chipman, D. L. Robertson, R. L. Erikson et D. L. Simmons, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1991**, *88*, 2692.

⁴ (a) A. J. Dannenberg, N. K. Altorki, J. O. Boyle, C. Dang, L. R. Howe, B. B. Weksler et K. Subbaramaiah, *Lancet. Oncol.* **2001**, *2*, 544 ; (b) K. Subbaramaiah et A. J. Dannenberg, *Trends. Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 96.

⁵ L. Parente et M. Perretti, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 153.

⁶ (a) J. L. Wallace, *Trends. Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 4 ; (b) A. Bertolini, A. Ottani et M. Sandrini, *Pharmacol. Res.* **2001**, *44*, 437.

ii) Le site actif COX⁷

Les COX-1 et -2 ont des sites actifs similaires. Malgré leur similarité, le site actif de la COX-2 est près de 20% plus large et possède une forme légèrement différente de celui de la COX-1. Ces différences au niveau de la taille et de la forme des sites actifs COX contribuent, d'une part, à la sélectivité des inhibiteurs⁸ et d'autre part, permettent à la COX-2 d'accepter une plus grande variété de substrats que la COX-1.⁹

b) Les inhibiteurs de COX : les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont des inhibiteurs des cyclooxygénases.¹⁰ Ils entrent en compétition avec l'acide arachidonique pour se lier au site actif COX de l'enzyme et bloquer son activité.¹¹ Il existe deux classes distinctes d'AINS : d'une part, les AINS classiques (découverts avant 1995) et d'autre part, les inhibiteurs préférentiels ou sélectifs de la COX-2.

i) Les AINS classiques

L'aspirine, développée en 1897 chez Bayer, a été le précurseur des AINS classiques.¹² Depuis principalement les années 1960, un grand nombre d'anti-inflammatoires de ce type a été mis sur le marché, parmi lesquels l'ibuprofène (Brufen[®], Nurofen[®], ...), l'indométhacine (Indocid[®], ...) et le naproxène (Apranax[®], ...) (figure 3-4).¹³

⁷ (a) D. Picot, P. J. Loll et R. M. Garavito, *Nature* **1994**, 367, 243 ; (b) R. G. Kurumbail, A. M. Stevens, J. K. Gierse, J. J. McDonald, R. A. Stegeman, J. Y. Pak, D. Gildehaus, J. M. Miyashiro, T. D. Penning, K. Seibert, P. C. Isakson et W. C. Stallings, *Nature* **1996**, 384, 644 ; (c) W. L. Smith, D. L. DeWitt et R. M. Garavito, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, 69, 145.

⁸ (a) J. K. Gierse, J. J. MacDonald, S. D. Hauser, S. H. Rangwala, C. M. Koboldt et K. A. Seibert, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 15810 ; (b) E. Wong, C. Bayly, H. L. Waterman, D. Riendeau et J. A. Mancini, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 9280.

⁹ (a) O. Laneuville, D. K. Breuer, N. Xu, Z. H. Huang, D. A. Gage, J. T. Watson, M. Lagarde, D. L. DeWitt et W. L. Smith, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 19330 ; (b) J. R. Vane, Y. S. Bakhle et R. M. Botting, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, 38, 97 ; (c) K. R. Kozak, J. J. Prusakiewicz, S. W. Rowlinson, C. Schneidet et L. J. Marnett, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 30072 ; (d) R. G. Kurumbail, J. R. Kiefer et L. J. Marnett, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, 11, 752.

¹⁰ J. R. Vane et R. M. Botting, *Am. J. Med.* **1998**, 104(3A), 2S-8S ; discussion 21S-22S.

¹¹ W. L. Smith et L. J. Marnett, *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, 1083, 1.

¹² B. C. Moore et D. L. Simmons, *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 1131.

¹³ G. Dannhardt et S. Laufer, *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 1101.

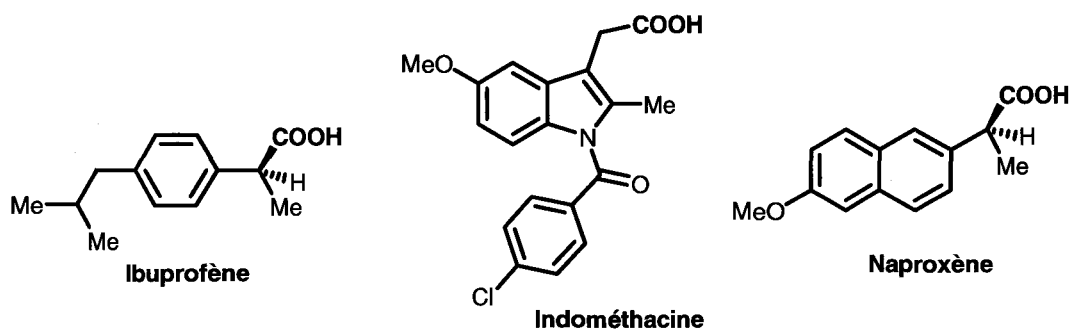


Figure 3-4 : Structure de quelques AINS classiques

Malgré leur diversité structurale, ces inhibiteurs possèdent tous une **fonction acide carboxylique**. Par ailleurs, ces composés partagent les mêmes propriétés thérapeutiques : ils exercent une **action analgésique, anti-pyrétique et anti-inflammatoire**.¹⁴ Malheureusement, ils sont également responsables d'**effets secondaires gastriques** (ulcères et hémorragies gastro-intestinales) **et rénaux** qui peuvent entraîner la mort.¹⁵ En effet, les AINS classiques inhibent les deux isoformes de la COX avec peu de spécificité. Or, comme nous l'avons vu précédemment, la COX-2 est surexprimée au niveau des sites d'inflammation tandis que la COX-1 est responsable de la production basale de PGs importantes pour les fonctions physiologiques rénales et gastro-intestinales. Dès lors, les effets indésirables des AINS classiques seraient à attribuer principalement à l'inhibition de la COX-1. Ces observations ont ouvert de nouvelles perspectives quant à la conception d'agents anti-inflammatoires. Des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 offrent la possibilité d'inhiber la production de PGs «inflammatoires» sans affecter les PGs générées par la COX-1 au niveau gastro-intestinal.¹⁰

ii) Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2

Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont donc les **mêmes propriétés thérapeutiques que les AINS classiques** mais, présentent **moins d'effets secondaires gastro-intestinaux**.¹⁶

La première génération de ces composés a été découverte par hasard, à partir de modèles animaux. Le nimésulide (Mesulid®) et le méloxicam (Mobic®) (figure 3-5), notamment, ont été les premiers AINS présentant un meilleur profil pharmacologique. Ce n'est que plus tard qu'on découvrit qu'ils inhibaient préférentiellement la COX-2.¹⁰

¹⁴ M. M. Taketo, *J. Natl. Cancer. Inst.* **1998**, 90, 1529.

¹⁵ E. Fosslien, *Ann. Clin. Lab. Sci.* **1998**, 28, 67.

¹⁶ L. J. Marnett et A. S. Kalgutkar, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 482.

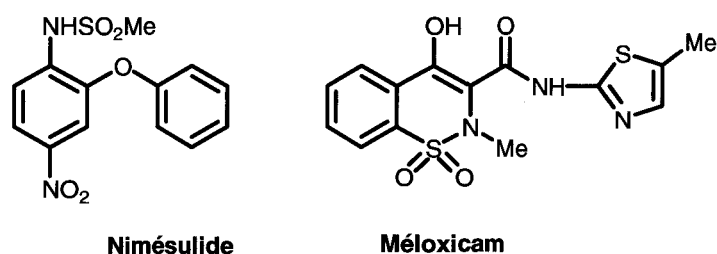


Figure 3-5 : Structure d'inhibiteurs préférentiels COX-2

Actuellement, plus de 500 inhibiteurs spécifiques de la COX-2 ont été conçus.¹³ La majorité peut être répartie en cinq familles chimiques : les diarylhétérocycles, les sulfonanilides (diaryl- ou aryl/hétéroaryl-éthers ou thioéthers), les AINS modifiés, les di-*tert*-butylphénols (dérivés antioxydants) et les *cis*-stilbènes (dérivés 1,2-diaryléthylènes).¹⁷

La plupart des inhibiteurs sélectifs COX-2 ne possèdent plus le groupement carboxylate caractéristique des AINS classiques mais présentent souvent un groupement sulfone ou sulfonamide.¹⁰

Quatre composés de la famille des diarylhétérocycles sont actuellement commercialisés pour l'homme : le célécoxib (Célébrex[®]), le valdécoxib (Bextra[®]), le sodium parécoxib (Dynastat[®]), prodrogue du valdécoxib, et l'étoricoxib (Arcoxia[®]) (figure 3-6). Ils sont indiqués dans le traitement des maladies rhumatismales comme l'arthrite rhumatoïde et l'ostéoarthrite.¹⁸ Plusieurs autres composés, comme le lumaricoxib et le JTE-522, ont fait l'objet d'études cliniques.

¹⁷ G. Dannhart et W. Kiefer, *Eur. J. Med. Chem* **2001**, *36*, 109.

¹⁸ (a) M. M. Goldenberg, *Clin. Ther.* **1999**, *21*, 1497 ; (b) D. Riendeau, M. D. Percival, C. Brideau, S. Charleson, D. Dube, D. Ethier, J. P. Falguyret, R. W. Friesen, R. Gordon, G. Greig, J. Guay, J. Mancini, M. Ouellet, E. Wong, L. Xu, S. Boyce, D. Visco, Y. Girard, P. Prasit, R. Zamboni, I. W. Rodger, M. Gresser, A. W. Ford-Hutchinson, R. N. Young et C. C. Chan, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *296*, 558 ; (c) S. Alsalameh, M. Burian, G. Mahr, B. G. Woodcock et G. Geisslinger, *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2003**, *17*, 489.

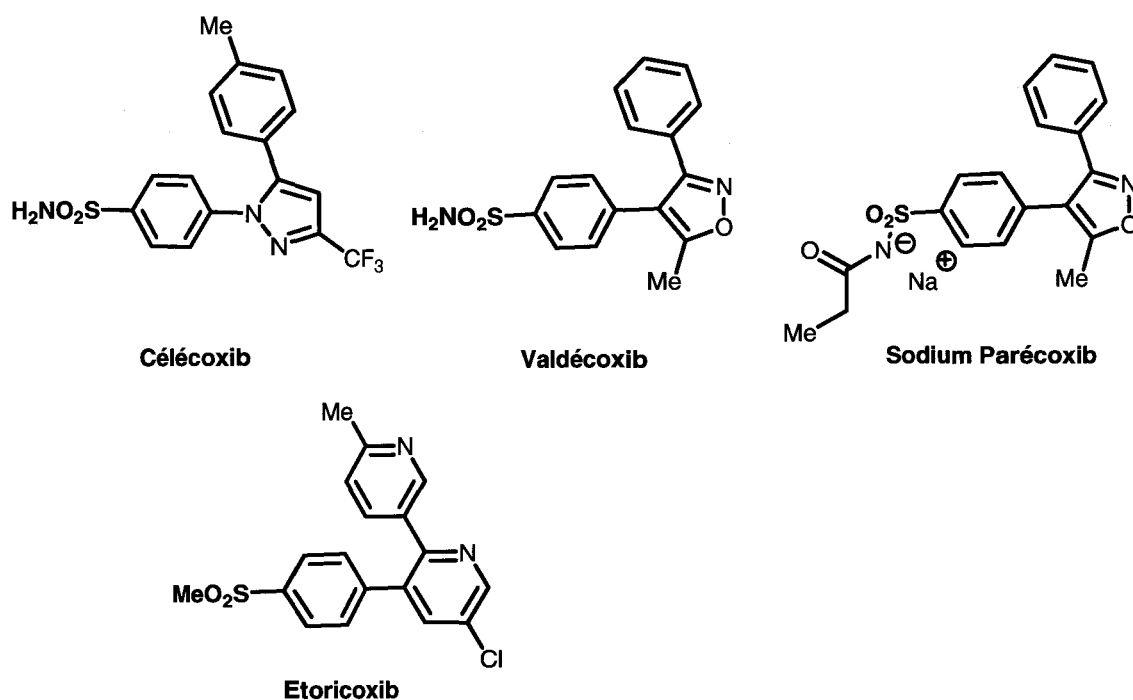


Figure 3-6 : Structure des inhibiteurs sélectifs COX-2 actuellement commercialisés

Surtout ces inhibiteurs offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement de certains types de cancer et notamment, le cancer du côlon, de la prostate, du sein ou du pancréas.¹⁹

3. Voie des lipoxygénases (LOXs)

Les lipoxygénases (LOXs), en plus de leur rôle important au sein de la cascade de l'acide arachidonique chez l'homme, constituent une famille d'enzymes peroxydant les lipides, largement distribuée dans toute la nature.²⁰ Elles représentent d'importants régulateurs des réactions de défense de l'organisme.

a) *Voie de la 5-LOX*²¹

La **5-LOX** est, d'un point de vue biologique, la plus importante des LOXs. Elle est impliquée dans la formation des **leucotriènes** (LTs).

¹⁹ (a) N. Kawai, M. Tsujii et S. Tsuji, *Lipid. Mediat.* **2002**, *68*, 187 ; (b) L. J. Marnett et R. N. DuBois, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2002**, *42*, 55 ; (c) G. Singh-Ranger et K. Mokbel, *Eur. J. Surg. Oncol.* **2002**, *28*, 729 ; (d) P. Ricchi, R. Zarrilli, A. Di Palma et A. M. Acquaviva, *Br. J. Cancer.* **2003**, *88*, 803.

²⁰ R. Casey, S. I. West, D. S. Robinson, Z. Wu et R. K. Hughes, *Trends in Food Science & Technology* **1999**, *10*, 297.

²¹ B. Samuelsson, *Science* **1983**, *220*, 568.

Au contraire des prostanoïdes, les LTs sont synthétisés de manière prépondérante par les **cellules inflammatoires**, comme les leucocytes polymorphonucléaires, les macrophages et les mastocytes. Cependant, celles-ci, selon leur équipement enzymatique, n'expriment pas tous les composants de cette voie.

La **5-LOX** est spécifiquement exprimée dans les cellules d'origine myéloïde comme les leucocytes polymorphonucléaires, les macrophages, les monocytes, les mastocytes, les éosinophiles, les basophiles et les lymphocytes B.²²

Les LTs sont des médiateurs chimiques importants dans un certain nombre de pathologies inflammatoires et désordres allergiques tels que l'arthrite rhumatoïde, la maladie inflammatoire de l'intestin, la colite ulcéraire, le psoriasis, la rhinite allergique et, principalement, l'asthme bronchique.²³ Plus récemment, la voie de la 5-LOX a également été associée avec l'athérosclérose²⁴ et **certains types de cancer** (voir point 4. a)).

b) Différentes approches thérapeutiques pour inhiber la biosynthèse des LTs

La modulation de cette voie pourrait avoir d'importantes implications dans le traitement de maladies comme l'asthme,²⁵ les allergies et tout désordre inflammatoire.²⁶ Différentes stratégies ont été développées pour empêcher l'action des LTs.²⁷

D'une part, vu le cycle catalytique de la 5-LOX, il est possible de bloquer son activité soit en interférant avec le cycle redox, soit en chélatant l'atome de fer, ou encore, en entrant en compétition avec l'acide arachidonique pour occuper le site actif de l'enzyme (**inhibition directe**).

D'autre part, il est également possible d'inhiber son interaction avec la FLAP (five lipoxygenase activating protein), protéine membranaire avec laquelle la 5-LOX se lie pour former un complexe stable, empêchant de ce fait le transfert du substrat vers la 5-LOX (**inhibition indirecte**).

²² D. Steinhilber, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 71.

²³ (a) B. Samuelsson, S. E. Dahlen, J. A. Lindgren, C. A. Rouzer et C. N. Serhan, *Science* **1987**, *237*, 1171 ; (b) R. A. Lewis, K. F. Austen et R. J. Soberman, *N. Engl. J. Med.* **1990**, *323*, 645.

²⁴ (a) M. Mehrabian et H. Allayee, *Curr. Opin. Lipidol.* **2003**, *14*, 447 ; (b) R. De Caterina et A. Zampolli, *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 4. ; (c) H. Kuhn, *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* **2005**, *3*, 1099.

²⁵ (a) S. E. Wenzel, *Am. J. Med.* **1998**, *104*, 287 ; (b) C. A. Kontogiorgis et D. J. Hadjipavlou-Litina, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 89.

²⁶ (a) R. M. McMillan et E. R. Walker, *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, *13*, 323 ; (b) J. H. Musser et A. F. Kreft, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2501.

²⁷ (a) C. D. Brooks et J. B. Summers, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2629 ; (b) R. N. Young, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 671 ; (c) F. Julemont, J. M. Dogne, D. Laeckmann, B. Piroette et X. De Leval, *Expert. Opin. Ther. Patents* **2003**, *13*, 1.

i) Inhibition directe

Les inhibiteurs redox de la 5-LOX sont généralement de petites molécules aromatiques mono- ou polycycliques (de type catéchol, quinone, phénol, ...). Il est difficile de définir des relations structure-activité pour les nombreuses familles existantes. Toutefois, en plus de leur faible potentiel redox, la lipophilie est une caractéristique importante pour leur activité inhibitrice.²⁸

Les prototypes de cette classe sont les dérivés pyrazoline : la phénidone et le BW-755C (figure 3-7).^{26a} L'acide nordihydroguaiarétique (NDGA) est très utilisé dans les études pharmacologiques.²⁹

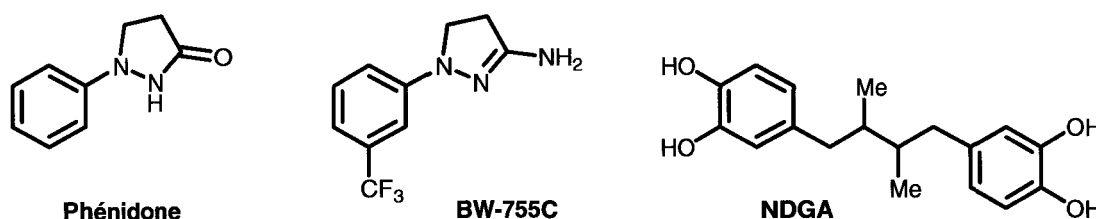


Figure 3-7 : Quelques inhibiteurs redox de la 5-LOX

A côté de ces inhibiteurs redox ont été également développés des inhibiteurs chélatants du fer comme le BW-A4C³⁰ et le zileuton (Zyflo[®]) qui est le premier inhibiteur sélectif de la 5-LOX mis sur le marché (figure 3-8).³¹

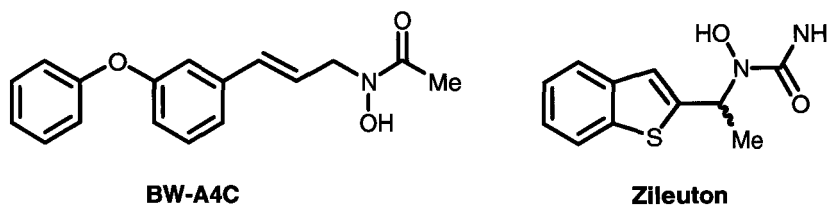


Figure 3-8 : Quelques inhibiteurs chélateurs du fer de la 5-LOX

Pour tenir compte des toxicités relevées pour ce type de composés, des inhibiteurs non redox ont fait l'objet d'études intensives comme le ZD-2138³² et le L-708,780³³ issu de la

²⁸ M. L. Hammond, I. E. Kopka, R. A. Zambias, C. G. Caldwell, J. Boger, F. Baker, T. Bach, S. Luell et D. E. MacIntyre, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1006.

²⁹ L. A. Dailey et P. Imming, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 389.

³⁰ E. M. Muri, M. J. Nieto, R. D. Sindelar et J. S. Williamson, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1631.

³¹ S. E. Wenzel et A. K. Kamada, *Ann. Pharmacother.* **1996**, *30*, 858.

³² G. C. Crawley, R. I. Dowell, P. N. Edwards, S. J. Foster, R. M. McMillan, E. R. Walker, D. Waterson, T. G. Bird, P. Bruneau et J. M. Giroaean, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2600.

³³ D. Delorme, Y. Ducharme, C. Brideau, C. C. Chan, N. Chauret, S. Desmarais, D. Dube, J. P. Falguyret, R. Fortin, J. Guay, P. Hamel, T. R. Jones, C. Lepine, C. Li, M. McAuliffe, C. S. McFarlane, D. A. Nicoll-Griffith, D. Riendeau, J. A. Yergey et Y. Girard, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3951.

modulation d'un précurseur naturel, la justicidine E, mais leur développement clinique n'a pas été poursuivi (figure 3-9).

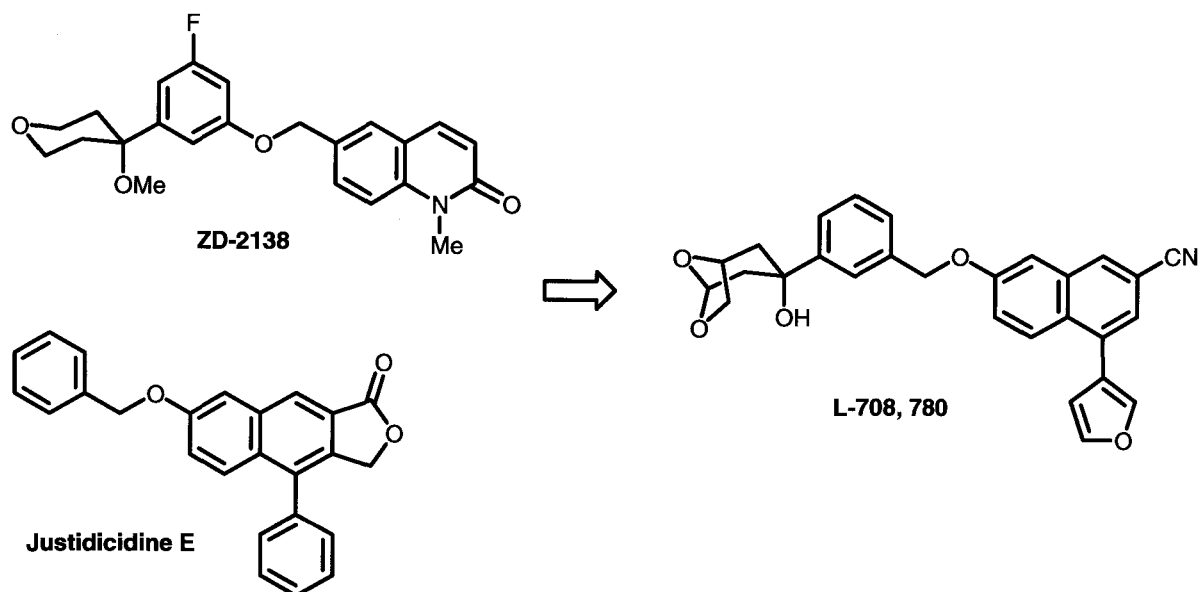


Figure 3-9 : Optimisation d'inhibiteurs compétitifs non redox de la 5-LOX (hybrides entre la justicidine E et le ZD- 2138)

ii) Inhibition directe : les inhibiteurs de la FLAP

Le premier représentant de cette famille est le MK-886 (figure 3-13). Bien qu'il soit un puissant inhibiteur de la biosynthèse des LTs dans des cellules intactes, il n'a pas d'effet sur la 5-LOX purifiée. La recherche de sa cible moléculaire a permis de découvrir la FLAP.³⁴ Bien que le mécanisme d'action de la FLAP ne soit pas encore bien compris, il semblerait que cette protéine présente ou transfère, à la 5-LOX, l'acide arachidonique libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A₂. Cette translocation et l'interaction avec la FLAP sont indispensables à la biosynthèse des LTs.³⁵

Le mode d'action proposé pour ce type d'inhibiteur repose sur l'inhibition de l'interaction entre la 5-LOX et la FLAP perturbant donc la biosynthèse des LTs.

Une seconde classe d'inhibiteurs, de type quinoléine cette fois, s'est avérée présenter le même mode d'inhibition de la biosynthèse des LTs par liaison à la FLAP. Un représentant de cette catégorie, le Bay-X-1005 (figure 3-10), est actuellement en développement clinique dans le traitement de l'asthme.^{27b}

³⁴ (a) S. Kargman, P. J. Vickers et J. F. Evans, *J. Cell. Biol.* **1992**, *119*, 1701 ; (b) P. J. Vickers, *J. Lipid. Mediat. Cell. Signal.* **1995**, *12*, 185.

³⁵ (a) R. A. Dixon, R. E. Diehl, E. Opas, E. Rands, P. J. Vickers, J. F. Evans, J. W. Gillard et D. K. Miller, *Nature* **1990**, *343*, 282 ; (b) D. K. Miller, J. W. Gillard, P.J. Vickers, S. Sadowski, C. Leveille, J. A. Mancini, P. Charleson, R. A. Dixon, A. W. Ford-Hutchinson, R. Fortin et al., *Nature* **1990**, *343*, 278.

Des molécules hybrides, les quindoles, basées sur les structures d'indoles et de quinoléines pré-citées, ont également vu le jour tel le MK-0591 (figure 3-10).³⁶

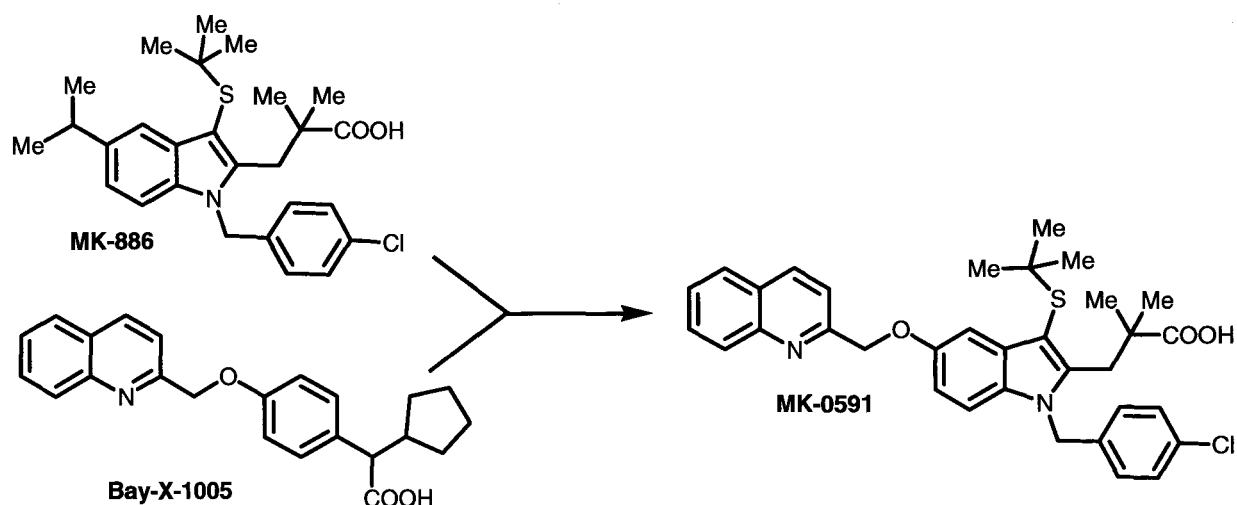


Figure 3-10 : Inhibiteurs de la FLAP

Notons que d'intenses efforts sont menés pour développer des médicaments à partir d'inhibiteurs directs ou indirects de la 5-LOX. Actuellement, un seul de ces composés, le zileuton (Zyflo[®]) (figure 3-8), a été mis sur le marché. Des problèmes de toxicité, de pharmacocinétique ou de tolérance ont souvent empêché la mise sur le marché de composés apparentés.^{27b}

Dès lors, de nouvelles stratégies sont envisagées, comme la conception d'inhibiteurs mixtes de la 5-LOX et de la COX-2,³⁷ dont l'intérêt thérapeutique est explicité ci-après.

4. Inhibiteurs mixtes COX-2/5-LOX

Au vu des propriétés pro-inflammatoires des prostanoides et des leucotriènes, des agents thérapeutiques inhibant la production de ces deux types d'eicosanoïdes pourraient, non seulement, présenter un profil anti-inflammatoire amélioré, mais également provoquer moins d'effets secondaires.

Bien que cela puisse être réalisé par l'administration concomitante de deux composés inhibant chacun sélectivement une des deux cibles, une seule molécule à activité mixte

³⁶ C. Brideau, C. Chan, S. Charleson, D. Denis, J. F. Evans, A. W. Ford-Hutchinson, R. Fortin, J. W. Gillard, J. Guay, D. Guevremont et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1992**, 70, 799.

³⁷ X. De Leval, F. Julemont, J. Delarge, B. Pirotte et J. M. Dogne, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 941.

éviterait les complications potentielles liées au dosage et aux interactions médicamenteuses causées par ce genre de multitraitement.³⁸

a) Intérêts pharmacologiques et thérapeutiques

L'un des avantages majeurs associés au développement des COX-2 et 5-LOX est que ces deux enzymes sont impliquées dans le **développement et la progression de plusieurs cancers** chez l'homme. Elles apparaissent en effet représenter un système intégré régulant les propriétés prolifératives et favorisant l'angiogenèse des cellules cancéreuses.³⁹ Elles sont surexprimées dans un grand nombre de cellules cancéreuses et de tumeurs, notamment au niveau du pancréas, du poumon, du côlon et de la prostate.^{4b,40} Leur inhibition bloque la progression du cycle cellulaire et induit l'apoptose. **L'utilisation d'inhibiteurs mixtes 5-LOX/COX-2 offre donc de nouvelles perspectives dans le traitement préventif de ces cancers.**

b) Familles d'inhibiteurs développées

Différentes familles d'inhibiteurs mixtes 5-LOX/COX-2 peuvent être recensées dans la littérature.⁴¹

i) Les di-tert-butylphénols

Les composés les plus représentatifs de la classe des di-*tert*-butylphénols sont illustrés à la figure 3-11. La structure générale de 2,6-di-*tert*-butyl-1-hydroxy-benzène substitué en position 4 est optimale pour l'activité mixte, les substituants étant des hétérocycles à 5 ou 6 carbones, ou des chaînes alkyles.

³⁸ R. D. Dyer et D. T. Connor, *Curr. Pharm. Des.* **1997**, *3*, 463.

³⁹ M. Romano et J. Claria, *FASEB J.* **2003**, *17*, 1986 ; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 362462.

⁴⁰ (a) N. Rioux et A. Castonguay, *Carcinogenesis* **1998**, *19*, 1393 (b) V. E. Steele, C. A. Holmes, E. T. Hawk, L. Kopelovich, R. A. Lubet, J. A. Crowell, C. C. Sigman et G. J. Kelloff, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **1999**, *8*, 467 ; (c) I. Shureiqi et S. M. Lippman, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 6307.

⁴¹ C. Charlier et C. Michaux, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 645.

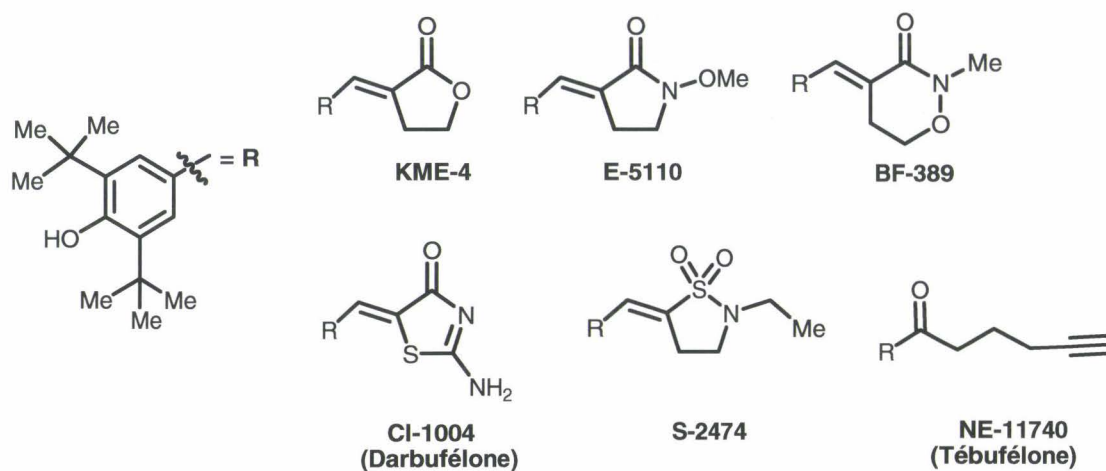


Figure 3-11 : Exemples d'inhibiteurs mixtes de type di-*tert*-butylphénol

ii) Les dérivés thiophéniques

Ils sont représentés par le composé RWJ-63556, inhibiteur sélectif COX-2/5-LOX (figure 3-12), apparenté au nimésulide, un inhibiteur sélectif COX-2.⁴²

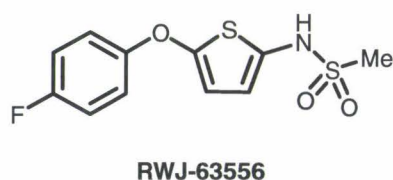


Figure 3-12 Inhibiteur mixte de type thiophène

iii) Les dérivés pyrazoliniques

Les composés les plus documentés de cette classe sont la phénidone et le BW-755C (figure 3-7). Ces inhibiteurs anti-oxydants de la 5-LOX sont peu sélectifs et s'avèrent inhiber également les COXs.³⁷

iv) Les AINS modifiés

Certaines modifications structurales apportées à des AINS classiques ou sélectifs de la COX-2 ont donné des composés présentant une activité mixte vis-à-vis des COX et de la 5-LOX.³⁸

⁴² T. Kirchner, D. C. Argentieri, A. G. Barbone, M. Singer, M. Steber, J. Ansell, S. A. Beers, M. P. Wachter, W. Wu, E. Malloy, A. Stewart et D. M. Ritchie, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 282, 1094.

Des composés, apparentés aux inhibiteurs tricycliques sélectifs COX-2, tel que le célécoxib, ont également vu le jour. Parmi ceux-ci, la tépoxaline est en développement clinique phase II, en tant qu'agent anti-inflammatoire et anti-rhumatismal (figure 3-13).⁴³

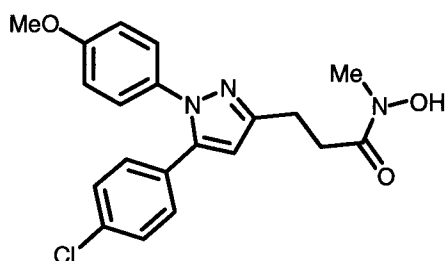


Figure 3-13 : Structure de la tépoxaline

La combinaison de caractéristiques d'inhibiteurs COX-2 et 5-LOX, à savoir la sulfone tricyclique (dérivée du célécoxib, inhibiteur sélectif COX-2) et le groupement 4-méthoxytétrahydropyrane du ZD-2138 (inhibiteur compétitif non redox 5-LOX), a également conduit à un inhibiteur sélectif COX-2/5-LOX, mais, cette fois, ne présentant pas de propriété redox ou chélatrice de fer (figure 3-14).⁴⁴ L'analogue présentant un sulfonamide à la place de la sulfone présente des propriétés anti-tumorales particulièrement intéressantes.⁴⁵

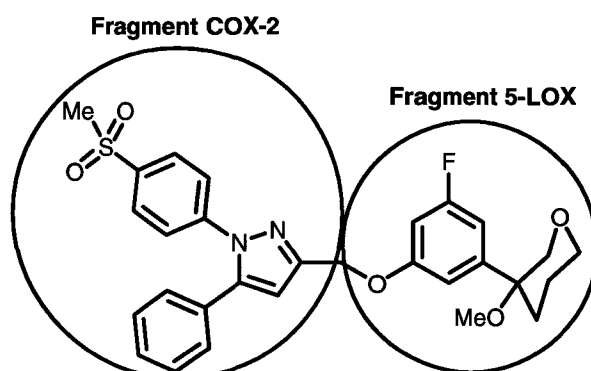


Figure 3-14 : Inhibiteur mixte COX-2/5-LOX issu de l'association de deux fragments caractéristiques d'inhibiteurs COX-2 et 5-LOX, respectivement.

v) Les dérivés dihydropyrroliziniques

Plusieurs dérivés de type pyrrolizine présentent une activité mixte. Contrairement à la majorité des inhibiteurs décrits précédemment, ils ne sont ni des antioxydants, ni des

⁴³ S. Fiorucci, R. Meli, M. Bucci et G. Cirino, *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *62*, 1433.

⁴⁴ S. Barbey, L. Goossens, T. Taverne, J. Cornet, V. Choemsel, C. Rouaud, G. Gimeno, S. Yannic-Arnoult, C. Michaux, C. Charlier, R. Houssin et J. P. Henichart, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 779.

⁴⁵ N. Pommery, T. Taverne, A. Telliez, L. Goossens, C. Charlier, J. Pommery, J. F. Goossens, R. Houssin, F. Durant et J. P. Henichart, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6195.

chélateurs de fer.⁴⁶ Parmi ceux-ci, le ML-3000 ou licofénone (figure 3-15) est actuellement en phase III de développement clinique.⁴⁷ Le mécanisme de son action n'est pas encore bien clarifié.

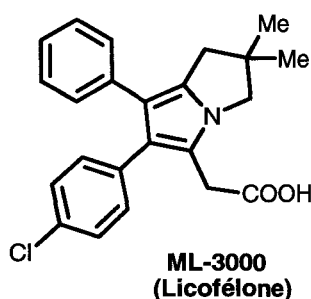


Figure 3-15 : Inhibiteur mixte de type dihydropyrrolizine

III. Notre stratégie : synthèse de molécules potentiellement inhibitrices COX-2 et /ou 5-LOX

1. Conception

Nos travaux ont été menés dans l'objectif de développer une nouvelle classe de molécules qui inhiberaient simultanément les deux principales enzymes de métabolisation de l'acide arachidonique : les **cyclooxygénases (COXs)** et les **lipooxygénases (LOXs)**, voie de recherche prometteuse dans le traitement du cancer.

En effet, les recherches menées jusqu'à présent ont montré que l'inhibition simultanée des voies des COX-2 et 5-LOX constitue une approche originale et novatrice pour conduire à des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens plus puissants que les AINS classiques et entraînant moins d'effets secondaires. En bloquant les deux voies majeures de métabolisation de l'acide arachidonique, de tels composés à activité mixte présentent un profil anti-inflammatoire amélioré tout en minimisant la toxicité gastro-intestinale et l'apparition de réactions allergiques secondaires. Par ailleurs, cette démarche présente un intérêt thérapeutique supplémentaire : les deux enzymes étant impliquées dans les processus de prolifération cellulaire, les inhibiteurs mixtes COX-2/5-LOX offrent de nouvelles perspectives **dans le traitement préventif de certains cancers.**

⁴⁶ S. A. Laufer, J. Augustin, G. Dannhardt et W. Kiefer, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1894.

⁴⁷ C. Ding et F. Cicuttini, *IDrugs* **2003**, *6*, 802.

Pour élaborer des molécules potentiellement inhibitrices COX-2 et/ou 5-LOX, nous nous sommes tournés vers les classes d'inhibiteurs COX-2 et/ou LOX-5 connus dans la littérature afin de mettre en évidence un modèle de pharmacophore.

Pour les inhibiteurs sélectifs COX-2, notre attention s'est particulièrement tournée vers le célécoxib (Célébrex[®]) (figure 3-16), appartenant à la famille des hétérocycles diarylés ou Coxibs. Cette classe de composés, dont la structure est caractérisée par un hétérocycle central (généralement aromatique) porteur de deux groupements aryles vicinaux (figure 3-16), a été et reste la plus explorée dans la recherche de nouveaux inhibiteurs sélectifs COX-2. Ce composé est utilisé pour soulager la douleur et l'inflammation dans l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde et offre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement de certains types de cancer et notamment, le cancer du côlon, de la prostate, du sein ou du pancréas.¹⁹ Toutefois, les données récentes insistent sur le risque cardiovasculaire, sur le risque rénal avec de nombreuses observations d'altération de la fonction rénale et sur les effets indésirables neuropsychiatriques.

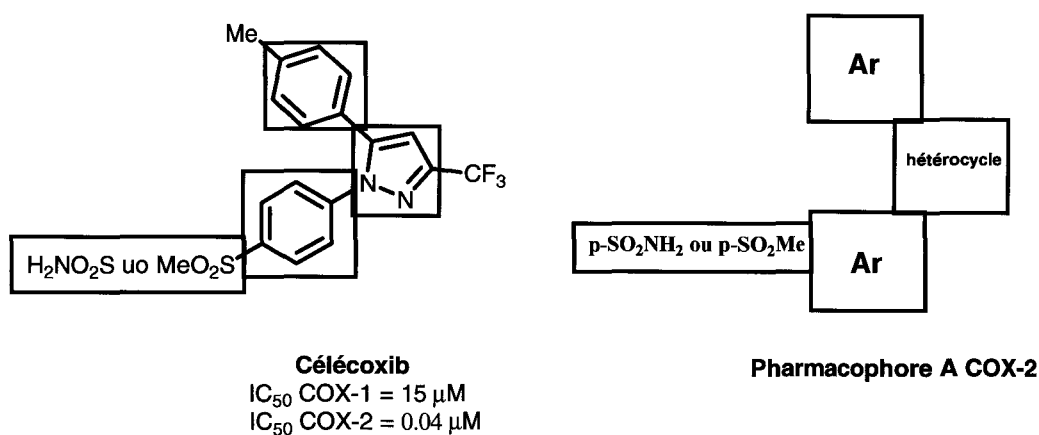


Figure 3-16

Par ailleurs, le remplacement de l'hétérocycle central des Coxibs a conduit au développement d'une nouvelle famille de composés pour lesquels les deux groupements aryles sont portés en cis par un alcène (figure 3-17).¹³ Outre la structure commune du motif cis-1,2-diphényléthène, plusieurs éléments structuraux modulent l'affinité et la sélectivité pour COX-2, notamment le motif central C, le groupement sulfonylé et le phényle B.⁴⁸

⁴⁸ X. De Leval, J. Delarge, F. Somers, P. De Tullio, Y. Henrotin, B. Pirotte et J. M. Dogné, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1041.

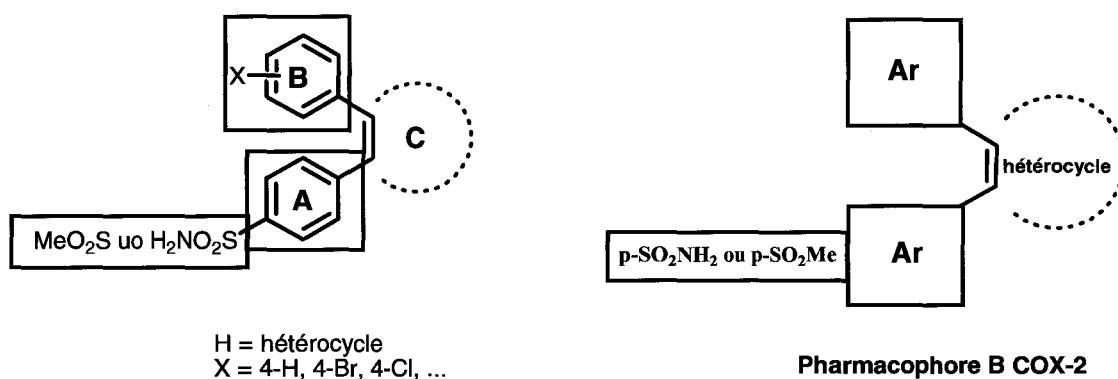


Figure 3-17

Pour les inhibiteurs de la 5-LOX, étant donné qu'il est difficile de définir des relations structure-activité pour les nombreuses familles existantes, notre attention se portera sur la chélation de l'atome de fer.

Dans le cadre des inhibiteurs mixtes de la 5-LOX et de la COX-2, bien que certains d'entre eux présentent de bonnes activités, différents problèmes persistent, liés notamment à un manque de sélectivité et au nombre important d'effets secondaires. Ce dernier phénomène s'explique notamment par l'équilibre dynamique qui s'établit entre les deux voies de métabolisation : si l'une est inhibée, l'autre est activée (figure 3-18).⁴⁹

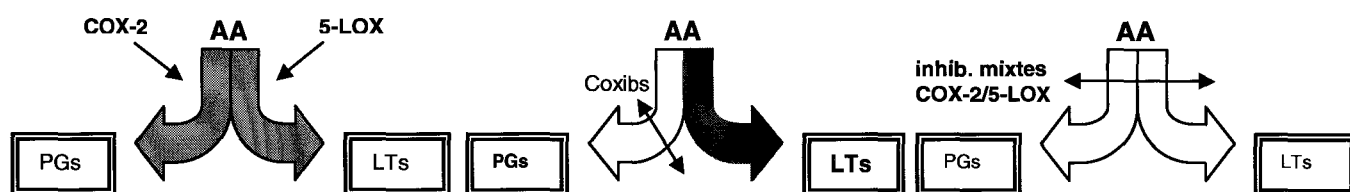


Figure 3-18

De ce fait, le développement de composés mixtes, qui inhiberaient simultanément les voies COX-2 et 5-LOX avec la même efficacité, apparaît comme une alternative prometteuse en chimiothérapie cancéreuse :^{41,43,50,51}

- l'inhibition simultanée des deux enzymes empêche la voie d'échappement de COX-2 vers 5-LOX, ou inversement ;
- par synergie, les propriétés antitumorales inhérentes aux classes d'inhibiteurs sont potentialisées ;

⁴⁹ P. Borgeat, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 121.

⁵⁰ F. Celotti et S. Laufer, *Pharmacol. Res.* **2001**, *43*, 429.

⁵¹ G. De Gaetano, M.B. Donati et C. Cerletti, *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 245.

- la toxicité et les effets secondaires sont limités, car la posologie est inférieure à celle d'une double médication.

2. Mise au point de nos cibles

Dans le cadre du développement d'inhibiteurs mixtes COX-2/5-LOX notre approche personnelle a porté sur la famille des 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones *N*-fonctionnalisées représentées sur la figure 3-19 et dont la synthèse a été présentée dans le premier chapitre de ce mémoire.

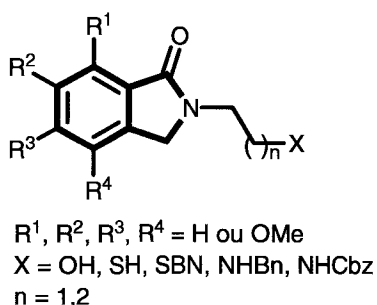


Figure 3-19

Si l'on compare cette structure isoindolinonique avec celle des pharmacophores cités précédemment, on s'aperçoit que de tels modèles peuvent entrer dans la charpente d'un certain nombre de candidats potentiels susceptibles de relever une activité anticancéreuse. En effet, on retrouve une partie de la structure requise pour ce type de composés cible, à savoir un des deux aromatiques connecté à un hétérocycle pour l'activité COX-2, et une chaîne latérale pouvant chélater l'atome de fer non-hémique de la 5-LOX (figure 3-20).

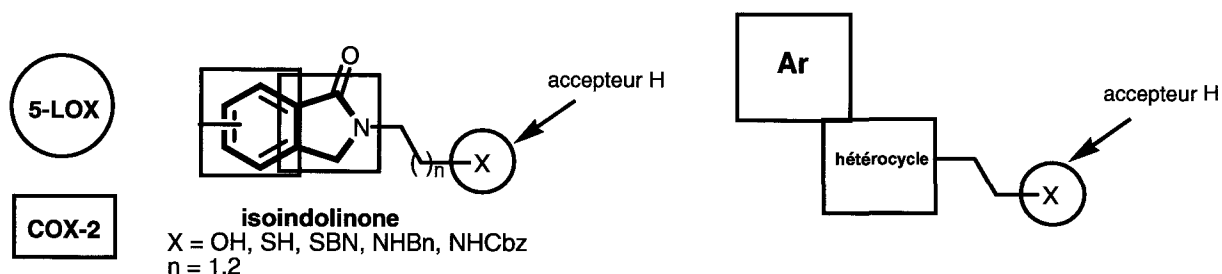


Figure 3-20

Néanmoins, **pour répondre à un certain cahier des charges, ces molécules devront être habillées sur différents sites de la charpente.** Les modèles devront être équipés d'une unité aromatique qui sera, soit connectée directement soit par l'intermédiaire d'un méthylène

exo sur la position benzylique du noyau lactamique. L'unité aromatique sud sera munie d'un groupement de type méthylsulfonyle (SO_2Me) en position *para*, l'unité nord portant un groupement méthoxy en position *para* également.

Quelques modifications devront également être envisagées au niveau de la chaîne latérale portée par l'azote lactamique. Le groupement X permettant la chélation de l'atome de fer non-hémique de la 5-LOX, celui-ci sera préférentiellement une fonction alcool, aldéhyde, acide carboxylique voire un groupement ester.

Deux types de cibles se dégagent donc de cette analyse. Ils apparaissent sous forme stylisée et dans toute leur composition structurale (sous la dénomination isoindolinone A et isoindolinone B) à travers la figure 3-21 :

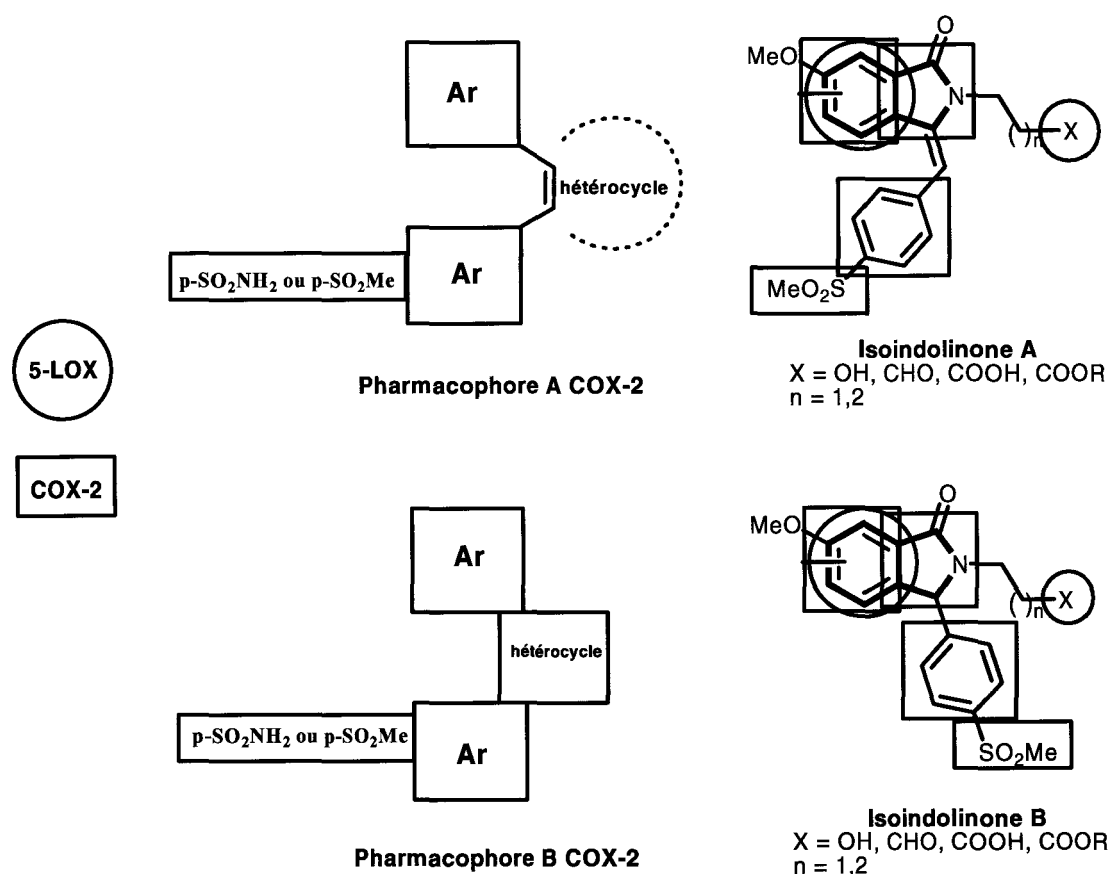


Figure 3-21

3. Synthèse des 3-arylméthylèneisoindolinones (type A)

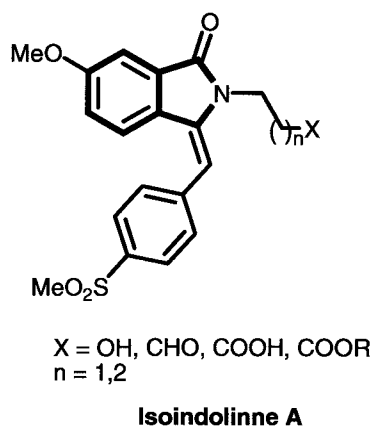


Figure 3-22

Le défi que nous nous sommes proposés de relever va être de développer une nouvelle voie d'accès vers les 3-arylméthylèneisoindolinones possédant un atome d'azote lactamique fonctionnalisé par une chaîne latérale modulable tout en contrôlant la configuration de la double liaison exocyclique (figure 3-22). Dans un premier temps nous allons 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 grâce à l'approche stratégique développée dans le chapitre I de ce mémoire. L'isoindolinone *N*-alkylhydroxylée synthétisée **I** subira ensuite une réaction de substitution nucléophile pour conduire à une *N*-halogénoalkylphtalimidine **II** qui pourra subir une attaque basique sur la position benzylique de l'entité lactamique et la condensation avec un aldéhyde pour conduire à la formation d'un composé tétracyclique **III** intégrant deux unités aromatiques et deux entités hétérocycliques fusionnées dont une morpholine ($n = 1$) ou son terme supérieur ($n = 2, 3, \dots$). Le cycle morpholinique diarylé pourra alors être ouvert sous catalyse acide pour installer la double liaison exocyclique du produit cible **IV** avec libération de la chaîne hydroxyalkyle qui pourra constituer par la suite un point d'ancrage afin de réaliser les modifications fonctionnelles envisagées (schéma 3-1).

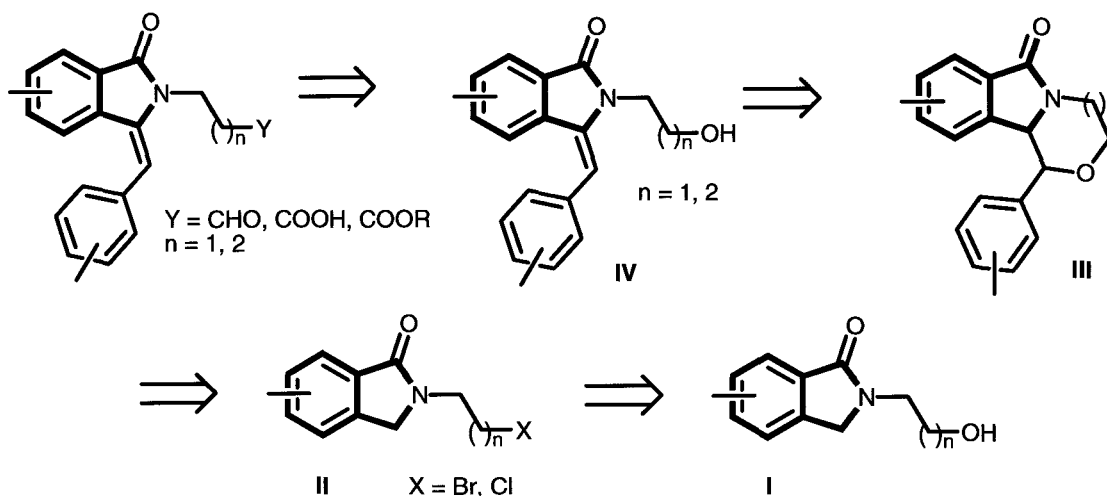


Schéma 3-1

a) Essais pour la mise au point de la cascade synthétique projetée

Afin de mettre au point la réaction clé de création de l'arylméthylèneisoindolinone *via* le modèle morpholinique, nous avons travaillé avec deux partenaires : la 2-(2-hydroxyéthyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**7**) d'une part, et d'autre part le benzaldéhyde qui devrait fournir le squelette de la future unité diaryl-1,2-éthylène.

La 2-(2-hydroxyéthyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**7**) est dans un premier temps convertie en 2-(2-bromoéthyl)-4,5-diméthoxyisoindolin-1-one (**114**) par traitement au tribromure de phosphore (schéma 3-2).

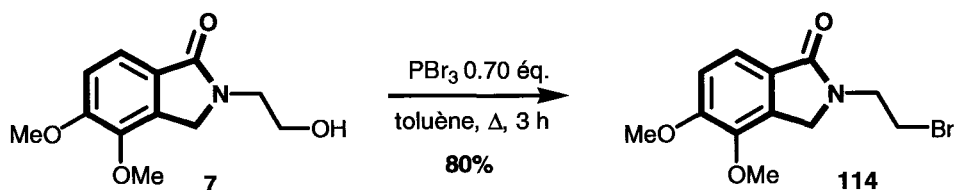
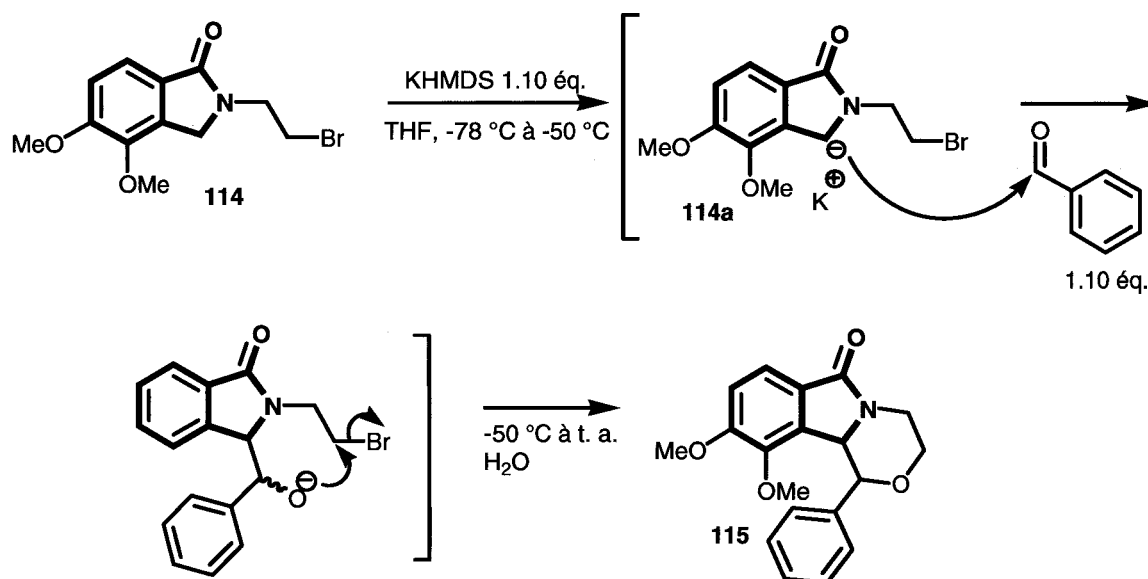
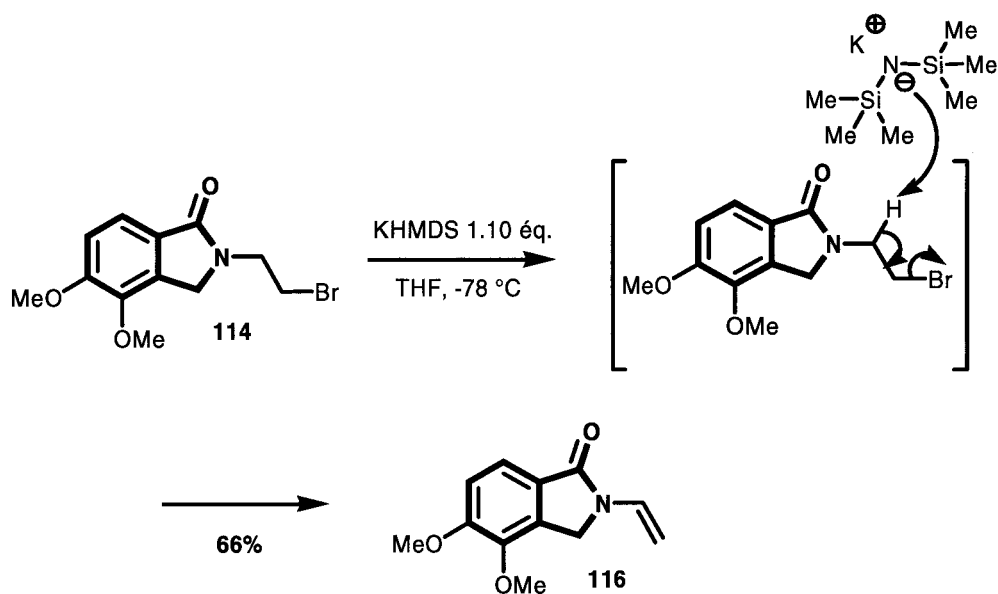


Schéma 3-2

Cette *N*-bromoéthylphthalimidine **114** traitée par un équivalent de *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium devrait fournir l'anion benzylique **114a** dérivant de l'isoindolinone, conduire ensuite à une réaction d'addition nucléophile avec le dérivé carbonyle suivie au final d'une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de l'atome de brome avec l'anion alcoolate pour générer une unité morpholine, dérivé **115** (schéma 3-3).



Malheureusement, les résultats de l'expérience se révèlent décevants. L'atome de brome étant un excellent groupe partant, au lieu de l'addition nucléophile du benzaldéhyde, on observe une attaque basique en α de l'azote lactamique sur la chaîne latérale suivie d'une élimination E_2 avec départ de l'halogène pour conduire à la formation exclusive de l'ènolactame aromatique **116** (schéma 3-4).



La formation inattendue de ce produit d'élimination nous a conduits à reconsidérer la nature de l'halogène pour nous tourner vers le chlore, moins bon nucléofuge que le brome.

L'isoindolinone **7** traitée par du chlorure de thionyle est convertie en chlorure d'alkyle **117** (schéma 3-5). Ce dernier est alors mis en solution dans du THF et refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis traité par un équivalent de *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium de façon à générer l'anion benzylique correspondant (sa formation est repérable à la couleur orange intense caractéristique des anions benzyliques dérivant des isoindolinones). Durant 30 minutes, la solution est amenée progressivement à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis une solution de benzaldéhyde est coulée d'un trait, ce qui se traduit par la disparition de la coloration orange intense, phénomène qui témoigne de la « consommation » de l'entité carbanionique et de la participation de l'électrophile carbonyle. La remontée à température ambiante suivie d'un traitement standard se traduit par la formation de deux composés, l'un, minoritaire, étant l'énolactame **116** et l'autre, formé préférentiellement, le dérivé **115** correspondant au produit issu de notre stratégie de synthèse.

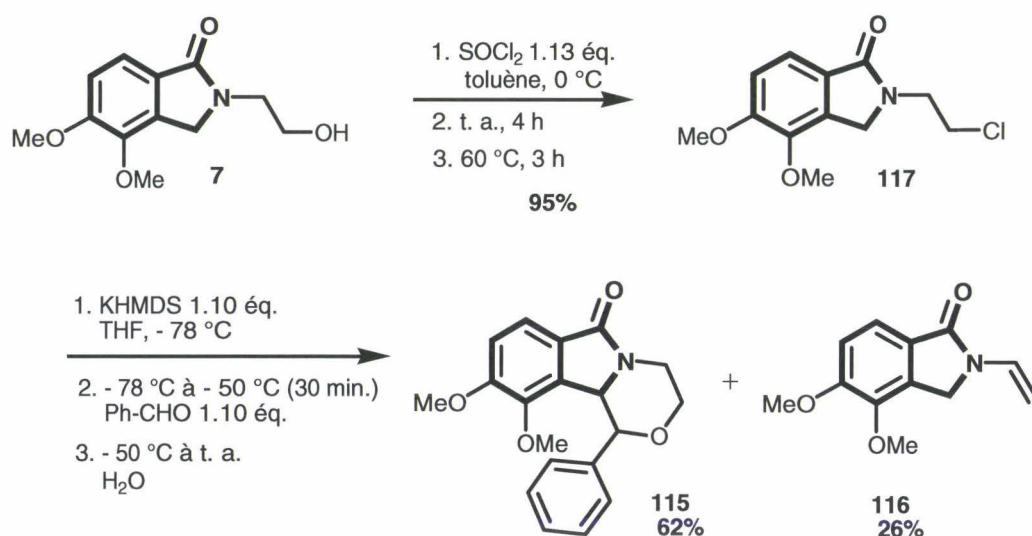


Schéma 3-5

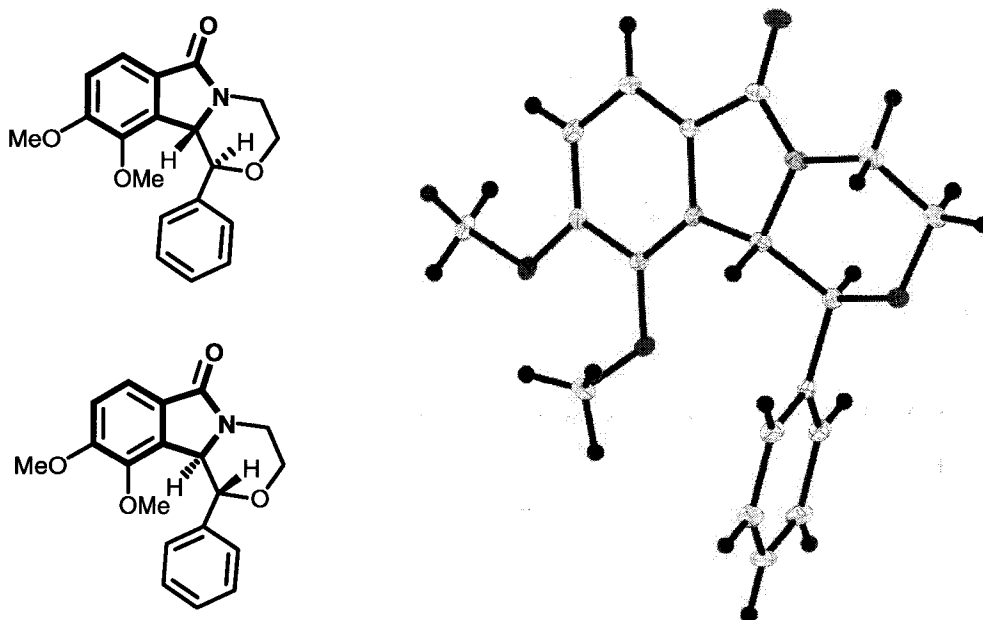
Afin de tester l'influence de la base pour tenter d'améliorer le rendement en morpholine bisarylée, nous avons repris la réaction avec deux bases lithiées cette fois, le *bis*-(triméthylsilyl)amidure de lithium (LHMDS) et le *n*-butyllithium (*n*-BuLi), ceci pour préciser le rôle éventuel du contre-ion dans le processus réactionnel. Cependant, dans les deux cas, l'analyse du brut réactionnel révèle un faible taux de conversion du réactif **117** puisque l'on en retrouve 57 et 77% respectivement inchangé. De plus la proportion de sous-produit **116** formé reste prohibitive (tableau 3-1).

Base	Réactif non converti	Conversion en produit cible 115	Conversion en produit d'élimination 116
KHMDS	12%	62%	26%
LHMDS	57%	23%	20%
<i>n</i> -BuLi	77%	18%	5%

Tableau 3-1

Il semble donc qu'une base potassique tel que le *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium constitue l'agent de métallation le mieux approprié pour produire des quantités de morpholine **115** exploitables dans les étapes ultérieures.

Après traitement post-réactionnel classique du brut obtenu à partir du composé **117** et purification par chromatographie sur colonne de silice, l'analyse RMN fait apparaître la présence d'un seul diastéréoisomère racémique **115**, dont la configuration relative (S,S et R,R) a été déterminée par diffraction des rayons X (figure 3-23).

Figure 3-23 : diastéréoisomère like (érythro) **115** (S,S et R,R)

L'étape suivante correspond à la création de l'arylméthylèneisoindolinone. Un premier essai d'ouverture du système morpholinique a été tenté par catalyse acide. Celle-ci devait permettre la formation d'un carbocation benzylique qui conduirait, dans la foulée, à la réaction d'élimination menant au produit cible (schéma 3-6).

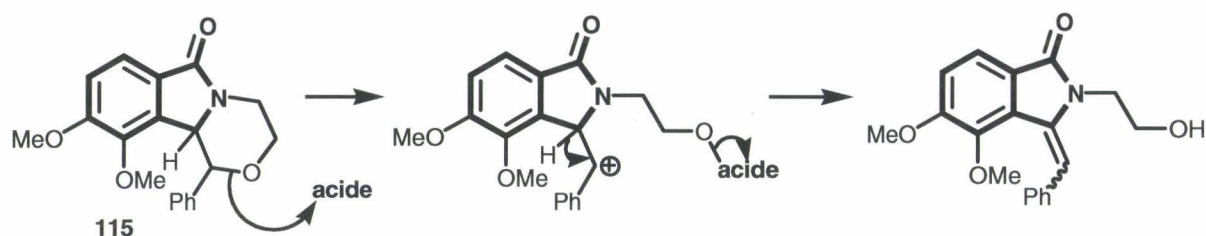


Schéma 3-6

Différents acides susceptibles de générer des carbocations ont été testés sous diverses conditions :

- un acide de Brönsted, l'acide trifluoroacétique ;
- deux acides de Lewis, le tétrachlorure de titane et l'éthérate de trifluorure de bore.

Toutefois, quel que soit le cas de figure envisagé le produit de départ est récupéré en totalité, la complexation de l'atome d'oxygène du cycle morpholine par ces différents acides ne facilitant pas l'ouverture du système. Les différents essais menés sont décrits ci-dessous :

- Essai 1 : 1. TFA 1.15 éq., DCM, - 60°C, 10 min.
2. - 60 °C à t. a.
- Essai 2 : TFA 1.15 éq., DCM, - 60°C, 10 min.
2. - 60 °C à t. a.
3. Δ, 12 h
- Essai 3 : 1. TiCl₄ 1.50 éq., DCM, - 60°C, 10 min.
2. - 60 °C à t. a.
- Essai 4 : 1. TiCl₄ 6 éq., DCM, - 60°C, 10 min.
2. - 60 °C à t. a.
3. Δ, 12 h
- Essai 5 : Et₂O.BF₃ 1.10 éq., DCM, t. a.

Quelle que soit la combinaison utilisée, l'ouverture de l'unité morpholine n'a pu être assurée.

Face à cet échec, nous avons donc été conduits à réexaminer les diverses possibilités permettant la création de l'unité arylméthylène.

b) Modification de la stratégie. Essais d'élimination en conditions basiques

Dans le cadre de la synthèse d'alcaloïdes polycycliques condensés, notre laboratoire a mené à bien une étude portant sur l'addition diastéréosélective d'isoindolinones métallées sur divers aldéhydes aromatiques et sur l'enchaînement avec un processus d'élimination pour accéder à des produits cibles de structure ènelactamique.⁵² Les résultats sont repris sur le schéma 3-7.

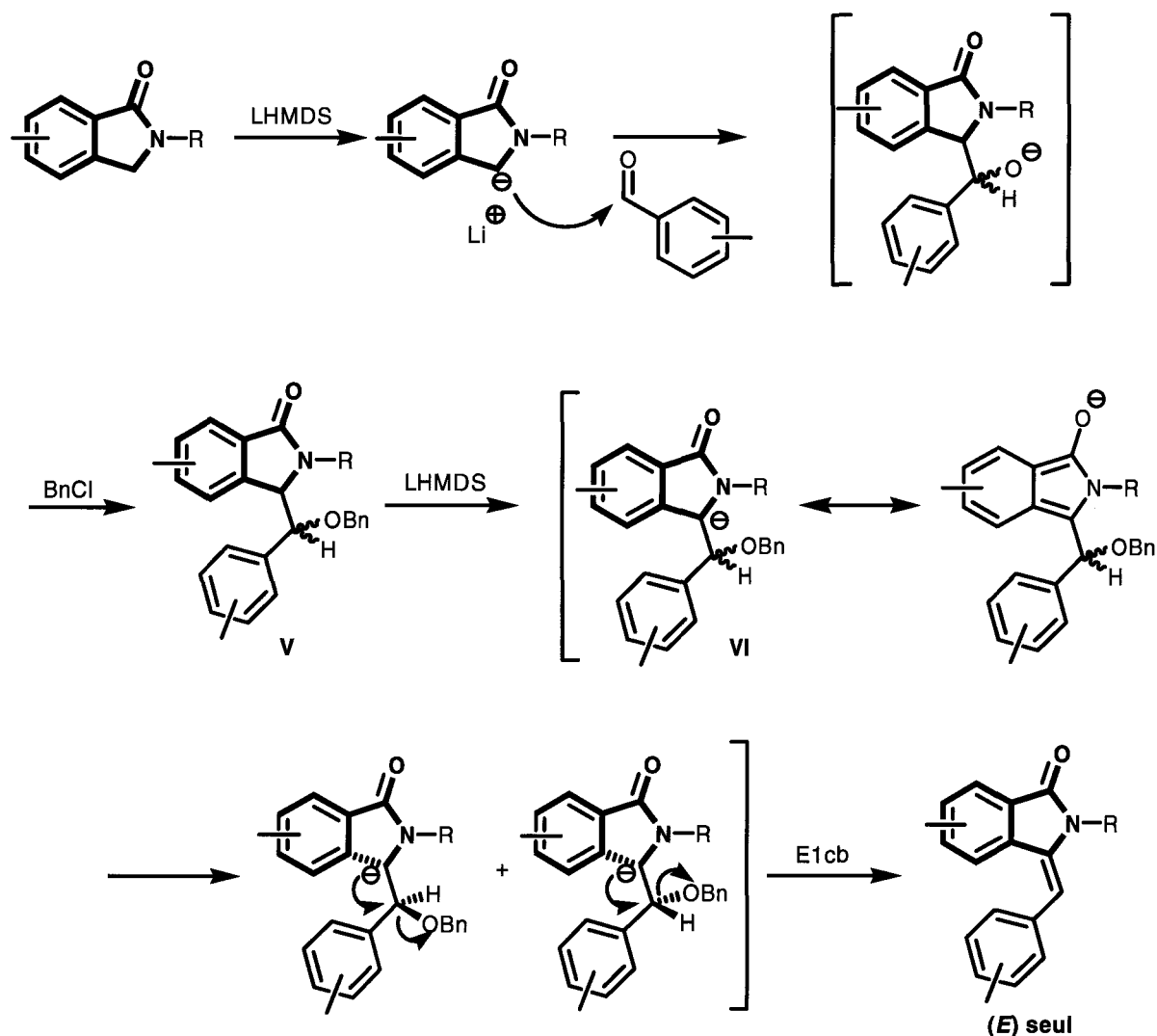


Schéma 3-7

C'est la conversion des adduits en éthers suivie d'une élimination de type E1cb qui permet la formation de la double liaison exocyclique. Il a été également montré au cours de cette étude que, quelle que soit la nature, *érythro* ou *thréo*, de l'adduit V, l'élimination

⁵² A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, C. Hoarau et V. Rys, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2207.

conduisait invariablement au composé de configuration (*E*). Ce phénomène peut s'expliquer par la participation importante de la forme semiquinonique dans l'intermédiaire anionique **VI**.

Si l'on examine la structure de l'oxazinane **115** il est facile de constater qu'il possède la même fonctionnalité que l'intermédiaire **V**, c'est-à-dire une fonction éther, mais engagée dans un cycle (schéma 3-8). Il paraît donc parfaitement concevable de tenter l'ouverture du cycle oxazinane par le biais d'une élimination de type E1cb, ce type d'ouverture se faisant cette fois en milieu basique.

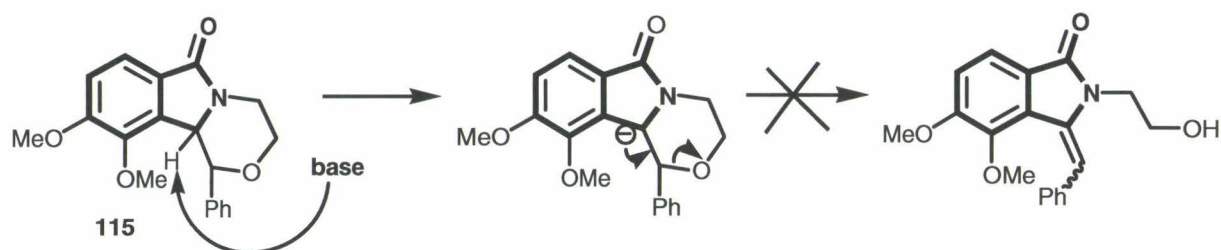


Schéma 3-8

Différents essais ont été menés d'abord en présence de *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium seul (KHMDS 1.10 éq., THF, -78 °C à t. a.) ou avec un traitement complémentaire par addition d'acide de Lewis [1] KHMDS 1.10 éq., THF, -78 °C, 30 min., -78 °C à t. a. 2) Et₂O.BF₃ 1.10 éq., t. a., 30 min.] puis par mise à reflux dans le toluène en présence de 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-ène (DBU).

Dans tous les cas, le produit de départ est récupéré dans sa totalité, sans aucune dégradation. La structure du cycle morpholine serti dans un système hautement condensé lui donne probablement une forte cohésion et une structure très rigide qui le préserve des réactions d'ouverture.

Remarque : comme dans le cas évoqué précédemment la formation de l'anion benzylique est attestée par l'apparition d'une couleur orange intense caractéristique et ne peut être mise en cause.

A ce point du travail il convenait donc d'éliminer l'étape de formation du cycle morpholinique et de reconsidérer totalement la stratégie. Afin de limiter le nombre d'expériences et de s'approcher plus rapidement des produits cibles, nous avons également remplacé l'aldéhyde benzoïque par son homologue substitué en *para* par le groupement méthylsulfonyle.

Cette nouvelle stratégie apparaît sur le schéma 3-9. Nous avons donc envisagé dans un premier temps de protéger la fonction alcool de la chaîne latérale portée par l'azote lactamique (groupement protecteur = GP) avant de venir additionner l'aldéhyde en position

benzylique. L'alcool benzylique formé pourrait ensuite être mis à contribution dans une élimination de type E1cb. Il faudrait enfin compléter par la déprotection de l'alcool primaire pour pouvoir manipuler ultérieurement cette fonction (schéma 3-9).

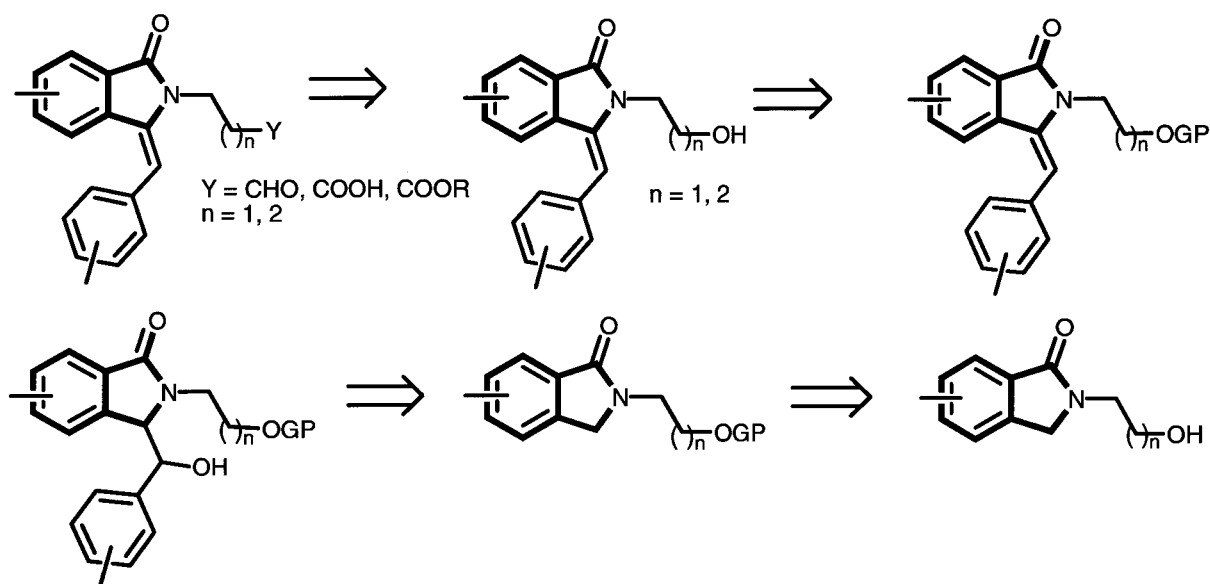


Schéma 3-9

Un premier essai de protection de la fonction alcool de l'isoindolinone **7** a été réalisé en présence de chlorure de triméthylsilyle. Après 12 heures d'agitation à reflux et avant hydrolyse de l'excès de chlorure de triméthylsilyle, la chromatographie sur couche mince montre la présence d'un produit différent du réactif de départ. Cependant, après neutralisation du milieu, le seul produit récupéré est le produit de départ. Il semble donc que le produit silylé ne survive pas aux conditions d'hydrolyse utilisées (schéma 3-10).

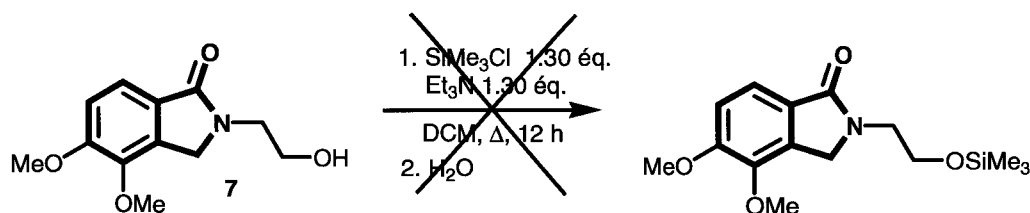


Schéma 3-10

Une tentative de protection sous forme d'éther de tertibutyldiméthylsilyle a conduit à la formation de produits extrêmement difficiles à purifier. Elle a donc été écartée. Finalement notre choix s'est porté sur un groupement protecteur de type benzyle (schéma 3-11). Celui-ci a été introduit sur l'alcoolate généré par traitement à l'hydrure de sodium puis par mise en contact avec du bromure de benzyle à reflux pendant une nuit. L'isoindolinone protégée **118** a

ensuite été traitée par du *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium pour générer l'anion benzylique correspondant **118a**, chargé de fixer le dérivé carbonylé. L'alcoolate formé **118b** a été immédiatement converti en éther silylé **119** par traitement au chlorure de triméthylsilyle puis un équivalent de *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium a été ajouté afin de provoquer l'élimination de type E1cb. Malheureusement si le produit **120** se forme c'est avec un rendement extrêmement faible et au sein d'un mélange complexe de sous-produits qui interdit sa purification.

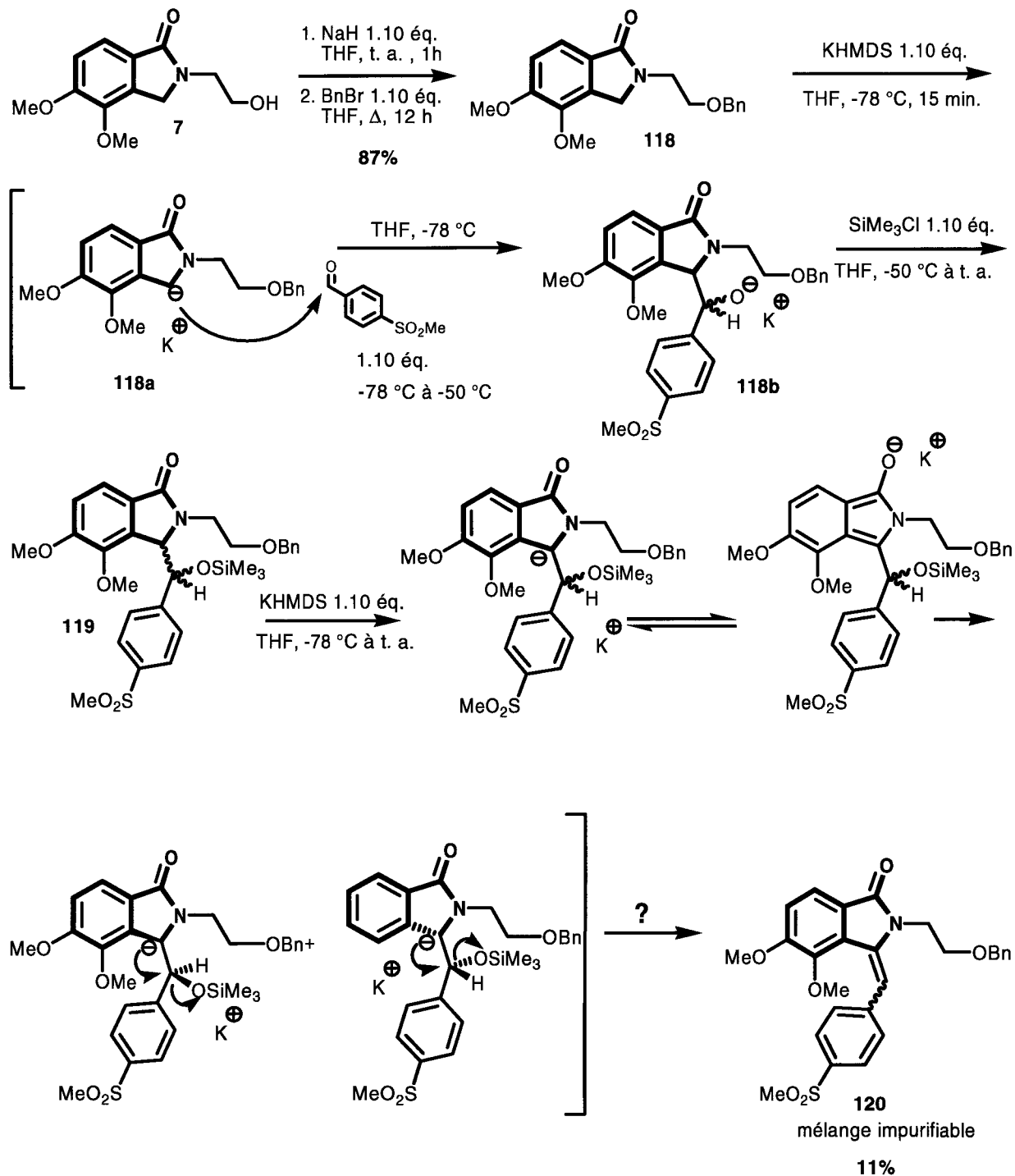


Schéma 3-11

Ce premier essai non concluant nous a conduits à reprendre la synthèse en isolant et en purifiant les différents produits intermédiaires.

Tout d'abord nous avons cherché à obtenir la formation de l'alcool **121** dans les meilleures conditions, c'est-à-dire essentiellement sous forme du diastéréoisomère *érythro*, précurseur de l'arylméthylèneisoindolinone de configuration *cis*. Les études antérieures ont montré que l'emploi du *bis*-(triméthylsilyl)amidure de lithium, base lithiée, conduisait à la formation prépondérante de cet isomère *érythro*.⁵² Cependant dans notre cas, nous obtenons un mélange en proportions égales des formes *érythro* et *thréo* (50/50) que nous n'avons pas jugé utile de séparer. Les alcools **121** sont ensuite silylés pour donner l'éther **119** dont les diastéréoisomères peuvent être séparés et isolés sous forme de solides.

Malheureusement l'essai d'élimination, réalisé sur chaque diastéréoisomère en présence de *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium, s'est soldé par un échec. En effet, il semble que la base attaque beaucoup plus rapidement l'éther silylé pour reformer l'oxanion qui par rétroaddition redonne l'isoindolinone **118**. Cet effet semble lié à la stabilité particulière du 4-méthylsulfonylbenzaldéhyde (schéma 3-12).

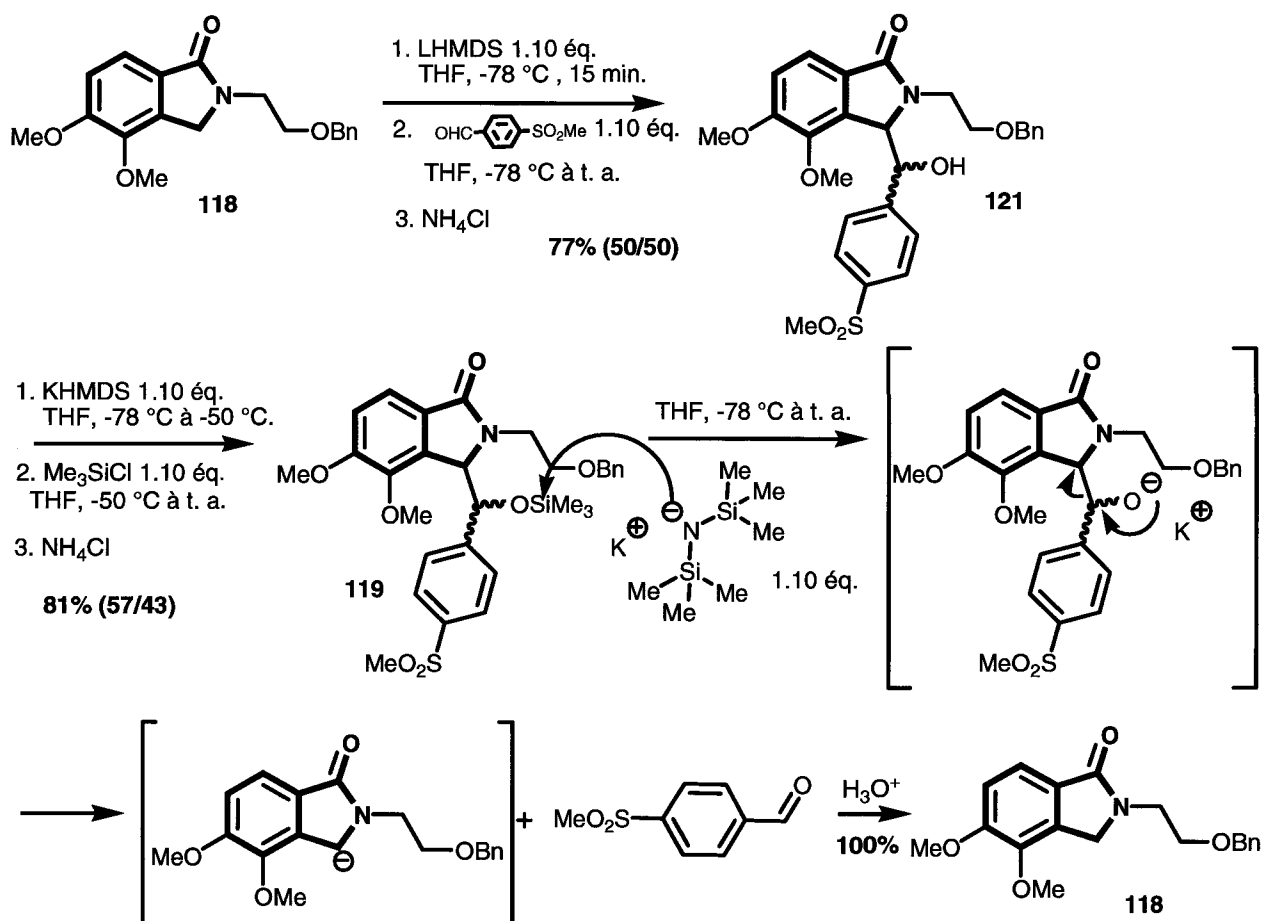


Schéma 3-12

4. Développements liés à la pharmacomodulation du système fusionné isoindolinone/morpholine

Les difficultés et échecs rencontrés lors de la synthèse des arylméthylèneisoindolinones de type A nous ont amenés à reconsidérer la structure relativement rigide des hétérocycles à six chaînons, de type morpholine, fusionnés avec la partie lactamique des isoindolinones. Nous sommes en effet parvenus à synthétiser **des modèles originaux** qui pourraient apparaître comme de bons candidats pour la mise au point d'inhibiteurs mixtes COX-2/5-LOX. **La double liaison éthylénique cis pourrait alors soit être mimée par le système cyclique rigide, soit éventuellement installée ultérieurement par oxydation** (figure 3-24). C'est dans cet esprit que nous avons ciblé dans un premier temps la synthèse du dérive **122**, précurseur potentiel du composé **123**.

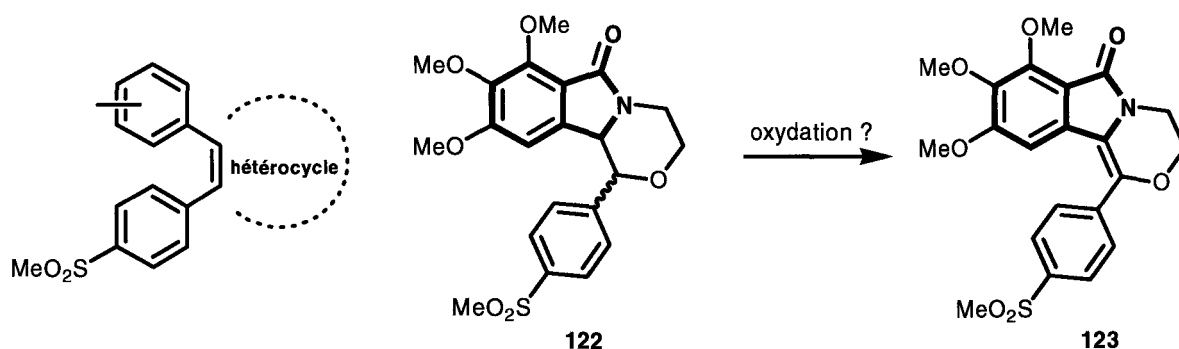


Figure 3-24

D'autre part, dans le même ordre d'idée, nous avons remarqué que parmi les agents anticancéreux développés actuellement figurent les agents anti-angiogéniques dont la combrestatine représente un produit phare (figure 3-25).

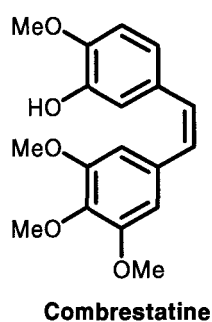


Figure 3-25

En effet, l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants, est un des mécanismes fondamentaux pour le développement, la

reproduction et la réparation tissulaire après agression. L'angiogenèse pathologique, souvent appelée néovascularisation, joue un rôle important au cours de maladies aussi diverses que les rétinopathies, l'arthrose, le psoriasis et bien sûr le cancer. Folkman a émis le premier l'hypothèse en 1971 que la croissance tumorale restait limitée à 2-3 mm en diamètre jusqu'au développement de cette néovascularisation. Initialement, toute tumeur solide se développe lentement, du fait de l'absence de vascularisation autonome. Progressivement, les cellules tumorales vont migrer vers des vaisseaux de voisinage, qui vont être à l'origine des néovaisseaux. La vascularisation va se développer en périphérie de la tumeur, favorisant l'hypoxie centrale. Il existe alors un passage de la tumeur à un phénotype « angiogénique », avec la sécrétion de signaux pro-angiogéniques. À partir de ces phases d'initiation et de maturation, les phénomènes s'accélèrent, avec prolifération tumorale et métastases.

De ce fait, les points d'impact thérapeutiques potentiels sont nombreux mais ils peuvent être regroupés en 3 grandes catégories :

- anti-angiogéniques vrais, qui diminuent la prolifération de néovaisseaux, sans détruire la vascularisation préexistante ;
- agents détruisant la vascularisation préexistante ;
- agents non sélectifs, exerçant un effet anti-prolifératif non spécifique, incluant les cellules endothéliales, et modifiant la vascularisation tumorale.

La combrestatine est un agent anti-angiogénique agissant directement sur le vaisseau tumoral en inhibant la polymérisation de la tubuline.

Les principales pharmacomodulations autour de ce composé ont porté ces dernières années sur une rigidification du modèle avec notamment insertion du chaînon éthylénique dans un système hétérocyclique de composition hétéroatomique diverse.⁵³

Dans cet ordre d'idée nous avons envisagé de développer la synthèse du produit **124** analogue isoindolinonique rigidifié de la combrestatine et le produit oxydé **125** (figure 3-26) qui intègre tous les motifs structuraux de l'agent anti-angiogénique.

⁵³ T. Pirali, S. Busacca, L. Beltrami, D. Imovilli, F. Pagliai, G. Miglio, A. Massarotti, L. Verotta, G. C. Tron, G. Sorba et A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5372.

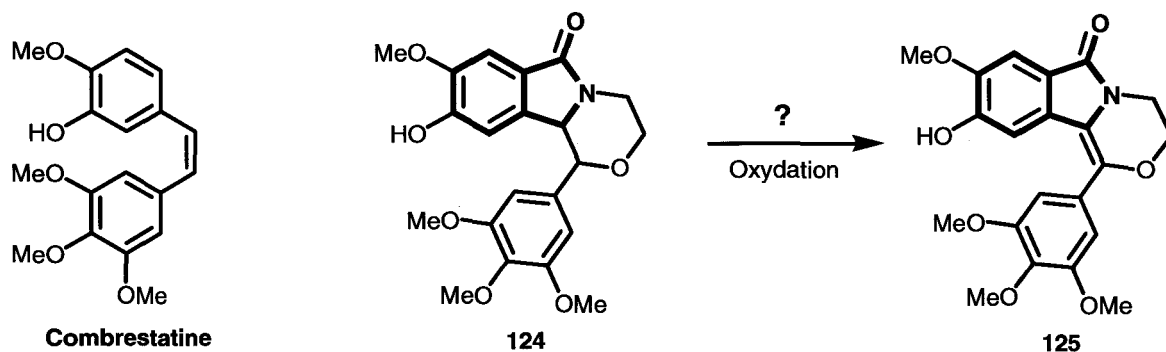


Figure 3-26

a) Etude de la réaction de cyclisation

Nous avons tout d'abord repris les deux *N*-hydroxyéthylisindolinones **5** et **6** différemment substituées afin de mettre les résultats en parallèle avec ceux obtenus avec le produit **7**. Ces deux produits ont été initialement convertis en chlorures correspondants **126** et **127** avec des rendements du même ordre que ceux obtenus pour le produit de référence **117**. La cyclisation en morpholine a ensuite été obtenue après traitement au *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium dans les conditions optimales définies précédemment puis condensation avec le benzaldéhyde. Les résultats apparaissent dans le schéma 3-13 et le tableau 3-2.

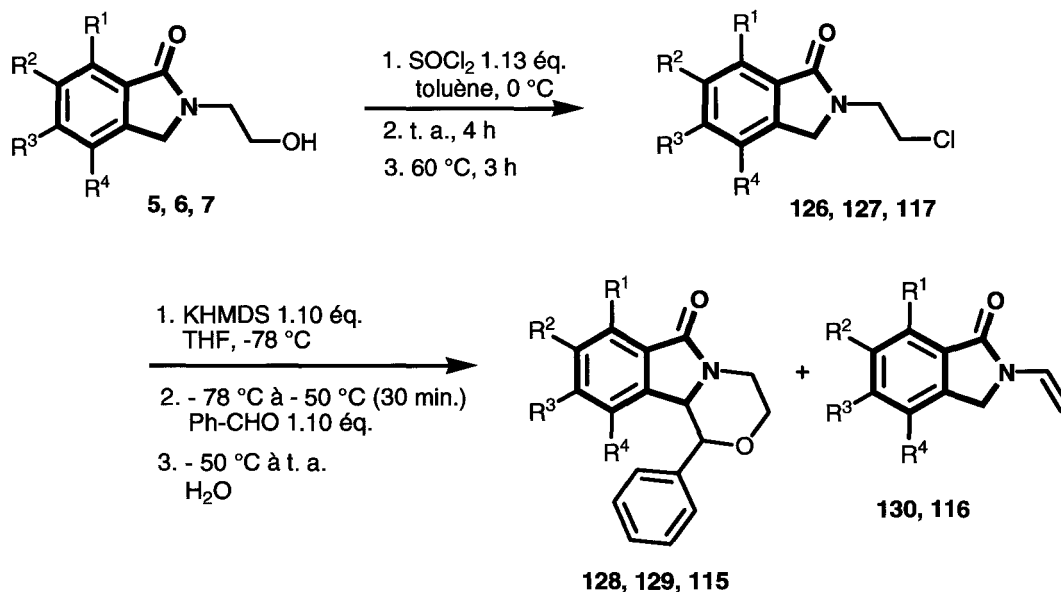


Schéma 3-13

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produit de départ	Chlorure Rdt (%)	Morpholine Rdt (%)	Diastéréoisomères
OMe	OMe	H	H	6	126 (93)	128 (64)	73% (RR,SS) 27%(RS,SR)
OMe	OMe	OMe	H	5	127 (97)	129 (93)	100% (RR,SS)
H	H	OMe	OMe	7	117 (95)	115 (62)	100% (RR,SS)

Tableau 3-2

Ce tableau appelle quelques remarques. Les rendements sont tout à fait satisfaisants mais restent affectés par la présence de sous-produits d'élimination sauf dans le cas du produit trisubstitué.

Dans tous les exemples le diastéréoisomère like (*érythro*) est obtenu de façon prépondérante pour le composé **128** et exclusive pour les produits **129** et **115**.

La présence du diastéréoisomère unlike (*thréo*) dans le cas du produit **128** peut s'expliquer par le moindre encombrement stérique puisque les groupements méthoxy se situent à distance du site de cyclisation.

Afin de cerner d'autres développements potentiels du processus mis en œuvre nous l'avons étendu à la synthèse de pipérazines par remplacement de l'aldéhyde par une imine. Nous avons condensé l'anion dérivant du composé **127** avec la tosylimine du benzaldéhyde (schéma 3-14).

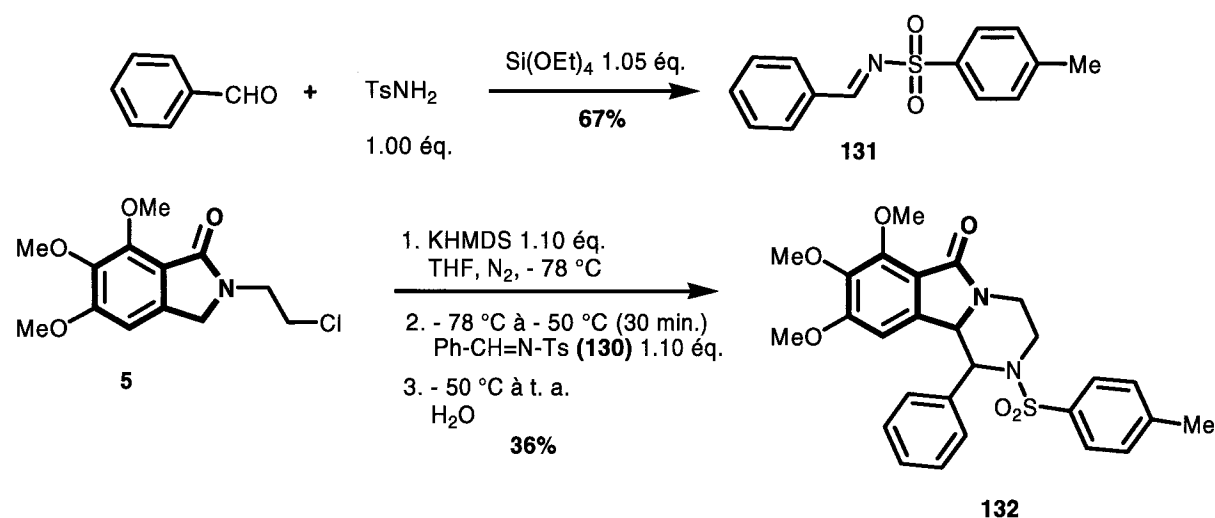


Schéma 3-14

La réaction conduit effectivement au produit **132** incorporant un cycle pipérazine bien qu'avec un rendement modeste de 36%. Un seul diastéréoisomère est obtenu qui a été

identifié comme l'isomère like (*érythro*) par comparaison des données de RMN avec celles des morpholines.

b) Synthèse du composé 122

Elle a été réalisée comme les précédentes en employant le benzaldéhyde substitué en position *para* par le groupement méthylsulfonyle (schéma 3-15). Le rendement est légèrement plus faible qu'avec le benzaldéhyde (**115** 62% ; **128** 64% ; **129** 93%) ce qui doit probablement tenir à une plus faible réactivité de l'aldéhyde. Là encore seul le diastéréoisomère like (*érythro*) est obtenu.

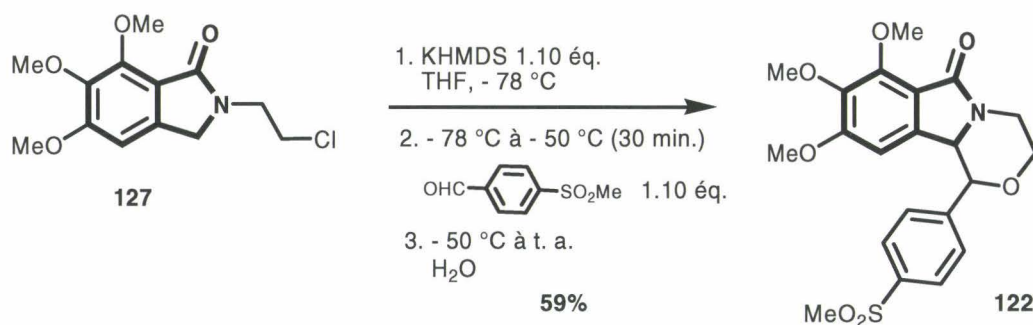


Schéma 3-15

c) Synthèse de l'analogue de la combrestatine 124

La synthèse utilise au départ le 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde. Sa fonction phénol est tout d'abord protégée par un groupement benzyle pour masquer sa réactivité durant la synthèse et sera déprotégée en étape ultime. La bromation en *ortho* du groupement formyle du composé **133** est réalisée au moyen de dibrome et d'acétate de sodium dans de l'acide acétique, des ajouts réguliers de ces deux réactifs étant nécessaires pendant trois jours pour obtenir un rendement satisfaisant en dérivé tétrasubstitué **134**. L'aldéhyde **134** est ensuite réduit par du borohydrure de sodium en alcool benzylique **135** puis transformé en bromure de benzyle **136** à l'aide de tribromure de phosphore. Cette espèce électrophile **136** est ensuite engagée dans une réaction de condensation avec l'anion de l'oxazolindolin-2-one généré par traitement à l'hydrure de sodium pour conduire au précurseur **137**. Ce dernier est finalement cyclisé en isoindolinone **138** *via* une annélation de type Parham (schéma 3-16).

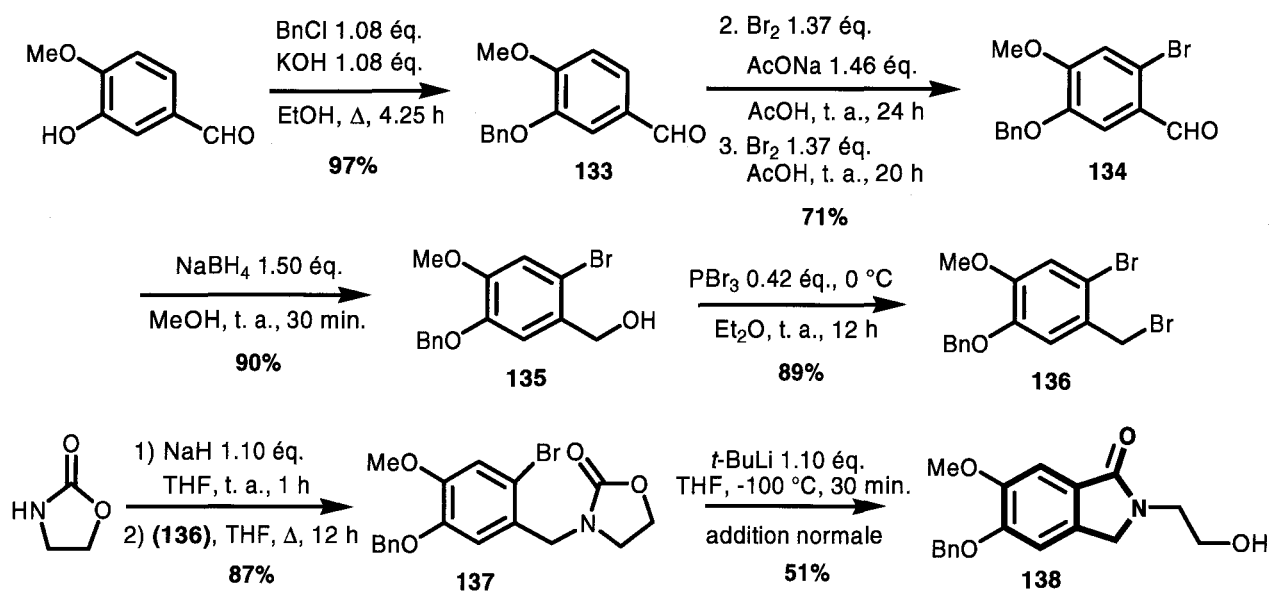


Schéma 3-16

L'isoindolinone **138** est ensuite traitée par du chlorure de thionyle pour fournir le chlorure d'alkyle **139**. La condensation en milieu basique avec le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde conduit à la formation de l'analogue morpholinique **124** de la combrestatine après une étape de déprotection de la fonction phénol avec un rendement global de 9% sur neuf étapes au départ du 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde (schéma 3-17).

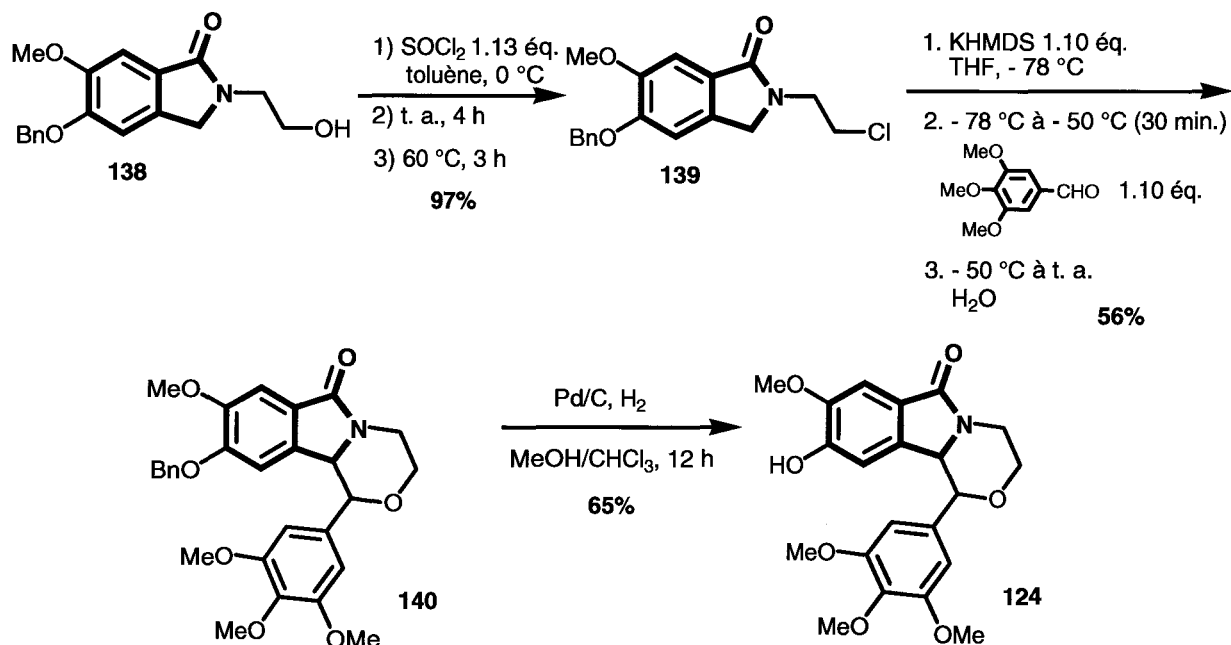


Schéma 3-17

La *N*-chloroéthylphtalimidine **139** a également été condensée sur le 4-méthylsulfonylbenzaldéhyde pour conduire à la formation de la morpholine bisarylée **141**

puis au produit **142** après déprotection du phénol avec un rendement global de 8% sur neuf étapes au départ du 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde (schéma 3-18).

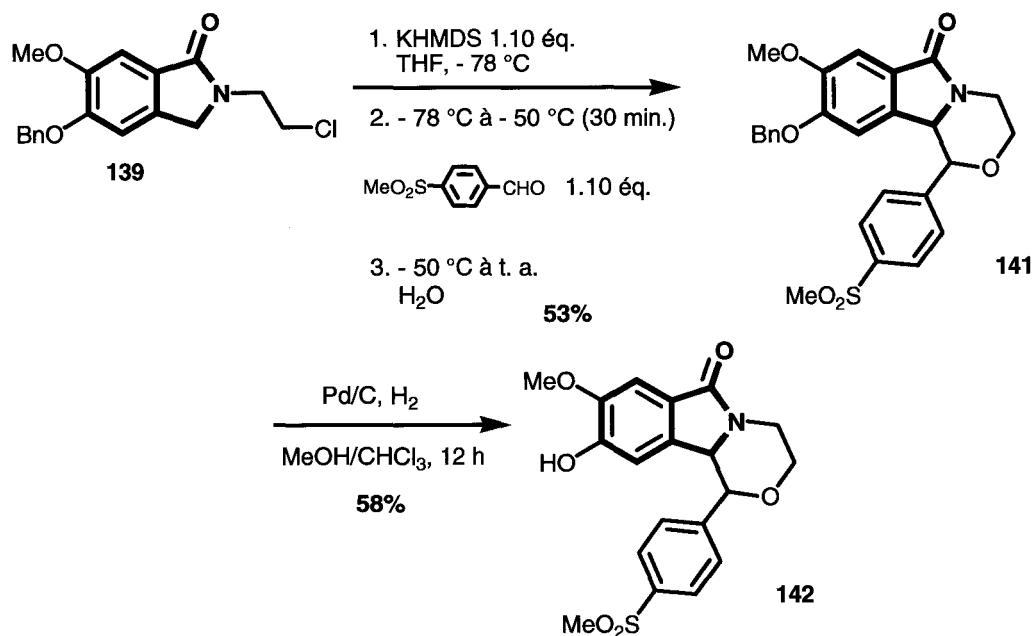


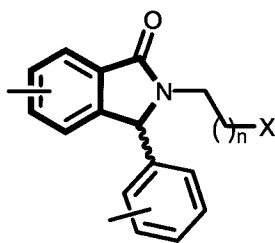
Schéma 3-18

En conclusion de la première partie de ce chapitre, si la synthèse des arylméthylèneisoindolinones cibles n'a pu être menée à terme, nous avons néanmoins mis au point une nouvelle approche synthétique permettant d'élaborer une série de modèles arylés tricycliques intégrant deux unités aromatiques fusionnées, un lactame à cinq chaînons et une morpholine. Le cycle morpholine présent dans ces modèles confère aux molécules une structure rigide qui serait susceptible de miner une double liaison exocyclique de type *cis*, ces molécules pourraient donc se révéler être des candidats potentiels dans l'élaboration d'inhibiteurs COX-2/5-LOX.

Remarque : des essais d'oxydation des composés intégrant le noyau morpholine pour accéder aux analogues directs de la combrestatine sont en cours au laboratoire.

5. 3-arylisoinolinones (type B)

Toujours dans le cadre du développement d'inhibiteurs mixtes COX-2/5-LOX notre attention s'est également portée vers la synthèse de 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones *N*-fonctionnalisées, substituées en position benzylique par un aryle (figure 3-27).



X = OH, CHO, COOH, COOR, NEt₂
n = 1,2

Isoindolinone B

Figure 3-27

Nous avons ciblé dans ce cadre deux composés, **143** et **144**, dont la structure devrait nous permettre de montrer l'intérêt de notre stratégie puisqu'ils comporteront un substituant sur la partie benzénique, un substituant sur le groupe aryle localisé en position 3 et deux fonctionnalités différentes sur la chaîne alkyle liée à l'azote (figure 3-28).

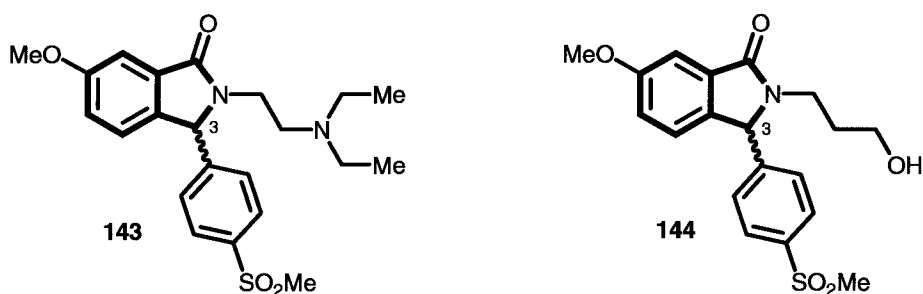


Figure 3-28

Pour construire ce type de dérivé, il est logique de reprendre le processus que nous avons étudié et développé. Nous nous proposons simplement d'introduire le substituant aryle dès le départ dans l'alcool benzylique *ortho*-bromé **VII**. L'accès à divers benzhydrols de type **VII** peut s'effectuer facilement par condensation d'un arylmagnésium **VIII** adapté sur l'*ortho*-bromobenzaldéhyde **IX** adéquat. Les différentes étapes et intermédiaires susceptibles d'être engagés dans le processus réactionnel sont représentés sur le schéma de rétrosynthèse 3-19.

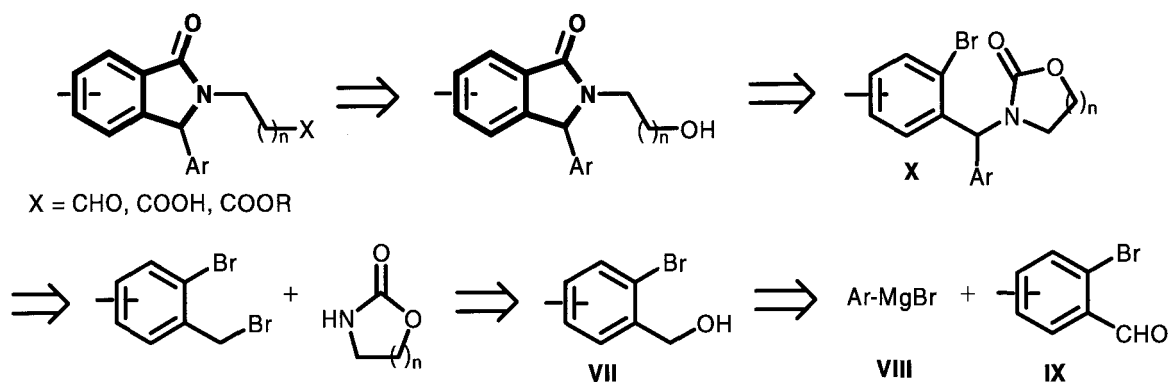


Schéma 3-19

a) Synthèse du modèle dépouillé et applications

➤ Dans un premier temps, nous avons vérifié la validité de notre concept sur un modèle dépouillé.

La première étape de la synthèse consiste en une addition entre la fonction aldéhyde du 2-bromobenzaldéhyde et le bromure de phénylmagnésium. L'alcool benzylique généré **145** est ensuite transformé en bromure de benzyle **146** au moyen de tribromure de phosphore. Cette espèce électrophile peut ensuite subir l'attaque de l'anion généré à partir de l'oxazolidin-2-one par traitement à l'hydruire de sodium générant ainsi le 3-[(2-bromophényl)phénylméthyl]oxazolidin-2-one **147** qui, soumis aux conditions de Parham optimisées en série oxygénée, fournit la 3-phénylisoinдолinone dépouillée **148** avec un rendement global de 20% sur quatre étapes au départ du 2-bromobenzaldéhyde (schéma 3-20).

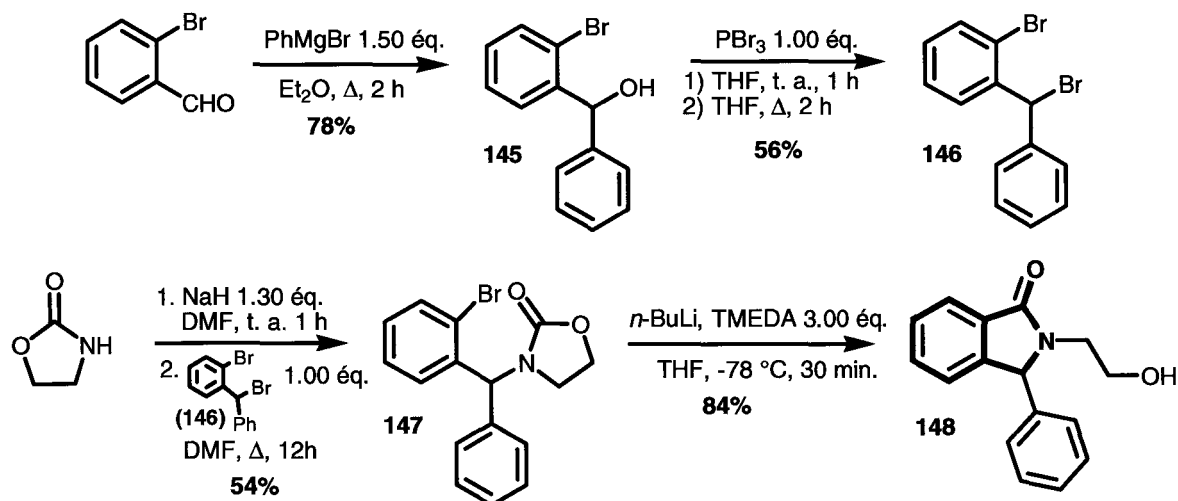


Schéma 3-20

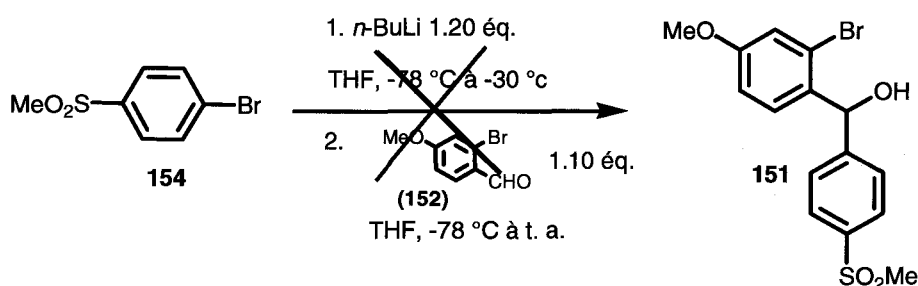


Schéma 3-24

Les mêmes opérations menées sur le bromure **153** substitué par le groupe méthylthio (sulfure) se sont également révélées infructueuses. Ces réactions révèlent une nouvelle fois les difficultés associées à la manipulation de la sulfone aromatique.

En outre l'accès à l'oxazolidinone substituée **X** (schéma 3-19), fortement encombrée pouvant s'ajouter aux problèmes liés à la préparation du benzhydryl **151**, nous avons décidé de repenser totalement la stratégie.

c) Redéfinition de la stratégie de synthèse

Nous conservons bien entendu une étape adossée à la synthèse de Parham car elle nous garantira le contrôle de la position des substituants sur le noyau benzénique. L'intermédiaire clé pour la réaction de cyclisation correspondra cette fois à la diacylammine **155** ce qui implique un couple de réactions protection-déprotection du groupe hydroxy terminal.

➤ Synthèse du modèle dépouillé **148**

Comme à l'accoutumée, nous testerons au préalable la validité de notre stratégie sur un dérivé vierge de tout substituant avant de la confronter à notre modèle cible. Le processus réactionnel ainsi que les différents partenaires qui vont y être impliqués apparaissent sur le schéma de rétrosynthèse 3-25.

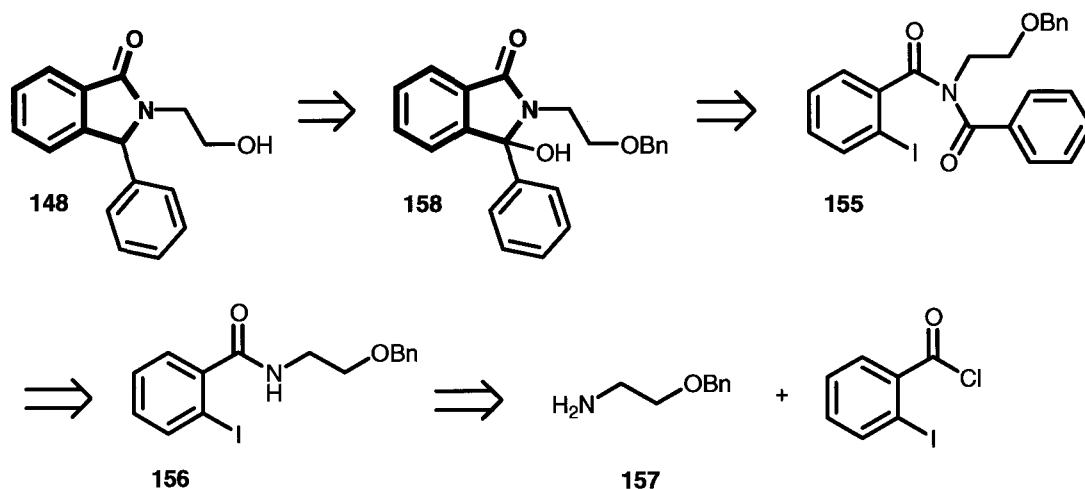


Schéma 3-25

Le *N*-(2-benzyloxyéthyl)-2-iodobenzamide (**156**) est obtenu *via* une réaction d'acylation de type Schotten-Baumann entre le chlorure de 2-iodobenzoyl, généré à partir de l'acide 2-iodobenzoïque par traitement au chlorure de thionyle, et la 2-benzyloxyéthylamine (**157**) conformément au schéma rétrosynthétique 3-25. L'*ortho*-iodobenzaldéhyde **156** est ensuite acylé par le chlorure de benzoyle après déprotonation à l'hydruide de sodium pour fournir la diacylamino **155** (schéma 3-26). L'application du protocole de Parham à ce dérivé conduit à l'isoindolinone **158** hydroxylée sur la position benzylique. L'emploi de triéthylsilane dans l'acide trifluoroacétique permet non seulement la déshydratation de l'aminol en sel d'imonium suivie de sa réduction mais s'accompagne également de la coupure de l'éther benzyloxyéthyle avec régénération de l'alcool terminal. Nous obtenons ainsi l'isoindolinone **148** libre de tout substituant sur le noyau aromatique et substituée par un phényle en position benzylique avec un rendement de 41% sur quatre étapes.

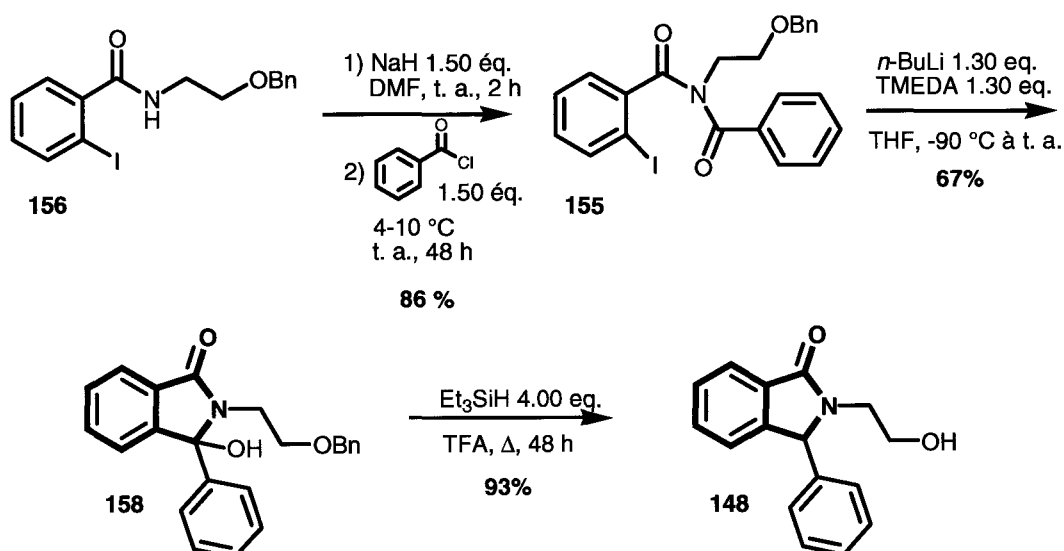
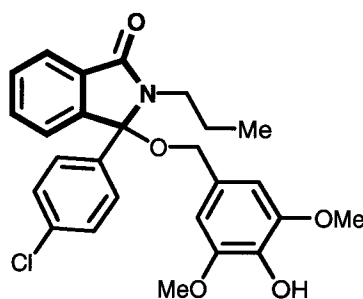


Schéma 3-26

Remarque : Diversification du potentiel de la méthode :

Des travaux récents⁵⁴ ont montré que des composés dérivant de structures proches du composé **158**, dont la synthèse vient d'être validée, possédaient des propriétés anticancéreuses originales. En effet, le dérivé **XI** (figure 3-30) est un inhibiteur de l'interaction MDM2-p53.



XI

3-(4-chlorophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthoxy-benzyloxy)-2-propyl-2,3-dihydroisoindol-1-one (NU8231)

Figure 3-30

Le p53 est un gène suppresseur de tumeur et qui agit comme un « gardien du génome ». Suite à un stress cellulaire, le taux cellulaire de p53 augmente entraînant une activation de sa fonction transcriptionnelle se traduisant par l'expression d'un certain nombre de gènes qui gouvernent le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la mort programmée de la cellule. L'activité du p53 est gouvernée par une protéine, la MDM2. Celle-ci se lie au p53 bloquant alors son activité de destruction protéosomale. Dans les cellules saines, la balance entre le p53 actif et le complexe protéine MDM2/p53 inactif est assurée par cette boucle de rétroaction. Dans les cellules cancéreuses, une inactivation du p53 est souvent observée due à des mutations, entraînant alors une amplification et une surexpression du gène MDM2 et de là une croissance incontrôlée de la tumeur. Pour palier ce problème, des inhibiteurs de l'interaction MDM2/p53 ont été développés dans le but de restaurer l'activité du p53 dans les cellules qui surexpriment le gène MDM2 et restaurer son effet antitumoral.

Notre stratégie devrait permettre l'accès à des modèles inspirés du composé **XI** dans lesquels **nous pourrions intervenir au niveau de substituants Y à positionner sur le noyau benzénique** (irréalisable selon la technique d'accès au composé **XI** utilisée) aussi bien que sur la variété des fonctionnalités Z fixées à l'extrémité de la chaîne liée à l'azote lactamique (figure 3-31).

⁵⁴ I. R. Hardcastle, S. U. Ahmed, H. Atkins, G. Farnie, B. T. Golding, R. J. Griffin, S. Guyenne, C. Hutton, P. Källblad, S. J. Kemp, M. S. Kitching, D. R. Newell, S. Norbedo, J. S. Northen, R. J. Reid, K. Saravanan, H. M. G. Willems et J. Lunec, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*,6209.

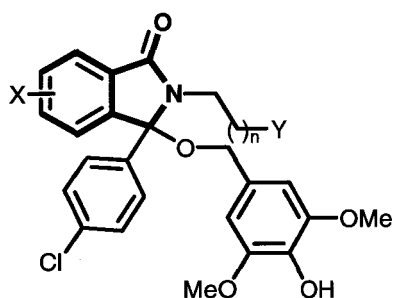


Figure 3-31

Afin de simplement valider ce développement futur nous avons vérifié son potentiel synthétique en transformant en éther benzylique la fonction alcool de l'intermédiaire **158** (schéma 3-27).

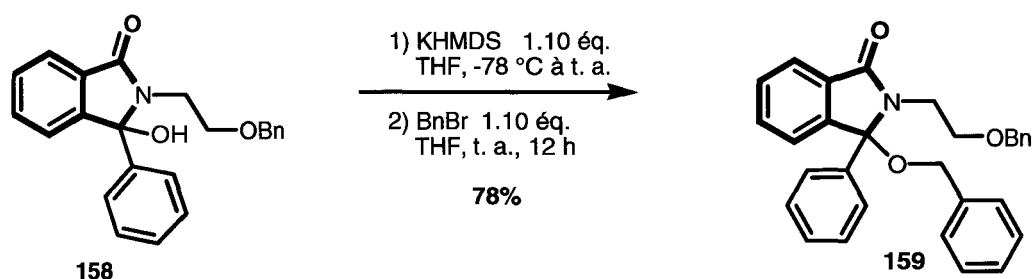


Schéma 3-27

L'alkylation de l'atome d'oxygène présent en position benzylique nécessite l'isolation préalable de l'isoindolinone **158** issue de la réaction de Parham avant toute autre manipulation. L'alcoolate généré à partir de cette dernière par traitement au *bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium peut alors subir l'attaque du bromure de benzyle pour engendrer le produit de *O*-alkylation **159** avec un bon rendement (schéma 3-27).

d) Application à la synthèse du produit cible 143

➤ Synthèse des chlorures d'acides intermédiaires

- le chlorure de 2-bromo-5-méthoxybenzoyle **160** préparé à partir du 3-méthoxybenzaldéhyde selon un enchaînement de trois réactions : bromation en *ortho* du groupement formyle à l'aide de dibrome dans le dichlorométhane puis oxydation de la fonction aldéhyde en acide carboxylique et enfin transformation en chlorure d'acyle par traitement au chlorure de thionyle (schéma 3-28).

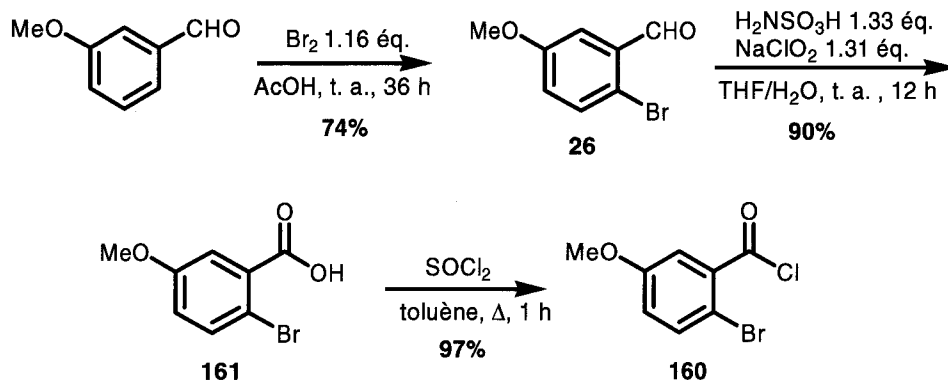


Schéma 3-28

▪ le chlorure de 4-méthylsulfonylbenzoyle **162** issu du 4-méthylsulfonylbenzaldéhyde qui a tout d'abord été oxydé en acide carboxylique **163** puis converti en chlorure de benzoyle **162** au moyen de chlorure de thionyle (schéma 3-29).

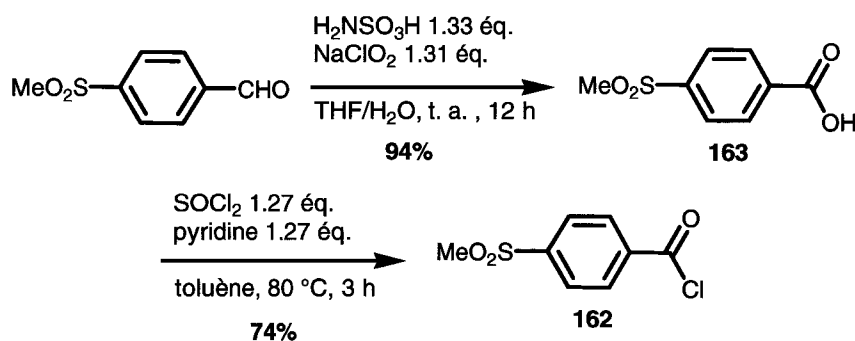


Schéma 3-29

➤ Synthèse du dérivé **143**

L'amide **164** est préparé sans difficulté par réaction de type Schotten-Baumann entre le chlorure d'acide **160** et la 2-diéthylaminoéthylamine pour conduire au dérivé **164** qui subit ensuite une réaction de *N*-alkylation avec le chlorure de 4-méthylsulfonylbenzoyle (**162**) (schéma 3-30).

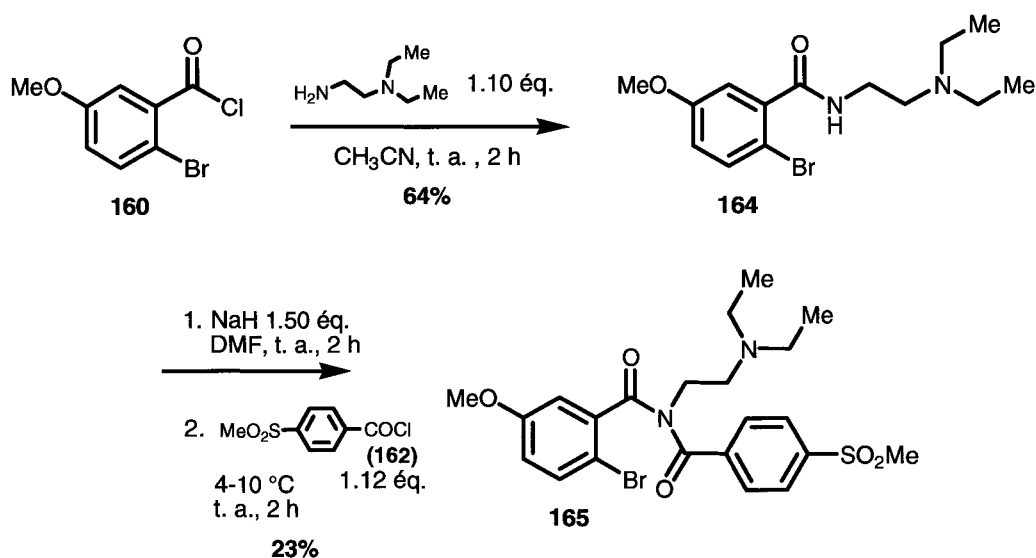


Schéma 3-30

Malgré le faible rendement de la réaction d'acylation de l'azote libre du composé **164**, le précurseur **165** de la réaction d'annélation a été soumis aux conditions de Parham. L'ajout de 1.30 équivalents de *n*-butyllithium associés à 1.30 équivalents de TMEDA entraîne la formation de l'isoindolinone **166** arylée et hydratée en position benzylique avec un modeste rendement de 36%. En fait, on observe la formation d'un deuxième composé, le 2-bromo-*N*-(2-(diéthylamino)éthyl)-5-méthoxybenzamide (**164**) (schéma 3-31). On retrouve à nouveau les problèmes de réactivité déjà rencontrés et liés aux composés portant le groupement sulfone sur la partie benzénique qui ont plus tendance à se couper qu'à faciliter les réactions de couplage.

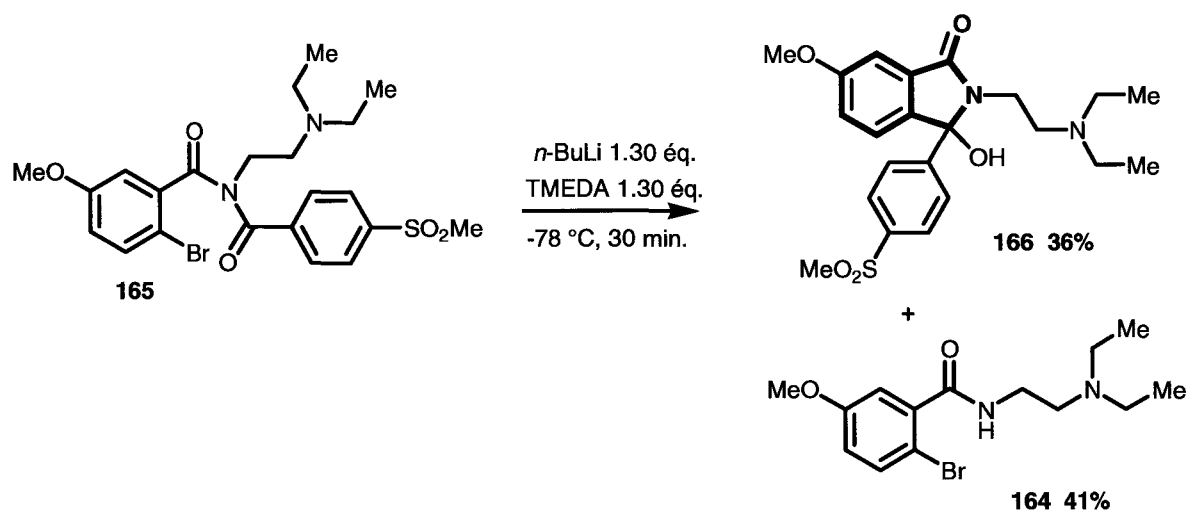


Schéma 3-31

Nous avons néanmoins pu montrer que notre processus réactionnel permettait d'accéder à la structure condensée du produit intermédiaire. Ce produit devra ou pourra encore être manipulé soit par réduction pour parvenir au produit cible **143** soit par *O*-alkylation en vue de développements potentiels vers des inhibiteurs de l'interaction MDM2-p53 de type **XI**.

IV. CONCLUSION

Au cours de ce chapitre nous avons donc cherché à exploiter, développer et mettre en perspective les différents concepts établis lors des chapitres précédents. En ciblant notamment les inhibiteurs (mixtes) COX-2 ou (et) 5-LOX, les activités anticancéreuses étant en permanence sous-jacente, plusieurs modèles issus de la pharmacomodulation et s'appuyant sur des architectures ayant fait par ailleurs leur preuve dans ce domaine ont été élaborés. Si les modèles de type arylméthylèneisoindolinone *N*-fonctionnalisés n'ont pu être accessibles en combinant les acquis de ce travail, ceux du laboratoire et plusieurs aménagements stratégiques, nous avons néanmoins mis au point une nouvelle approche synthétique permettant d'élaborer une série de modèles arylés tricycliques intégrant deux unités aromatiques fusionnées, un lactame à cinq chaînons et une morpholine. Le cycle morpholine présent dans ces modèles confère aux molécules une structure rigide qui serait susceptible de miner une double liaison exocyclique de type *cis*, ces molécules pourraient donc se révéler être des candidats potentiels dans l'élaboration d'inhibiteurs mixtes COX-2/5-LOX.

Par ailleurs, les modèles arylés sur la position benzylique et *N*-fonctionnalisés qui présentent les meilleures affinités pour les récepteurs 5HT_{1A} ont pu être échafaudés. Le principe réactionnel devrait permettre, à la différence des techniques établies dans la littérature, d'équiper la partie benzolactamique de substituants divers.

Un nouveau développement du protocole de Parham appliqué pour la première fois à une diacylamine a également permis de construire un modèle poly et diversement fonctionnalisé et portant notamment une chaîne fonctionnalisée sur l'azote lactamique, un groupement aromatique sur le chaînon méthylénique de cette unité et surtout un groupement hydroxy sur cette même position. Ce groupement peut être indifféremment éliminé ou servir de point d'ancrage pour d'autres développements synthétiques dont la *O*-alkylation.

Il ressort donc que l'objet de ce chapitre a été principalement de développer toute une série de pistes synthétiques potentielles avec un objectif pharmacologique commun. Toutes ces pistes peuvent être désormais exploitées et un vrai travail de réflexion quant au type d'aménagements structuraux, à la nature des substituants à intégrer et au type de cibles visées doit être entrepris.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES –CHAPITRE III

1. (a) W. L. Smith, R. M. Garavito et D. L. DeWitt, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 33157 ; (b) L. J. Marnett, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 545.
2. J. R. Vane, *Nat. New Biol.* **1971**, *231*, 232.
3. (a) J. Y. Fu, J. L. Masferrer, K. Seibert, A. Raz et P. Needleman, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 16737 ; (b) M. K. O'Banion, H. B. Sadowski, V. Winn et D. A. Young, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 23261 ; (c) W. L. Xie, J. G. Chipman, D. L. Robertson, R. L. Erikson et D. L. Simmons, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1991**, *88*, 2692.
4. (a) A. J. Dannenberg, N. K. Altorki, J. O. Boyle, C. Dang, L. R. Howe, B. B. Weksler et K. Subbaramaiah, *Lancet. Oncol.* **2001**, *2*, 544 ; (b) K. Subbaramaiah et A. J. Dannenberg, *Trends. Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 96.
5. L. Parente et M. Perretti, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 153.
6. (a) J. L. Wallace, *Trends. Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 4 ; (b) A. Bertolini, A. Ottani et M. Sandrini, *Pharmacol. Res.* **2001**, *44*, 437.
7. (a) D. Picot, P. J. Loll et R. M. Garavito, *Nature* **1994**, *367*, 243 ; (b) R. G. Kurumbail, A. M. Stevens, J. K. Gierse, J. J. McDonald, R. A. Stegeman, J. Y. Pak, D. Gildehaus, J. M. Miyashiro, T. D. Penning, K. Seibert, P. C. Isakson et W. C. Stallings, *Nature* **1996**, *384*, 644 ; (c) W. L. Smith, D. L. DeWitt et R. M. Garavito, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 145.
8. (a) J. K. Gierse, J. J. MacDonald, S. D. Hauser, S. H. Rangwala, C. M. Koboldt et K. A. Seibert, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 15810 ; (b) E. Wong, C. Bayly, H. L. Waterman, D. Riendeau et J. A. Mancini, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 9280.
9. (a) O. Laneuville, D. K. Breuer, N. Xu, Z. H. Huang, D. A. Gage, J. T. Watson, M. Lagarde, D. L. DeWitt et W. L. Smith, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 19330 ; (b) J. R. Vane, Y. S. Bakhle et R. M. Botting, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, *38*, 97 ; (c) K. R. Kozak, J. J. Prusakiewicz, S. W. Rowlinson, C. Schneidet et L. J. Marnett, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 30072 ; (d) R. G. Kurumbail, J. R. Kiefer et L. J. Marnett, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 752.
10. J. R. Vane et R. M. Botting, *Am. J. Med.* **1998**, *104(3A)*, 2S-8S ; discussion 21S-22S.
11. W. L. Smith et L. J. Marnett, *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1083*, 1.
12. B. C. Moore et D. L. Simmons, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1131.
13. G. Dannhardt et S. Laufer, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1101.
14. M. M. Taketo, *J. Natl. Cancer. Inst.* **1998**, *90*, 1529.
15. E. Fosslie, *Ann. Clin. Lab. Sci.* **1998**, *28*, 67.
16. L. J. Marnett et A. S. Kalgutkar, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 482.
17. G. Dannhart et W. Kiefer, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 109.
18. (a) M. M. Goldenberg, *Clin. Ther.* **1999**, *21*, 1497 ; (b) D. Riendeau, M. D. Percival, C. Brideau, S. Charleson, D. Dube, D. Ethier, J. P. Falguyret, R. W. Friesen, R. Gordon,

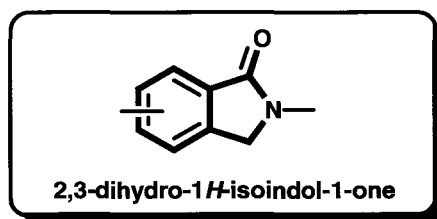
- G. Greig, J. Guay, J. Mancini, M. Ouellet, E. Wong, L. Xu, S. Boyce, D. Visco, Y. Girard, P. Prasit, R. Zamboni, I. W. Rodger, M. Gresser, A. W. Ford-Hutchinson, R. N. Young et C. C. Chan, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 296, 558 ; (c) S. Alsalameh, M. Burian, G. Mahr, B. G. Woodcock et G. Geisslinger, *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2003**, 17, 489.
19. (a) N. Kawai, M. Tsujii et S. Tsuji, *Lipid. Mediat.* **2002**, 68, 187 ; (b) L. J. Marnett et R. N. DuBois, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2002**, 42, 55 ; (c) G. Singh-Ranger et K. Mokbel, *Eur. J. Surg. Oncol.* **2002**, 28, 729 ; (d) P. Ricchi, R. Zarrilli, A. Di Palma et A. M. Acquaviva, *Br. J. Cancer.* **2003**, 88, 803.
20. R. Casey, S. I. West, D. S. Robinson, Z. Wu et R. K. Hughes, *Trends in Food Science & Technology* **1999**, 10, 297.
21. B. Samuelsson, *Science* **1983**, 220, 568.
22. D. Steinhilber, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 71.
23. (a) B. Samuelsson, S. E. Dahlen, J. A. Lindgren, C. A. Rouzer et C. N. Serhan, *Science* **1987**, 237, 1171 ; (b) R. A. Lewis, K. F. Austen et R. J. Soberman, *N. Engl. J. Med.* **1990**, 323, 645.
24. (a) M. Mehrabian et H. Allayee, *Curr. Opin. Lipidol.* **2003**, 14, 447 ; (b) R. De Caterina et A. Zampolli, *N. Engl. J. Med.* **2004**, 350, 4. ; (c) H. Kuhn, *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* **2005**, 3, 1099.
25. (a) S. E. Wenzel, *Am. J. Med.* **1998**, 104, 287 ; (b) C. A. Kontogiorgis et D. J. Hadjipavlou-Litina, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 89.
26. (a) R. M. McMillan et E. R. Walker, *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, 13, 323 ; (b) J. H. Musser et A. F. Kreft, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2501.
27. (a) C. D. Brooks et J. B. Summers, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2629 ; (b) R. N. Young, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 671 ; (c) F. Julemont, J. M. Dogne, D. Laeckmann, B. Pirotte et X. De Leval, *Expert. Opin. Ther. Patents* **2003**, 13, 1.
28. M. L. Hammond, I. E. Kopka, R. A. Zambias, C. G. Caldwell, J. Boger, F. Baker, T. Bach, S. Luell et D. E. MacIntyre, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1006.
29. L. A. Dailey et P. Imming, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 389.
30. E. M. Muri, M. J. Nieto, R. D. Sindelar et J. S. Williamson, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1631.
31. S. E. Wenzel et A. K. Kamada, *Ann. Pharmacother.* **1996**, 30, 858.
32. G. C. Crawley, R. I. Dowell, P. N. Edwards, S. J. Foster, R. M. McMillan, E. R. Walker, D. Waterson, T. G. Bird, P. Bruneau et J. M. Giroaeau, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2600.
33. D. Delorme, Y. Ducharme, C. Brideau, C. C. Chan, N. Chauret, S. Desmarais, D. Dube, J. P. Falguyret, R. Fortin, J. Guay, P. Hamel, T. R. Jones, C. Lepine, C. Li, M. McAuliffe, C. S. McFarlane, D. A. Nicoll-Griffith, D. Riendeau, J. A. Yergey et Y. Girard, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3951.

34. (a) S. Kargman, P. J. Vickers et J. F. Evans, *J. Cell. Biol.* **1992**, *119*, 1701 ; (b) P. J. Vickers, *J. Lipid. Mediat. Cell. Signal.* **1995**, *12*, 185.
35. (a) R. A. Dixon, R. E. Diehl, E. Opas, E. Rands, P. J. Vickers, J. F. Evans, J. W. Gillard et D. K. Miller, *Nature* **1990**, *343*, 282 ; (b) D. K. Miller, J. W. Gillard, P.J. Vickers, S. Sadowski, C. Leveille, J. A. Mancini, P. Charleson, R. A. Dixon, A. W. Ford-Hutchinson, R. Fortin et al., *Nature* **1990**, *343*, 278.
36. C. Brideau, C. Chan, S. Charleson, D. Denis, J. F. Evans, A. W. Ford-Hutchinson, R. Fortin, J. W. Gillard, J. Guay, D. Guevremont, et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1992**, *70*, 799.
37. X. De Leval, F. Julemont, J. Delarge, B. Pirotte et J. M. Dogne, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 941.
38. R. D. Dyer et D. T. Connor, *Curr. Pharm. Des.* **1997**, *3*, 463.
39. M. Romano et J. Claria, *FASEB J.* **2003**, *17*, 1986 ; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 362462.
40. (a) N. Rioux et A. Castonguay, *Carcinogenesis* **1998**, *19*, 1393 (b) V. E. Steele, C. A. Holmes, E. T. Hawk, L. Kopelovich, R. A. Lubet, J. A. Crowell, C. C. Sigman et G. J. Kelloff, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **1999**, *8*, 467 ; (c) I. Shureiqi et S. M. Lippman, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 6307.
41. C. Charlier et C. Michaux, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 645.
42. T. Kirchner, D. C. Argentieri, A. G. Barbone, M. Singer, M. Steber, J. Ansell, S. A. Beers, M. P. Wachter, W. Wu, E. Malloy, A. Stewart et D. M. Ritchie, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*, 1094.
43. S. Fiorucci, R. Meli, M. Bucci et G. Cirino, *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *62*, 1433.
44. S. Barbey, L. Goossens, T. Taverne, J. Cornet, V. Choessel, C. Rouaud, G. Gimeno, S. Yannic-Arnoult, C. Michaux, C. Charlier, R. Houssin et J. P. Henichart, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 779.
45. N. Pommery, T. Taverne, A. Telliez, L. Goossens, C. Charlier, J. Pommery, J. F. Goossens, R. Houssin, F. Durant et J. P. Henichart, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6195.
46. S. A. Laufer, J. Augustin, G. Dannhardt et W. Kiefer, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1894.
47. C. Ding et F. Cicuttini, *IDrugs* **2003**, *6*, 802.
48. X. De Leval, J. Delarge, F. Somers, P. De Tullio, Y. Henrotin, B. Pirotte et J. M. Dogné, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1041.
49. P. Borgeat, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 121.
50. F. Celotti et S. Laufer, *Pharmacol. Res.* **2001**, *43*, 429.
51. G. De Gaetano, M.B. Donati et C. Cerletti, *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 245.
52. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaude, C. Hoarau et V. Rys, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2207.
53. T. Pirali, S. Busacca, L. Beltrami, D. Imovilli, F. Pagliai, G. Miglio, A. Massarotti, L. Verotta, G. C. Tron, G. Sorba et A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5372.

54. I. R. Hardcastle, S. U. Ahmed, H. Atkins, G. Farnie, B. T. Golding, R. J. Griffin, S. Guyenne, C. Hutton, P. Källblad, S. J. Kemp, M. S. Kitching, D. R. Newell, S. Norbedo, J. S. Northen, R. J. Reid, K. Saravanan, H. M. G. Willems et J. Lunec, *J. Med. Chem.* **2006**, 49,6209.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, qui ont constitué la cible majeure du travail rapporté dans ce mémoire représentent la clé de voûte de nombreux alcaloïdes (taliscaline, porritoxine, zinnimidine, cichorine, héricénone B,...) 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-inflammatoires, anxiolytiques, antiviraux, anti-psychotiques, inhibiteurs d'agrégation plaquettaire, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou des maladies du système cardiovasculaire, et enfin comme anti-cancéreux. 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 véritable « brique » ou synthon dont le potentiel synthétique est incontestable.



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 isoindolinone *via* une nouvelle application du protocole de cyclisation de Parham. L'amélioration majeure qui constitue l'originalité de notre contribution et qui a participé à l'enrichissement de ce protocole réactionnel a consisté à intégrer l'électrophile interne dans un système hétérocyclique de composition et de distribution atomique maîtrisées. Cette méthode a permis l'aménagement de la partie aromatique de l'isoindolinone en contrôlant d'une part le nombre et la répartition des différents substituants sur l'unité aromatique et d'autre part la substitution de l'azote lactamique, et notamment la nature de la "fonction terminale" (hydroxy-, thio- ou alkylamino-alkyle) qui y est connectée ainsi que la longueur du segment hydrocarboné assurant la jonction entre les deux.

Dans la seconde partie de ce mémoire, nous avons appliqué notre stratégie d'accès aux isoindolinones *N*-alkylfonctionnalisées pour la valoriser d'une part, par son extension aux termes supérieurs à six chaînons diversement substitués sur la partie aromatique, et d'autre part et surtout, pour accéder avec succès à un produit naturel, la porritoxine (**74**) (2-(2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-5-méthyl-6-(3-méthylbut-2-ényloxy)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one) ainsi qu'à deux produits biologiquement actifs, un ligands sélectifs des récepteurs 5HT_{1A} (la 2-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one

(89)) et le falipamil (97) (2-(3-{{1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl}méthylamino}propyl)-5,6-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one) utilisé dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire. Enfin une ouverture a été faite en synthèse énantiosélective.

Par ailleurs, nous avons testé l'affinité de certains de nos composés portant un azote basique à l'extrémité d'une chaîne éthyle sur une gamme de sous-récepteurs sérotoninergiques.

L'ensemble des nouvelles approches synthétiques des produits intégrant une unité isoindolinone développées dans les deux premiers chapitres de 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.

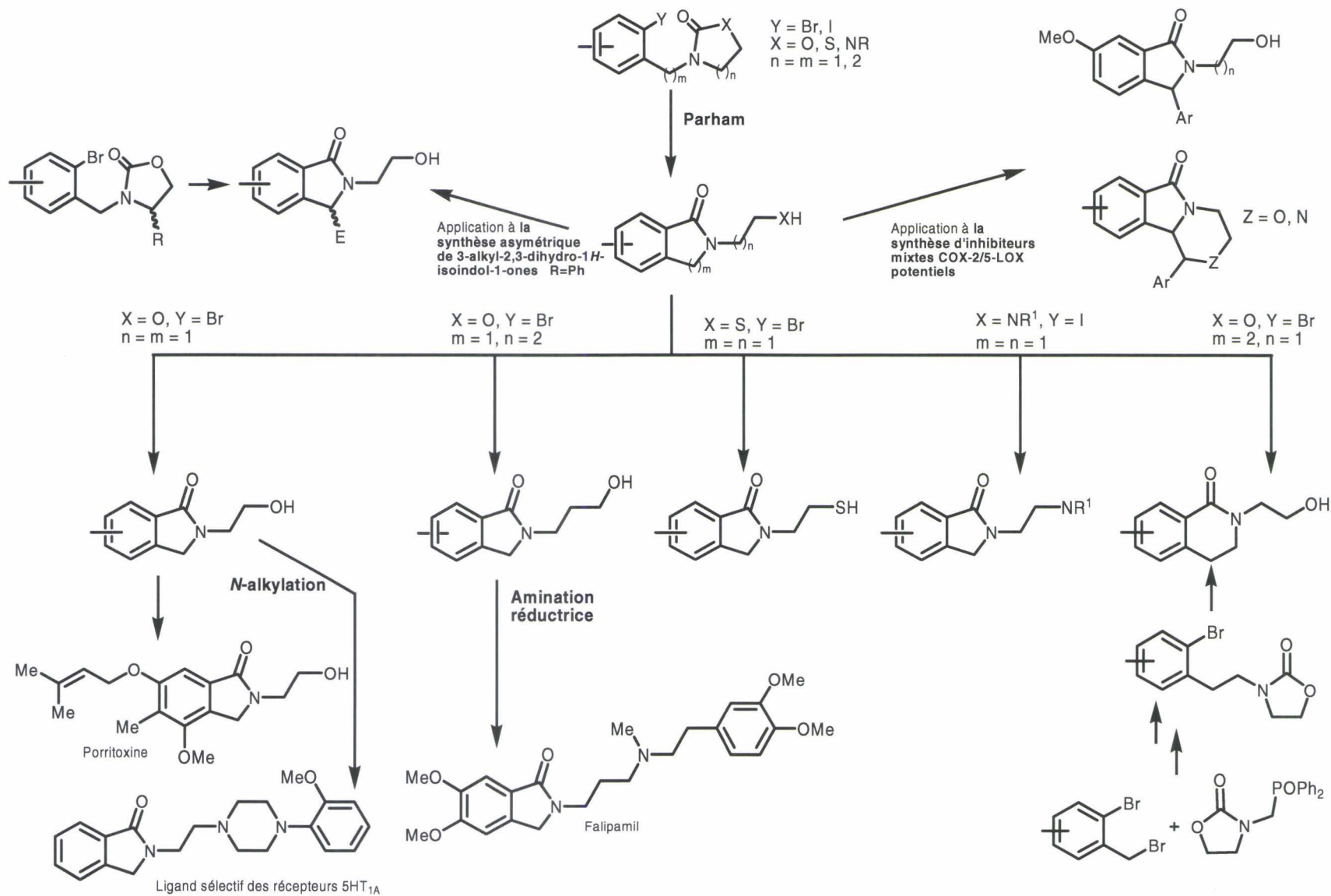


Schéma C-1

Le troisième et dernier chapitre de ce mémoire a été plus particulièrement consacré à la conception de molécules à activité anticancéreuse potentielle. Les recherches menées jusqu'à présent ont montré que l'inhibition simultanée des voies des cyclooxygénases (COXs) et lipooxygénases (LOXs), principales enzymes de métabolisation de l'acide arachidonique, constitue une approche très intéressante pour conduire à des agents à visée anticancéreuse.

Nous nous sommes donc engagés dans une étude prospective portant sur la synthèse d'inhibiteurs mixtes COX-2/5-LOX potentiels à structure isoindolinonique. L'analyse des différents composés inhibiteurs COX-2 et/ou 5-LOX décrits à ce jour dans la littérature nous a permis de mettre en avant deux pharmacophores à structure isoindolinonique substitués en position benzylique de type 3-arylméthylèneisoindolinone et 3-arylisoinolinone (schéma synoptique C-2).

Ce "cahier des charges" a du s'accompagner d'un réaménagement permanent des stratégies, imposées par les contraintes structurelles des modèles cibles et dictées par leur taille, leur nature, leur niveau de fonctionnalisation. Des travaux sont actuellement en cours au laboratoire pour exploiter les différentes pistes mises à jour dans cette étude.

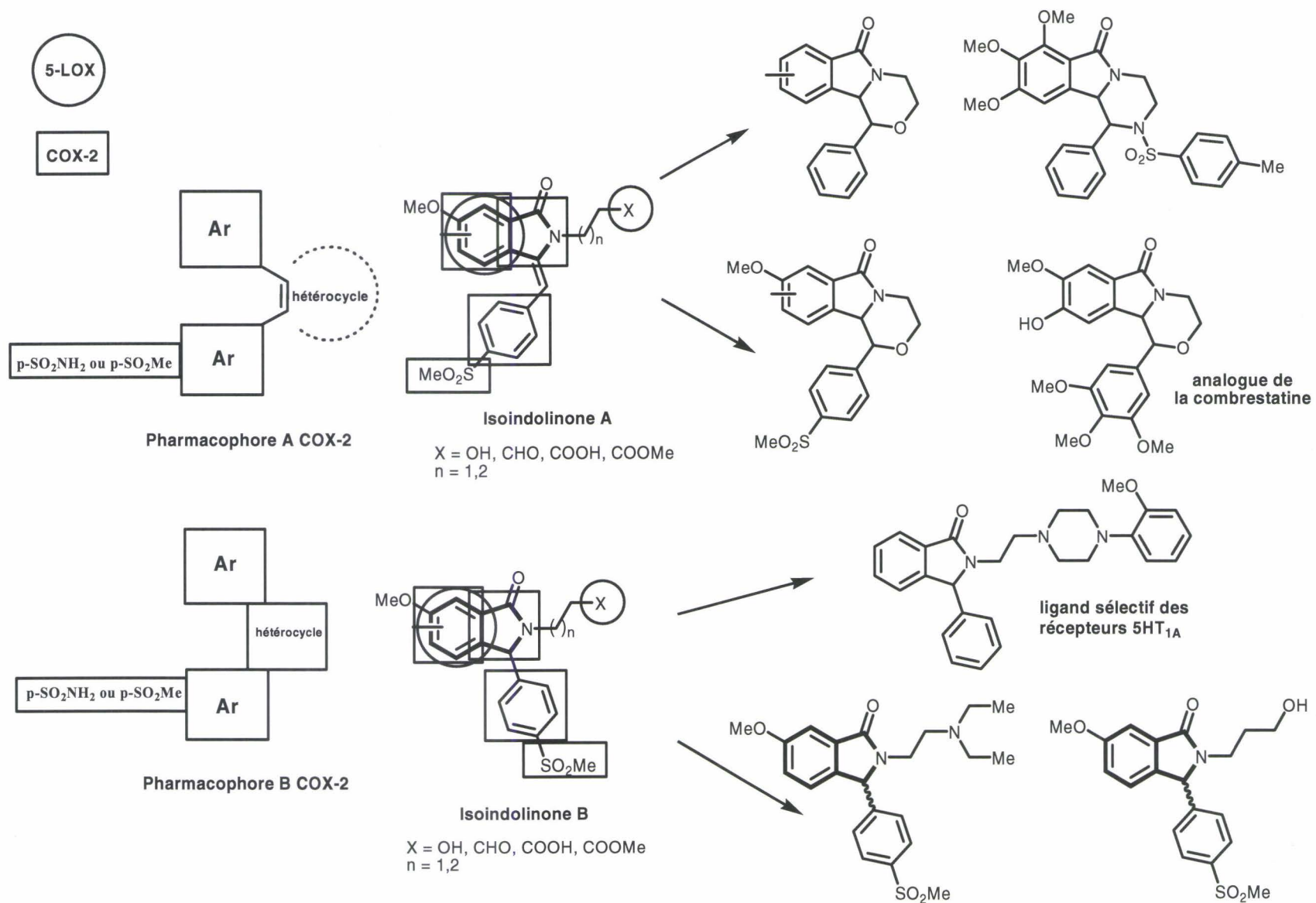


Schéma C-2

A ce jour, l'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire a donné lieu à deux publications dans des journaux scientifiques :

- **A new total synthesis of Porritoxin** A. Moreau, M. Lorion, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3303-3305.
- **Preparation of poly and diversely substituted N-alkylated and free-NH isoindolin-1-ones** A. Couture, E. Deniau, M. Lamblin, M. Lorion, P. Grandclaudon; *Synthesis* (Article PSP) **2007**, *9*, 1434-1437 ;
- le reste des travaux étant en cours de rédaction.

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 or $\text{DMSO}-d_6$ 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.

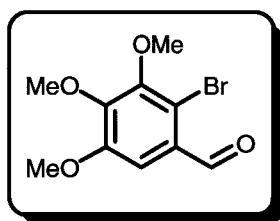
All solvents were dried and distilled according to standard procedures. Dry glassware for moisture-sensitive reactions was obtained by oven drying and assembly under argon. An inert atmosphere was obtained with a stream of argon and glassware equipped with rubber septa; reagent transfer was performed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

EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER I

Part 1 : SYNTHESIS OF N-HYDROXY/THIOALKYL ISOINDO-LINONES

I. Synthesis of the *ortho*-bromobenzaldehydes

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzaldehyde¹ (8)



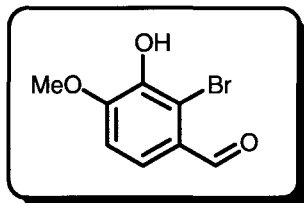
To a solution of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (10.0 g, 51.0 mmol) in chloroform (100 mL) was added a solution of bromine (1.30 eq., 3.40 mL, 66.3 mmol) in chloroform (10 mL) dropwise at room temperature. After the addition was finished, the resulting solution was stirred at room temperature for 15 min.

The mixture was washed successively with aqueous solutions of saturated sodium bisulfite (2 x 30 mL), saturated sodium bicarbonate (2 x 30 mL) and brine (2 x 30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness. The solid obtained was recrystallized from hexane/toluene yielded white crystals (12.7 g, 91%).

- **Melting point** : 69-71 °C (lit.² : 67.5-69.2 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.85 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 7.24 (s, 1H, 1H_{ar}), 10.22 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 153.0 (C_{ar}-OMe), 150.7 (C_{ar}-OMe), 148.6 (C_{ar}-OMe), 128.6 (C_{ar}-CHO), 107.4 (C_{ar}-Br) ; CH : 190.9 (CHO), 115.5 (CH_{ar}) ; CH₃ : 61.2, 61.1, 56.1.

2. Synthesis of the 2-bromo-3,4-dimethoxybenzaldehyde (9)

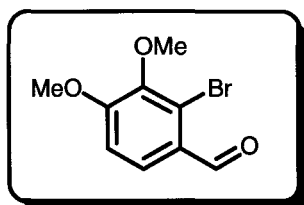
Synthesis and physical characterizations of the 2-bromoisovanilline (2-bromo-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde)³ (11)



A suspension of isovanilline (3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde) (7.04 g, 46.3 mmol), powdered anhydrous sodium acetate (2.10 eq., 7.98 g, 97.3 mmol), and iron powder (0.08 eq., 0.210 g, 3.71 mmol) in glacial acetic acid (150 mL) under argon atmosphere was treated dropwise, over 15 min, with a solution of bromine (1.10 eq., 2.61 mL, 50.9 mmol) in acetic acid (8 mL). The reaction temperature 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 (300 mL) and the nearly colorless precipitate was collected on a filter, washed with cold water (70 mL), and air dried. Drying to constant weight under vacuum afforded a grey powder. Recrystallization from hexane/toluene yielded white crystals (9.76 g, 92%).

- **Melting point** : 207-209 °C (lit.⁴ : 208-209 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 3.91 (s, 3H, OMe), 7.09 (d, *J* = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.38 (d, *J* = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 9.91 (br. s, 1H, OH), 10.08 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 153.3 (C_{ar}-OMe), 144.0 (C_{ar}-OH), 126.7 (C_{ar}-CHO), 113.5 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 190.8 (CHO), 122.0 (CH_{ar}), 110.3 (CH_{ar}) ; **CH₃** : 56.5.

Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-3,4-dimethoxybenzaldehyde (9)



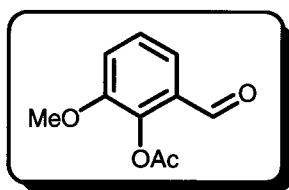
To a solution of 2-bromoisoivanilline (**11**) (9.75 g, 42.4 mmol) in ethanol (100 mL) was added potassium hydroxide (1.10 eq., 2.62 g, 46.6 mmol) with stirring until the solid disappear. To the resulting solution was added the methyl iodide (1.10 eq., 2.90 mL, 46.6 mmol) and then refluxed for 5 h.

After cooling, the solution was concentrated in vacuo to remove ethanol and the resulting mixture was dissolved with diethyl ether (100 mL). The organic layer was successively washed with a solution of sodium hydroxide 10% (3 x 50 mL), water (50 mL) and brine (50 mL) and then dried over MgSO₄. The MgSO₄ was removed by filtration and the filtrate was concentrated in vacuo. The solid was recrystallised from hexane/toluene yielded white crystals (6.89 g, 67%).

- **Melting point** : 78-80 °C (lit.⁵ : 83-84 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.85 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 6.94 (d, *J* = 7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.71 (d, *J* = 7.8, 1H, 1H_{ar}), 10.22 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.6 (C_{ar}-OMe), 146.3 (C_{ar}-OMe), 127.3 (C_{ar}-CHO), 123.1 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 190.9 (CHO), 126.5 (CH_{ar}), 110.9 (CH_{ar}) ; **CH₃** : 60.6, 56.3

3. Synthesis of the 6-bromo-2,3-dimethoxybenzaldehyde⁶ (**10**)

Synthesis and physical characterizations of the 2-acetoxy-3-methoxybenzaldehyde⁶ (**12**)

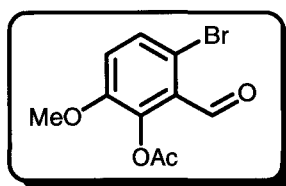


To a solution of *ortho*-vanilline (2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde) (10.6 g, 66.2 mmol) and a catalytic quantity of (dimethylamino)pyridine (0.10 eq., 0.809 g, 6.62 mmol) in *N,N*-diisopropylethylamine (23 mL) at 0 °C was added acetic anhydride (8 mL).

The solution was stirred overnight, poured into 2 N hydrochloric acid (100 mL), and extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed in vacuo to afford a yellow solid. Recrystallization from ethanol yielded yellow crystals (9.42 g, 74%).

- **Melting point** : 74-76 °C (lit.⁶ : 75.4-76.2 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.39 (s, 3H, OAc), 3.86 (s, 3H, OMe), 7.18-7.22 (dd, *J* = 1.3 and *J* = 8.2, 1H, 1H_{ar}), 7.29 (t, *J* = 10.6, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (dd, *J* = 1.4 and *J* = 7.7, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.7 (CO), 151.7 (C_{ar}-OMe), 141.5 (C_{ar}-OAc), 129.2 (C_{ar}-CHO) ; **CH** : 188.7 (CHO), 126.8 (CH_{ar}), 121.3 (CH_{ar}), 117.8 (CH_{ar}) ; **CH₃** : 56.3 (OMe), 20.2 (OAc).

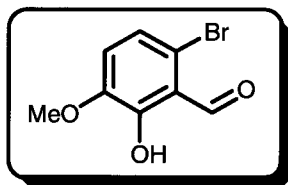
Synthesis and physical characterizations of the 2-acetoxy-6-bromo-3-methoxybenzaldehyde⁶ (13)



To a solution of potassium bromide (3.20 eq., 15.9 g, 133 mmol) in water (120 mL) was added bromine (1.30 eq., 2.78 mL, 54.2 mmol). To the dark red solution was added 2-acetoxy-3-methoxybenzaldehyde (**12**) (8.09 g, 41.7 mmol). The turbid orange solution was stirred overnight, filtered, rinsed with ethyl acetate, and recrystallised from hexane/ethyl acetate to afford yellow crystals (8.52 g, 76%).

- **Melting point** : 120-122 °C (lit.⁶ : 121.6-123.4 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.34 (s, 3H, OAc), 3.79 (s, 3H, OMe), 7.00 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.22 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.7 (CO), 151.8 (C_{ar}-OMe), 140.4 (C_{ar}-OAc), 126.5 (C_{ar}-CHO), 116.3 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 188.5 (CHO), 131.4 (CH_{ar}), 117.8 (CH_{ar}) ; **CH₃** : 56.4 (OMe), 20.5 (OAc).

Synthesis and physical characterizations of the 6-bromo-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde⁶ (14)

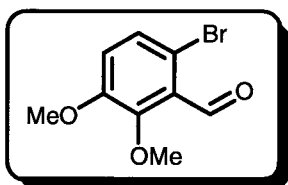


To the 2-acetoxy-6-bromo-3-methoxybenzaldehyde (**13**) (7.87 g, 28.9 mmol) in aqueous methanol (100 mL) was added sodium bicarbonate (1.10 eq., 2.67 g, 31.8 mmol), and the turbid bright yellow solution was stirred for 2 h.

The solution was acidified and extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed in vacuo to afford a yellow solid. The product was recrystallized from hexane/ethyl acetate to afford yellow crystals (5.10 g, 77%).

- **Melting point** : 105-107 °C (lit.⁶ : 105.6-106.4 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.84 (s, 3H, OMe), 6.86 (d, *J* = 8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.03 (d, *J* = 8.6, 1H, 1H_{ar}), 10.22 (s, 1H, CHO), 12.23 (br.s, 1H, OH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.4 (C_{ar}), 148.4 (C_{ar}), 117.2 (C_{ar}), 116.4 (C_{ar}) ; CH : 198.3 (CHO), 123.4 (CH_{ar}), 118.1 (CH_{ar}) ; CH₃ : 56.3.

Synthesis and physical characterizations of the 6-bromo-2,3-dimethoxybenzaldehyde (10)



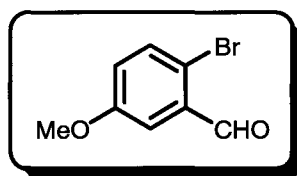
To a solution of 6-bromo-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (**14**) (2.90 g, 12.6 mmol) in dry DMF (25 mL) was added potassium carbonate (1.50 eq., 2.61 g, 18.9 mmol) with stirring until the solid disappear. To the resulting solution was added the methyl iodide (1.20 eq., 0.95 mL, 15.1 mmol) and then refluxed overnight.

After cooling, the solution was concentrated in vacuo to remove the solvent. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 x 25 mL). The combined organic layers

were successively washed with a solution of sodium hydroxide 5% (2 x 25 mL) and brine (25 mL) and then dried over MgSO₄. The MgSO₄ was removed by filtration and the filtrate was concentrated in vacuo. The solid was recrystallized from hexane/toluene yielded white crystals (2.40 g, 78%).

- **Melting point** : 76-78 °C (lit.⁷ : 76-77 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.84 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 6.93 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.29 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.29 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 152.8 (C_{ar}-OMe), 152.1 (C_{ar}-OMe), 128.5 (C_{ar}-CHO), 112.6 (C_{ar}-Br) ; CH : 190.5 (CHO), 129.3 (CH_{ar}), 117.5 (CH_{ar}) ; CH₃ : 62.3 ; 56.2.

4. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde⁸ (26)



To a suspension of 3-methoxybenzaldehyde (5.00 g, 36.8 mmol) in glacial acetic acid (125 mL) was slowly added a solution of bromine (1.16 eq., 2.19 mL, 42.7 mmol) in acetic acid (15 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 36 h.

Upon addition of water (80 mL) a white suspension was formed, which was filtered and dried under vacuum. This white powder was then purified by recrystallization from cyclohexane to give 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde (27) as a white solid (5.83 g, 74%).

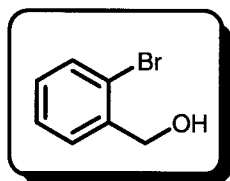
- **Melting point** : 73-75 °C (lit.⁹ : 75-76 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.83 (s, 3H, OMe), 7.02 (dd, *J* = 3.0 and 9.0, 1H, 1H_{ar}), 7.40 (d, *J* = 3.0, 1H, 1H_{ar}), 7.51 (d, *J* = 9.0, 1H, 1H_{ar}), 10.29 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.2 (C_{ar}-OMe), 133.9 (C_{ar}-CHO), 118.0 (C_{ar}-Br) ; CH : 191.7 (CHO), 134.5 (CH_{ar}), 123.1 (CH_{ar}), 112.6 (CH_{ar}) ; CH₃ : 55.7.

II. Synthesis of the *ortho*-bromobenzyl alcohols¹⁰

Sodium borohydride (1.50 eq., 1.13 g, 30.0 mmol) was added portionwise to a stirred solution of *ortho*-bromobenzaldehyde (20.0 mmol) in methanol (100 mL). Stirring was maintained at room temperature for an additional 1 h.

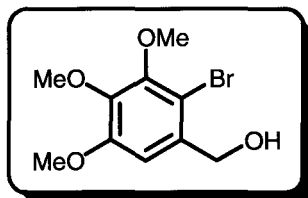
After concentration under vacuum, the residue was dissolved in dichloromethane (75 mL) and washed with aqueous saturated ammonium chloride solution (75 mL). After drying (Na_2SO_4), the solvent was evaporated under vacuum to afford a solid residue which was recrystallized from hexane/toluene.

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromobenzyl alcohol (2)



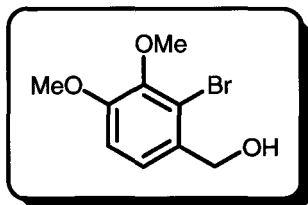
- **Yield** : 95% (3.53 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 78-80 °C (lit.¹¹ : 80 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 2.43 (br.s, 1H, OH), 4.71 (s, 2H, Ar- CH_2 -OH), 7.15 (td, $J = 1.7$ et $J = 7.6$, 1H, 1H_{ar}), 7.30 (td, $J = 1.0$ and $J = 7.6$, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (d, $J = 7.6$, 1H, 1H_{ar}), 7.53 (d, $J = 7.6$, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : **C** : 139.7 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2\text{OH}$), 122.5 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-Br}$) ; **CH** : 132.6 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 65.0.

2. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl alcohol (18)



- **Yield:** 94% (5.19 g)
- **Appearance :** white crystals
- **Melting point :** 51-53 °C (lit.¹² : 54.5-55.5°C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.55 (br. s, 1H, OH), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.67 (s, 2H, Ar-CH₂-OH), 6.88 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 152.9 (C_{ar}-OMe), 150.7 (C_{ar}-OMe), 142.2 (C_{ar}-CH₂-OH), 135.5 (C_{ar}-OMe), 101.1 (C_{ar}-Br) ; CH : 108.1 (CH_{ar}) ; CH₂ : 64.9 ; CH₃ : 61.1, 61.0, 56.1.

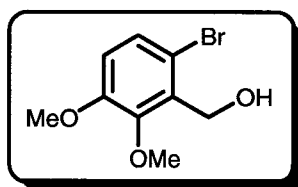
3. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl alcohol (19)



- **Yield :** 97% (4.77 g)
- **Appearance :** white crystals
- **Melting point :** 81-83 °C (lit.¹³ : 78-80 °C)

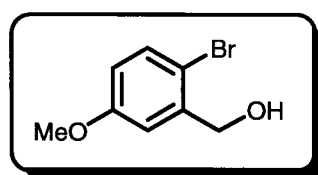
- ***RMN*¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.05 (t, *J* = 5.8, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.72 (d, *J* = 6.3, 2H, Ar-CH₂-OH), 6.89 (d, *J* = 8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.18 (d, *J* = 8.3, 1H, 1H_{ar}).
- ***RMN*¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 153.1 (C_{ar}-OMe), 146.4 (C_{ar}-OMe), 132.8 (C_{ar}-CH₂-OH), 118.5 (C_{ar}-Br) ; CH : 124.3 (CH_{ar}), 111.1 (CH_{ar}) ; CH₂ : 65.0 ; CH₃ : 60.5, 56.1.

4. Synthesis and physical characterizations of the 6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl alcohol (20)



- ***Yield*** : 77% (3.79 g)
- ***Appearance*** : white crystals
- ***Melting point*** : 70-72 °C (lit.¹⁴ : 74-75 °C)
- ***RMN*¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.32 (t, *J* = 7.0, 1H, OH), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.81 (d, *J* = 7.0, 2H, Ar-CH₂-OH), 6.76 (d, *J* = 9.0, 1H, 1H_{ar}), 7.11 (d, *J* = 9.0, 1H, 1H_{ar}).

5. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-5-methoxybenzyl alcohol¹³ (27)



- ***Yield*** : 77% (3.33 g)

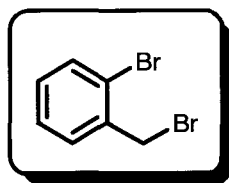
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 45-47 °C (lit.¹⁵ : 46.5-48.5 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.31 (br. s, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.70 (s, 2H, Ar-CH₂-OH), 6.72 (d, J = 8.7, 1H, 1H_{ar}), 7.06 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.42 (d, J = 8.7, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.2 (C_{ar}-OMe), 140.7 (C_{ar}-CH₂-OH), 112.4 (C_{ar}-Br) ; CH : 133.1 (CH_{ar}), 114.7 (CH_{ar}), 114.1 (CH_{ar}) ; CH₂ : 64.9 ; CH₃ : 55.5.

III. Synthesis of the *ortho*-bromobenzyl bromides

Phosphorus tribromide (0.70 eq., 0.99 mL, 10.5 mmol) was added by syringe to a solution of the *ortho*-bromobenzyl alcohol (15.0 mmol) in dry THF (75 mL). The solution was stirred for 1 h at room temperature and then refluxed for 2 h.

After cooling, ice (50 g) was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvent was evaporated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica.

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromobenzyl bromide (3)

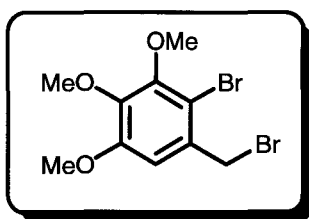


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (30:70) as eluent.

- **Yield** : 92% (3.42 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 29-31 °C (lit.¹⁶ : 30.25 °C)

- ***RMN*¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.60 (s, 2H, Ar-CH₂-Br), 7.16 (td, *J* = 1.7 and 7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.30 (td, *J* = 1.2 and 7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (dd, *J* = 1.7 and 7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.57 (dd, *J* = 1.0 and 7.8, 1H, 1H_{ar}).
- ***RMN*¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 137.0 (C_{ar}-CH₂-Br), 124.5 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 133.4 (CH_{ar}), 131.3 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 33.5.

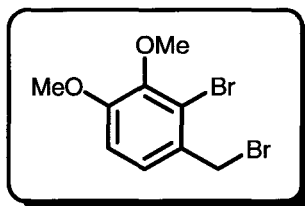
2. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl bromide (15)



Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (40:60) as eluent.

- ***Yield*** : 96% (4.87 g)
- ***Appearance*** : white crystals
- ***Melting point*** : 55-57 °C (lit.¹⁷ : 60-61 °C).
- ***RMN*¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.85 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.58 (s, 2H, Ar-CH₂-Br), 6.80 (s, 1H, 1H_{ar}).
- ***RMN*¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 152.8 (C_{ar}-OMe), 151.3 (C_{ar}-OMe), 143.4 (C_{ar}-OMe), 132.2 (C_{ar}-CH₂-Br), 111.2 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 109.7 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 61.0 ; **CH₃** : 61.1, 56.2, 34.2

3. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl bromide (16)

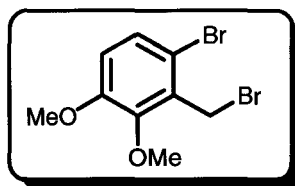


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (40:60) as eluent.

- **Yield** : 89% (4.11 g)
- **Appearance** : yellow crystals
- **Melting point** : 45-47 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.60 (s, 2H, Ar-CH₂-Br), 6.83 (d, *J* = 8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.18 (d, *J* = 8.6, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 153.8 (C_{ar}-OMe), 146.9 (C_{ar}-OMe), 129.8 (C_{ar}-CH₂-Br), 120.4 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 123.4 (CH_{ar}), 111.3 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 34.4 ; **CH₃** : 60.5, 56.1.
- **Analysis**

calculated for C ₉ H ₁₀ Br ₂ O ₂	C : 34.87	H : 3.25
find	C : 35.12	H : 3.31

4. Synthesis and physical characterizations of the 6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl bromide (17)

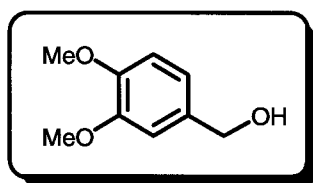


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (50:50) as eluent.

- **Yield** : 83% (3.83 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 71-73 °C (litt.¹⁸ : 74 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.87 (s, 3H, OMe), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.72 (s, 2H, Ar-CH₂-Br), 6.79 (d, *J* = 8.9, 1H, 1H_{ar}), 7.28 (d, *J* = 8.9, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 152.3 (C_{ar}-OMe), 148.6 (C_{ar}-OMe), 131.7 (C_{ar}-CH₂-Br), 115.3 (C_{ar}-Br) ; CH : 128.1 (CH_{ar}), 113.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 28.1 ; CH₃ : 61.2, 56.0.

5. Synthesis of the 6-bromo-3,4-dimethoxybenzyl bromide (28)

Synthesis and physical characterizations of the 3,4-dimethoxybenzyl alcohol (29)

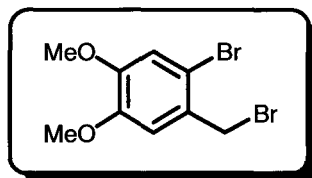


Following a procedure identical to that described for **2**. The crude was purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (40:60) as eluent.

- **Yield** : 98% (3.29 g)
- **Appearance** : uncoloured oil.
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.66 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.77 (br. s, 1H, OH), 4.38 (s, 2H, Ar-CH₂-OH), 6.63-6.67 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.68-6.73 (m, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 148.8 (C_{ar}-OMe), 148.1 (C_{ar}-OMe), 133.8 (C_{ar}-CH₂-OH), 110.9 (C_{ar}-Br) ; CH : 119.2 (CH_{ar}), 110.3 (CH_{ar}) ; CH₂ : 64.4 ; CH₃ : 55.7, 55.6.

➤ Analysis	calculated for C ₉ H ₁₂ O ₃	C : 64.27	H : 7.19
	find	C : 64.03	H : 7.34

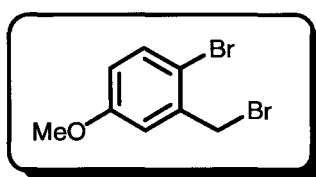
Synthesis and physical characterizations of the 6-bromo-3,4-dimethoxybenzyl bromide¹⁹ (28)



A solution of 3,4-dimethoxybenzyl alcohol (**29**) (7.84 g, 46.7 mmol) in 80 mL of chloroform were treated at 0 °C by 2.63 mL (1.10 eq., 51.3 mmol) of bromine in chloroform (80 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h, then treated with saturated sodium bisulfite. The organic layer was decanted, washed with saturated brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuum to give 8.82 g (62%) of 2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl bromide as a white solid recrystallized from diethyl ether.

- **Melting point** : 81-83 °C (lit.¹⁹ : 82-84 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.58 (s, 2H, Ar-CH₂-Br), 6.92 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.01 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 149.8 (C_{ar}-OMe), 148.6 (C_{ar}-OMe), 128.8 (C_{ar}-CH₂-Br), 114.9 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 115.6 (CH_{ar}), 113.3 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 34.3 ; **CH₃** : 56.3, 56.1.

6. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-5-methoxybenzyl bromide (25)



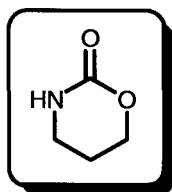
Following a procedure identical to that described for **3**. The crude was purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (40:60) as eluent.

- **Yield** : 71% (2.98 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 95-97 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.81 (s, 3H, OMe), 4.57 (s, 2H, Ar-CH₂-Br), 6.76 (dd, J = 3.0 and 8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.01 (d, J = 3.0, 1H, 1H_{ar}), 8.79 (d, J = 8.8, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.1 (C_{ar}-OMe), 137.8 (C_{ar}-CH₂-Br), 114.7 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 133.9 (CH_{ar}), 116.5 (CH_{ar}), 116.1 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 33.5 ; **CH₃** : 55.6.
- **Analysis**

calculated for C ₉ H ₈ Br ₂ O	C : 34.32	H : 2.88
find	C : 34.47	H : 2.73

IV. Synthesis of the [1,3]-oxazinan-2-one (24)

Synthesis and physical characterizations of the [1,3]-oxazinan-2-one²⁰ (24)



A mixture of urea (2.53 g, 42.2 mmol), 3-aminopropan-1-ol (3.17 g, 42.2 mmol) and DMF (4.20 g) was heated at 180 °C for 4 h.

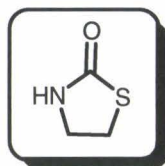
After cooling, the solvent was removed by distillation under aspirator pressure and the oil obtained was distilled under reduced pressure.

- **Yield** : 78 % (3.32 g)
- **Appearance** : uncolored oil (litt.²⁰ : 144-146 °C under 0.1 mmHg)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.79-1.83 (m, 1H, 1H de O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.18-3.22 (m, 1H, 1H de O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.57-3.61 (m, 2H, O-CH₂-

CH₂-CH₂-N), 3.70-3.73 (m, 1H, 1H de O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.11-4.15 (m, 1H, 1H de O-CH₂-CH₂-CH₂-N).

V. Synthesis of the thiazolidin-2-one (38)

Synthesis and physical characterizations of the thiazolidin-2-one²¹ (38)



A mixture of 2-aminoethyl mercaptan hydrochloride (5.07 g, 44.6 mmol) and urea (2.20 eq., 5.89 g 98.2 mmol) was heated in an oil-bath maintained at 170-180 °C for 30 min. The bath temperature was then raised to 200-210 °C and heated continued until the evolution of ammoniac slackened considerably. The cooled reaction mixture was ground with ethanol, the insoluble ammonium chloride was filtered off and washed well with ethanol. The alcohol was removed by distillation under reduced pressure on the steam-bath and the residue stirred with dioxane. The unwanted insoluble material was filtered off and washed well with dioxane. After removal of the dioxane under reduced pressure, the crude 2-thiazolidone was distilled under vacuum. The distilled product (138-138.5 °C at 2.5 mm.) solidified in the receiver as white crystals and weighted 3.11 g (68%)

- **Melting point** : 45-47 °C (lit.²² : 48-50 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.36 (t, J = 6.0, 2H, 2H of HN-CH₂-CH₂-S), 3.58 (t, J = 6.1, 2H, 2H of HN-CH₂-CH₂-S), 7.11 (br. s, 1H, NH).

VI. N-alkylation of heterocyclic units with the benzyl bromide derivatives

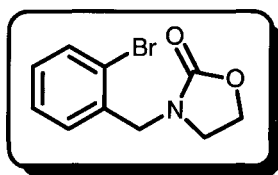
A. The (ortho-bromobenzyl)oxazolidin-2-ones

A solution of oxazolidin-2-one (0.350 g, 4.00 mmol) in THF (10 mL) was added to a stirred suspension of sodium hydride (1.10 eq. of a suspension at 60% in mineral oil, 0.176 g, 4.40 mmol) in THF (20 mL) under argon atmosphere. Once the addition was complete, the mixture was stirred for 1 h at room temperature. A solution of benzyl bromide derivatives (1.

00 eq., 4.00 mmol) in THF (10 mL) was then added dropwise, and the mixture was refluxed overnight.

After cooling, water (20 mL) was added, and the mixture was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), and the solvent was evaporated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica.

1. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromobenzyl)oxazolidin-2-one (1)

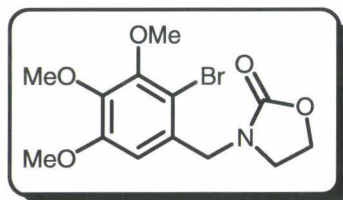


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/dichloromethane (50:25:25) as eluent.

- **Yield** : 59% (0.601 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 50-52 °C
- **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 3.44 (t, $J = 8.0$, 2H, O- CH_2 - CH_2 -N), 4.27 (t, $J = 8.0$, 2H, O- CH_2 - CH_2 -N), 4.52 (s, 2H, Ar- CH_2 -N), 7.12 (td, $J = 2.0$ and $J = 7.5$, 1H, 1 H_{ar}), 7.23-7.33 (m, 2H, 2 H_{ar}), 7.47 (d, $J = 7.9$, 1H, 1 H_{ar}).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 158.5 (CO), 135.0 (C_{ar} - CH_2 -N), 123.7 (C_{ar} -Br) ; CH : 133.0 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}) ; CH_2 : 62.0, 48.1, 44.1.
- **Analysis**

calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrNO}_2$	C : 46.90	H : 3.94	N : 5.47
find	C : 46.77	H : 4.04	N : 5.59

2. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)oxazolidin-2-one (21)

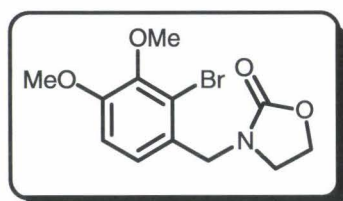


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/dichloromethane (30:30:40) as eluent.

- **Yield** : 59% (0.814 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 78-80 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.53 (t, *J* = 7.9, O-CH₂-CH₂-N), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.31 (t, *J* = 8.1, O-CH₂-CH₂-N), 4.56 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.80 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.6 (CO), 153.2 (C_{ar}-OMe), 150.9 (C_{ar}-OMe), 143.0 (C_{ar}-OMe), 130.7 (C_{ar}-CH₂-N), 110.5 (C_{ar}-Br,) ; **CH** : 109.1 (CH_{ar}); **CH₂** : 62.0, 48.1, 44.5 ; **CH₃** : 61.1, 61.0, 56.3.
- **Analysis**

calculated for C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₅	C : 45.10	H : 4.66	N : 4.05
find	C : 45.38	H : 4.31	N : 4.13

3. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl)oxazolidin-2-one (22)

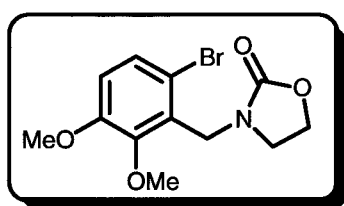


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/dichloromethane (30:30:40) as eluent.

- **Yield** : 52% (0.655 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 99-101 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.48 (t, J = 8.1, O-CH₂-CH₂-N), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.30 (t, J = 7.9, O-CH₂-CH₂-N), 4.54 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.86 (d, J = 8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.11 (d, J = 8.3, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.4 (CO), 153.3 (C_{ar}-OMe), 146.3 (C_{ar}-OMe), 127.9 (C_{ar}-CH₂-N), 119.7 (C_{ar}-Br_s) ; CH : 125.3 (CH_{ar}), 111.5 (CH_{ar}) ; CH₂ : 61.9, 47.9, 44.3 ; CH₃ : 60.5, 56.1.
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₄	C : 45.59	H : 4.46	N : 4.43
find	C : 45.37	H : 4.51	N : 4.47

4. Synthesis and physical characterizations of the 3-(6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl)oxazolidin-2-one (23)



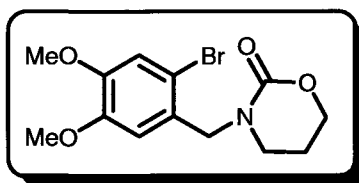
Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/dichloromethane (30:30:40) as eluent.

- **Yield** : 59% (0.743 g)
- **Appearance** : light yellow crystals
- **Melting point** : 55-57 °C

- ***RMN*¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.30 (t, *J* = 8.0, O-CH₂-CH₂-N), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.17 (t, *J* = 8.0, O-CH₂-CH₂-N), 4.58 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.74 (d, *J* = 8.9, 1H, 1H_{ar}), 7.21 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}).
- ***RMN*¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.5 (CO), 149.4 (C_{ar}-OMe), 148.9 (C_{ar}-OMe), 127.1 (C_{ar}-CH₂-N), 114.1 (C_{ar}-Br.); CH : 115.2 (CH_{ar}), 112.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 62.0, 47.6, 44.1 ; CH₃ : 56.0, 56.1.
- **Analysis** calculated for C₁₂H₁₄BrNO₄ C : 45.59 H : 4.46 N : 4.43
 find C : 45.67 H : 4.39 N : 4.68

B. The (ortho-bromobenzyl)oxazinan-2-ones

1. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one (30)



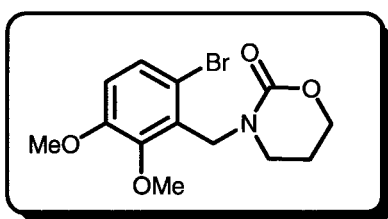
Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (60:40) as eluent.

- **Yield** : 65% (0.855 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 89-91 °C
- ***RMN*¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.95 (quint., *J* = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.21 (t, *J* = 6.2, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.21 (t, *J* = 5.3, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 4.60 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.92 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.94 (s, 1H, 1H_{ar}).

➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.0 (CO), 149.1 (C_{ar}-OMe), 148.9 (C_{ar}-OMe), 128.0 (C_{ar}-CH₂-N), 114.0 (C_{ar}-Br,) ; CH : 115.1 (CH_{ar}), 112.5 (CH_{ar}) ; CH₂ : 66.5, 51.5, 44.5, 22.2 ; CH₃ : 56.1, 56.0.

➤ Analysis	calculated for C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₄	C : 47.29	H : 4.88	N : 4.24
	find	C : 47.01	H : 4.63	N : 4.29

2. Synthesis and physical characterizations of the 3-(6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one (31)



Purification by flash column chromatography on silica using acetone/dichloromethane (40:60) as eluent.

➤ **Yield** : 68% (0.895 g)

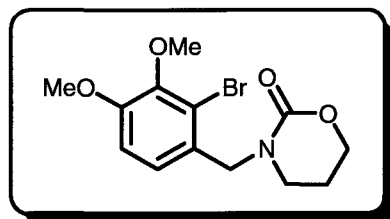
➤ **Appearance** : colorless oil

➤ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.95 (quint., J = 5.9, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.02 (t, J = 6.1, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.19 (t, J = 5.3, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 4.84 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.80 (d, J = 8.9, 1H, 1H_{ar}), 7.29 (d, J = 8.6, 1H, 1H_{ar}).

➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 153.5 (CO), 152.3 (C_{ar}-OMe), 149.4 (C_{ar}-OMe), 128.8 (C_{ar}-CH₂-N), 115.6 (C_{ar}-Br,) ; CH : 128.0 (CH_{ar}), 113.3 (CH_{ar}) ; CH₂ : 66.2, 46.4, 43.0, 22.0 ; CH₃ : 61.0, 55.9.

➤ Analysis	calculated for C ₁₃ H ₁₀ BrNO ₄	C : 47.29	H : 4.88	N : 4.24
	find	C : 47.44	H : 4.91	N : 4.19

3. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one (32)

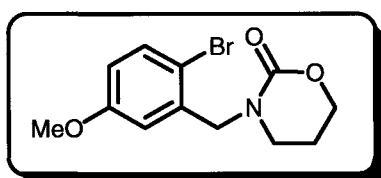


Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (50:50) as eluent.

- **Yield** : 58% (0.763 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 152-154 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.03 (quint., *J* = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.25 (t, *J* = 6.2, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.84, (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.28 (t, *J* = 5.3, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 4.64 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.86 (d, *J* = 8.6, 1H, 1H_{ar}), 7.06 (d, *J* = 8.6, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 153.9 (CO), 153.0 (C_{ar}-OMe), 146.5 (C_{ar}-OMe), 128.4 (C_{ar}-CH₂-N), 119.5 (C_{ar}-Br); **CH** : 124.3 (CH_{ar}), 111.5 (CH_{ar}); **CH₂** : 66.6, 52.1, 44.9, 22.3; **CH₃** : 60.5, 56.1.
- **Analysis**

calculated for C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₄	C : 47.29	H : 4.88	N : 4.24
find	C : 47.39	H : 4.77	N : 4.34

4. Synthesis and physical characterizations of 3-(2-bromo-5-methoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one (33)

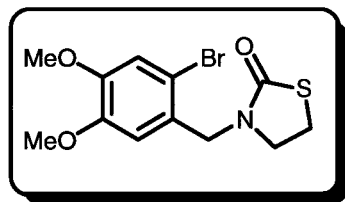


Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (70:30) as eluent.

- **Yield** : 49% (0.586 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 64-66 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.93 (quint., J = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.15 (t, J = 6.2, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.64, (s, 3H, OMe), 4.17 (t, J = 5.3, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-O), 4.49 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.59 (dd, J = 3.0 and J = 8.7, 1H, 1H_{ar}), 6.73 (d, J = 3.0, 1H, 1H_{ar}), 7.30 (d, J = 8.8, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.3 (CO), 153.8 (C_{ar}-OMe), 136.5 (C_{ar}-CH₂-N), 113.6 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 133.4 (CH_{ar}), 114.5 (CH_{ar}), 114.4 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 66.7, 52.3, 45.0, 22.2 ; **CH₃** : 55.4.
- **Analysis** calculated for C₁₂H₁₄BrNO₃ **C** : 48.02 **H** : 4.70 **N** : 4.67
 find **C** : 47.99 **H** : 4.81 **N** : 4.54

C. The (ortho-bromobenzyl)thiazolidin-2-ones

1. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)thiazolidin-2-one (39)

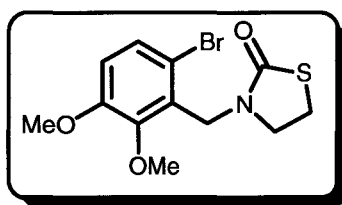


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/dichloromethane (40:30:30) as eluent.

- **Yield** : 63% (0.834 g)
- **Appearance** : white crystals

- **Melting point** : 117-119 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.25 (t, *J* = 7.3, S-CH₂-CH₂-N), 3.56 (t, *J* = 7.3, S-CH₂-CH₂-N), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.53 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.85 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.96 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 172.4 (CO), 149.2 (C_{ar}-OMe), 148.8 (C_{ar}-OMe), 127.2 (C_{ar}-CH₂-N), 114.0 (C_{ar}-Br); CH : 115.1 (CH_{ar}), 112.8 (CH_{ar}); CH₂ : 48.1, 47.9, 25.7; CH₃ : 56.2, 56.1.
- **Analysis**
- | | | | |
|--|-----------|----------|----------|
| calculated for C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₃ S | C : 43.38 | H : 4.25 | N : 4.22 |
| find | C : 43.09 | H : 4.37 | N : 4.13 |

2. Synthesis and physical characterizations of the 3-(6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl)thiazolidin-2-one (40)



Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes/dichloromethane (10:10:80) as eluent.

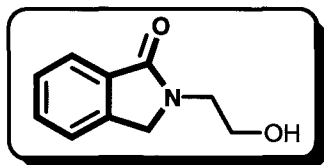
- **Yield** : 61% (0.808 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 71-73 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.04 (t, *J* = 7.2, S-CH₂-CH₂-N), 3.31 (t, *J* = 7.2, S-CH₂-CH₂-N), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 4.55 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.73 (d, *J* = 8.9, 1H, 1H_{ar}), 7.17 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 171.4 (CO), 152.3 (C_{ar}-OMe), 149.2 (C_{ar}-OMe), 128.7 (C_{ar}-CH₂-N), 113.6 (C_{ar}-Br); CH : 128.0 (CH_{ar}), 115.5 (CH_{ar}); CH₂ : 47.4, 43.2, 25.6; CH₃ : 61.1, 56.0.

➤ Analysis	calculated for C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₃ SC : 43.38	H : 4.25	N : 4.22
	find	C : 43.11	H : 4.37
			N : 3.99

VII. Cyclisation in isoindolinone

A. The 2-hydroxyethylisoindolinones

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (4)



✓ **Standard addition** : a solution of 3-(2-bromobenzyl)oxazolidin-2-one (**1**) (1.00 mmol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (*x* eq., *x* mmol) in dry THF ((16 + 1.32*x*) mL) was carefully degassed by three freeze-thaw cycles and stirred at T* under dry deoxygenated argon atmosphere. A solution of base* (*x* eq., *x* mmol) was then added dropwise through a cannula. The mixture was stirred for 30 min at T*. After quenching with aqueous saturated ammonium chloride solution (5 mL) and dilution with water (30 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left the isoindolinone as a solid residue which was purified by flash column chromatography on silica.

✓ **Reverse addition** : a solution of base* (*x* eq., *x* mmol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (*x* eq., *x* mmol) in dry THF (1.32*x* mL) was carefully degassed by three freeze-thaw cycles and stirred at T* under dry deoxygenated argon atmosphere. A solution of 3-(2-bromobenzyl)oxazolidin-2-one (**1**) (1.00 mmol) in degassed THF (16 mL) was then added dropwise through a cannula. The mixture was stirred for 30 min at T*. After quenching with aqueous saturated ammonium chloride solution (5 mL) and dilution with water (30 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left the isoindolinone as a solid residue which was purified by flash column chromatography on silica.

* base : *n*-butyllithium (2 M in hexane), T : -78 °C

base : *t*-butyllithium (1.70 M in pentane), T : -100 °C

Base at T*	Quantity (x)	Addition	TMEDA	Yield
<i>t</i> -BuLi at -100 °C	1.10 eq.	Standard	no	13%
<i>n</i> -BuLi at -78 °C	1.10 eq.	Standard	no	16%
<i>t</i> -BuLi at -100 °C	1.10 eq.	Reverse	no	21%
<i>n</i> -BuLi at -78 °C	1.10 eq.	Reverse	no	24%
<i>t</i> -BuLi at -100 °C	3.00 eq.	Reverse	no	25%
<i>n</i> -BuLi at -78 °C	3.00 eq.	Reverse	no	44%
<i>t</i> -BuLi at -100 °C	3.00 eq.	Reverse	yes	32%
<i>n</i> -BuLi at -78 °C	3.00 eq.	Reverse	yes	71% (0.126 g)

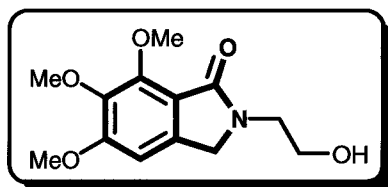
GENERAL PROCEDURE : A solution of *n*-butyllithium (3.00 eq., 2 M in hexane, 1.50 mL, 3.00 mmol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (3.00 eq., 0.45 mL, 3.00 mmol) in dry THF (4 mL) was carefully degassed by three freeze-thaw cycles and stirred at -78 °C under dry deoxygenated argon atmosphere. A solution of 2-(*ortho* bromobenzyl)oxazolidin-2-one (1.00 mmol) in degassed THF (16 mL) was then added dropwise through a cannula. The mixture was stirred for 30 min at -78 °C. After quenching with aqueous saturated ammonium chloride solution (5 mL) and dilution with water (30 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left the isoindolinone as a solid residue which was purified by flash column chromatography on silica.

Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 116-118 °C (lit.²³ : 119-120 °C)
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.60 (br.s, 1H, OH), 3.74 (t, *J* = 5.1, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 3.88 (t, *J* = 5.0, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 4.49 (s, Ar-CH₂-N), 7.25-7.51 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.74-7.79 (m, 1H, 1H_{ar}).

- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.7 (CO), 141.5 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 132.5 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CO}$) ; **CH** : 131.4 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 123.5 (CH_{ar}), 122.6 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 61.4, 51.7, 46.0.

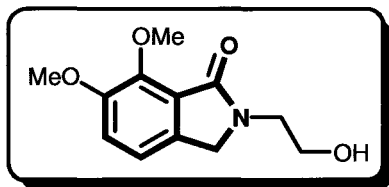
2. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (5)



Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

- **Yield**: 80% (0.214 g)
- **Appearance** : grey crystals
- **Melting point** : 146-148 °C
- **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 3.31 (br. s, 1H, OH), 3.61 (t, $J = 4.6$, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.80-3.81 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.01 (s, 3H, OMe), 4.31 (s, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.58 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.2 (CO), 157.1 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 151.2 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 141.5 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 139.1 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 117.2 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CO}$) ; **CH** : 101.1 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 62.6, 56.3, 46.1 ; **CH₃** : 61.7, 61.5, 51.3.
- **Analysis**
- | | | | |
|--|-----------|----------|----------|
| calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ | C : 58.42 | H : 6.41 | N : 5.24 |
| find | C : 58.39 | H : 6.52 | N : 5.37 |

3. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (6)

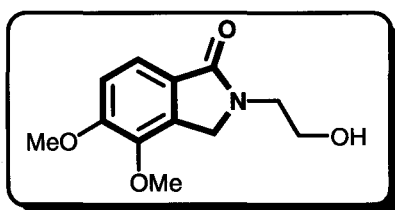


Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

- **Yield** : 74% (0.175 g)
- **Appearance** : orange crystals
- **Melting point** : 74-76 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.60 (t, J = 4.7, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.92 (t, J = 5.3, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 4.30 (s, Ar-CH₂-N), 6.91-6.95 (m, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 167.9 (CO), 152.1 (C_{ar}-OMe), 146.9 (C_{ar}-OMe), 134.8 (C_{ar}-CH₂-N), 124.8 (C_{ar}-CO) ; CH : 117.8 (CH_{ar}), 116.4 (CH_{ar}) ; CH₂ : 62.4, 50.7, 46.1 ; CH₃ : 61.4, 56.7.
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	C : 60.75	H : 6.37	N : 5.90
find	C : 61.01	H : 6.31	N : 6.07

4. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (7)



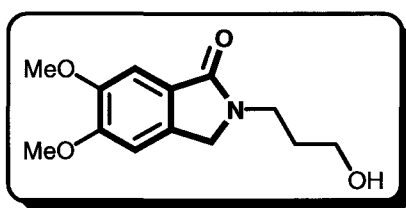
Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

- **Yield** : 74% (0.175 g)
- **Appearance** : light yellow crystals
- **Melting point** : 149-151 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.67 (br. s, 1H, OH), 3.68 (t, J = 4.9, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 3.83-3.84 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 3.87(s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.36 (s, Ar-CH₂-N), 6.96 (d, J = 8.4, 1H, 1H_{ar}), 7.47 (d, J = 7.9, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.5 (CO), 154.9 (C_{ar}-OMe), 143.6 (C_{ar}-OMe), 133.4 (C_{ar}-CH₂-N), 125.9 (C_{ar}-CO) ; CH : 119.6 (CH_{ar}), 112.7 (CH_{ar}) ; CH₂ : 61.31, 49.4, 46.0 ; CH₃ : 63.8, 60.3.
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	C : 60.75	H : 6.37	N : 5.90
find	C : 60.93	H : 6.48	N : 5.74

B. The 2-hydroxypropylisoidolinones

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(3-hydroxypropyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (34)



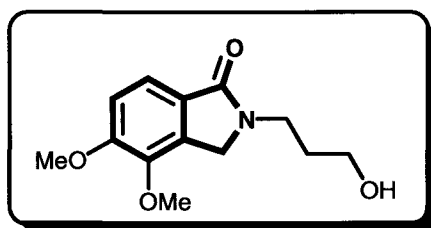
Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

- **Yield** : 79% (0.198 g)

- **Appearance** : brown crystals
- **Melting point** : 120-122 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.66 (br.s, 1H, OH), 1.74 (quint., *J* = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.48-3.50 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.69 (t, *J* = 6.1, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.26 (s, Ar-CH₂-N), 6.86 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.24 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.5 (CO), 152.4 (C_{ar}-OMe), 149.4 (C_{ar}-OMe), 134.8 (C_{ar}-CH₂-N), 124.3 (C_{ar}-CO) ; CH : 105.0 (CH_{ar}), 104.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 58.5, 49.9, 38.9, 31.0 ; CH₃ : 56.1, 56.0.
- **Analysis**

calculated for C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	C : 62.14	H : 6.82	N : 5.57
find	C : 62.03	H : 6.98	N : 5.74

2. Synthesis and physical characterizations of the 2-(3-hydroxypropyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (35)



Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (70:30) as eluent.

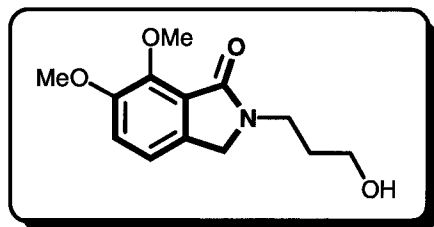
- **Yield** : 77% (0.193 g)
- **Appearance** : brown crystals
- **Melting point** : 86-88 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.79 (quint., *J* = 6.0, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.53 (t, *J* = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.68 (t, *J* = 6.3, 2H, N-CH₂-

CH₂-CH₂-OH), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.37 (s, Ar-CH₂-N), 6.98 (d, $J = 8.2$, 1H, 1H_{ar}), 7.46 (d, $J = 8.3$, 1H, 1H_{ar}).

➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.4 (CO), 154.7 (C_{ar}-OMe), 143.4 (C_{ar}-OMe), 133.0 (C_{ar}-CH₂-N), 125.6 (C_{ar}-CO) ; CH : 119.4 (CH_{ar}), 112.7 (CH_{ar}) ; CH₂ : 60.3, 48.2, 38.9, 30.7 ; CH₃ : 58.4, 56.2.

➤ Analysis	calculated for C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	C : 62.14	H : 6.82	N : 5.57
	find	C : 62.21	H : 6.77	N : 5.68

3. Synthesis and physical characterizations of the 2-(3-hydroxypropyl)-6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (36)



Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (60:40) as eluent.

➤ **Yield** : 74% (0.186 g)

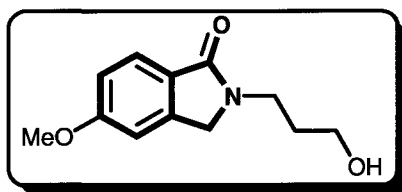
➤ **Appearance** : brown oil

➤ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.75 (quint., $J = 6.1$, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.51 (t, $J = 5.7$, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.64 (t, $J = 6.3$, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.25 (s, Ar-CH₂-N), 7.03-7.04 (m, 2H, 2H_{ar}).

➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 167.9 (CO), 152.3 (C_{ar}-OMe), 146.9 (C_{ar}-OMe), 134.4 (C_{ar}-CH₂-N), 124.5 (C_{ar}-CO) ; CH : 117.9 (CH_{ar}), 116.5 (CH_{ar}) ; CH₂ : 62.4, 49.4, 38.8, 30.7 ; CH₃ : 58.3, 56.7.

➤ Analysis	calculated for C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	C : 62.14	H : 6.82	N : 5.57
	find	C : 61.97	H : 7.03	N : 5.43

4. **Synthesis and physical characterizations of the 2-(3-hydroxypropyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (37)**



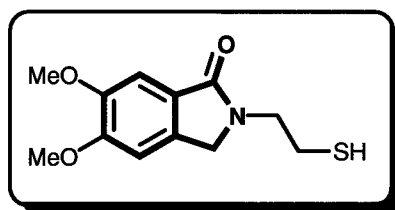
Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (70:30) as eluent.

- **Yield** : 70% (0.155 g)
- **Appearance** : brown crystals
- **Melting point** : 69-71 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.74 (quint., *J* = 6.0, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.49 (t, *J* = 5.7, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.64 (t, *J* = 6.2, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.99 (br. s, 1H, OH), 4.27 (s, Ar-CH₂-N), 6.86-6.91 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.63 (d, *J* = 8.3, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 169.6 (CO), 162.7 (C_{ar}-OMe), 143.5 (C_{ar}-CH₂-N), 114.7 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 124.9 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 107.7 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 58.4, 50.2, 38.8, 30.8 ; **CH₃** : 55.7.
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	C : 65.14	H : 6.83	N : 6.33
find	C : 65.33	H : 6.77	N : 6.51

C. The 2-(mercaptoethyl)isoindolinones

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-mercaptoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (41)

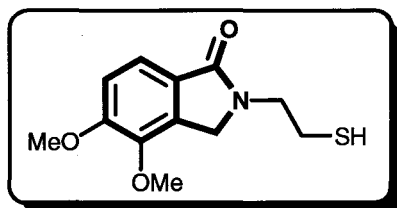


Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (60:40) as eluent.

- **Yield** : 76% (0.192 g)
- **Appearance** : light yellow crystals
- **Melting point** : 117-119 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.45 (t, *J* = 8.3, 1H, SH), 2.83 (quad., *J* = 7.4, 2H, N-CH₂-CH₂-SH), 3.78 (t, *J* = 6.9, 2H, N-CH₂-CH₂-SH), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.41 (s, Ar-CH₂-N), 6.92 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.31 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 169.0 (CO), 152.6 (C_{ar}-OMe), 149.7 (C_{ar}-OMe), 133.7 (C_{ar}-CH₂-N), 124.8 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 105.3 (CH_{ar}), 105.0 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 50.4, 45.8, 23.5 ; **CH₃** : 56.2 (2OMe).
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S	C : 56.90	H : 5.97	N : 5.53
find	C : 56.68	H : 5.91	N : 5.69

2. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-mercaptoethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (42)



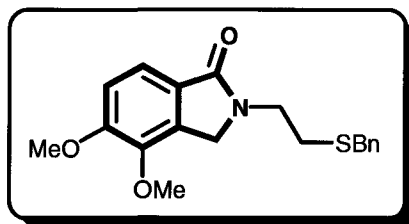
Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (60:40) as eluent.

- **Yield** : 71% (0.181 g)
- **Appearance** : light yellow crystals
- **Melting point** : 97-99 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.39 (t, J = 8.3, 1H, SH), 2.72-2.81 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-SH), 3.70 (t, J = 6.9, 2H, N-CH₂-CH₂-SH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.42 (s, Ar-CH₂-N), 6.95 (d, J = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.48 (d, J = 8.2, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.3 (CO), 154.7 (C_{ar}-OMe), 143.4 (C_{ar}-OMe), 133.1 (C_{ar}-CH₂-N), 125.9 (C_{ar}-CO) ; CH : 119.4 (CH_{ar}), 112.7 (CH_{ar}) ; CH₂ : 48.4, 45.7, 23.2 ; CH₃ : 60.3, 56.2.
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S	C : 56.90	H : 5.97	N : 5.53
find	C : 56.87	H : 6.09	N : 5.47

D. Functionalization of the N-lateral chain

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-benzylsulfanylethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (43)



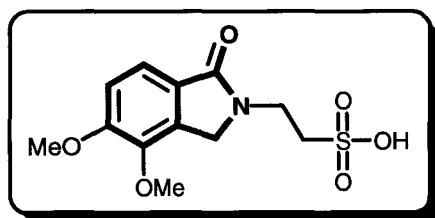
A solution of 2-(2-mercaptoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**42**) (0.160 g, 0.620 mmol) in THF (5 mL) was added to a stirred suspension of sodium hydride (1.10 eq. of a suspension at 60% in mineral oil, 0.027 g, 0.680 mmol) in THF (10 mL) under argon atmosphere. Once the addition was complete, the mixture was stirred for 1 h at room temperature. A solution of benzyl bromide (1.10 eq., 0.08 mL, 0.680 mmol) was then added dropwise, and the mixture was refluxed overnight.

After cooling, water (10 mL) was added, and the mixture was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), and the solvent was evaporated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

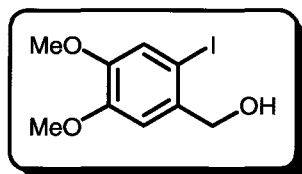
- **Yield** : 94% (0.200 g)
- **Appearance** : yellow crystals
- **Melting point** : 84-86 °C
- **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 2.62 (t, $J = 6.8$, 2H, N- CH_2 - CH_2 -S), 3.65 (t, $J = 6.9$, 2H, N- CH_2 - CH_2 -S), 3.70 (s, 2H, S- CH_2 -Ph), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.21 (s, Ar- CH_2 -N), 6.82-6.84 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.13-7.17 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.22-7.31 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.8 (CO), 152.4 (C_{ar} -OMe), 149.6 (C_{ar} -OMe), 138.0 (C_{ar}), 134.8 (C_{ar} - CH_2 -N), 127.0 (C_{ar} -CO) ; CH : 128.9 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 105.2 (CH_{ar}), 105.0 (CH_{ar}) ; CH_2 : 50.0, 41.5, 35.8, 29.8 ; CH_3 : 56.2, 56.1.

➤ Analysis	calculated for C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ S	C : 66.45	H : 6.16	N : 4.08
	find	C : 66.71	H : 5.99	N : 4.17

2. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-sulfoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one²⁴ (44)



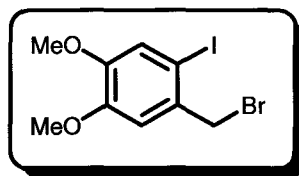
Hydrogen peroxide (4.60 eq. of a suspension at 35% in water, 0.32 mL, 0.680 mmol) was added to the 2-(2-mercaptoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (42) (0.200 g, 0.780 mmol) in 20 mL of 1 : 1 acetic acid-acetic anhydride at 3-6 °C during 3 h. After 3 days at 25 °C, evaporation gave a glass which was triturated with acetone (20 mL). The resulting solid could not be purified, neither by flash column chromatography on silica nor by recrystallization.

Part 2 : SYNTHESIS OF N-AMINOALKYL ISOINDOLINONES**I. Synthesis of the 2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl bromide²⁵ (53)****Synthesis and physical characterizations of the 2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl alcohol**²⁵ (54)

A solution of iodine (1.20 eq. 18.0 mmol, 4.57 g) in dry chloroform (25 mL) was added slowly to a solution of 3,4-dimethoxybenzyl alcohol (**29**) (2.52 g, 15.0 mmol) and mercury acetate (1.10 eq. 16.5 mmol, 5.26 g) in dry chloroform (120 mL) under argon atmosphere at room temperature. After stirring for 2 h, the mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure, giving a yellow oil which was purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (40:60) as eluent.

- **Yield** : 52 % (4.59 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 80-82 °C (lit.²⁵ : 83-85 °C).
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 2.60 (br. s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.56 (d, *J* = 5.7, 2H, CH₂-OH), 6.95 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.16 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 149.4 (C_{ar}-OMe), 148.8 (C_{ar}-OMe), 135.3 (C_{ar}-CH₂-OH), 85.3 (C_{ar}-I) ; CH : 121.4 (CH_{ar}), 111.5 (CH_{ar}) ; CH₂ : 69.0 ; CH₃ : 56.2, 56.0.

Synthesis and physical characterizations of the 2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl bromide²⁵ (53)



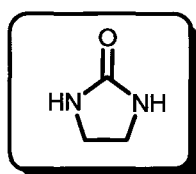
Phosphorus tribromide (2.00 eq., 2.29 mL, 24.4 mmol) was added by syringe to a solution of the 2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl alcohol (**53**) (3.58 g, 12.2 mmol) in dichloromethane (120 mL). The solution was stirred for 16 h at room temperature.

After evaporation of the solvent under reduced pressure, the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with saturated brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuum to give 4.03 g (93%) of 2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl bromide as a greyish solid recrystallized from hexanes/toluene.

- **Melting point** : 70-72 °C (lit.²⁵ : 74-75 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.80 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.52 (s, 2H, CH₂-Br), 6.90 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.16 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 149.6 (C_{ar}-OMe), 149.6 (C_{ar}-OMe), 132.4 (C_{ar}-CH₂-Br), 88.6 (C_{ar}-I) ; CH : 121.8 (CH_{ar}), 112.8 (CH_{ar}) ; CH₂ : 39.5 ; CH₃ : 56.2, 56.0.

II. Synthesis of heterocyclic units

1. Synthesis and physical characterizations of the imidazolidin-2-one²⁶ (46)

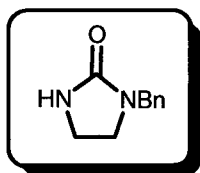


A mixture of ethylenediamine (3.60 eq., 39.4 mL, 586 mmol) and diethyl carbonate (1.00 eq., 13.8 mL, 163 mmol) was refluxed for 5 hours and then heated on a steam-bath under reduced pressure (15-25 mm) with a downward condenser until distillation ceased. The

flask was then heated in an oil-bath (bath temperature, 180 °C) at atmospheric pressure; over a period of two hours the temperature of the vapor rose to 102 °C and then dropped. By extraction of the residue, which solidified on cooling, with 35 mL of hot acetone, 8.97 g (64%) of imidazolidin-2-one (**46**) was isolated as a pale yellow solid recrystallized from methanol.

- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 129-131 °C (lit.²⁷ : 131 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.46 (s, 4H, NH-CH₂-CH₂-NH), 5.90 (br. s, 2H, 2NH).

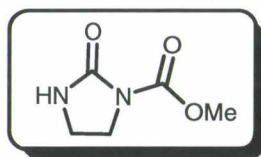
2. Synthesis and physical characterizations of the N-benzylimidazolidin-2-one (45)



Following a procedure identical to that described for **43**. The crude was purified by recrystallization from hexane/toluene.

- **Yield** : 95 % (4.46 g starting with 26.7 mmol of imidazolidin-2-one)
- **Appearance** : light yellow crystals
- **Melting point** : 177-179 °C (lit.²⁷ : 178-180 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.10-3.20 (m, 4H, HN-CH₂-CH₂-NBn), 3.37 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 7.27-7.41 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 161.1 (CO), 137.3 (C_{ar}) ; CH : 128.6 (2CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}) ; CH₂ : 48.5, 44.5, 42.1.

3. Synthesis and physical characterizations of the *N*-methoxycarbonylimidazolidin-2-one²⁸ (49)



Methyl chloroformate (2.00 eq., 1.94 mL, 25.1 mmol) was added dropwise to a solution of imidazolidin-2-one (**46**) (1.08 g, 12.6 mmol) in chloroform (25 mL) and the mixture was refluxed for 40 h. The solvent was evaporated to dryness under vacuum and recrystallized twice from water.

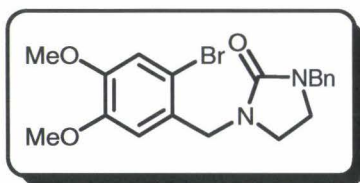
- **Yield** : 85%
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 176-178 °C (lit.²⁹ : 179-180 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.41 (t, *J* = 9.0, 2H, HN-CH₂-CH₂-N-COOMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.85 (t, *J* = 9.0, 2H, HN-CH₂-CH₂-N-COOMe).

III. *N*-alkylation of heterocyclic units with the benzyl bromide derivatives

Following a procedure identical to that described for **1**, using DMF as solvent. The crude was purified by flash column chromatography on silica.

1. With *N*-benzylimidazolidin-2-one (45)

a) Synthesis and physical characterizations of the 1-benzyl-3-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (47)

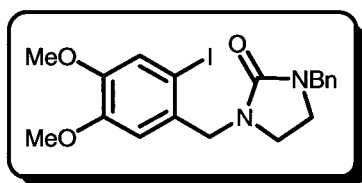


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/dichloromethane (30:20:50) as eluent.

- **Yield** : 51% (0.824 g)
- **Appearance** : pale yellow crystals
- **Melting point** : 89-91 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.06-3.19 (m, 4H, 2H of N-CH₂-CH₂-N and 2H of N-CH₂-CH₂-N), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.33 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 4.42 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.87 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.91 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.19-7.27 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 160.9 (CO), 148.9 (C_{ar}-OMe), 148.8 (C_{ar}-OMe), 137.1 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}-CH₂-N), 112.7 (C_{ar}-Br_s) ; **CH** : 128.4 (2CH_{ar}), 128.0 (2CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 115.1 (CH_{ar}), 113.9 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 48.3, 47.6, 42.2, 42.1 ; **CH₃** : 56.1, 56.0.
- **Analysis**

calculated for C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	C : 56.31	H : 5.22	N : 6.91
find	C : 56.27	H : 5.39	N : 7.05

b) Synthesis and physical characterizations of the 1-benzyl-3-(2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (55)



Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (40:60) as eluent.

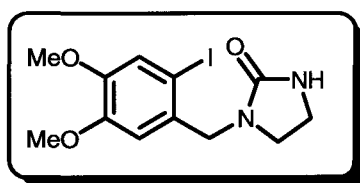
- **Yield** : 56% (1.01 g)
- **Appearance** : white crystals

- **Melting point** : 94-96 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.07-3.20 (m, 4H, 2H of N-CH₂-CH₂-N and 2H of N-CH₂-CH₂-N), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.35 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 4.40 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.86 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.13 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.19-7.29 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 160.9 (CO), 149.7 (C_{ar}-OMe), 148.9 (C_{ar}-OMe), 137.2 (C_{ar}-CH₂-N), 132.0 (C_{ar}), 87.4 (C_{ar}-I) ; **CH** : 128.6 (2CH_{ar}), 128.1 (2CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 121.2 (CH_{ar}), 112.1 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 56.1, 48.3, 42.3, 42.1 ; **CH₃** : 56.1, 56.0.
- **Analysis**

calculated for C ₁₉ H ₂₁ IN ₂ O ₃	C : 50.46	H : 4.68	N : 6.19
find	C : 50.22	H : 4.75	N : 6.33

2. With imidazolidin-2-one (46)

a) *Synthesis and physical characterizations of the 1-(2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (56)*

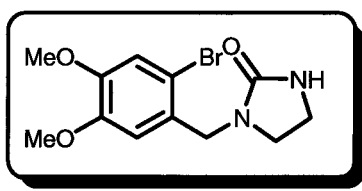


Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

- **Yield** : 40% (0.579 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 169-171 °C

- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.22-3.41 (m, 4H, 2H of N-CH₂-CH₂-NH and 2H of N-CH₂-CH₂-NH), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.32 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.04 (br. s, 1H, NH), 6.83 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.14 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.2 (CO), 149.7 (C_{ar}-OMe), 148.8 (C_{ar}-OMe), 131.8 (C_{ar}-CH₂-N), 87.2 (C_{ar}-I₂) ; CH : 121.2 (CH_{ar}), 111.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 51.8, 44.9, 38.3 ; CH₃ : 56.1, 56.0.
- **Analysis** calculated for C₁₂H₁₅N₂O₃ C : 39.80 H : 4.17 N : 7.74
 find C : 40.06 H : 3.99 N : 8.01

b) Synthesis and physical characterizations of the 1-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (50)



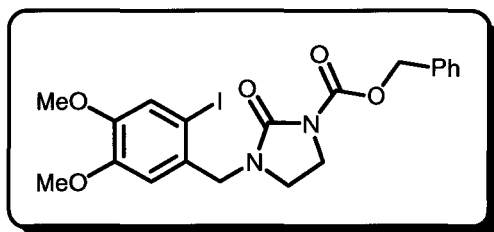
Following a procedure identical to that described for **1**. The crude was purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/Et₃N (75:20:5) as eluent.

- **Yield** : 39% (0.490 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 177-179 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.31-3.34 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-NH), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.37 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 5.27 (br. s, 1H, NH), 6.85 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.92 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 160.4 (CO), 146.5 (C_{ar}-OMe), 146.3 (C_{ar}-OMe), 128.9 (C_{ar}-CH₂-N), 111.4 (C_{ar}-Br) ; CH : 112.7 (CH_{ar}), 110.1 (CH_{ar}) ; CH₂ : 44.5, 42.3, 35.7 ; CH₃ : 53.7, 53.6.

➤ Analysis	calculated for C ₁₂ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	C : 45.73	H : 4.80	N : 8.89
	find	C : 45.52	H : 5.01	N : 9.03

3. N-alkylation of 1-(2-halogeno-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one

a) *Synthesis and physical characterizations of the 1-benzyloxycarbonyl-3-(2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (57)*

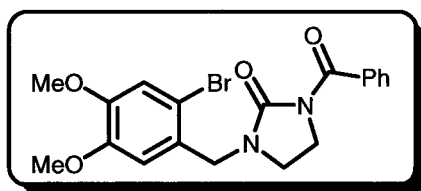


A solution of 1-(2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**55**) (0.792 g, 2.19 mmol) in 10 mL of THF was added to a stirred suspension of sodium hydride (1.50 eq. of a suspension at 60% in mineral oil, 0.131 g, 3.28 mmol) in 40 mL of THF under argon atmosphere. Once the addition was complete, the mixture was warmed at 50 °C for 2 h, then cooled at -78 °C and benzyl chloroformate (1.50 eq., 0.47 mL, 3.28 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature during 1.5 h and water (20 mL) was added, and the mixture was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvent was evaporated under vacuum to left a solid residue which was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes/triethylamine (60:36:4).

- **Yield** : 63% (0.684 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 89-91 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.27 (t, 2H, *J* = 8.0, N-CH₂-CH₂-NCbz), 3.71-3.74 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-NCbz), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.44 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 5.22 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 6.84 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.13 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.25-7.32 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.36-7.39 (m, 2H, 2H_{ar}).

- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 153.8 (CO), 152.0 (CO), 149.9 ($\text{C}_{\text{ar-OMe}}$), 149.3 ($\text{C}_{\text{ar-OMe}}$), 135.6 ($\text{C}_{\text{ar-CH}_2\text{-N}$), 130.8 (C_{ar}), 87.7 ($\text{C}_{\text{ar-I}}$) ; CH : 128.6 (2CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.1 (2CH_{ar}), 121.3 (CH_{ar}), 112.5 (CH_{ar}) ; CH_2 : 67.8, 51.8, 40.8, 40.7 ; CH_3 : 56.2 (2OMe).
- **Analysis**
- | | | | |
|--|-----------|----------|----------|
| calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_5$ | C : 48.40 | H : 4.26 | N : 5.64 |
| find | C : 48.21 | H : 4.19 | N : 5.74 |

b) Synthesis and physical characterizations of the 1-benzoyl-3-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (51)



To a solution of 1-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**50**) (0.477 g, 1.52 mmol) in anhydrous THF (25 mL), which had been cooled to 0 °C, was added *n*-butyllithium (2M in hexane, 1.05 eq., 0.80 mL, 1.60 mmol). The mixture was stirred for 15 min., then benzoyl chloride (1.20 eq., 0.21 mL, 1.82 mmol) was added and stirring was continued for 1 h.

After quenching with 1 M sodium bisulfite (5 mL), most of the THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted three times with chloroform. The combined organic layers were washed with an equal volume of water and then brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The product was purified by recrystallization from hexanes/chloroform.

- **Yield** : 51% (0.324 g)
- **Appearance** : uncoloured oil
- **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 3.31 (t, $J = 7.8$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-COPh}$), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.85 (t, $J = 7.8$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-COPh}$), 4.41 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.80 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.93 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.29-7.34 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.38-7.41 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.52-7.55 (m, 2H, 2H_{ar}).

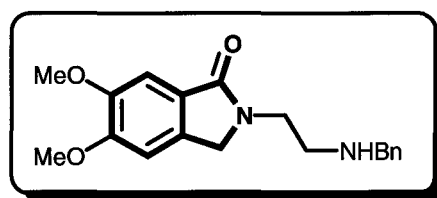
➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.1 (CO), 154.2 (CO), 149.4 (C_{ar}-OMe), 148.9 (C_{ar}-OMe), 134.6 (C_{ar}), 131.2 (C_{ar}-CH₂-N), 113.1 (C_{ar}-Br) ; CH : 128.7 (2CH_{ar}), 127.4 (2CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 115.3 (CH_{ar}), 114.2 (CH_{ar}) ; CH₂ : 47.1, 40.8, 40.7 ; CH₃ : 56.2, 56.1.

➤ **Analysis** calculated for C₂₀H₂₁IN₂O₅ C : 54.43 H : 4.57 N : 6.68
find C : 54.18 H : 4.85 N : 6.56

IV. Cyclisation to isoindolinone

Following a procedure identical to that described for 4. The crude was purified by flash column chromatography on silica.

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-benzylaminoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (48)



Halogene	Base at T*	x	Addition	Yield
Bromide	<i>n</i> -BuLi at -78 °C + TMEDA	3.00 eq.	Reverse	23%
Iodide	<i>t</i> -BuLi at -100 °C + TMEDA	1.10 eq.	Standard	-
Iodide	<i>n</i> -BuLi at -78 °C + TMEDA	1.10 eq.	Standard	10%
Iodide	<i>n</i> -BuLi at -78° C + TMEDA	2.20 eq.	Standard	54% (0.176 g)
Iodide	<i>n</i> -BuLi at -78° C + TMEDA	2.20 eq.	Reverse	26%
Iodide	<i>n</i> -BuLi at -78 °C + TMEDA	3.00 eq.	Reverse	37%

GENERAL PROCEDURE : A solution of 1-benzyl-3-(2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**35**) (0.452 g, 1.00 mmol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (2.20 eq., 0.33 mL, 2.20 mmol) in dry THF (20 mL) was carefully degassed by three freeze-thaw cycles and stirred at -78 °C under dry deoxygenated argon atmosphere. A solution of *n*-butyllithium (2M in hexane, 2.20 eq., 1.10 mL, 2.20 mmol) was then added dropwise through a cannula. The mixture was stirred for 30 min at -78 °C. After quenching with aqueous saturated ammonium chloride solution (5 mL) and dilution with water (30 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left the isoindolinone as a solid residue which was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes/Et₃N (80:15:5) as eluent.

➤ **Appearance** : brown crystals

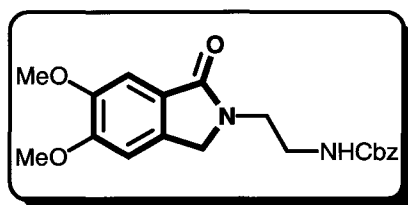
➤ **Melting point** : 124-126 °C

➤ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.86 (t, *J* = 6.1, 2H, N-CH₂-CH₂-NH), 3.66 (t, *J* = 6.1, 2H, N-CH₂-CH₂-NH), 3.76 (s, 2H, NH-CH₂-Ph), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.25 (s, Ar-CH₂-N), 6.81 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.12-7.27 (m, 6H, 6H_{ar}).

➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 169.3 (CO), 152.4 (C_{ar}-OMe), 149.6 (C_{ar}-OMe), 139.6 (C_{ar}), 134.9 (C_{ar}-CH₂-N), 105.2 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 128.4 (2CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 104.9 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 53.4, 50.4, 47.5, 42.4 ; **CH₃** : 56.3, 56.2.

➤ Analysis	calculated for C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃	C : 69.92	H : 6.79	N : 8.58
	find	C : 70.12	H : 6.53	N : 8.49

2. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-benzyloxycarbonylaminoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one
(58)



Following a procedure identical to that described for **48**. The crude was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes/triethylamine (55:50:5).

- **Yield** : 26% (0.096 g)
- **Appearance** : yellowish crystals
- **Melting point** : 135-137 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.38 (t, *J* = 5.6, 2H, N-CH₂-CH₂-NH), 3.60 (t, *J* = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-NH), 3.78(s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 2H, NH-CH₂-Ph), 4.21 (s, Ar-CH₂-N), 6.79 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.13 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.16-7.19 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.7 (CO), 156.8 (CO), 152.5 (C_{ar}-OMe), 149.5 (C_{ar}-OMe), 136.5 (C_{ar}), 135.0 (C_{ar}-CH₂-N), 124.4 (C_{ar}-CO) ; CH : 129.4 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.9 (2CH_{ar}), 105.0 (CH_{ar}) ; CH₂ : 66.5, 56.1, 42.3, 40.0 ; CH₃ : 56.2 (2OMe).
- **Analysis**

calculated for C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅	C : 64.85	H : 5.99	N : 7.56
find	C : 64.77	H : 5.78	N : 7.63

REFERENCES EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER I

1. E. Brown, J. P. Robin et R. Dhal, *Tetrahedron* 1982, 38, 2569.
2. K. Yamada, T. Kurokawa, H. Tokuyama et T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6630.
3. J. E. Toth, P. R. Hamann et P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4694.
4. E. Fujita, Y. Nagao, K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 3743.
5. S. Wiegand, H. J. Schaefer, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5341.
6. G. R. Pettit, M. P. Grealish, D. L. Herald, M. R. Boyd, E. Hamel et R. K. Pettit, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2731.
7. S. Nimgirawath et O. Ponghusabun, *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 951.
8. A. E. Gies and M. Pfeffer, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3650.
9. M. Rosillo, G. Dominguez, L. Casarrubios, U. Amador and J. Perez-Castells, *J. Org. Chem.* **2004**, 6, 2084.
10. M. R. Paleo, C. Lamas, L. Castedo and D. Dominguez, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2029.
11. J. J. Brunet, C. Sidot et P. Caubere, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1166.
12. F. E. Ziegler, I. Chliwner, K. W. Fowler, S. J. Kanfer, S. J. Kuo et N. D. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 790.
13. K. Orito, M. Miyazawa, R. Kanbayashi, M. Tokuda et H. Suginome, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6583.
14. J. Kunitumo, Y. Miyata et M. Oshikata, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 5245.
15. Y. Ikeuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.* **2005**, 2, 776.
16. N. Nakazaki, Y. Kikuo et I. Sachihiko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 34, 1189.
17. A. M. Warshawsky et A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8090.
18. A. Markus, *Synthesis* **1996**, 2, 230.
19. Y. Landais, J. P. Robin et A. Leburn, *Tetrahedron* **1991**, 47, 3787.
20. Y. J. Kim et R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7205.
21. J. G. Michels et G. Gever, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5349.
22. H. B. Wilmore, P. B. Cassidy, R. L. Warters and J. C. Roberts, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2661.
23. K. Murata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 1752.
24. L. Field, T. C. Owen, R. R. Crenshaw and A. W. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4414.
25. R. Olivera, R. SanMartin, E. Dominguez, X. Solans, M. K. Urriaga et M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6398.
26. W. E. Bachmann, W. J. Horton, E. L. Jenner, N. W. MacNaughton et C.E. Maxwell., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3132.
27. Y. Lu and R. T. Taylor, *Heterocycles* **2004**, 62, 869.

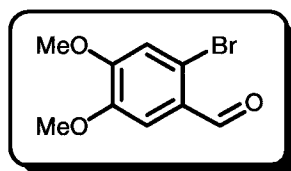
28. J. Clarkson et P. Carey *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2851.
29. H. Kohn, Y. Gopichand et P. Charumilind, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4955.

EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER II

Part 1 : SYNTHESIS OF 3,4-DIHYDRO-2H-ISOQUINOLIN-1-ONES

I. Synthesis of the 2-halogenobenzaldehydes

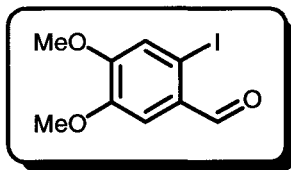
1. Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde1 (60)



A solution of bromine (1.04 eq., 1.60 mL, 31.3 mmol) in dry chloroform (4 mL) was added dropwise to a stirred solution of 3,4-dimethoxybenzaldehyde (5.00 g, 30.1 mmol) in dry chloroform (40 mL) under argon atmosphere at room temperature. The mixture was heated to 60 °C for 6 h, and after cooling, it was concentrated in vacuo. The residue was washed with chloroform and evaporated under reduced pressure. Crystallization from methanol afforded 2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde (**60**) (6.17 g, 84%) as a white powder.

- **Melting point** : 147-149 °C (lit.²: 148-150 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.95 (s, 3H, OMe), 3.96 (s, 3H, OMe), 7.05 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.40 (s, 1H, 1H_{ar}), 10.17 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.5 (C_{ar}-OMe), 148.8 (C_{ar}-OMe), 126.5 (C_{ar}-CHO), 120.4 (C_{ar}-Br) ; CH : 190.8 (CHO), 115.4 (CH_{ar}), 110.4 (CH_{ar}) ; CH₃ : 56.5, 56.2.

2. Synthesis and physical characterizations of the 2-iodo-4,5-dimethoxybenzaldehyde³ (65)

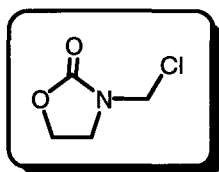


A solution of iodine (1.10 eq., 2.79 g, 11.0 mmol) in chloroform (250 mL) was added to 3,4-dimethoxybenzaldehyde (1.66 g, 10.0 mmol) and mercury acetate (1.00 eq., 3.19 g, 10.0 mmol) with shaking. The reaction mixture was stirred for 4 h, the yellow mercury iodide precipitate collected by filtration, and the filtrate washed with 5% sodium bisulfite. Removal of the solvent and crystallization of the residue from methanol gave 2.16g (74%) of the 2-iodo-4,5-dimethoxybenzaldehyde (**65**) as a white solid.

- **Melting point** : 143-145 °C (lit.³ : 145-146 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.93 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 7.31 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.42 (s, 1H, 1H_{ar}), 9.87 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.5 (C_{ar}-OMe), 149.7 (C_{ar}-OMe), 128.4 (C_{ar}-CHO), 79.4 (C_{ar}-I) ; CH : 199.6 (CHO), 121.8 (CH_{ar}), 111.1 (CH_{ar}) ; CH₃ : 56.5, 56.1.

II. Synthesis of the 3-((diphenylphosphino)methyl)oxazolidin-2-one (59)

1. Synthesis and physical characterizations of the 3-(chloromethyl)oxazolidin-2-one (61)



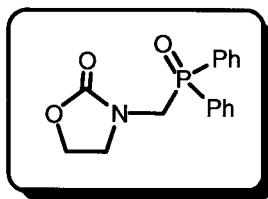
A solution of oxazolidin-2-one (3.24 g, 37.2 mmol), paraformaldehyde (1.00 eq, 1.12 g, 37.2 mmol) and chlorotrimethylsilane (3.00 eq., 14.2 mL, 112 mmol) in chloroform (185 mL) was refluxed for 5 h.

After cooling, the mixture was concentrated under vacuum. The oil obtained was then stirred under vacuum (0.02 mmHg) to eliminate the last traces of paraformaldehyde.

- **Yield** : 94% (4.74 g)
- **Appearance** : opaque needles
- **Melting point** : 111-113 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.74 (t, J = 7.9, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 4.40 (t, J = 7.9, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 5.26 (s, 2H, N-CH₂-Cl).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 157.1 (CO) ; CH₂ : 62.3, 56.4, 42.6.
- **Analysis**

calculated for C ₄ H ₆ ClNO ₂	C : 35.44	H : 4.46	N : 10.33
find	C : 35.55	H : 4.37	N : 10.11

2. Synthesis and physical characterizations of the 3-((diphenylphosphino)-methyl)oxazolidin-2-one (59)



3-(chloromethyl)oxazolidin-2-one (**61**) (3.53 g, 26.0 mmol) was treated with ethyl diphenylphosphinite (1.00 eq., 6.09 g, 26.0 mmol). A vigorous agitation was maintained until crystallization of the product which was triturated in diethyl ether, filtrated and recrystallized from hexane/toluene.

- **Yield** : 68% (1.54 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 172-174°C

Purification by flash column chromatography on silica using dichloromethane/diethyl ether/hexanes (50:30:20) as eluent.

➤ **Yield** : 74% (63% (*E*)-37% (*Z*)) (1.21 g)

➤ Analysis	calculated for C ₁₃ H ₁₄ BrNO ₄	C : 47.58	H : 4.30	N : 4.27
	find	C : 47.34	H : 4.56	N : 4.13

❖ **Compound (*E*)** :

➤ **Appearance** : yellow crystals

➤ **Melting point** : 166-168 °C

➤ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.88 (s, 3H, OMe), 3.89-3.95 (m, 5H, 2H of N-CH₂-CH₂-O and 3H of OMe), 4.55 (t, *J* = 8.1, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 6.03 (d, 1H, *J* = 14.6, Ar-CH=CH-N), 6.96 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.01 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.25 (d, 1H, *J* = 14.6, Ar-CH=CH-N).

➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 155.5 (CO), 148.8 (C_{ar}-OMe), 148.6 (C_{ar}-OMe), 127.7 (C_{ar}-CH=CH), 113.4 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 124.4 (C_{ar}-CH=CH-N), 115.4 (C_{ar}-CH=CH-N), 110.1 (CH_{ar}), 107.8 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 62.4, 42.6 ; **CH₃** : 56.2 (2OMe).

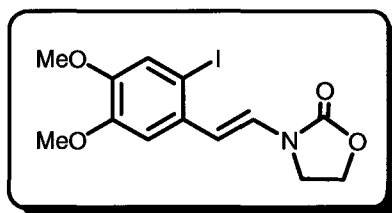
❖ **Compound (*Z*)** :

➤ **Appearance** : yellow oil

➤ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.35 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.27 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 5.79 (d, 1H, *J* = 9.7, Ar-CH=CH-N), 6.71-6.74 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.03 (d, 1H, *J* = 9.6, Ar-CH=CH-N).

➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 156.8 (CO), 148.4 (C_{ar}-OMe), 147.6 (C_{ar}-OMe), 127.9 (C_{ar}-CH=CH), 114.6 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 124.8 (C_{ar}-CH=CH-N), 114.7 (C_{ar}-CH=CH-N), 113.7 (CH_{ar}), 110.7 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 62.7, 44.4 ; **CH₃** : 56.1 (OMe).

2. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-iodo-4,5-dimethoxystyryl)oxazolidin-2-one (66)



Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (60:40) as eluent.

➤ **Yield** : 71% (70% (*E*)-30% (*Z*)) (1.33 g)

➤ Analysis	calculated for C ₁₃ H ₁₄ INO ₄	C : 41.62	H : 3.76	N : 3.73
	find	C : 41.83	H : 3.69	N : 3.75

❖ Compound (*E*) :

➤ **Appearance** : yellow crystals

➤ **Melting point** : 212-214 °C

➤ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.87 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.94 (t, *J* = 7.6, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 4.55 (t, *J* = 7.8, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 5.91 (d, 1H, *J* = 14.5, Ar-CH=CH-N), 6.94 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.17-7.23 (m, 2H, 1H_{ar} and 1H of Ar-CH=CH-N).

➤ **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 155.4 (CO), 149.6 (C_{ar}-OMe), 148.6 (C_{ar}-OMe), 131.3 (C_{ar}-CH=CH), 88.0 (C_{ar}-I) ; **CH** : 124.6 (C_{ar}-CH=CH-N), 121.4 (CH_{ar}), 115.0 (C_{ar}-CH=CH-N), 107.5 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 62.4, 42.6 ; **CH₃** : 56.2, 56.1.

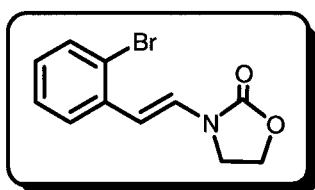
❖ Compound (*Z*) :

➤ **Appearance** : brown crystals

➤ **Melting point** : 116-118 °C

- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.31 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.25 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 5.74 (d, 1H, *J* = 9.7, Ar-CH=CH-N), 6.67-6.73 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.22 (d, 1H, *J* = 9.6, Ar-CH=CH-N).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 156.9 (CO), 148.8 (C_{ar}-OMe), 148.6 (C_{ar}-OMe), 124.6 (C_{ar}-CH=CH), 89.3 (C_{ar}-I) ; CH : 132.5 (C_{ar}-CH=CH-N), 120.5 (CH_{ar}), 114.7 (C_{ar}-CH=CH-N), 113.2 (CH_{ar}) ; CH₂ : 62.7, 44.6 ; CH₃ : 56.1, 55.9.

3. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromostyryl)oxazolidin-2-one (70)



Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (50:50) as eluent.

- **Yield** : 73% (63% (*E*)-37% (*Z*)) (0.975 g)
- **Analysis**

calculated for C ₁₁ H ₁₀ BrNO ₂	C : 49.28	H : 3.76	N : 5.22
find	C : 48.99	H : 3.84	N : 5.38

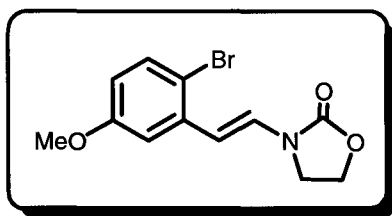
❖ Compound (*E*) :

- **Appearance** : brown oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.91 (t, *J* = 8.1, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 4.53 (t, *J* = 8.1, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 6.09 (d, 1H, *J* = 14.6, Ar-CH=CH-N), 7.06-7.13 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.22-7.36 (m, 2H, 1H_{ar} and 1H of Ar-CH=CH-N), 7.49-7.59 (m, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 156.9 (CO), 135.7 (C_{ar}-CH=CH), 125.9 (C_{ar}-Br) ; CH : 140.0 (C_{ar}-CH=CH-N), 133.0 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 109.9 (C_{ar}-CH=CH-N) ; CH₂ : 62.5, 42.5.

❖ **Compound (Z) :**

- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 95-97 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.29 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 4.26 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 5.85 (d, 1H, *J* = 9.8, Ar-CH=CH-N), 6.78 (d, *J* = 9.8, 1H, Ar-CH=CH-N), 7.13-7.18 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.22-7.33 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.58 (dd, *J* = 1.1 and 8.0, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 155.9 (CO), 136.3 (C_{ar}-CH=CH), 124.5 (C_{ar}-Br) ; CH : 132.3 (C_{ar}-CH=CH-N), 131.5 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 110.7 (C_{ar}-CH=CH-N) ; CH₂ : 62.6, 44.6.

4. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-5-methoxystyryl)oxazolidin-2-one (71)



Purification by flash column chromatography on silica using dichloromethane/hexanes/diethyl ether (40:40:20) as eluent.

- **Yield** : 69% (59% (*E*)-41% (*Z*)) (1.02 g)
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₂ BrNO ₃	C : 48.34	H : 4.06	N : 4.70
find	C : 48.08	H : 3.89	N : 4.67

❖ **Compound (E) :**

- **Appearance** : yellow crystals
- **Melting point** : 129-131 °C

- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.70 (s, 3H, OMe), 3.78 (t, *J* = 8.1, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 4.41 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 5.93 (d, *J* = 14.6, 1H, Ar-CH=CH-N), 6.55 (dd, *J* = 2.9 and *J* = 8.9, 1H, 1H_{ar}), 6.90 (d, *J* = 2.8, 1H, 1H_{ar}), 7.24-7.32 (m, 3H, 2H_{ar} and 1H of Ar-CH=CH-N).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.1 (CO), 155.4 (C_{ar}-OMe), 136.3 (C_{ar}-CH=CH), 113.8 (C_{ar}-Br) ; CH : 133.5 (C_{ar}-CH=CH-N), 125.9 (CH_{ar}), 114.7 (C_{ar}-CH=CH-N), 110.4 (CH_{ar}), 110.0 (CH_{ar}) ; CH₂ : 62.5, 42.5 ; CH₃ : 55.6.

❖ **Compound (Z) :**

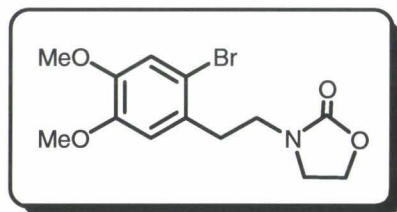
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 88-90 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.26 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.19 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 5.72 (d, 1H, *J* = 9.8, Ar-CH=CH-N), 6.62-6.69 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.36 (d, 1H, *J* = 8.7, Ar-CH=CH-N).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.2 (CO), 156.8 (C_{ar}-OMe), 137.1 (C_{ar}-CH=CH), 115.0 (C_{ar}-Br) ; CH : 132.8 (C_{ar}-CH=CH-N), 125.1 (CH_{ar}), 117.1 (C_{ar}-CH=CH-N), 114.6 (CH_{ar}), 110.5 (CH_{ar}) ; CH₂ : 62.7, 44.5 ; CH₃ : 55.6.

IV. Synthesis of the 3-(2-halogenophenethyl)oxazolidin-2-ones

To a solution of 3-(2-halogenoxystyryl)oxazolidin-2-one (2.00 mmol) was added dropwise triethylsilane (3.00 eq., 0.96 mL, 6.00 mmol) and trifluoroacetic acid (1.00 eq., 0.15 mL, 2.00 mmol) and the mixture was refluxed overnight.

After cooling, aqueous saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (2 x 25 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left a brown oil which was purified by flash column chromatography on silica.

1. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenethyl)oxazolidin-2-one (63)

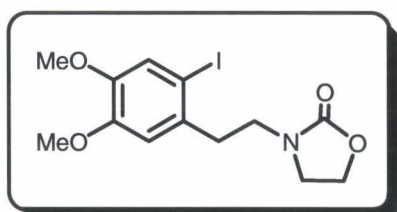


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (70:30) as eluent.

- **Yield** : 86% (0.568 g)
- **Appearance** : brown crystals
- **Melting point** : 79-81 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.88 (t, *J* = 7.7, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.41-3.46 (m, 4H, 2H of N-CH₂-CH₂-O and 2H of Ar-CH₂-CH₂-N), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.21 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 6.73 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.93 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.4 (CO), 148.5 (C_{ar}-OMe), 148.3 (C_{ar}-OMe), 129.4 (C_{ar}-CH₂-CH₂-N), 114.0 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 115.4 (CH_{ar}), 113.1 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 61.8, 45.0, 43.9, 33.6 ; **CH₃** : 56.1 (2OMe).
- **Analysis**

calculated for C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₄	C : 47.29	H : 4.88	N : 4.24
find	C : 46.99	H : 5.01	N : 4.23

2. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-iodo-4,5-dimethoxyphenethyl)oxazolidin-2-one (67)

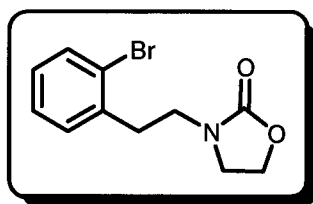


Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (40:60) as eluent.

- **Yield** : 87% (0.656 g)
- **Appearance** : yellow crystals
- **Melting point** : 85-87 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.86 (t, *J* = 7.4, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.36-3.47 (m, 4H, 2H of N-CH₂-CH₂-O and 2H of Ar-CH₂-CH₂-N), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.21 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 6.73 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.13 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.3 (CO), 149.5 (C_{ar}-OMe), 148.2 (C_{ar}-OMe), 133.1 (C_{ar}-CH₂-CH₂-N), 87.9 (C_{ar}-I) ; **CH** : 121.5 (CH_{ar}), 112.4 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 61.8, 45.0, 44.2, 38.0 ; **CH₃** : 56.1, 56.0.
- **Analysis**

calculated for C ₁₃ H ₁₆ INO ₄	C : 41.40	H : 4.28	N : 3.71
find	C : 41.34	H : 4.19	N : 3.98

3. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromophenethyl)oxazolidin-2-one (72)

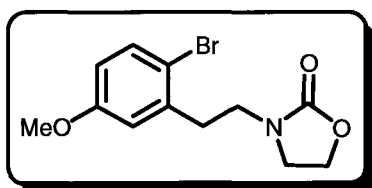


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/methanol (60:35:5) as eluent.

- **Yield** : 89% (0.479 g)
- **Appearance** : brown oil

- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.80 (t, *J* = 7.4, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.25-3.32 (m, 4H, 2H of N-CH₂-CH₂-O and 2H of Ar-CH₂-CH₂-N), 4.02 (t, *J* = 7.6, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 6.86-6.92 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.04-7.07 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.31-7.34 (m, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.2 (CO), 137.7 (C_{ar}-CH₂-CH₂-N), 124.3 (C_{ar}-Br) ; CH : 132.7 (CH_{ar}), 130.8 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 124.3 (CH_{ar}) ; CH₂ : 61.8, 44.8, 43.8, 33.9.
- **Analysis** calculated for C₁₁H₁₂BrNO₂ C : 48.91 H : 4.48 N : 5.19
 find C : 49.05 H : 4.65 N : 5.04

4. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-5-methoxyphenethyl)oxazolidin-2-one (73)



Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/methanol (60:35:5) as eluent.

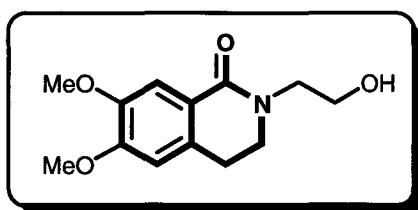
- **Yield** : 81% (0.484 g)
- **Appearance** : brown oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.79 (t, *J* = 7.4, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.31-3.37 (m, 4H, 2H of N-CH₂-CH₂-O and 2H of Ar-CH₂-CH₂-N), 3.59 (s, 3H, OMe), 4.08 (t, *J* = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 6.50 (dd, *J* = 3.0 and 8.8, 1H, 1H_{ar}), 6.68 (d, *J* = 3.0, 1H, 1H_{ar}), 7.23 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.0 (CO), 158.2 (C_{ar}-OMe), 138.6 (C_{ar}-CH₂-CH₂-N), 114.5 (C_{ar}-Br) ; CH : 133.2 (CH_{ar}), 116.1 (CH_{ar}), 114.1 (CH_{ar}) ; CH₂ : 61.8, 44.8, 43.8, 34.1 ; CH₃ : 55.3..

➤ Analysis	calculated for C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₃	C : 48.02	H : 4.70	N : 4.67
	find	C : 47.99	H : 4.53	N : 4.89

V. Cyclisation in isoquinolone

Following a procedure identical to that described for **4**. The crude was purified by flash column chromatography on silica.

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one (64)



Halogene	Base	x	Addition	Yield
Bromide	<i>n</i> -BuLi at -78 °C + TMEDA	3.00 eq.	Reverse	32%
Bromide	<i>n</i> -BuLi at -78 °C + TMEDA	2.20 eq.	Standard	47%
Bromide	<i>n</i> -BuLi at -78 °C + TMEDA	1.10 eq.	Standard	41%
Bromide	<i>t</i> -BuLi at -100° C + TMEDA	1.10 eq.	Standard	53% (0.133 g)
Bromide	<i>t</i> -BuLi at -100° C + TMEDA	2.20 eq.	Standard e	46%
Iodide	<i>t</i> -BuLi at -100 °C + TMEDA	1.10 eq.	Standard	30%

GENERAL PROCEDURE : A solution of 2-(*ortho*-bromophenethyl)oxazolidin-2-one (1.00 mmol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (1.10 eq., 0.17 mL, 1.10 mmol) in dry THF (20 mL) was carefully degassed by three freeze-thaw cycles and stirred at -78 °C under dry deoxygenated argon atmosphere. A solution of *t*-butyllithium (2M in pentane, 1.10 eq., 0.55 mL, 1.10 mmol) was then added dropwise through a cannula. The mixture was stirred for 30 min at -100 °C.

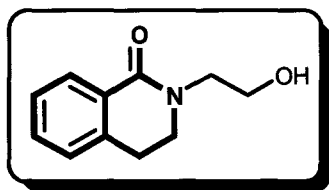
After quenching with aqueous saturated ammonium chloride solution (5 mL) and dilution with water (30 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), and the solvents were evaporated under vacuum to left the isoquinolone as a solid residue which was purified by flash column chromatography on silica

Purification by flash column chromatography on silica using acetone/dichloromethane/methanol (25:70:5) as eluent.

- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 89-91 °C
- **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 2.98 (t, $J = 6.8$, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.67 (t, $J = 6.8$, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.76 (t, $J = 4.6$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.91 (t, $J = 4.0$, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.96 (s, 3H, OMe), 6.67 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.59 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 166.1 (CO), 151.9 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 147.9 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 131.9 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CO-N}$), 121.6 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) ; CH : 110.3 (CH_{ar}), 109.2 (CH_{ar}) ; CH_2 : 61.7, 51.3, 48.0, 27.7 ; CH_3 : 56.1 (2OMe).
- **Analysis**

calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	C : 62.14	H : 6.82	N : 5.57
find	C : 62.01	H : 7.08	N : 5.44

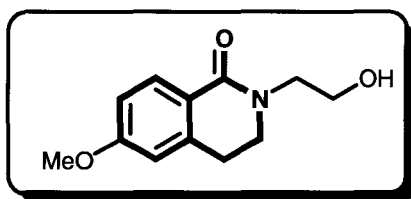
2. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one (68)



- **Yield** : 49% (0.094 g)
- **Appearance** : white crystals

- **Melting point** : 42-44 °C (lit.⁴ : 44.5-45 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.93 (t, *J* = 6.7, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.60 (t, *J* = 6.6, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.65 (t, *J* = 5.4, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 3.80 (t, *J* = 5.4, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 4.11 (br. s, 1H, OH), 7.11 (d, *J* = 7.4, 1H, 1H_{ar}), 7.26 (td, *J* = 1.0 and 7.5, 1H, 1H_{ar}), 7.36 (td, *J* = 1.5 and 7.4, 1H, 1H_{ar}), 7.96 (dd, *J* = 1.4 and 7.6, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 165.6 (CO), 138.3 (C_{ar}-CH₂-CH₂-N), 129.1 (C_{ar}-CO-N), ; CH : 131.8 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 61.1, 50.9, 47.7, 28.0.

3. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one (69)



- **Yield** : 51% (0.113 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 107-109 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.93 (t, *J* = 6.6, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.61 (t, *J* = 6.6, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.67 (t, *J* = 5.3, 2H, N-CH₂-CH₂-OH), 3.81-3.84 (m, 5H, 3H of OMe and 2H of N-CH₂-CH₂-OH), 3.96 (br. s, 1H, OH), 6.63 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.79 (dd, *J* = 2.4 and 8.6, 1H, 1H_{ar}), 7.94 (d, *J* = 8.6, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.0 (CO), 162.3 (C_{ar}-OMe), 140.4 (C_{ar}-CH₂-CH₂-N), 121.9 (C_{ar}-CO-N), ; CH : 130.2 (CH_{ar}), 112.5 (CH_{ar}), 111.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 61.5, 51.1, 47.8, 28.4 ; CH₃ : 55.4..
- **Analysis**

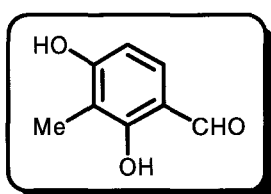
calculated for C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	C 65.14	H : 6.83	N : 6.33
find	C : 65.17	H : 6.99	N : 6.12

Part 2 : SYNTHESIS OF NATURAL AND BIOLOGICAL ACTIVITY PRODUCTS

I. Synthesis of porritoxin (74)

1. Synthesis of the 6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzaldehyde (77)

a) *Synthesis and physical characterizations of the 2,4-dihydroxy-3-methylbenzaldehyde⁵ (80)*



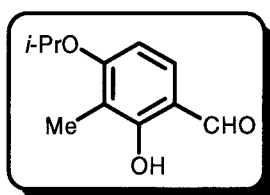
Phosphorus oxychloride (2.20 eq., 2.45 mL, 26.3 mmol) was added dropwise with stirring to DMF (8 mL), the temperature being kept at 10-20 °C. This reagent was slowly added to a solution of 2-methylresorinol (2,4-dihydroxy-3-methylbenzene) (1.48 g, 11.9 mmol) in DMF (8 mL), the temperature being kept at 20-30 °C.

After 30 min. the mixture was poured in 2 M sodium hydroxide (50 mL). The combined aqueous phases were neutralized with hydrochloric acid 4 M and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic phases were concentrated in vacuo, and the residue was purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (40:60) as eluent.

- **Yield** : 84% (1.52 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 149-151 °C (lit.⁶ : 149.6-150.3 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.13 (s, 3H, Me), 5.68 (br. s, 1H, OH), 6.47 (d, J = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.28 (d, J = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 9.68 (s, 1H, CHO), 11.67 (s, 1H, OH).

- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 162.3 ($\text{C}_{\text{ar-OH}}$), 154.8 ($\text{C}_{\text{ar-OH}}$), 126.6 ($\text{C}_{\text{ar-CHO}}$), 115.1 ($\text{C}_{\text{ar-Me}}$) ; CH : 194.8 (CHO), 133.0 (CH_{ar}), 107.7 (CH_{ar}) ; **CH₃** : 7.0.

b) Synthesis and physical characterizations of the 2-hydroxy-4-isopropoxy-3-methylbenzaldehyde⁷ (81)

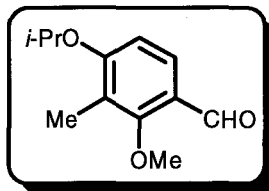


A stirred solution of the 2,4-dihydroxy-3-methylbenzaldehyde (**80**) (4.50 g, 29.6 mmol) and isopropyl iodide (1.06 eq., 3.14 mL, 31.5 mmol) in acetone (100 mL) was refluxed with potassium carbonate (1.05 eq., 4.30 g, 31.2 mmol) for 12 h.

After cooling and filtration on celite, the solvent was removed under reduced pressure to leave an oily residue, which was purified by flash column chromatography on silica using diethyl ether/hexanes (50:50) as eluent.

- **Yield** : 82% (4.70 g)
- **Appearance** : colourless oil
- **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 1.36 (d, $J = 5.9$, 6H, 2Me of *iPr*), 2.07 (s, 3H, Me), 4.66 (hept., $J=5.9$, 1H, CH of *iPr*), 6.52 (d, $J = 8.8$, 1H, 1H_{ar}), 7.31 (d, $J = 8.8$, 1H, 1H_{ar}), 9.68 (s, 1H, CHO), 11.47 (s, 1H, OH).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 163.1 ($\text{C}_{\text{ar-O-iPr}}$), 161.4 ($\text{C}_{\text{ar-OH}}$), 114.9 ($\text{C}_{\text{ar-CHO}}$), 114.1 ($\text{C}_{\text{ar-Me}}$) ; CH : 194.5 (CHO), 133.0 (CH_{ar}), 104.7 (CH_{ar}), 70.7 (CH of *iPr*) ; **CH₃** : 22.2 (2Me of *iPr*), 7.5.
- **Analysis**
- | | | |
|---|-----------|----------|
| calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ | C : 68.02 | H : 7.27 |
| find | C : 67.84 | H : 7.38 |

c) *Synthesis and physical characterizations of the 4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzaldehyde*⁷ (79)



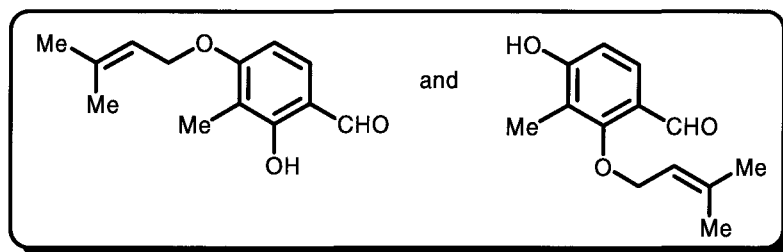
A solution of the 2-hydroxy-4-isopropoxy-3-methylbenzaldehyde (**81**) (2.40 g, 12.4 mmol) and methyl iodide (1.13 eq., 0.87 mL, 14.0 mmol) in DMF (50 mL) was stirred with potassium carbonate (5.00 eq., 8.55 g, 62.0 mmol) at 40 °C for 12 h.

After cooling and filtration on celite, the solvent was removed under reduced pressure to leave a solid residue, which was purified by flash column chromatography on silica using diethyl ether/hexanes (50:50) as eluent.

- **Yield** : 57% (1.47 g)
- **Appearance** white crystals
- **Melting point** : 44-46 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.35 (d, J = 5.9, 6H, 2Me of *i*Pr), 2.13 (s, 3H, Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.64 (m, 1H, CH of *i*Pr), 6.71 (d, J = 8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.70 (d, J = 8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.20 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 162.9 (C_{ar}-O-*i*Pr), 162.7 (C_{ar}-OMe), 122.3 (C_{ar}-CHO), 120.8 (C_{ar}-Me) ; **CH** : 189.1 (CHO), 127.7 (CH_{ar}), 108.4 (CH_{ar}), 70.6 (CH of *i*Pr) ; **CH₃** : 63.1 (OMe), 22.2 (Me of *i*Pr), 22.1 (Me of *i*Pr), 8.7.
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₆ O ₃	C : 69.21	H : 7.74
find	C : 69.26	H : 7.60

d) **Synthesis and physical characterizations of the 2-hydroxy-3-methyl-4-(3-methylbut-2-enyloxy)benzaldehyde (84) and 4-hydroxy-3-methyl-2-(3-methylbut-2-enyloxy)benzaldehyde (85)**



A stirred solution of 2,4-dihydroxy-3-methylbenzaldehyde (**80**) (0.800 g, 5.26 mmol) and 1-bromo-3-methylbut-2-ene (1.21 eq., 0.74 mL, 6.37 mmol) in dry acetone (30 mL) was refluxed with potassium carbonate (1.50 eq., 1.09 g, 7.89 mmol) for 12 h.

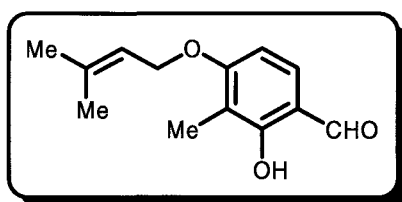
The mixture was filtered on celite and concentrated under vacuum, and the solid residue was dissolved in diethyl ether (15 mL). The cooled solution was washed with water, 10% sodium hydroxide solution (2 x 15 mL), and brine and dried over Na₂SO₄. The organic layer was evaporated under reduced pressure to afford a crude solid residue which was by flash column chromatography on silica using diethyl ether/hexanes (40:60) as eluent.

➤ **Yield** : 93% (global yield 1.08 g) (83% for the desired product and 17% for its isomer in position 2, proportions determined by RMN ¹H).

➤ **Appearance** : orange oil (mild of two isomers)

➤ Analysis	calculated for C ₁₃ H ₁₆ O ₃	C : 70.89	H : 7.32
	find	C : 70.78	H : 7.31

➤ **Synthesis and physical characterizations of the 2-hydroxy-3-methyl-4-(3-methylbut-2-enyloxy)benzaldehyde (84)**

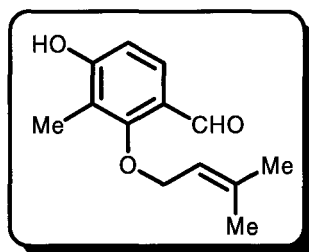


➤ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.73 (s, 3H, Me), 1.78 (s, 3H, Me), 2.07 (s, 3H, C_{ar}-Me), 4.59 (d, J = 6.4, 2H, O-CH₂-CH), 5.45 (t, J = 6.4, 1H, H_{ethylenic}),

6.52 (d, $J = 8.5$, 1H, 1H_{ar}), 7.31 (d, $J = 8.5$, 1H, 1H_{ar}), 9.66 (s, 1H, CHO), 11.44 (br. s, 1H, OH).

- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.8 (C_{ar}-OH), 161.1 (C_{ar}-O-CH₂), 138.3 (C-Me₂), 115.2 (C_{ar}-CHO), 113.5 (C_{ar}-Me) ; CH : 194.6 (CHO), 133.1 (CH_{ar}), 119.2 (CH_{ethylenic}), 103.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 65.5 ; CH₃ : 25.8, 18.3, 7.4.

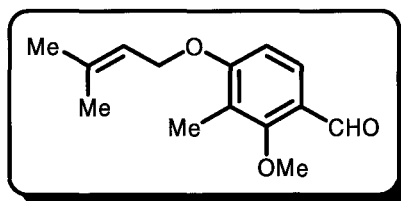
- **Synthesis and physical characterizations of the 4-hydroxy-3-methyl-2-(3-methyl-but-2-enyloxy)benzaldehyde (85)**



- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.61 (s, 3H, Me), 1.76 (s, 3H, Me), 2.16 (s, 3H, Ar-Me), 4.41 (d, $J = 7.3$, 2H, O-CH₂-CH), 5.54 (t, $J = 7.3$, 1H, H_{ethylenic}), 6.70 (d, $J = 8.8$, 1H, 1H_{ar}), 7.69 (d, $J = 8.8$, 1H, 1H_{ar}), 10.20 (s, 1H, CHO).

- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.3 (C_{ar}-OH), 161.5 (C_{ar}-O-CH₂), 138.2 (C-Me₂), 123.2 (C_{ar}-CHO), 120.6 (C_{ar}-Me) ; CH : 189.5 (CHO), 127.2 (CH_{ar}), 119.3 (CH_{ethylenic}), 107.5 (CH_{ar}) ; CH₂ : 72.2 ; CH₃ : 25.8, 18.0, 9.1.

e) Synthesis and physical characterizations of the 2-methoxy-3-methyl-4-(3-methyl-but-2-enyloxy)benzaldehyde (83)

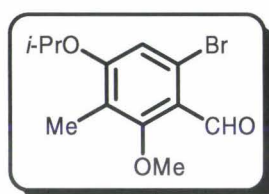


A stirred solution of 2-hydroxy-3-methyl-4-(3-methylbut-2-enyloxy)benzaldehyde (**84**) and 4-hydroxy-3-methyl-2-(3-methyl-but-2-enyloxy)benzaldehyde (**85**) (1.00 g, 4.55 mmol) and methyl iodide (1.21 eq., 0.34 mL, 5.50 mmol) in dry DMF (15 mL) was warmed at 40 °C with potassium carbonate (1.50 eq., 0.942 g, 6.83 mmol) for 12 h.

- **Yield** : 66% (2.11 g)
- **Appearance** : yellow oil (101-103 °C à 10⁻² mmHg)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.31 (d, *J* = 6.1, 6H, 2Me of *i*Pr), 2.13 (s, 3H, Me), 2.18 (s, 6H, 2Me), 2.52-2.58 (m, 2H, N-CH₂), 3.33-3.38 (m, 2H, N-CH₂), 3.69 (s, 3H, OMe), 4.51 (hept., *J* = 6.1, 1H, CH of *i*Pr), 6.69 (d, *J* = 8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.40 (d, *J* = 8.5, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.3 (C_{ar}-O-*i*Pr), 156.8 (C_{ar}-OMe), 123.8 (C_{ar}-CH-NMe), 119.5 (C_{ar}-Me) ; CH : 126.8 (CH_{ar}), 109.7 (CH_{ar}), 84.4 (N-CH-N), 70.2 (CH of *i*-Pr) ; CH₂ : 53.3 (2N-CH₂) ; CH₃ : 61.3 (OMe), 39.7 (2N-Me), 22.3 (2Me of *i*Pr), 9.4.
- **Analysis**

calculated for C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₂	C : 69.03	H : 9.41	N : 10.06
find	C : 68.82	H : 9.54	N : 9.98

g) Synthesis and physical characterizations of the 6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzaldehyde⁷ (77)



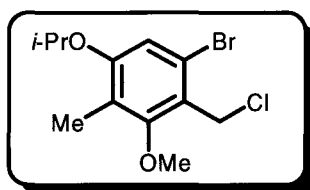
t-butyllithium (1.7 M in pentane, 2.01 eq., 10.0 mL, 17.0 mmol) was added dropwise at -30 °C under argon atmosphere to a solution of imidazoline **82** (2.35 g, 8.45 mmol) in dry diethyl ether (30 mL). The solution was allowed to warm to room temperature for 6 h, then recooled to -30 °C. A solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (2.00 eq., 5.50 g, 16.9 mmol) in diethyl ether (10 mL) was added dropwise at -30 °C, the mixture was then allowed to warm to room temperature and stirring at room temperature was maintained for 12 h.

The solution was poured onto a 10% hydrochloric acid aqueous solution (50 mL), the mixture was stirred for 30 min. and extracted with diethyl ether (4 x 25 mL). The combined extracts were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to leave an oily residue which was purified by flash column chromatography on silica using diethyl ether/hexanes (50:50) as eluent.

- **Yield** : 62% (1.49 g)

- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.8 (C_{ar}-O-*i*Pr), 157.3 (C_{ar}-OMe), 125.6 (C_{ar}-Br), 121.7 (C_{ar}-CH₂OH), 120.9 (C_{ar}-Me) ; CH : 113.3 (CH_{ar}), 70.8 (CH of *i*-Pr) ; CH₂ : 60.1 ; CH₃ : 61.9 (OMe), 22.1 (2Me of *i*Pr), 9.3.
- **Analysis** calculated for C₁₂H₁₇BrO₃ C : 49.84 H : 5.93
 find C : 50.01 H : 5.87

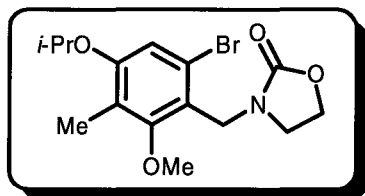
b) Synthesis and physical characterizations of the 6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzyl chloride⁸ (78)



Methanesulfonyl chloride (1.52 eq., 0.54 mL, 7.00 mmol) was added by syringe to a solution of 6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzyl alcohol (**86**) (1.33 g, 4.60 mmol) and triethylamine (1.52 eq., 0.97 mL, 7.00 mmol) in dichloromethane (40 mL) at 0 °C. The solution was stirred overnight at room temperature, washed with aqueous saturated sodium bicarbonate solution and brine, and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent under vacuum afforded a yellow oil which was used in the next step without further purification.

- **Yield** : 72% (1.02 g)
- **Appearance** : yellow oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.32 (d, *J* = 6.1, 6H, 2Me of *i*Pr), 2.07 (s, 3H, Me), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.47 (hept., *J* = 6.1, 1H, CH of *i*Pr), 4.78 (s, 2H, CH₂-Cl), 6.87 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.7 (C_{ar}-O-*i*Pr), 157.9 (C_{ar}-OMe), 122.8 (C_{ar}-Br), 122.5 (C_{ar}-Me), 120.8 (C_{ar}-CH₂-Cl) ; CH : 113.3 (CH_{ar}), 70.8 (CH of *i*-Pr) ; CH₂ : 41.8 ; CH₃ : 61.8 (OMe), 22.1 (2Me of *i*Pr), 9.5.
- **Analysis** calculated for C₁₂H₁₆BrClO₂ C : 46.85 H : 5.24
 find C : 46.91 H : 5.19

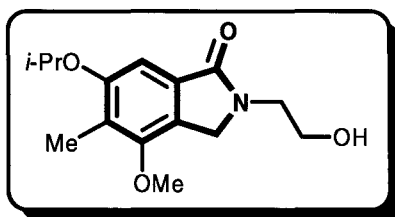
c) Synthesis and physical characterizations of the 3-(6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzyl)oxazolidin-2-one⁸ (76)



Following a procedure identical to that described for **1**. The crude was purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (30:70) as eluent.

- **Yield** : 67% (0.957 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 62-64 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.33 (d, *J* = 6.1, 6H, 2Me of *i*Pr), 2.07 (s, 3H, Me), 3.35 (dd, *J* = 7.8 and 9.3, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.22 (dd, *J* = 7.8 and 9.3, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 4.48 (hept., *J* = 6.1, 1H, CH of *i*Pr), 4.58 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.85 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.6 (C_{ar}-O-*i*Pr), 158.3 (C_{ar}-OMe), 157.9 (CO), 122.6 (C_{ar}-Br), 121.2 (C_{ar}-CH₂-N), 120.1 (C_{ar}-Me) ; **CH** : 113.5 (CH_{ar}), 71.1 (CH of *i*-Pr) ; **CH₂** : 62.1, 44.0, 43.1 ; **CH₃** : 61.5 (OMe), 22.4 (2Me of *i*Pr), 9.9.
- **Analysis** calculated for C₁₅H₂₀BrNO₄ **C** : 50.29 **H** : 5.63 **N** : 3.91
 find **C** : 50.50 **H** : 5.76 **N** : 4.03

d) Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-6-isopropoxy-4-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one⁸ (88)

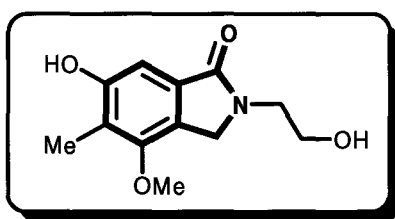


Following a procedure identical to that described for **4**. The crude was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

- **Yield** : 69% (0.193 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 112-114 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.33 (d, *J* = 6.0, 6H, 2Me of *i*Pr), 2.15 (s, 3H, Me), 3.10-3.52 (br. s, 1H, OH), 3.73 (t, *J* = 5.0, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.90 (t, *J* = 5.0, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 4.52 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.58 (hept., *J* = 6.0, 1H, CH of *i*Pr), 7.04 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.1 (CO), 157.9 (C_{ar}-O-*i*Pr), 153.8 (C_{ar}-OMe), 131.8 (C_{ar}-CH₂-N), 124.3 (C_{ar}-CO), 123.8 (C_{ar}-Me) ; CH : 102.7 (CH_{ar}), 71.0 (CH of *i*-Pr) ; CH₂ : 62.0, 50.3, 46.6 ; CH₃ : 60.0 (OMe), 22.4 (2Me of *i*Pr), 10.0.
- **Analysis**

calculated for C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	C : 64.50	H : 7.58	N : 5.01
find	C : 64.59	H : 7.76	N : 4.83

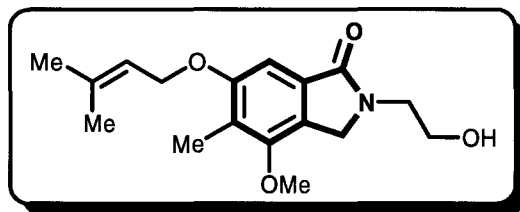
e) Synthesis and physical characterizations of the 6-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one⁸ (75)



A solution of boron trichloride (1 M in CH₂Cl₂, 5.00 eq., 3.76 mL, 3.76 mmol) was added dropwise by syringe to a degazed solution of 2-(2-hydroxyethyl)-6-isopropoxy-4-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**88**) (0.210 g, 0.753 mmol) in dichloromethane (15 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After being stirred for 2 h at 0 °C, the reaction mixture was poured onto a few pieces of crushed ice. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The organic solvents were combined and dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under vacuum, and the crude solid residue was finally recrystallized from toluene/ethanol.

- **Yield** : 61% (0.108 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 176-178 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO *d*₆, δ ppm, *J* Hz) : 2.10 (s, 3H, OMe), 3.53-3.67 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.61 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.87 (s, 1H, 1H_{ar}), 9.81 (br. s, 1H, OH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.3 (CO), 157.5 (C_{ar}-OH), 154.3 (C_{ar}-OMe), 132.8 (C_{ar}-CH₂-N), 122.1 (C_{ar}-CO), 120.0 (C_{ar}-Me) ; CH : 104.2 (CH_{ar}), 70.7 (CH of *i*-Pr); CH₂ : 59.1, 49.8, 45.6 ; CH₃ : 61.8 (OMe), 10.3.
- **Analysis** : calculated for C₁₂H₁₅NO₄ C : 60.75 H : 6.37 N : 5.90
 find C : 60.54 H : 6.19 N : 6.09

***f) Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-5-methyl-6-(3-methylbut-2-enyloxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one*⁸ (74) ou porritoxine**



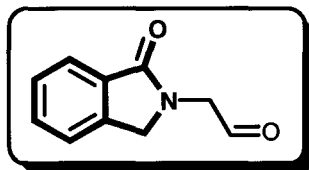
Following a procedure identical to that described for **84** and **85**. The crude was purified by recrystallization from hexane/toluene.

- **Yield** : 68% (0.111 g starting with 0.090 g, 0.380 mmol)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 114-116 °C (lit.⁹ : 115-116 °C)

Analytical and spectral data matched those reported for the natural product.⁹

II. Synthesis of the 2-[2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (89)

1. Synthesis and physical characterizations of the (1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)acetaldehyde¹⁰ (90)



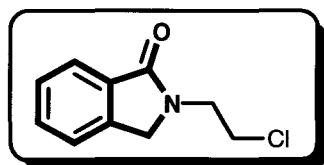
A mixture of oxalyl chloride (2.00 eq., 0.19 mL, 2.20 mmol) in 15 mL of anhydrous dichloromethane and cooled at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise dry DMSO (4.10 eq., 0.32 mL, 4.49 mmol) and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. A solution of 2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**4**) (0.194 g, 1.10 mmol) in 25 mL of anhydrous dichloromethane was then added slowly and the resulting solution stirred at same temperature for 1 h, at which time triethylamine (5.20 eq., 0.79 mL, 5.70 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 2 h.

After hydrolysis with water (20 mL), the solution was then concentrated under reduced pressure. The residue was redissolved in dichloromethane, washed twice with water, brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness in vacuo. Purification of the reaction residue by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent give the expected derivative.

- **Yield** : 18% (0.034 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 117-119 $^{\circ}\text{C}$
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 4.51-4.53 (m, 4H, 2H of N- CH_2 -CHO and 2H of Ar- CH_2 -N), 7.46-7.51 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.56-7.59 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.87-7.90 (m, 1H, 1H_{ar}), 9.74 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.2 (CO), 141.5 (C_{ar}- CH_2 -N), 131.6 (C_{ar}-CO) ; CH : 196.8 (CHO), 131.9 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 122.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 52.4, 50.8.

➤ Analysis	calculated for C ₁₀ H ₉ NO ₂	C : 68.56	H : 5.18	N : 8.00
	find	C : 68.74	H : 4.99	N : 7.92

2. **Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-chloroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one**¹¹ (91)

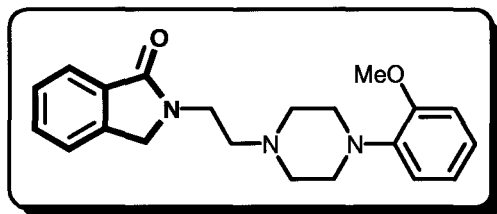


2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**4**) (0.531 g, 3.00 mmol) and toluene (50 mL) were added to a 100 mL, round-bottomed flask. The solution was cooled with an ice-water bath, and thionyl chloride (1.13 eq., 0.25 mL, 3.39 mmol) was added dropwise through a cannula. The slurry was allowed to stand at room temperature for 4 h with periodic swirling. A condenser was attached, and the reaction mixture was heated at 60 °C for 3 h.

The toluene and the excess of thionyl chloride were removed by distillation under aspirator pressure. The hot residue was poured into hexanes (50 mL), forming a brown solid. The crude solid was filtered and taken up in hot toluene. The solution was filtered hot, and the hot toluene solution was poured into hexanes (30 mL) with stirring. The solid that formed was filtered, washed with petroleum ether, and dried in a vacuum oven to left a white solid (95%, 0.557 g) which was employed without further purification.

- **Melting point** : 78-80 °C (lit.¹²: 81-82 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.74 (t, *J* = 5.6, 2H, N-CH₂-CH₂-Cl), 3.90 (t, *J* = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-Cl), 4.52 (s, Ar-CH₂-N), 7.38-7.41 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.43-7.52 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.80 (d, *J* = 7.4, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.8 (CO), 141.4 (C_{ar}-CH₂-N), 132.2 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 131.6 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 123.6 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 51.4, 44.6, 42.7.

3. Synthesis and physical characterizations of the 2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one¹¹ (89)



2-(2-chloroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**91**) (0.196 g, 1.00 mmol), 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (1.00 eq., 0.192 g, 1.00 mmol), triethylamine (1.20 eq., 0.17 mL, 1.20 mmol) and acetonitrile (10 mL) were added to a 50 mL, round-bottomed flask. The resulting mixture was placed under argon atmosphere and heated at reflux for 24 h.

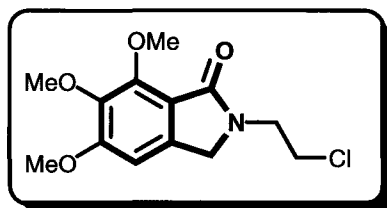
The solution was allowed to cool to room temperature and transferred to a separatory funnel with the aid of ethyl acetate. The solution was washed with saturated potassium bicarbonate, and the organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to give an oil which was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes/triethylamine (40:55:5) as eluent.

- **Yield** : 71% (0.249 g)
- **Appearance** : yellowish crystals
- **Melting point** : 116-118 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 2.58-2.62 (m, 6H, 6H piperazinic), 2.93-2.99 (m, 4H, 2H de $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ et 2H piperazinic), 3.66 (t, $J = 6.4$, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.39 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.71-6.74 (m, 1H, 1H_{ar}), 6.78-6.81 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.85-6.90 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.28-7.33 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.39-7.42 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.71-7.74 (m, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 168.4 (CO), 152.2 (C_{ar}-OMe), 141.5 (C_{ar}-CH₂-N), 141.2 (C_{ar}), 132.8 (C_{ar}-CO) ; CH : 131.1 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 123.5 (CH_{ar}), 122.9 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 120.9 (CH_{ar}), 118.1 (CH_{ar}), 111.2 (CH_{ar}) ; CH₂ : 56.7, 53.5 (2CH₂), 50.8, 50.6 (2CH₂), 39.4 ; CH₃ : 55.3.
- **Analysis**

calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$	C : 71.77	H : 7.17	N : 11.96
find	C : 71.84	H : 6.98	N : 12.05

III. Synthesis of the 5,6,7-trimethoxy-2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (92)

1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-chloroethyl)-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one¹¹ (95)

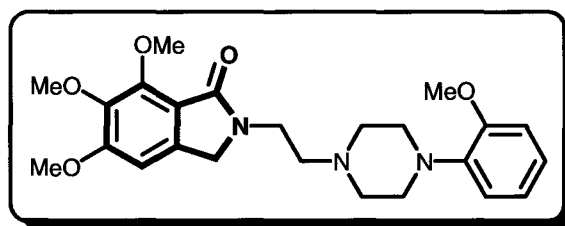


Following a procedure identical to that described for **91**.

- **Yield** : 96% (0.822 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 113-115 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.71 (t, *J* = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-Cl), 3.78-3.80 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Cl), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.39 (s, Ar-CH₂-N), 6.63 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 167.0 (CO), 157.1 (C_{ar}-OMe), 151.2 (C_{ar}-OMe), 141.4 (C_{ar}-OMe), 139.0 (C_{ar}-CH₂-N), 116.7 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 101.3 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 56.2, 44.36, 42.5 ; **CH₃** : 62.5, 61.3, 50.7.
- **Analysis**

calculated for C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₄	C : 54.65	H : 5.64	N : 4.90
find	C : 54.73	H : 5.71	N : 4.72

2. Synthesis and physical characterizations of the 5,6,7-trimethoxy-2-[2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one¹¹ (92)



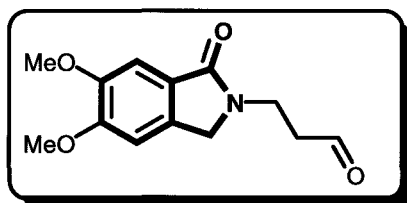
Following a procedure identical to that described for **89**.

- **Yield** : 53% (0.234 g)
- **Appearance**: white crystals
- **Melting point** : 117-119 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.56-2.62 (m, 6H, 6H piperazinic), 2.93-3.02 (m, 4H, 2H de N-CH₂-CH₂-N et 2H piperazinic), 3.61 (t, J = 6.3, 2H, N-CH₂-CH₂-N), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.31 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.62 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.74-6.76 (m, 1H, 1H_{ar}), 6.80-6.83 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.88-6.91 (m, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.8 (CO), 156.8 (C_{ar}-OMe), 152.2 (C_{ar}-OMe), 151.3 (C_{ar}-OMe), 141.5 (C_{ar}-OMe), 141.2 (C_{ar}-CH₂-N), 139.1 (C_{ar}), 101.2 (C_{ar}-CO) ; CH : 122.9 (CH_{ar}), 120.9 (CH_{ar}), 118.0 (CH_{ar}), 117.5 (CH_{ar}), 111.1 (CH_{ar}) ; CH₂ : 56.7, 53.4 (2CH₂), 50.7 (2CH₂), 50.3, 39.3 ; CH₃ : 62.6, 61.4, 56.2, 55.3.
- **Analysis**

calculated for C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₅	C : 65.29	H : 7.08	N : 9.52
find	C : 65.11	H : 6.95	N : 9.63

IV. Synthesis of the 5,6-dimethoxy-2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (93)

1. Synthesis and physical characterizations of the 3-(5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)propionaldehyde¹⁰ (96)

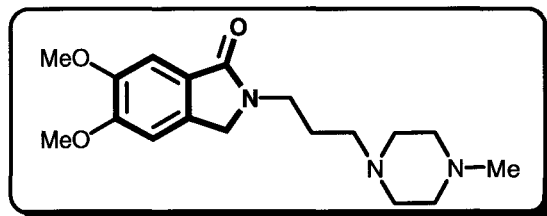


Following a procedure identical to that described for **90**.

- **Yield** : 71% (0.194 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 121-123 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.85 (t, J = 6.2, 2H, N-CH₂-CH₂-CHO), 3.82 (s, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-CHO), 3.84 (s, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-CHO), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.30 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.84 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.22 (s, 1H, 1H_{ar}), 9.79 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.8 (CO), 152.3 (C_{ar}-OMe), 149.4 (C_{ar}-OMe), 134.9 (C_{ar}-CH₂-N), 124.4 (C_{ar}-CO) ; CH : 270.7 (CHO), 104.9 (CH_{ar}), 104.8 (CH_{ar}) ; CH₂ : 50.3, 42.9, 36.0 ; CH₃ : 56.1, 56.0.
- **Analysis**

calculated for C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	C : 62.64	H : 6.07	N : 5.62
find	C : 62.45	H : 6.14	N : 5.78

2. Synthesis and physical characterizations of the 5,6-dimethoxy-2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one¹³ (93)



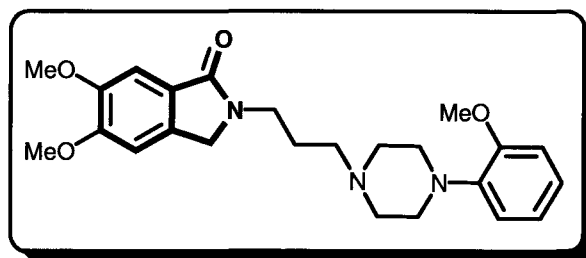
1-methylpiperazine (0.100 g, 1.00 mmol) and 3-(5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)propionaldehyde (0.249 g, 1.00 mmol) (**96**) were mixed in 1,2-dichloroethane (10 mL) and then treated with sodium triacetoxyborohydride (1.40 eq., 0.297 g, 1.40 mmol) and acetic acid (1.00 eq., 0.06 mL, 1.00 mL). The mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 24 h.

The reaction mixture was quenched by adding 1 N sodium hydroxide, and the product was extracted with dichloromethane. The dichloromethane extract was washed with brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated to give the crude free base which was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes/triethylamine (55:40:5) as eluent.

- **Yield** : 88% (0.293 g)
- **Appearance** : light yellow crystals
- **Melting point** : 89-91 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.79 (quint., *J* = 7.3, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N_{piperazine}), 2.20 (s, 3H, N-Me), 2.32-2.37 (m, 10H, 8H piperazine and 2H of N-CH₂-CH₂-CH₂-N_{piperazine}), 3.57 (t, *J* = 7.0, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N_{piperazine}), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.23 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.85 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.23 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.5 (CO), 152.1 (C_{ar}-OMe), 149.3 (C_{ar}-OMe), 134.5 (C_{ar}-CH₂-N), 124.9 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 104.9 (CH_{ar}), 104.8 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 55.5, 54.9 (2CH₂), 52.9 (2CH₂), 49.6, 40.5, 25.8 ; **CH₃** : 56.0, 55.9, 45.8.
- **Analysis**

calculated for C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₅	C : 64.84	H : 8.16	N : 12.60
find	C : 64.56	H : 8.34	N : 12.57

V. Synthesis and physical characterizations of the 5,6-dimethoxy-2-{3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one¹⁴ (94)



Following a procedure identical to that described for **93**.

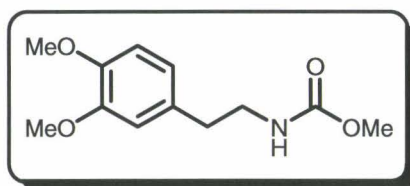
- **Yield** : 91% (0.387 g)
- **Appearance**: light brown crystals
- **Melting point** : 55-57 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.86 (quint., *J* = 7.5, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N_{piperazine}), 2.45 (t, *J* = 7.2, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N_{piperazine}), 2.63 (br. s, 4H, 4H piperazinic), 3.01 (br. s, 4H, 4H piperazinic), 3.55 (t, *J* = 7.3, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N_{piperazine}), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.22 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.72-6.74 (m, 1H, 1H_{ar}), 6.78-6.81 (m, 3H, 3H_{ar}), 6.85-6.90 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.18 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.8 (CO), 152.3 (C_{ar}-OMe), 152.0 (C_{ar}-OMe), 149.4 (C_{ar}-OMe), 140.8 (C_{ar}-CH₂-N), 134.7 (C_{ar}), 120.9 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 124.8 (CH_{ar}), 123.0 (CH_{ar}), 118.1 (CH_{ar}), 111.1 (CH_{ar}), 105.0 (CH_{ar}), 105.0 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 56.1, 53.2 (2CH₂), 50.0 (2CH₂), 49.6, 40.4, 25.4 ; **CH₃** : 56.1, 55.5, 55.2.
- **Analysis**

calculated for C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₅	C : 67.74	H : 7.34	N : 9.87
find	C : 67.47	H : 7.48	N : 9.62

VI. Synthesis of the 2-(3-{2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl}-methylamino}propyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one ou falipamil (97)

1. Synthesis of the methylhomoveratrylamine (98)

a) *Synthesis and physical characterizations of the methyl-3,4-dimethoxyphenethylcarbamate¹⁵ (99)*

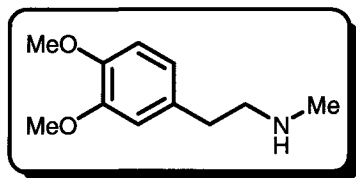


2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanamide (2.15 g, 11.9 mmol) was added to a solution of sodium hydride (1.50 eq. of 60% dispersion in mineral oil., 0.713 g, 17.8 mmol) in dry THF (80 mL), and the mixture was stirred at 50 °C for 2 h. The solution was cooled at -78 °C, then methyl chloroformate (1.50 eq., 1.38 mL, 17.8 mmol) was added dropwise. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1.5 h.

The reaction mixture was quenched by addition of water (30 mL). The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the solid was recrystallized from hexane/toluene to give a white solid (2.47 g, 87%).

- **Melting point** : 63-65 °C (lit.¹⁵ : 65-66 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.76 (t, J = 7.0, 2H, C_{ar}-CH₂-CH₂-NH), 3.41 (t, J = 6.8, 2H, C_{ar}-CH₂-CH₂-NH), 3.67 (s, 3H, COOMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 6.71-6.74 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.80-6.83 (m, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 157.0 (CO), 149.0 (C_{ar}-OMe), 147.7 (C_{ar}-OMe), 131.2 (C_{ar}) ; CH : 120.7 (CH_{ar}), 111.9 (CH_{ar}), 111.3 (CH_{ar}) ; CH₂ : 42.4, 35.8; CH₃ : 55.9 (2OMe), 52.1.

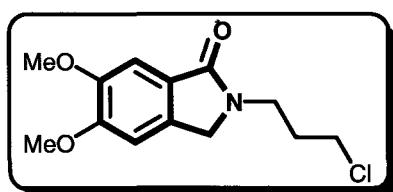
b) Synthesis and physical characterizations of the methylhomoveratrylamine¹⁶ (98)



A solution of methyl-3,4-dimethoxyphenethylcarbamate (**99**) (2.47 g, 10.3 mmol) in 15 mL of dry diethyl ether was slowly added to a stirred suspension of lithium and aluminium hydride (1.50 eq., 0.589 g, 15.5 mmol) in 25 mL of ether. After completion addition the mixture is refluxed for 4 h. Thereupon, excess lithium and aluminium hydride is carefully quenched with water, followed by filtration of the resultant inorganic salts. The filtrate is dried over anhydrous Na₂SO₄ and purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/triethylamine (90:10) as eluent.

- **Yield** : 73% (1.47 g)
- **Appearance**: white crystals
- **Melting point** : 129-131 °C (lit.¹⁷ : 132-134 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.96 (s, 3H, NH-Me), 2.28 (dd, *J* = 5.7 and 14.4, 4H, C_{ar}-CH₂-CH₂-NH), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 6.29-6.33 (m, 3H, 3H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 148.6 (C_{ar}-OMe), 147.1 (C_{ar}-OMe), 131.4 (C_{ar}) ; CH : 120.1 (CH_{ar}), 111.6 (CH_{ar}), 111.0 (CH_{ar}) ; CH₂ : 53.2, 35.6; CH₃ : 55.7 (OMe), 55.6 (OMe), 36.2.

2. Synthesis and physical characterizations of the 2-(3-chloropropyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindolin-1-one¹¹ (100)

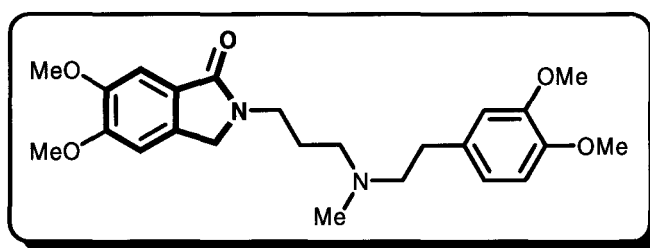


Following a procedure identical to that described for **91**.

- **Yield** : 83% (0.671 g)
- **Appearance**: greenish crystals
- **Melting point** : 109-111 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.14 (quint., J = 6.7, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Cl), 3.58 (t, J = 6.5, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Cl), 3.72 (t, J = 6.9, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Cl), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.92(s, 3H, OMe), 4.32 (s, Ar-CH₂-N), 6.90 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.27 (s, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.1 (CO), 152.5 (C_{ar}-OMe), 149.6 (C_{ar}-OMe), 134.6 (C_{ar}-CH₂-N), 124.9 (C_{ar}-CO) ; CH : 105.2 (CH_{ar}), 104.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 50.3, 42.3, 40.2, 31.4 ; CH₃ : 56.2 (2OMe).
- **Analysis**

calculated for C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₃	C : 57.89	H : 5.98	N : 5.19
find	C : 57.63	H : 6.08	N : 4.99

3. Synthesis and physical characterizations of the 2-(3-{[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methylamino}propyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-one ou falipamil (97)



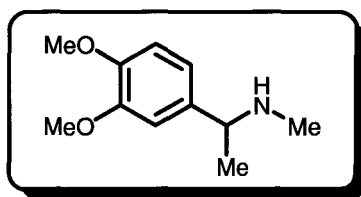
2-(3-chloropropyl)-5,6-dimethoxyisindolin-1-one (**100**) (0.428 g, 1.59 mmol), methylhomoveratrylamine (**98**) (2.64 eq., 0.818 g, 4.19 mmol) were added to a 50 mL, round-bottomed flask. The resulting mixture was placed in DMF (30 mL) with a catalytic amount of potassium iodide, under argon atmosphere and heated at reflux for 12 h.

The solution was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL), the

The benzaldimine (**103**) was obtained quantitatively by condensation of 3,4-dimethoxybenzaldehyde (5.00 g, 30.0 mmol) with methylamine (40 % v/v) in toluene (100 mL) at 0 °C in the presence of molecular sieves (4 Å).

- **Yield** : 81% (4.35 g)
- **Appearance** : uncolored oil (lit.¹⁸ 145 °C sous 11 mmHg)
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.38 (d, *J* = 1.6, 3H, Me-N), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 6.76 (d, *J* = 8.2, 1H_{ar}), 7.01 (dd, *J* = 1.9 and 8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.30 (d, *J* = 1.9, 1H, 1H_{ar}), 8.07 (q, *J* = 1.6, 1H, CH=N)

b) Synthesis and physical characterizations of the [1-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]methylamine¹⁹ (102**)**

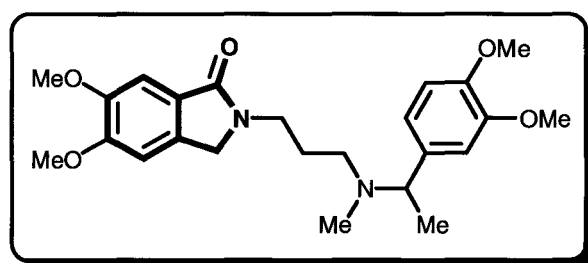


To a solution of methylmagnesium bromide (1.40 M in a mix of toluene/THF 25 : 75, 4.0 eq., 24.20 mL, 33.9 mmol) was slowly added with stirring, under argon atmosphere and at room temperature, a solution of *N*-methyl-3,4-dimethoxybenzaldimine (**103**) (1.52 g, 8.49 mmol) in 25 mL of dry diethyl ether. After refluxing with stirring for 2 h, the mixture was cooled and decomposed by pouring it slowly onto a mixture of the minimum amount of ice and 100 mL of concentrated hydrochloric acid. The layers were separated, the aqueous layer was washed with diethyl ether and made basic with sodium hydroxide. The suspension of magnesium hydroxide was extracted repeatedly with diethyl ether (3 x 25 mL) which was washed with water and dried over potassium carbonate, filtered, and concentrated to give an oil which was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes/triethylamine (60:35:5) as eluent.

- **Yield** : 64% (1.06 g)
- **Appearance** : uncolored oil (lit.²⁰ 130-132 °C sous 2 mmHg)

- **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm, J Hz) : 1.25 (d, $J = 8.7$, 3H, CH-Me), 2.21 (s, 3H, NH-Me), 3.56 (q, $J = 8.5$, 1H, CH-Me), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 6.71-6.73 (m, 2H, $2H_{ar}$), 6.80 (s, 1H, $1H_{ar}$).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : C : 149.0 (C_{ar} -OMe), 147.8 (C_{ar} -OMe), 137.9 (C_{ar} -CHMe) ; CH : 118.7 (CH_{ar}), 110.8 (CH_{ar}), 109.3 (CH_{ar}), 59.9 ; **CH₃** : 55.7 (2OMe), 34.4, 23.9.

2. Synthesis and physical characterizations of the 2-(3-{1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl}methylamino}propyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-one¹³ (101)



Following a procedure identical to that described for **93**. The crude was purified by recrystallization from hexane/toluene.

- **Yield** : 79% (0.338 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 206-208 °C
- **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm, J Hz) : 1.64-1.73 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N-Me), 2.11 (s, 3H, N-CH-Me), 2.17-2.24 (m, 1H of N-CH₂-CH₂-CH₂-N-Me), 2.29-2.35 (m, 1H de N-CH₂-CH₂-CH₂-N-Me), 3.32-3.37 (m, 1H of N-CH₂-CH₂-CH₂-N-Me), 3.42-3.48 (m, 1H of N-CH₂-CH₂-CH₂-N-Me), 3.59 (s, 1H, N-CH-Me), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.61-6.70 (m, 2H, $2H_{ar}$), 6.77 (s, 1H, $1H_{ar}$), 6.80 (s, 1H, $1H_{ar}$), 7.16 (s, 1H, $1H_{ar}$).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : C : 169.2 (CO), 152.5 (C_{ar} -OMe), 149.8 (C_{ar} -OMe), 149.4 (C_{ar} -OMe), 149.3 (C_{ar} -OMe), 135.0 (C_{ar}), 126.2 (C_{ar} -CH₂-N), 123.9

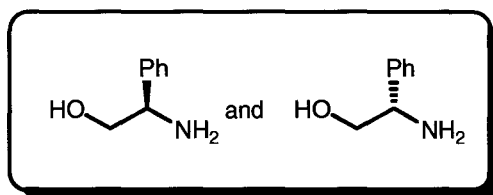
(C_{ar}-CO) ; **CH** : 121.3 (CH_{ar}), 111.6 (CH_{ar}), 110.7 (CH_{ar}), 105.1 (CH_{ar}), 104.8 (CH_{ar}), 65.7 ; **CH₂** : 56.1, 51.0, 39.4, 29.5 ; **CH₃** : 56.3, 56.1, 56.0, 55.6, 49.6, 23.5.

➤ Analysis	calculated for C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₅	C : 67.27	H : 7.53	N : 6.54
	find	C : 67.48	H : 7.62	N : 6.48

Part 3 : APPLICATION TO ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS

I. Synthesis of chiral heterocycle unit

1. Synthesis and physical characterizations of the (*R*)-phenylglycinol and the (*S*)-phenylglycinol (105)

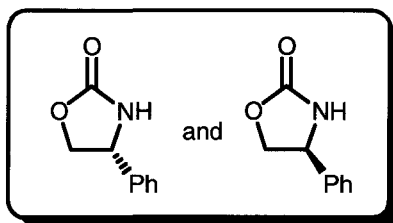


A suspension of lithium and aluminium hydride (1.70 eq., 2.99g, 78.8 mmol) in THF (115 mL) was refluxed for 15 min. The heating was then stopped and phenylglycine (7.00 g, 46.4 mmol) was added dropwise in small portions in order to maintain the reflux. Once addition was finished, the mixture was refluxed for 1 h.

The excess of lithium and aluminium hydride was neutralized with a solution of potassium hydroxide (1.30 g in 5 mL of water); during the hydrolyse, a white precipitate appeared and the stirring became hard. Once addition was finished, the mixture was refluxed for 15 min. and the hot solution was filtered. The phenylglycinol is then extracted to refluxing the precipitate with THF (15 mL) for 1 h. The hot solution is again filtered. The combined organic layers were concentrated under vacuum, diluted with diethyl ether (100 mL), dried (Na₂SO₄), and the solvent was evaporated under vacuum to left a light yellow solid. Recrystallization from hexane/toluene yielded yellow crystals (5.37 g, 74%).

- **Melting point** : 75-77 °C (lit.²¹ : 76.5-78.5 °C)
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.68 (s, 3H, OH and NH₂), 3.53 (dd, *J* = 8.3 and 10.7, 1H, H₂N-CH-), 3.71 (dd, *J* = 4.3 and 10.9, 1H, 1H of CH₂-OH), 4.02 (dd, *J* = 4.3 and 8.3, 1H, 1H of CH₂-OH), 7.23-7.36 (m, 5H, 5H_{ar}).

2. Synthesis and physical characterizations of the (4R)-4-phenyloxazolidin-2-one and the (4S)-4-phenyloxazolidin-2-one²² (104)



A suspension of phenylglycinol (**105**) (5.03 g, 36.7 mmol), dry potassium carbonate (2.50 eq., 12.7 g, 91.8 mmol), toluene (5.50 mL) and dimethyl carbonate (37 mL) was refluxed for 3 h.

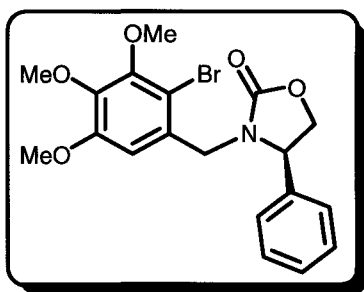
After cooling, the mixture was neutralized with water (50 mL) and the solution was extracted with ethyl acetate (3 x 75 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), and the solvent was evaporated under vacuum to left a yellow solid. Recrystallization methanol/water yielded light yellow crystals (5.23 g, 88%).

- **Melting point** : 135-137 °C (lit.²² : 135-136 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.17 (t, *J* = 7.7, 1H, N-CH-CH₂), 4.72 (d, *J* = 8.7, 1H, 1H of CH-CH₂-O), 4.95 (d, *J* = 7.3, 1H, 1H of CH-CH₂-O), 6.22 (s, 1H, NH), 7.31-7.43 (m, 5H, 5H_{ar}).

II. Synthesis of the 3-(2-bromobenzyl)-4-phenyloxazolidin-2-ones

Following a procedure identical to that described for 1. The residue was purified by flash column chromatography on silica.

1. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-(4R)-4-phenyloxazolidin-2-one (106)

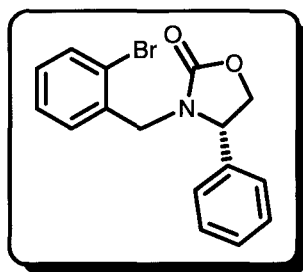


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/dichloromethane (30:30:40) as eluent.

- **Yield** : 57 % (0.960 g)
- **Appearance** : yellow oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.69 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.02-4.07 (m, 2H, 1H of N-CH-CH₂-O and 1H of Ar-CH₂-N), 4.51-4.59 (m, 2H, 1H of N-CH-CH₂-O and 1H of N-CH-Ph), 4.68 (d, J = 14.9, 1H, 1H of Ar-CH₂-N), 6.52 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.13-7.16 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.25-7.30 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.3 (CO), 152.7 (C_{ar}-OMe), 150.8 (C_{ar}-OMe), 142.8 (C_{ar}-OMe), 138.0 (C_{ar}), 130.3 (C_{ar}-CH₂-N), 110.4 (C_{ar}-Br) ; CH : 129.1 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.0 (2CH_{ar}), 109.8 (CH_{ar}), 61.0 (N-CH-Ph) ; CH₂ : 70.0, 46.5 ; CH₃ : 60.9, 59.4, 56.1.
- **Analysis**

calculated for C ₁₉ H ₂₀ BrNO ₅	C : 54.04	H : 4.77	N : 3.32
find	C : 54.21	H : 4.98	N : 3.05

2. Synthesis and physical characterizations of the 3-(2-bromobenzyl)-(4S)-4-phenyl-oxazolidin-2-one (107)



Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes/dichloromethane (20:40:40) as eluent.

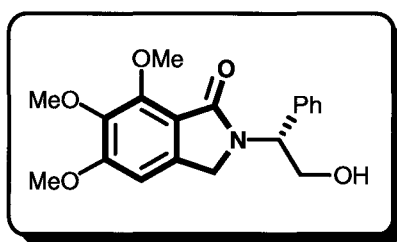
- **Yield** : 67% (0.781 g)
- **Appearance** : white opaque oil

➤ Analysis	calculated for C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₄	C : 55.12	H : 4.63	N : 3.57
	find	C : 54.98	H : 4.71	N : 3.67

III. Cyclisation in isoindolinone

Following a procedure identical to that described for 4. The residue was purified by flash column chromatography on silica.

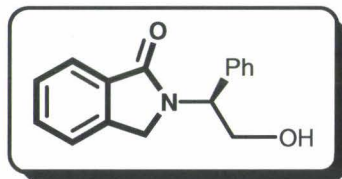
1. Synthesis and physical characterizations of the 2-[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (110)



Purification by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (60:40) as eluent.

- **Yield** : 80% (0.274 g)
 - **Appearance** : white crystals
 - **Melting point** : 167-169 °C
 - **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.84 (br. s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.05-4.07 (m, 1H, 1H of Ar-CH₂-N), 4.12 (s, 3H, OMe), 4.19-4.36 (m, 3H, 2H of CH₂-OH and 1H of Ar-CH₂-N), 5.32 (dd, J = 4.1 and 8.1, 1H, N-CH-Ph) ; 6.61 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.28-7.32 (m, 5H, 5H_{ar}).
 - **RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.3 (CO), 157.4 (C_{ar}-OMe), 151.4 (C_{ar}-OMe), 141.6 (C_{ar}-OMe), 139.1 (C_{ar}-CH₂-N), 137.6 (C_{ar}), 101.1 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 128.9 (2CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.5 (2CH_{ar}), 117.2 (CH_{ar}), 59.8 (CH-Ph) ; **CH₂** : 63.4, 48.6 ; **CH₃** : 62.5, 61.5, 56.3.
 - **Analysis**
- | | | | | |
|--|--|------------------|-----------------|-----------------|
| | calculated for C ₁₉ H ₂₁ NO ₅ | C : 66.46 | H : 6.16 | N : 4.08 |
| | find | C : 66.57 | H : 6.33 | N : 3.94 |

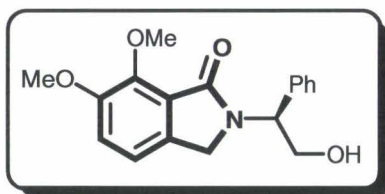
2. Synthesis and physical characterizations of the 2-[(1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (111)



Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/dichloromethane (70:30) as eluent.

- **Yield** : 78% (0.197 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 113-115 °C (lit.²³ : 115 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.15-4.32 (m, 3H, 1H of N-CH-CH₂-OH and 2H of C_{ar}-CH₂-N), 4.46 (d, *J* = 17.2, 1H, 1H of N-CH-CH₂-OH), 4.92 (dd, *J* = 4.6 and 8.8, 1H, N-CH-Ph), 7.25-7.35 (m, 7H, 7H_{ar}), 7.39-7.44 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.72 (d, *J* = 7.3, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 169.7 (CO), 141.5 (C_{ar}-CH₂-N), 137.5 (C_{ar}), 125.4 (C_{ar}-CO-N) ; **CH** : 131.4 (CH_{ar}), 128.9 (2CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.5 (2CH_{ar}), 123.7 (CH_{ar}), 122.6 (CH_{ar}), 59.3 (N-CH-Ph) ; **CH₂** : 63.2, 48.6.

3. Synthesis and physical characterizations of the 2-[(1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (112)

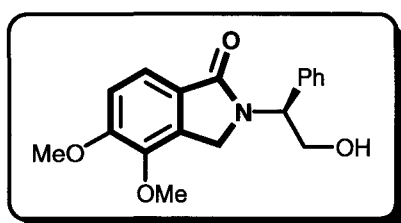


Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/dichloromethane (70:30) as eluent.

- **Yield** : 79% (0.247 g)
- **Appearance** : yellow oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.83 (s, 3H, OMe), 4.02 (s, 3H, OMe), 4.07-4.26 (m, 3H, 2H of C_{ar}-CH₂-N and 1H of CH₂-OH), 4.32 (d, *J* = 16.9, 1H, 1H of CH₂-OH), 5.34 (dd, *J* = 4.6 and 8.1, 1H, N-CH), 6.92-7.02 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.24-32 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.0 (CO), 152.2 (C_{ar}-OMe), 147.1 (C_{ar}-OMe), 137.6 (C_{ar}), 134.9 (C_{ar}-CH₂-N), 124.8 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 128.8 (2CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.6 (2CH_{ar}), 117.8 (CH_{ar}), 116.7 (CH_{ar}), 59.3 (N-CH-Ph) ; **CH₂** : 63.1, 47.6 ; **CH₃** : 63.1, 59.2, 47.6.
- **Analysis**

calculated for C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	C : 68.99	H : 6.11	N : 4.47
find	C : 69.13	H : 6.35	N : 4.12

4. **Synthesis and physical characterizations of the 2-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (113)**



Purification by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/dichloromethane (60:40) as eluent.

- **Yield** : 77% (0.241 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 138-140 °C

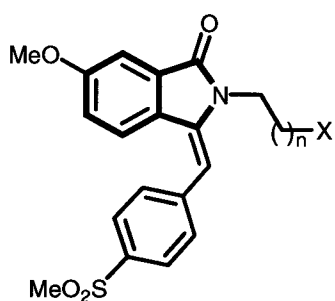
- **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 3.85 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.15-4.31 (m, 3H, 2H of $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$ and 1H of $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.48 (d, $J = 16.8$, 1H, 1H of $\text{CH}_2\text{-OH}$), 5.37 (dd, $J = 4.5$ and 8.7 , 1H, N-CH), 6.87 (d, $J = 8.3$, 1H, 1H_{ar}), 7.26-36 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.42 (d, $J = 8.1$, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 169.4 (CO), 154.6 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 143.3 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 137.5 (C_{ar}), 133.4 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CO}$) ; CH : 128.9 (2CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 125.9 (2CH_{ar}), 119.5 (CH_{ar}), 112.5 (CH_{ar}), 59.3 (N-CH-Ph) ; CH_2 : 63.1, 46.2 ; CH_3 : 60.2, 56.1.
- **Analysis**
- | | | | |
|--|-----------|----------|----------|
| calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ | C : 68.99 | H : 6.11 | N : 4.47 |
| find | C : 68.74 | H : 6.03 | N : 4.68 |

REFERENCES EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER II

1. R. Olivera, R. SanMartin, E. Dommguez, X. Solans, M. K. Urriaga and M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 6398.
2. D. M. Coltart and J. L. Charlton, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 88.
3. D. M. Piatak, G. Flynn, K. Yim and J. Roosenberg, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1068.
4. M. Schneider, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1579.
5. S. F. Nielsen, S. B. Christensen, G. Cruciani, A. Kharazmi et T. Liljefors, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4819.
6. E.T. Jones and A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1689.
7. A. Moreau, A. Couture, E. Deniau and P. Grandclaudon, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2305.
8. A. Moreau, M. Lorion, A. Couture, E. Deniau and P. Grandclaudon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3303.
9. M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase and K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1204.
10. S. K. Khim, E. Cederstrom, D. C. Ferri et P. S. Mariano, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3195.
11. M. H. Norman, D. J. Minick and G. C. Rigdon, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149.
12. K. Murata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1752.
13. A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff and R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.
14. A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff and R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.
15. L. E. Kaim, L. Grimaud, A. Lee, Y. Perroux and C. Tirla, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 381.
16. G. Kresze and H. Münsterer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3561.
17. F. Keller, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1048.
18. C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *13*, 2559.
19. R. B. Moffett et W. M. Hoehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1792.
20. E. A. Makaryan, R. E. Makaryan, Zh. S. Arustamyan, G. K. Airapetyan, R. S. Sukasyan et al., *Pharm. Chem. J.* **1997**, *31*, 403.
21. E. Nicolas, K. C. Russel and V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766.
22. J. J. Plattner, A. K. L. Fung, J. A. Parks, R. J. Pariza, S. R. Crowley, A. G. Pernet, P. R. Bunnell et P. W. Dodge, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1016.
23. J. Pérard-Viret, T. Prangé, A. Tomas et J. Royer, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5103.

EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER III

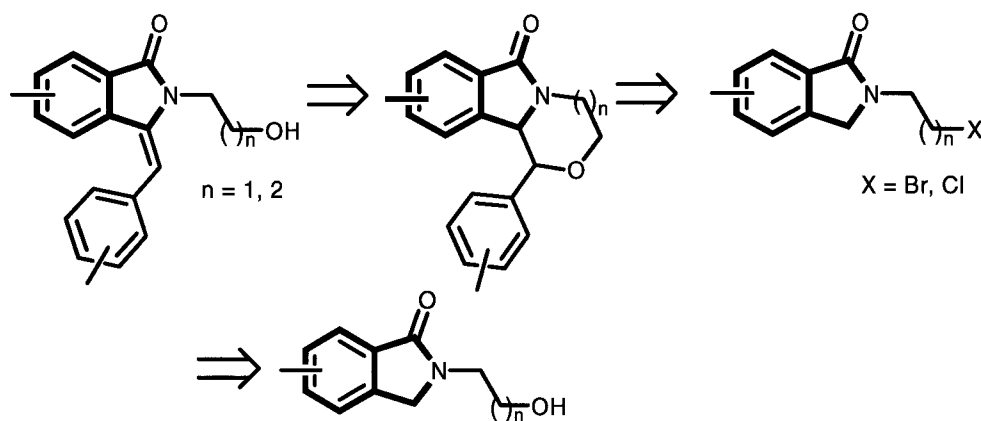
Part 1 : SYNTHESIS OF 3-ARYLMETHYLENEISOINDOLINONES (type A)



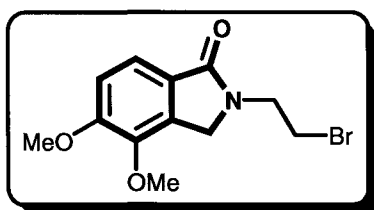
X = OH, CHO, COOH, COOR
n = 1, 2

Isoindolinne A

I. First strategy :



1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-bromoethyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (114)



A mixture of a 2-(2-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**7**) (0.897 g, 3.00 mmol) in toluene (20 mL) containing phosphorus tribromide (0.70 eq, 0.20 mL, 2.10 mmol) was refluxed for 3 h.

To the reaction mixture was added water with stirring. The organic layer was washed with 5% sodium hydroxide, water and then dried over anhydride potassium carbonate. The solvent was evaporated to afford a crude product which was purified by flash column chromatography on silica using dichloromethane/ethyl acetate (50:50) as eluent.

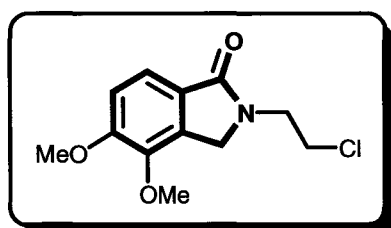
- **Yield** : 80% (0.718 g)
- **Appearance**: white crystals
- **Melting point** : 97-99 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.63 (t, *J* = 6.3, 2H, N-CH₂-CH₂-Br), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.00 (t, *J* = 6.3, 2H, 2H of N-CH₂-CH₂-Br), 4.57 (s, Ar-CH₂-N), 7.03 (d, *J* = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.56 (d, *J* = 8.2, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.4 (CO), 154.9 (C_{ar}-OMe), 143.4 (C_{ar}-OMe), 133.35 (C_{ar}-CH₂-N), 125.7 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 119.6 (CH_{ar}), 112.7 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 48.8, 44.7, 30.1 ; **CH₃** : 60.4, 56.2.
- **Analysis**

calculated for C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₃	C : 48.02	H : 4.70	N : 4.67
find	C : 47.84	H : 4.99	N : 4.63

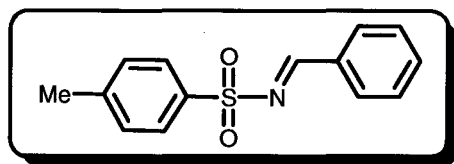
2. Synthesis of the 2-(2-chloroethyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones²

Following a procedure identical to that described for **91**.

a) *Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-chloroethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (117)*



3. Synthesis and physical characterizations of the phenyl-*N*-tosylmethanimine³ (131)



Benzaldehyde (3.89 g, 36.7 mmol), *p*-toluenesulfonamide (6.28 g, 36.7 mmol) and tetraethylorthosilicate (1.05 eq., 8.04 g, 38.6 mmol) were combined in a flask equipped with a still head and heated at 160 °C under argon atmosphere for 6 h, during which time ethanol collected in the receiving flask.

On cooling, the reaction mixture was dissolved in warm ethyl acetate (125 mL), treated with *n*-pentane (300-400 mL), and allowed to stand at room temperature for 5-6 h. During this time crystals formed which were collected by filtration, washed with *n*-pentane, and dried.

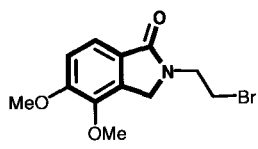
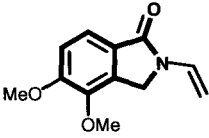
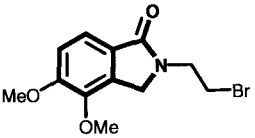
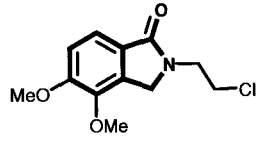
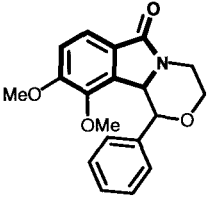
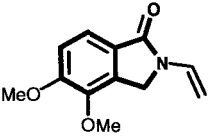
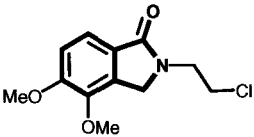
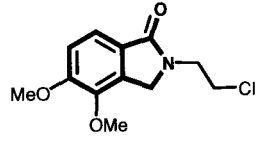
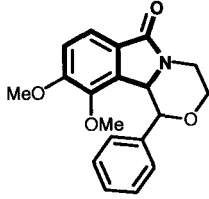
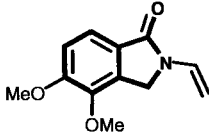
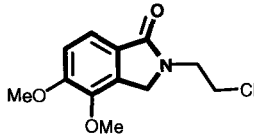
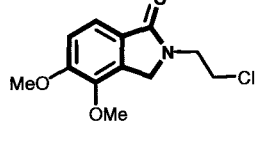
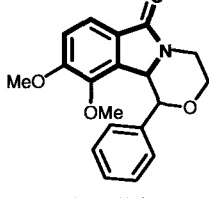
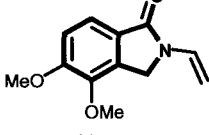
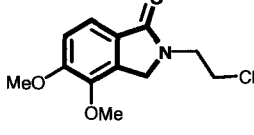
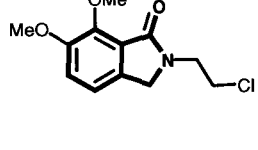
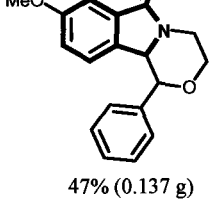
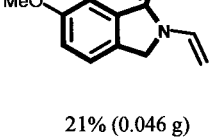
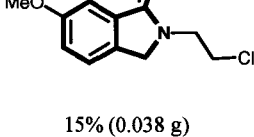
- **Yield** : 67% (6.37 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 111-113 °C (lit.⁴ : 114 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.44 (s, 3H, Me), 7.34-7.37 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.47-7.52 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.60-7.65 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.89-7.95 (m, 4H, 4H_{ar}), 9.04 (s, 1H, N=CH-Ph).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 170.2 (C_{ar}-Me), 135.1 (C_{ar}-SO₂), 132.3 (C_{ar}) ; **CH** : 170.2 (N=CH-Ph), 135.0 (CH_{ar}), 131.3 (2CH_{ar}), 129.8 (2CH_{ar}), 129.2 (2CH_{ar}), 128.1 (2CH_{ar}) ; **CH₃** : 21.7.

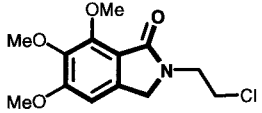
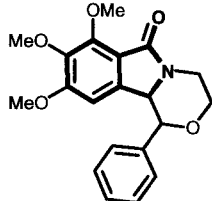
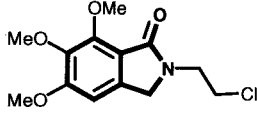
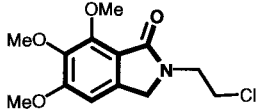
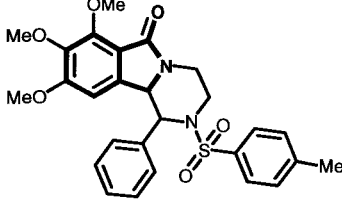
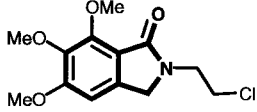
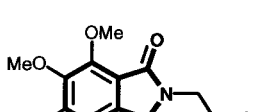
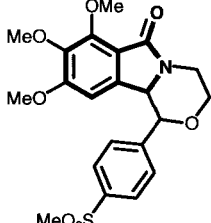
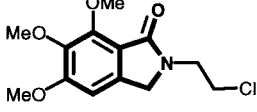
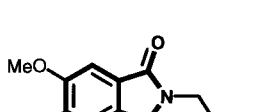
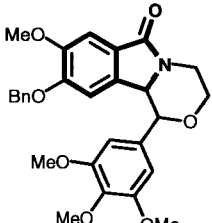
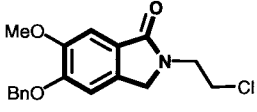
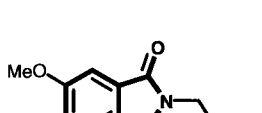
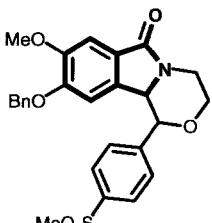
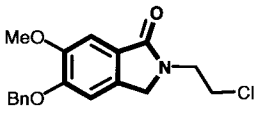
4. Synthesis of the tricycle aryl compounds

A solution of base* (x eq.) was added dropwise and through a cannula to a solution of previous bromide or chloride compound (1.00 mmol) in dry THF (25 mL) at -78 °C and under argon atmosphere. The mixture was allowed to warm to -50 °C over the next 30 min. period.

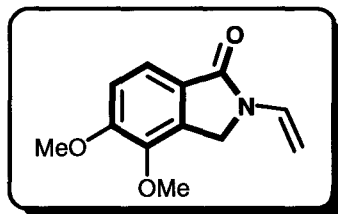
A solution of benzaldehyde or imine (1.10 eq., 1.10 mmol) was then added dropwise and the mixture was allowed to warm to room temperature.

After quenching with water (5 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left a residue which was purified by flash column chromatography on silica.

REACTIFS	BASE	PRODUCTS (conversion rate)
	1.10 eq. KHMDS (2.20 mL, 0.5 M in toluene)	 66% (0.145 g)  34% (0.102 g)
	1.10 eq. KHMDS (2.20 mL, 0.5 M in toluene)	 62% (0.199 g)  26% (0.050 g)  12% (0.031 g)
	1.10 eq. LiHMDS (1.10 mL, 1 M in THF)	 23% (0.065 g)  20% (0.033 g)  57% (0.138 g)
	1.10 eq. <i>n</i> -BuLi (0.55 mL, 2 M in hexane)	 18% (0.059 g)  5% (0.011 g)  77% (0.197 g)
	1.10 eq. KHMDS (2.20 mL, 0.5 M in toluene)	 47% (0.137 g) 17% (0.039 g)  21% (0.046 g)  15% (0.038 g)

REACTIFS	BASE	PRODUCTS (conversion rate)	
	<p>1.10 eq. KHMDS (2.20 mL, 0.5 M in toluene)</p>	 93% (0.330 g)	 7% (0.020 g)
	<p>1.10 eq. KHMDS (2.20 mL, 0.5 M in toluene)</p>	 36% (0.188 g)	 64% (0.188 g)
	<p>1.10 eq. KHMDS (2.20 mL, 0.5 M in toluene)</p>	 59% (0.256 g)	 41% (0.117 g)
	<p>1.10 eq. KHMDS (2.20 mL, 0.5 M in toluene)</p>	 56% (0.275 g)	 44% (0.146 g)
	<p>1.10 eq. KHMDS (2.20 mL, 0.5 M in toluene)</p>	 53% (0.254 g)	 47% (0.156 g)

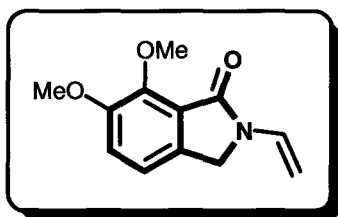
a) *Synthesis and physical characterizations of the 4,5-dimethoxy-2-vinyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (116)*



- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 87-89 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.90 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.43-4.46 (m, 3H, 2H of C_{ar}-CH₂-N and 1H of N-CH=CH₂), 4.56 (dd, J = 0.8 et J = 16.0, 1H, 1H of N-CH=CH₂), 6.97 (d, J = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.25 (dd, J = 9.2 and 16.1, 1H, N-CH=CH₂), 7.51 (d, J = 8.3, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.0 (CO), 155.6 (C_{ar}-OMe), 143.5 (C_{ar}-OMe), 132.8 (C_{ar}-CH₂-N), 125.3 (C_{ar}-CO) ; CH : 129.2 (N-CH=CH₂), 120.1 (CH_{ar}), 112.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 93.0 (CH=CH₂), 45.3 ; CH₃ : 60.4, 56.2.
- **Analysis**

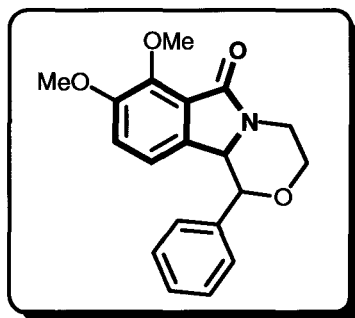
calculated for C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	C : 65.74	H : 5.90	N : 6.39
find	C : 65.52	H : 6.10	N : 6.41

b) *Synthesis and physical characterizations of the 6,7-dimethoxy-2-vinyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (130)*



- **Appearance** : brown oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.97 (s, 3H, OMe), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.37-4.65 (m, 3H, 2H of C_{ar}-CH₂-N and 1H of N-CH=CH₂), 7.01-7.06 (m, 1H, 1H of N-CH=CH₂), 7.32-7.37 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.53-7.62 (m, 1H, N-CH=CH₂).

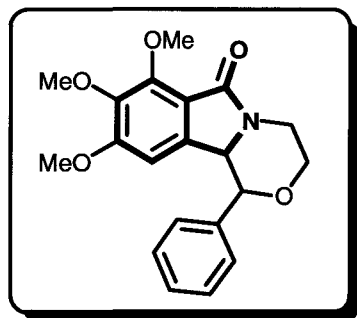
d) **Synthesis and physical characterizations of the 7,8-dimethoxy-1-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (128)**



- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 123-125 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.41 (td, J = 4.0 and J = 12.6, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.58 (td, J = 3.2 and J = 11.7, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.84 (d, J = 9.3, 1H, C_{ar}-CH-CH-Ph), 4.07 (s, 3H, OMe), 4.15 (dd, J = 4.0 and J = 11.3, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 4.40 (dd, J = 3.1 and J = 13.2, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 4.44 (d, J = 9.4, 1H, C_{ar}-CH-N), 6.00 (d, J = 8.2, 1H, 1H, 1H_{ar}), 6.83 (d, J = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.38-7.46 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 164.6 (CO), 152.9 (C_{ar}-OMe), 147.2 (C_{ar}-OMe), 137.4 (C_{ar}), 133.8 (C_{ar}-CH-N), (C_{ar}-CH-N), 125.0 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 129.3 (CH_{ar}), 128.8 (2CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 115.5 (CH_{ar}), 119.0 (CH_{ar}), 85.0 (N-CH-CH-Ph), 62.5 (N-CH-CH-Ph) ; **CH₂** : 67.1, 39.7 ; **CH₃** : 61.5, 56.5.
- **Analysis**

calculated for C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	C : 70.14	H : 5.89	N : 4.31
find	C : 70.12	H : 5.69	N : 4.17

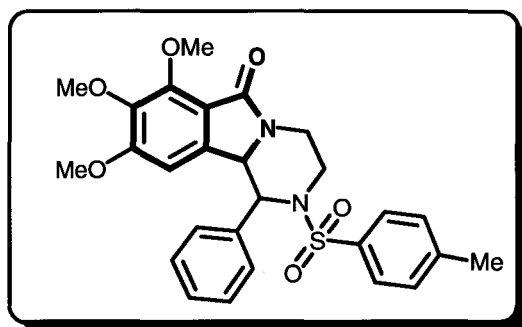
e) **Synthesis and physical characterizations of the 7,8,9-trimethoxy-1-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (129)**



- **Appearance** : yellow crystals
- **Melting point** : 160-162 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.43 (td, *J* = 4.5 and *J* = 12.7, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.61 (td, *J* = 2.8 and *J* = 11.7, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.89 (d, *J* = 9.2, 1H, C_{ar}-CH-N), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.14 (s, 3H, OMe), 4.19 (dd, *J* = 4.0 and *J* = 11.2, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 4.39-4.44 (m, 2H, 1H of 1H of N-CH₂-CH₂-O and 1H of C_{ar}-CH-CH-Ph), 5.53 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.44-7.50 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 164.7 (CO), 156.2 (C_{ar}-OMe), 151.5 (C_{ar}-OMe), 142.1 (C_{ar}-OMe), 138.0 (C_{ar}-CH-N), 137.4 (C_{ar}), 117.5 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 129.4 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 102.4 (CH_{ar}), 85.0 (N-CH-CH-Ph), 62.6 (N-CH-CH-Ph) ; **CH₂** : 67.1, 39.5 ; **CH₃** : 62.0, 61.4, 55.7.
- **Analysis**

calculated for C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	C : 67.59	H : 5.96	N : 3.94
find	C : 67.76	H : 6.23	N : 3.89

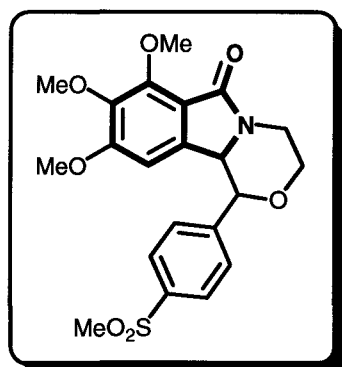
f) Synthesis and physical characterizations of the 7,8,9-trimethoxy-1-phenyl-2-toluene-4-sulfonyl-1,3,4,10b-tetrahydro-2H-pyrazino-[2,1a]-isoindol-6-one (132)



- **Appearance** : yellow crystals
- **Melting point** : 199-201 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz) : 2.33 (s, 3H, Me), 3.21 (td, *J* = 4.0 and *J* = 12.6, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-N-SO₂), 3.37 (td, *J* = 4.3 and *J* = 12.6, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-N-SO₂), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.78-3.83 (m, 4H, 3H of OMe and 1H of N-CH₂-CH₂-N-SO₂), 4.02 (s, 3H, OMe), 4.48 (dd, *J* = 3.4 and *J* = 12.9, 1H, N-CH₂-CH₂-N-SO₂), 4.84 (d, *J* = 5.3, 1H, C_{ar}-CH-N), 5.65 (d, *J* = 5.5, 1H, C_{ar}-CH-CH-Ph), 6.49 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.96-7.03 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.07-7.10 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.41-7.44 (m, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO, δ ppm) : **C** : 165.4 (CO), 157.1 (C_{ar}-OMe), 151.4 (C_{ar}-OMe), 143.5 (C_{ar}-OMe), 141.8 (C_{ar}-CH-N), 138.8 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}-Me), 117.4 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 129.4 (2CH_{ar}), 128.7 (2CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 127.2 (2CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 101.6 (CH_{ar}), 62.5 (N-CH-CH-N-SO₂), 59.7 (N-CH-CH-N-SO₂) ; **CH₂** : 39.7, 38.3 ; **CH₃** : 61.4, 58.5, 56.3, 21.4.
- **Analysis**

calculated for C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₆ s	C : 63.76	H : 5.55	N : 5.51
find	C : 64.01	H : 5.36	N : 5.74

g) Synthesis and physical characterizations of the 1-(4-methanesulfonylphenyl)-7,8,9-trimethoxy-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (122)

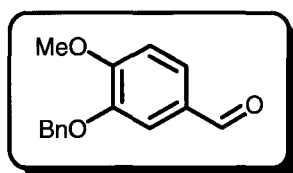


- **Appearance** : yellow crystals
- **Melting point** : 213-215 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO, δ ppm, *J* Hz) : 3.26 (s, 3H, OMe of SO₂Me), 3.31-3.40 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.43-3.53 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.10 (dd, *J* = 4.1 and 10.3, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 4.12 (d, *J* = 9.3, 1H, C_{ar}-CH-N), 4.17 (dd, *J* = 2.3 and 13.1, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 4.56 (d, *J* = 9.2, 1H, C_{ar}-CH-CH-Ph), 5.42 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.75 (d, *J* = 8.3, 2H, 2H_{ar}), 8.06 (d, *J* = 8.4, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO, δ ppm) : C : 163.9 (CO), 156.2 (C_{ar}-OMe), 151.4 (C_{ar}-OMe), 143.5 (C_{ar}-OMe), 142.0 (C_{ar}), 141.8 (C_{ar}-CH-N), 138.3 (C_{ar}-SO₂Me), 117.5 (C_{ar}-CO) ; CH : 130.0 (2CH_{ar}), 127.6 (2CH_{ar}), 102.8 (CH_{ar}), 83.5 (N-CH-CH-Ph), 62.8 (N-CH-CH-Ph) ; CH₂ : 66.8, 39.1 ; CH₃ : 61.4, 61.3, 55.9, 43.9.
- **Analysis**

calculated for C ₂₁ H ₂₃ NO ₇ S	C : 58.19	H : 5.35	N : 3.23
find	C : 57.98	H : 5.09	N : 3.51

h) Synthesis of the 9-hydroxy-8-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (124)

- **Synthesis and physical characterizations of the 3-benzyloxy-4-methoxybenzaldehyde⁵ (133)**

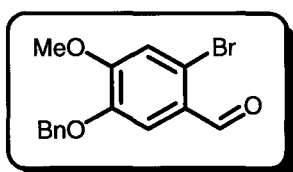


Isovanilline (3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde) (6.36 g, 41.8 mmol) was dissolved in ethanol (50 mL) and potassium hydroxide (1.08 eq., 2.53 g, 45.3 mmol) added with rapid stirring. Benzyl chloride (1.08 eq., 5.20 mL, 45.3 mmol) was added immediately, and the mixture was refluxed for 4.25 h with vigorous stirring.

Water was added to dissolve the potassium chloride, and the mixture was extracted with diethyl ether. The diethyl ether extract was washed with aqueous potassium hydroxide (5%, 2 x 50 mL) and dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give 3-benzyloxy-4-methoxybenzaldehyde (133) (9.82 g, 97%) as a light tan solid.

- **Melting point** : 140-142 °C (lit.⁵ : 139-143 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.97 (s, 3H, OMe), 5.20 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.01 (d, *J* = 8.6, 1H, 1H_{ar}), 7.33-7.42 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.47-7.50 (m, 4H, 4H_{ar}), 9.83 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 155.0 (C_{ar}-OMe), 148.7 (C_{ar}-OBn), 136.3 (C_{ar}), 130.0 (C_{ar}-CHO) ; CH : 190.9 (CHO), 128.7 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.5 (2CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 111.3 (CH_{ar}), 110.8 (CH_{ar}) ; CH₂ : 70.8 ; CH₃ : 56.2.

- **Synthesis and physical characterizations of the 5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzaldehyde⁵ (134)**



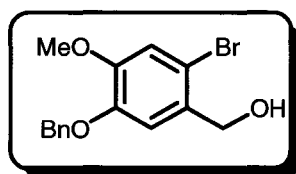
3-benzyloxy-4-methoxybenzaldehyde (**133**) (9.82 g, 40.6 mmol) was dissolved in acetic acid (150 mL) and sodium acetate (1.46 eq., 4.87 g, 59.4 mmol) added. Bromine (1.17 eq., 2.44 mL, 47.6 mmol) was added slowly to the mixture which was then stirred for 22 h at room temperature. More sodium acetate (1.46 eq., 4.87 g, 59.4 mmol) was added, followed by a further amount of bromine (1.37 eq., 2.84 mL, 55.4 mmol), and the stirring continued for a further 24 h. More bromine (1.37 eq., 2.84 mL, 55.4 mmol) was added and the stirring continued for 20 h.

The product was filtered, washed with a little acetic acid, and dried in vacuo to give the title compound (8.18 g, 63%). Half the solvent was removed at low pressure and the solid produced filtered off. This solid was extracted with chloroform and the extract dried (MgSO_4) and concentrated to give a further yield of product (1.04 g, 8% ; total 9.22 g, 71%).

- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 140-142 °C (lit.⁵ : 139-143 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 3.97 (s, 3H, OMe), 5.18 (s, 2H, CH_2 -Ph), 7.09 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.28-7.50 (m, 6H, 6H_{ar}), 10.2 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : **C** : 154.9 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OMe}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-OBn}$), 136.0 (C_{ar}), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CHO}$), 119.8 (C-Br) ; **CH** : 190.1 (CHO), 128.4 (2CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.8 (2CH_{ar}), 121.4 (CH_{ar}), 116.8 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 71.0 ; **CH₃** : 56.0.

• **Synthesis et physical characterizations of the (5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxyphenyl)methanol (135)**

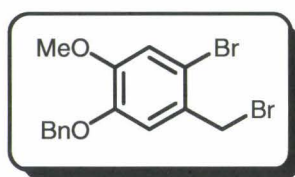
Following a procedure identical to that described for **2**.



- **Yield** : 90% (5.80 g)
- **Appearance** : white crystals

- **Melting point** : 103-105 °C (lit.⁶ : 106 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.88 (s, 3H, OMe), 4.62 (d, J = 6.3, 2H, CH₂-OH), 5.14 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.04-7.06 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.32-7.46 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 149.6 (C_{ar}-OMe), 147.6 (C_{ar}-OBn), 136.6 (C_{ar}), 131.8 (C_{ar}-CH₂OH), 113.1 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 128.6 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.4 (2CH_{ar}), 115.9 (CH_{ar}), 113.1 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 71.1 (CH₂-Ph), 64.8 (CH₂OH) ; **CH₃** : 56.3.

• **Synthesis and physical characterizations of the 1-benzyloxy-4-bromo-5-bromomethyl-2-methoxybenzene⁷ (136)**



Phosphorus tribromide (0.42 eq., 0.30 mL, 3.20 mmol) was added dropwise to a solution of (5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxyphenyl)methanol (**135**) (2.46 g, 7.63 mmol) in diethyl ether (150 mL) under ice-water bath cooling. The mixture was stirred at room temperature for 12 h.

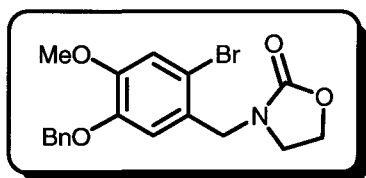
The whole was washed with saturated sodium bicarbonate and brine. Concentration afforded colorless needles which were recrystallized from hexane/toluene to afford 1-benzyloxy-4-bromo-5-bromomethyl-2-methoxybenzene (**136**) as colorless needles.

- **Yield** : 89% (2.61 g)
- **Melting point** : 86-88 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.90 (s, 3H, OMe), 4.55 (s, 2H, CH₂-Br), 5.14 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.99 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.06 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.34-7.46 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 150.6 (C_{ar}-OMe), 147.7 (C_{ar}-OBn), 136.3 (C_{ar}), 133.8 (C_{ar}-CH₂Br), 116.0 (C_{ar}-Br) ; **CH** : 128.7 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.5

(2CH_{ar}), 120.7 (CH_{ar}), 116.1 (CH_{ar}) ; CH₂ : 71.3 (CH₂-Ph), 34.2 (CH₂Br) ; CH₃ : 56.3.

➤ Analysis	calculated for C ₁₅ H ₁₄ Br ₂ O ₂	C : 46.66	H : 3.65
	find	C : 46.45	H : 3.87

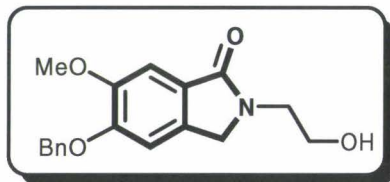
- **Synthesis and physical characterizations of the 3-(5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one (137)**



Following a procedure identical to that described for **1**.

- **Yield** : 87% (1.36 g)
 - **Appearance** : white crystals
 - **Melting point** : 81-83 °C
 - **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.28 (t, J = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.19 (t, J = 8.0, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 4.46 (s, 2H, C_{ar}-CH₂-N), 5.15 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.87 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.03 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.32-7.44 (m, 5H, 5H_{ar}).
 - **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.5 (CO), 149.9 (C_{ar}-OMe), 147.6 (C_{ar}-OBn), 136.5 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}-CH₂-N), 114.3 (C_{ar}-Br) ; CH : 128.6 (2CH_{ar}), 127.4 (2CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 115.7 (CH_{ar}), 115.1 (CH_{ar}) ; CH₂ : 70.0, 61.9, 56.3, 44.0 ; CH₃ : 56.3.
 - **Analysis**
- | | | | |
|--|-----------|----------|----------|
| calculated for C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₄ | C : 55.12 | H : 4.63 | N : 3.57 |
| find | C : 55.36 | H : 4.48 | N : 3.84 |

- **Synthesis and physical characterizations of the 5-(benzyloxy)-2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (138)**



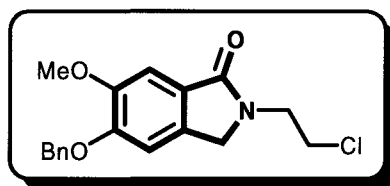
A solution of 3-(5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one (**137**) (0,391 g, 1.00 mmol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (1.10 eq., 0.17 mL, 1.10 mmol) in dry THF (20 mL) was carefully degassed by three freeze-thaw cycles and stirred at -100 °C under dry deoxygenated argon atmosphere. A solution of *t*-BuLi (1.70 M in hexane, 1.10 eq., 0.65 mL, 1.10 mmol) was then added dropwise through a cannula. The mixture was stirred for 30 min at -100 °C.

After quenching with aqueous saturated ammonium chloride solution (5 mL) and dilution with water (30 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), and the solvents were evaporated under vacuum to left the isoindolinone as a solid residue which was purified by flash column chromatography on silica using acetone/hexanes (80:20) as eluent.

- **Yield** : 51% (0.160 g)
- **Appearance**: light brown crystals
- **Melting point** : 175-177 °C
- **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 3.70 (t, $J = 5.0$, 2H, N- CH_2 - CH_2 -OH), 3.87 (t, $J = 5.0$, 2H, N- CH_2 - CH_2 -OH), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.35 (s, 2H, Ar- CH_2 -N), 5.20 (s, 2H, CH_2 -Ph), 6.88 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.29 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.32-7.46 (m, 5H, 5H_{ar}).
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : **C** : 170.0 (CO), 151.6 (C_{ar} -OBn), 150.2 (C_{ar} -OMe), 136.3 (C_{ar}), 134.8 (C_{ar} - CH_2 -N), 125.1 (C_{ar} -CO) ; **CH** : 128.7 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.1 (2CH_{ar}), 107.2 (CH_{ar}), 105.5 (CH_{ar}) ; **CH $_2$** : 71.1, 61.7, 51.3, 46.2 ; **CH $_3$** : 56.3.
- **Analysis**

calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	C : 68.99	H : 6.11	N : 4.47
find	C : 68.13	H : 5.89	N : 4.49

- **Synthesis and physical characterizations of the 5-(benzyloxy)-2-(2-chloroethyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (139)**

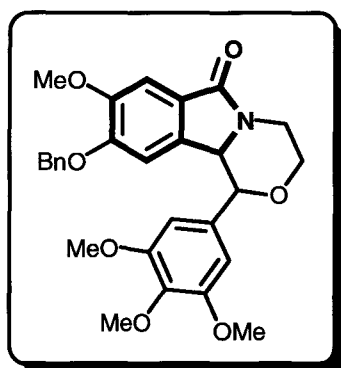


Following a procedure identical to that described for **91**.

- **Yield** : 97% (0.965 g)
- **Appearance** : light brown crystals
- **Melting point** : 159-161 °C
- **RMN 1H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.78 (t, *J* = 5.8, 2H, N-CH₂-CH₂-Cl), 3.94 (t, *J* = 5.9, 2H, N-CH₂-CH₂-Cl), 3.96 (s, 3H, OMe), 4.45 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 5.24 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.93 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.34-7.47 (m, 6H, 6H_{ar}).
- **RMN 13C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 169.1 (CO), 151.7 (C_{ar}-OBn), 150.2 (C_{ar}-OMe), 136.3 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}-CH₂-N), 124.9 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 128.7 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.1 (2CH_{ar}), 107.2 (CH_{ar}), 105.7 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 71.1, 51.1, 44.7, 42.9 ; **CH₃** : 56.3.
- **Analysis**

calculated for C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₃	C : 65.16	H : 5.47	N : 4.22
find	C : 65.03	H : 5.54	N : 4.41

- **Synthesis and physical characterizations of the 9-benzyloxy-8-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (140)**

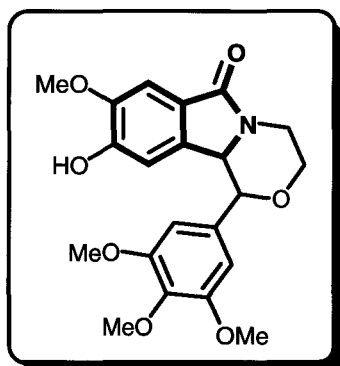


Following a procedure identical to that described for **115**.

- **Appearance** : light yellow crystals
- **Melting point** : 210-212 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO, δ ppm, *J* Hz) : 3.43 (td, *J* = 4.1 and *J* = 12.6, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.58 (td, *J* = 2.9 and *J* = 11.6, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.75 (d, *J* = 9.3, 1H, C_{ar}-CH-CH-Ph), 3.89 (s, 6H, 2OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.17 (dd, *J* = 4.0 and *J* = 11.3, 1H, N-CH₂-CH₂-O), 4.36-4.41 (m, 2H, 1H of C_{ar}-CH-N and 1H of N-CH₂-CH₂-O), 4.71 (d, *J* = 12.0, 1H, 1H of CH₂-Ph), 5.00 (d, *J* = 12.9, 1H, 1H of CH₂-Ph), 5.95 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.62 (s, 2H, 2H_{ar}), 7.19-7.21 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.26-7.32 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.36 (s, 1H, H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO, δ ppm) : C : 166.6 (CO), 153.5 (2C_{ar}-OMe), 150.9 (C_{ar}-OBn), 150.6 (C_{ar}-OMe), 138.6 (C_{ar}-CH-N), 135.9 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}-OMe), 132.9 (C_{ar}), 125.4 (C_{ar}-CO) ; CH : 128.7 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 127.0 (2CH_{ar}), 108.2 (CH_{ar}), 105.5 (2CH_{ar}), 85.3 (N-CH-CH-Ph), 62.0 (N-CH-CH-Ph) ; CH₂ : 71.0, 67.2, 39.8 ; CH₃ : 61.0, 56.2 (2OMe), 56.2
- **Analysis**

calculated for C ₂₈ H ₂₉ NO ₇	C : 68.42	H : 5.95	N : 2.85
find	C : 68.19	H : 6.03	N : 2.77

- **Synthesis and physical characterizations of the 9-hydroxy-8-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (124)**



9-benzyloxy-8-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (**140**) (0.246 g, 0.500 mmol) and 10% Pd/C in methanol (20 mL) were stirred under H₂ atmosphere for 12 h.

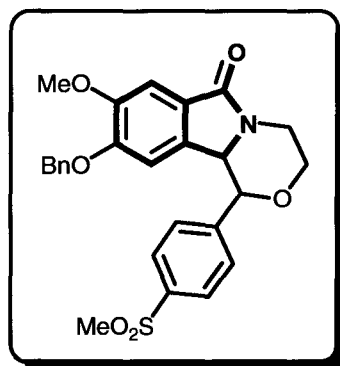
The reaction mixture was filtered through a celite pad, which was evaporated to give 9-hydroxy-8-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (**124**) (0.130 g, 65%) as a white solid.

- **Melting point** : 227-229 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz) : 3.28-3.44 (m, 3H, 2H of N-CH₂-CH₂-O and 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 9H, 3OMe), 4.04-4.06 (m, 1H, C_{ar}-CH-N), 4.13-4.17 (m, 1H, C_{ar}-CH-CH-Ph), 4.63-4.65 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-O), 5.94 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.76 (s, 2H, 2H_{ar}), 7.19 (s, 1H, H_{ar}), 9.74 (s, 1H, OH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO, δ ppm) : C : 165.5 (CO), 152.7 (2C_{ar}-OMe), 149.7 (C_{ar}-OHn), 148.6 (C_{ar}-OMe), 137.6 (C_{ar}-CH-N), 137.6 (C_{ar}-OMe), 133.3 (C_{ar}), 123.4 (C_{ar}-CO) ; CH : 110.2 (CH_{ar}), 105.6 (CH_{ar}), 105.4 (2CH_{ar}), 84.2 (N-CH-CH-Ph), 60.5 (N-CH-CH-Ph) ; CH₂ : 66.3, 39.3 ; CH₃ : 60.1, 55.9, 55.7 (2OMe).
- **Analysis**

calculated for C ₂₁ H ₂₃ NO ₇	C : 62.83	H : 5.78	N : 3.49
find	C : 63.01	H : 5.73	N : 3.67

i) **Synthesis of the 9-hydroxy-1-(4-methanesulfonylphenyl)-8-methoxy-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (142)**

- **Synthesis and physical characterizations of the 9-benzyloxy-1-(4-methanesulfonylphenyl)-8-methoxy-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (141)**

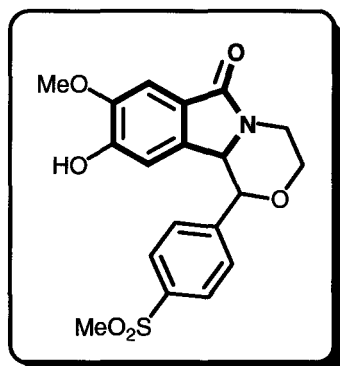


Following a procedure identical to that described for 115.

- **Appearance** : light yellow crystals
- **Melting point** : 112-114 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz) : 3.09 (s, 3H, OMe of SO₂Me), 3.43 (td, J = 3.7 and J = 12.5, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.57 (td, J = 3.5 and J = 11.4, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 3.92 (d, J = 9.1, 1H, C_{ar}-CH-N), 3.96 (s, 3H, OMe), 4.17 (dd, J = 3.4 and J = 10.9, 1H, N-CH₂-CH₂-O), 4.32 (d, J = 9.2, 1H, C_{ar}-CH-CH-Ph), 4.41 (d, J = 13.0, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 4.85 (d, J = 13.4, 1H, 1H of CH₂-Ph), 5.03 (d, J = 13.3, 1H, 1H of CH₂-Ph), 5.80 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.14-7.24 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.28-7.39 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.56 (d, J = 8.2, 2H, 2H_{ar}), 7.99 (d, J = 8.3, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO, δ ppm) : C : 166.4 (CO), 150.9 (C_{ar}-OBn), 150.8 (C_{ar}-OMe), 143.5 (C_{ar}), 141.3 (C_{ar}-CH-N), 135.8 (C_{ar}), 133.2 (C_{ar}-SO₂Me), 125.5 (C_{ar}-CO) ; CH : 129.2 (CH_{ar}), 128.8 (2CH_{ar}), 128.0 (2CH_{ar}), 127.8 (2CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.4 (2CH_{ar}), 105.8 (CH_{ar}), 83.9 (N-CH-CH-Ph), 62.0 (N-CH-CH-Ph) ; CH₂ : 70.6, 67.0, 39.8 ; CH₃ : 56.3, 44.5
- **Analysis**

calculated for C ₂₆ H ₂₅ NO ₆ S	C : 65.12	H : 5.25	N : 2.92
find	C : 65.07	H : 5.14	N : 3.08

- **Synthesis and physical characterizations of the 9-hydroxy-1-(4-methanesulfonylphenyl)-8-methoxy-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one (142)**

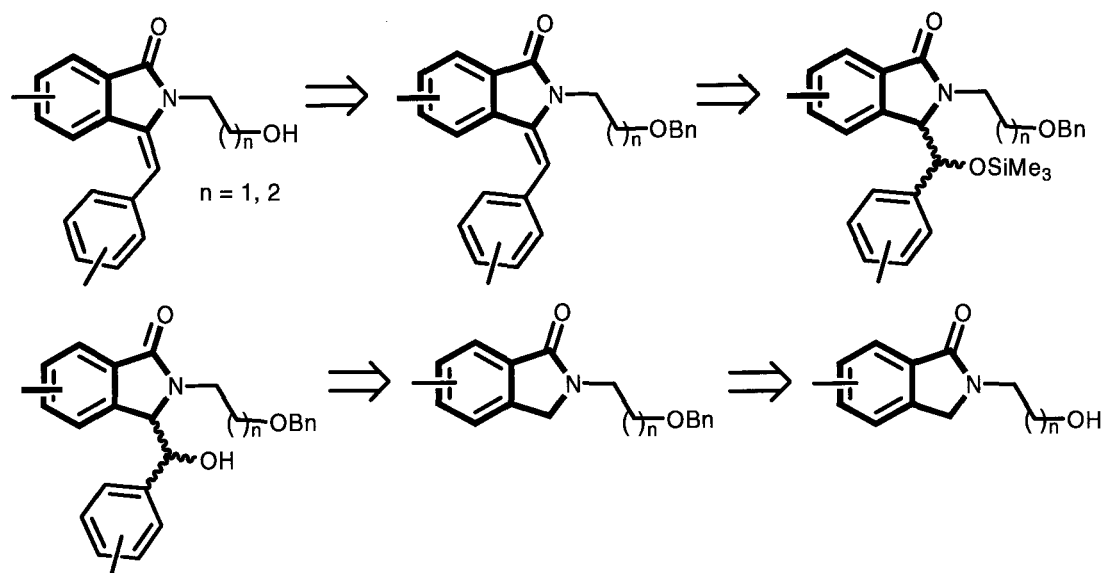


Following a procedure identical to that described for 124.

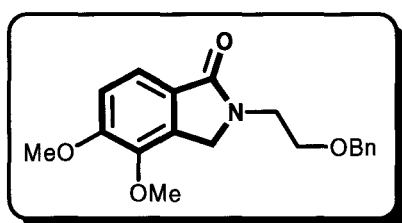
- **Yield** : 58% (0.113 g)
- **Appearance** : grey crystals
- **Melting point** : 173-175 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz) : 3.29 (s, 3H, OMe of SO₂Me), 3.39-3.47 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-O), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.04-4.07 (m, 2H, 1H of N-CH₂-CH₂-O and 1H of C_{ar}-CH-N), 4.16-4.20 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O), 4.64 (d, J = 9.1, 1H, C_{ar}-CH-CH-Ph), 5.78 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.21 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.74 (d, J = 8.2, 2H, 2H_{ar}), 8.04 (d, J = 8.3, 2H, 2H_{ar}), 9.73 (s, 1H, OH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO, δ ppm) : **C** : 165.5 (CO), 149.8 (C_{ar}-OH), 148.7 (C_{ar}-OMe), 143.3 (C_{ar}), 141.1 (C_{ar}-CH-N), 134.3 (C_{ar}-SO₂Me), 123.4 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 129.3 (2CH_{ar}), 127.2 (2CH_{ar}), 109.7 (CH_{ar}), 105.7 (CH_{ar}), 83.1 (N-CH-CH-Ph), 60.4 (N-CH-CH-Ph) ; **CH₂** : 66.4, 56.0 ; **CH₃** : 55.7, 43.5
- **Analysis**

calculated for C ₁₉ H ₁₉ NO ₆ S	C : 58.60	H : 4.92	N : 3.60
find	C : 58.42	H : 5.03	N : 3.51

II. Second strategy



1. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-benzyloxyethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (118)



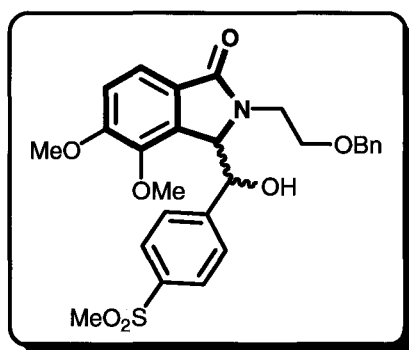
Following a procedure identical to that described for **43**.

- **Yield** : 87% (0.176 g)
- **Appearance** : yellow oil
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.70 (t, *J* = 4.8, 2H, N-CH₂-CH₂-OBn), 3.78 (t, *J* = 5.1, 2H, N-CH₂-CH₂-OBn), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.50-4.51 (m, 4H, 2H of O-CH₂-Ph and 2H of Ar-CH₂-N), 6.98 (d, *J* = 8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.26-7.29 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.53 (d, *J* = 8.2, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.2 (CO), 154.6 (C_{ar}-OMe), 143.4 (C_{ar}-OMe), 138.0 (C_{ar}), 133.4 (C_{ar}-CH₂-N), 126.3 (C_{ar}-CO) ; CH : 128.3 (2CH_{ar}), 127.7

(CH_{ar}), 127.6 (2CH_{ar}), 119.3 (CH_{ar}), 112.5 (CH_{ar}) ; CH₂ : 73.1, 69.1, 49.4, 42.6 ;
CH₃ : 60.2, 56.2.

➤ Analysis	calculated for C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	C : 69.71	H : 6.47	N : 4.28
	find	C : 69.56	H : 6.41	N : 4.07

2. **Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-benzyloxyethyl)-3-[hydroxy-4-methanesulfonylphenyl)methyl]-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one**
(121)

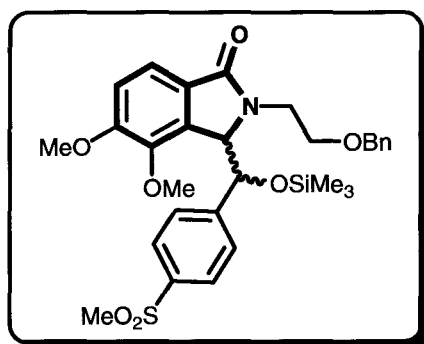


A solution of LiHMDS (1 M in THF, 1.00 eq., 0.91 mL, 0.914 mmol) was added dropwise and through a cannula to a solution of 2-(2-benzyloxyethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**118**) (0.300 g, 0.914 mmol) in dry THF (25 mL) at -78 °C and under argon atmosphere. The temperature of mixture was maintained at -78 °C over the next 15 min. period. A solution of 4-methanesulfonylbenzaldehyde (1.10 eq., 0.185 g, 1.01 mmol) was then added dropwise and the mixture was allowed to warm to room temperature.

After quenching with aqueous saturated ammonium chloride solution (5 mL) and dilution with water (10 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left a residue which was purified by flash column chromatography on silica using dichloromethane/acetone (80:20) as eluent. Mixture of unseparable diastereoisomers (50:50).

➤ **Yield** : 77% (0.360 g)

3. Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-benzyloxyethyl)-3-[(4-methanesulfonylphenyl)trimethylsilyloxy-methyl]-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (119)



A solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 1.10 eq., 2.06 mL, 1.03 mmol) was added dropwise and through a cannula to a solution of 2-(2-benzyloxyethyl)-3-[hydroxyl-4-methanesulfonylphenyl)-methyl]-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**120**) (0.478 g, 0.935 mmol) in dry THF (25 mL) at -78 °C and under argon atmosphere. The mixture was allowed to warm to -50 °C over the next 30 min. period. A solution of chlorotrimethylsilane (1.10 eq., 0.13 mL, 1.03 mmol) was then added dropwise and the mixture was allowed to warm to room temperature. Then a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 1.10 eq., 2.06 mL, 1.03 mmol) was added dropwise and the mixture was maintained at room temperature for 2 h.

After quenching with aqueous saturated ammonium chloride solution (5 mL) and dilution with water (10 mL), most of THF was removed on the rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with diethyl ether (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left a residue which was purified by flash column chromatography on silica using dichloromethane/acetone (80:20) as eluent.

➤ **Yield** : 81% (global yield 0.442 g) (35% for the first diastereoisomer and 46% for the second, isolated each other).

➤ Analysis	calculated for C ₃₀ H ₃₇ NO ₇ SSi	C : 61.72	H : 6.39	N : 2.40
	find	C : 61.48	H : 6.51	N : 2.43

✓ **First diastereoisomer** :

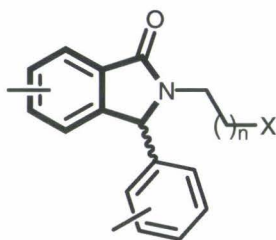
➤ **Yield** : 35% (0.161 g)

➤ **Appearance** : white crystals

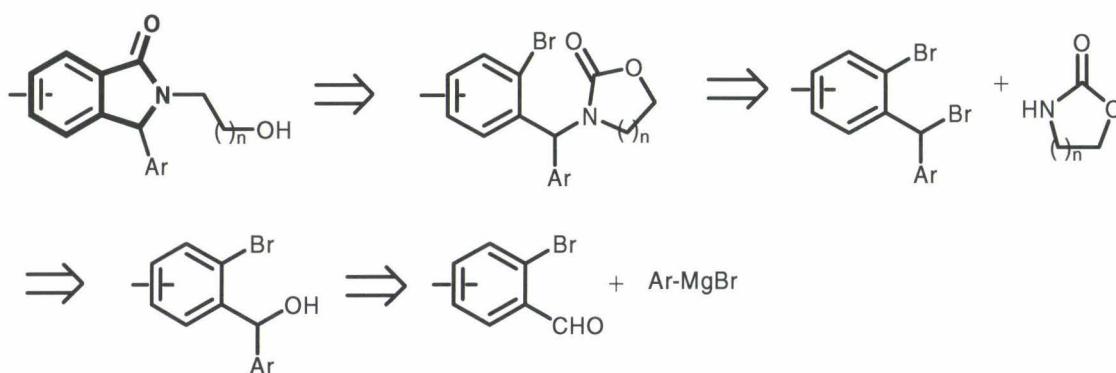
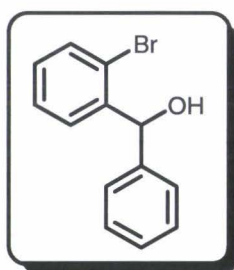
- **Melting point** : 59-61 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0.08 (s, 9H, SiMe₃), 2.72-2.80 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-OBn), 3.02 (s, 3H, SO₂Me), 3.21-3.27 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 3.35-3.42 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.01 (s, 3H, OMe), 4.19 (d, *J* = 11.8, 1H of O-CH₂-Ph), 4.31 (d, *J* = 11.7, 1H of O-CH₂-Ph), 5.14 (s, 1H, CH-OSiMe₃), 5.55 (s, 1H, C_{ar}-CH-N), 7.02 (d, *J* = 8.2, 1H, 1H_{ar}), 7.10-7.13 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.26-7.28 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.50-7.57 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.85 (d, *J* = 8.3, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.9 (CO), 155.2 (C_{ar}-OMe), 149.1 (C_{ar}), 143.6 (C_{ar}-OMe), 139.3 (C_{ar}), 138.0 (C_{ar}-CH-N), 136.1 (C_{ar}-SO₂Me), 126.7 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 128.3 (2CH_{ar}), 127.7 (2CH_{ar}), 127.6 (2CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.6 (2CH_{ar}), 119.4 (CH_{ar}), 113.1 (CH_{ar}), 72.0 (C_{ar}-CH-N), 60.7 (CH-OSiMe₃) ; **CH₂** : 72.6, 68.1, 41.3 ; **CH₃** : 65.1, 56.4, 44.5, 0.20 (SiMe₃).

✓ **Second diastereoisomer** :

- **Yield** : 46% (0.212 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 97-99 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0.12 (s, 9H, SiMe₃), 2.94 (s, 3H, SO₂Me), 3.68-3.80 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-OBn), 3.89-3.91 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.01-4.04 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 4.50 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 5.17 (s, 1H, CH-OSiMe₃), 5.74 (s, 1H, C_{ar}-CH-N), 6.97 (d, *J* = 8.2, 1H, 1H_{ar}), 7.05 (d, *J* = 8.3, 2H, 2H_{ar}), 7.22-7.26 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.28-7.31 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.58 (d, *J* = 8.3, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.5 (CO), 155.1 (C_{ar}-OMe), 144.9 (C_{ar}), 143.3 (C_{ar}-OMe), 139.3 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}-CH-N), 134.2 (C_{ar}-SO₂Me), 126.0 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 128.3 (2CH_{ar}), 127.9 (2CH_{ar}), 127.6 (2CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.4 (2CH_{ar}), 119.7 (CH_{ar}), 113.2 (CH_{ar}), 74.6 (C_{ar}-CH-N), 64.9 (CH-OSiMe₃) ; **CH₂** : 72.6, 68.0, 42.1 ; **CH₃** : 60.7, 56.2, 44.4, 0.27 (SiMe₃).

Part 2 : SYNTHESIS OF 3-ARYLISOINDOLINONES (type B)

X = OH, CHO, COOH, COOR, NEt₂
n = 1,2

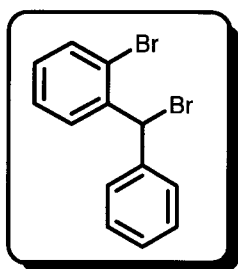
I. First strategy :**1. Synthesis of the 2-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (148)****a) Synthesis and physical characterizations of the 2-bromobenzhydrol⁸ (145)**

To a solution of phenyl magnesium bromide (3 M in diethyl ether, 1.50 eq., 14.3 mL, 42.8 mmol) was slowly added with stirring, under argon atmosphere and at room temperature a solution of 2-bromobenzaldehyde (5.25 g, 28.5 mmol) in dry diethyl ether (75 mL). After refluxing with stirring for 2 h, the mixture was cooled and decomposed by pouring it slowly onto a mixture of the minimum amount of ice and 50 mL of concentrated hydrochloric acid.

The layers were separated, the aqueous layer was washed with diethyl ether and made basic with sodium hydroxide. The suspension of magnesium hydroxide was extracted repeatedly with diethyl ether (3 x 100 mL) which was washed with water (2 x 50 mL), dried over anhydrous potassium bicarbonate, and concentrated to dryness. The oil obtained was purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (10:90) as eluent.

- **Yield** : 78% (5.74 g)
- **Appearance** : : white crystals
- **Melting point** : 55-57 °C (lit.⁹ : 58 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.04 (br. s, 1H, OH), 6.18 (s, 1H, Ar-CH-Ph), 7.18 (td, J = 1.6 and 7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.32-7.44 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.58 (dd, J = 1.1 and 8.0, 1H, 1H_{ar}), 7.62 (dd, J = 1.6 and 7.7, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 142.6 (C_{ar}), 142.2 (C_{ar}-CH-Ph), 122.8 (C_{ar}-Br) ; CH : 132.9 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.8 (2CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 74.7 (CH-Ph).

b) Synthesis and physical characterizations of the 1-bromo-2-(bromophenyl)methylbenzene (146)

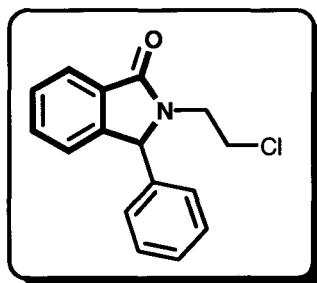


Following a procedure identical to that described for **3**. The crude was purified by flash column chromatography on silica using ethyl acetate/hexanes (40:60) as eluent.

- **Yield** : 56% (2.72 g)
- **Appearance** : white crystals
- **Melting point** : 112-114 °C

2. Synthesis of the 2-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-indolin-1-one (149)

a) *Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-chloroethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-indolin-1-one² (150)*

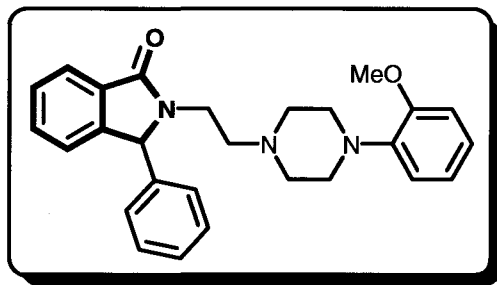


Following a procedure identical to that described for **91**.

- **Yield** : 88% (0.717 g)
- **Appearance** : yellowish crystals
- **Melting point** : 89-91 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.06-3.15 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-Cl), 3.41-3.48 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-Cl), 3.59-3.68 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Cl), 5.59 (s, Ar-CH-Ph), 7.01-7.06 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.18-7.25 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.30-7.37 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.78-7.81 (m, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.6 (CO), 146.5 (C_{ar}-CH-Ph), 136.7 (C_{ar}), 131.0 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 132.1 (CH_{ar}), 129.3 (2CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 127.7 (2CH_{ar}), 123.6 (CH_{ar}), 123.1 (CH_{ar}), 65.6 (Ar-CH-Ph) ; **CH₂** : 42.3 (2CH₂).
- **Analysis**

calculated for C ₁₆ H ₁₄ ClNO	C : 70.72	H : 5.19	N : 5.15
find	C : 70.97	H : 5.03	N : 5.11

b) Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-(4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl)ethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one² (149)



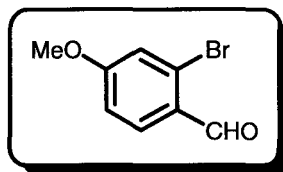
Following a procedure identical to that described for **89**.

- **Yield** : 61% (0.260 g)
- **Appearance** : yellowish crystals
- **Melting point** : 167-169 °C
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.36-2.64 (m, 6H, 6H piperazinic), 2.90-2.99 (m, 5H, 2H piperazinic and 2H of N-CH₂-CH₂-N and 1H of N-CH₂-CH₂-N), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.96-4.04 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-N), 5.67 (s, Ar-CH-Ph), 6.72-6.90 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.04-7.06 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.21-7.23 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.30-7.33 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.78-7.81 (m, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.6 (CO), 152.2 (C_{ar}-OMe), 146.7 (C_{ar}-CH-Ph), 141.3 (C_{ar}), 137.3 (C_{ar}), 131.5 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 131.2 (CH_{ar}), 129.1 (2CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 123.5 (CH_{ar}), 123.0 (CH_{ar}), 122.9 (CH_{ar}), 121.0 (CH_{ar}), 118.1 (CH_{ar}), 111.2 (CH_{ar}), 65.4 (Ar-CH-Ph) ; **CH₂** : 57.0, 53.4 (2CH₂ piperazinic), 50.7 (2CH₂ piperazinic), 37.1 ; **CH₃** : 55.4.
- **Analysis**

calculated for C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂	C : 75.85	H : 6.84	N : 9.83
find	C : 75.64	H : 6.81	N : 9.97

3. Synthesis of the (2-bromo-4-methoxyphenyl)phenylmethanol (150)

a) *Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-4-methoxybenzaldehyde*¹⁰ (152)

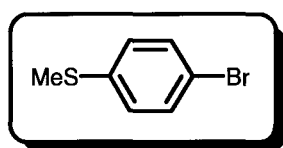


To a solution of 3-methoxybenzaldehyde (4.05 g, 29.8 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added a solution of bromine (1.00 eq., 1.53 mL, 29.8 mmol) in dichloromethane (6 mL) dropwise at 0 °C. After the addition was finished, the resulting solution was stirred at room temperature for 12 h.

The mixture was washed successively with aqueous solutions of saturated sodium bisulfite (2 x 25 mL), saturated sodium bicarbonate (2 x 25 mL) and brine (2 x 25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness. The solid obtained was recrystallized from hexane yielded white crystals (5.31 g, 84%).

- **Melting point** : 68-70 °C (lit.¹¹ : 70–71 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.83 (s, 3H, OMe), 7.02 (dd, *J* = 3.2 and 8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.39 (d, *J* = 3.2, 1H, 1H_{ar}), 7.51 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.29 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.2 (C_{ar}-OMe), 133.9 (C_{ar}-CHO), 118.0 (C_{ar}-Br) ; CH : 191.8 (CHO), 134.5 (CH_{ar}), 123.1 (CH_{ar}), 112.6 (CH_{ar}) ; CH₃ : 55.7.

b) *Synthesis and physical characterizations of the p-bromothioanisole*¹² (153)

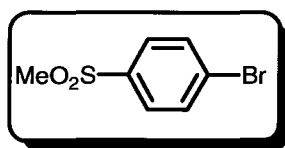


To a solution of thioanisole (6.25 g, 50.3 mmol) in pentane (75 mL) was added a solution of bromine (1.10 eq., 2.84 mL, 55.3 mmol) dropwise at room temperature. After the addition was finished, the resulting solution was stirred at room temperature for 12 h.

The mixture was washed successively with aqueous solution of saturated sodium bisulfite (2 x 25 mL) and brine (2 x 25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness. The solid obtained was recrystallized from ethanol yielded white crystals (8.13 g, 80%).

- **Melting point** : 35-37 °C (lit.¹³ : 37 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.46 (s, 3H, Me), 7.11 (d, J = 6.8, 2H, 2H_{ar}), 7.40 (d, J = 6.8, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 137.9 (C_{ar}-SMe), 118.6 (C_{ar}-Br) ; CH : 131.8 (2CH_{ar}), 128.0 (2CH_{ar}) ; CH₃ : 15.9.

c) Synthesis and physical characterizations of the 1-bromo-4-methanesulfonylbenzene¹⁴ (154)



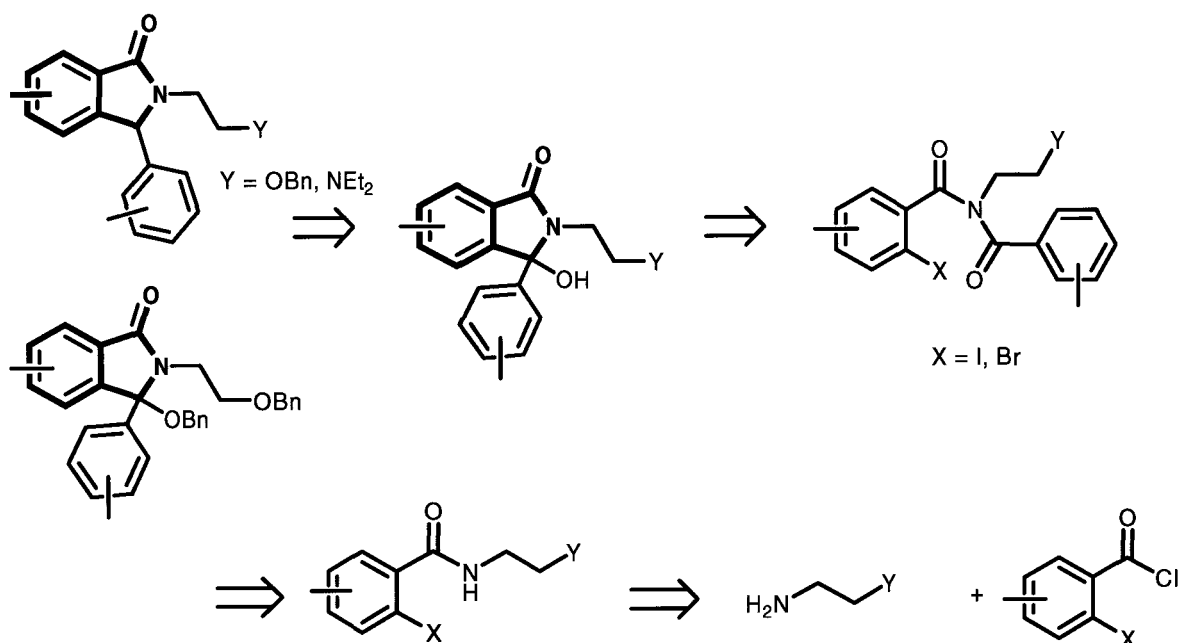
p-bromothioanisole (**153**) (3.24 g, 16.0 mmol) was dissolved in 15 mL of acetic acid, 1.37 mL of 35% hydrogen peroxide aqueous solution (0.98 eq., 15.7 mmol) was added, and the solution was then refluxed for 4 h.

After removal of the solvent, crude products were separated by column chromatography on silica gel with hexanes as the eluent. *p*-(methylsulfonyl)bromobenzene was first obtained with 1:5 ethyl acetate/hexanes as the eluent, and then *p*-(methylsulfinyl)bromobenzene (**154**) was collected with 2:5 ethyl acetate/hexanes as the eluent.

- **Yield** : 67% (2.51 g)
- **Appearance**: white crystals
- **Melting point** : 101-103 °C (lit.¹⁴ : 104-105 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.05 (s, 3H, Me), 7.71 (d, J = 8.4, 2H, 2H_{ar}), 7.81 (d, J = 8.3, 2H, 2H_{ar}).

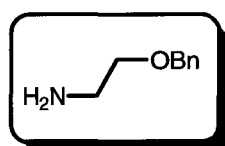
- **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : C : 139.5 ($\text{C}_{\text{ar-SMe}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-Br}}$) ; CH : 132.7 (2CH_{ar}), 129.0 (2CH_{ar}) ; CH_3 : 44.5.

II. Second strategy :



1. Try with an unsubstituted aromatic unit

a) *Synthesis and physical characterizations of the 2-benzyloxyethylamine*¹⁵ (157)



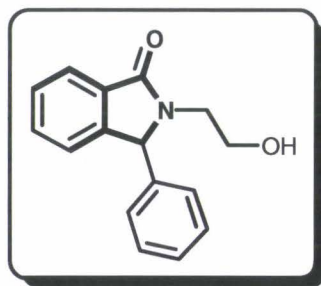
To a stirred solution of aminoethanol (1.70 g, 27.8 mmol) in dry THF (30 mL) was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 1.11 g, 1.00 eq., 27.8 mmol) in small portions at room temperature and the suspension was heated at reflux for 30 min. under argon atmosphere. Then benzyl chloride (0.88 eq., 2.83 mL, 24.6 mmol) was added in one portion and reflux was continued for an additional 2 h.

The mixture was allowed to cool to room temperature and 2 mL of water was added to dissolve the solid. The solvent was evaporated on a rotary evaporator, and the residue was partitioned between 1 N hydrochloride acid (pH < 1) and dichloromethane. The pH of the

- **Yield** : 67% (0.455 g)
- **Appearance**: white crystals
- **Melting point** : 93- 95 °C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.02-3.11 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 3.51-3.57 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 3.63-3.78 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 4.01 (dt, *J* = 3.4 and 14.9, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 4.46 (d, *J* = 11.6, 1H, 1H of O-CH₂-Ph), 4.53 (d, *J* = 11.6, 1H, 1H of O-CH₂-Ph), 5.97 (br. s, 1H, OH), 7.23-7.47 (m, 13H, 13H_{ar}), 7.78-7.80 (m, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.2 (CO), 149.3 (C_{ar}-C-OH), 139.6 (C_{ar}), 136.9 (C_{ar}), 129.9 (C_{ar}-CO), 90.7 (C_{ar}-C-OH) ; **CH** : 132.8 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.7 (2CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.0 (2CH_{ar}), 126.3 (2CH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 73.4, 68.7, 39.3.
- **Analysis**

calculated for C ₂₃ H ₂₁ NO ₃	C : 76.86	H : 5.89	N : 3.90
find	C : 77.03	H : 6.06	N : 3.74

e) Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (148)



Triethylsilane (4.00 eq., 0.64 mL, 4.03 mmol) was added dropwise to a solution of 3-benzyloxy-2-(2-benzyloxyethyl)-3-(4-methanesulfonylphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (**158**) (0.362 g, 1.01 mmol) in trifluoroacetic acid (10 mL). The mixture was then refluxed for 48 h.

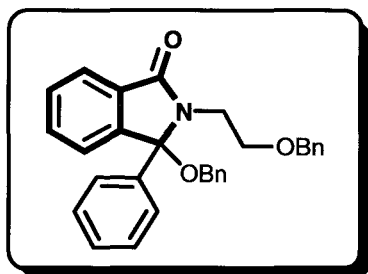
After cooling, trifluoroacetic acid was neutralized with a solution of potassium bicarbonate and the mixture was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left a

residue which was purified by flash column chromatography on silica using dichloromethane/acetone/hexanes (50:20:30) as eluent.

➤ **Yield** : 93% (0.235 g)

Analytical and spectral data match those reported p : 351.

f) Synthesis and physical characterizations of the 3-benzyloxy-2-(2-benzyloxyethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (159)



A solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 1.14 mL, 1.10 eq., 0.570 mmol) was added dropwise and through a cannula to a solution of 2-(2-benzyloxyethyl)-3-hydroxy-3-(4-methanesulfonylphenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (**158**) (0.186 g, 0.518 mmol) in dry THF (15 mL) at -78 °C and under argon atmosphere. The mixture was allowed to warm to room temperature. A solution of benzyl bromide (0.07 mL, 1.10 eq., 0.570 mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 2 h.

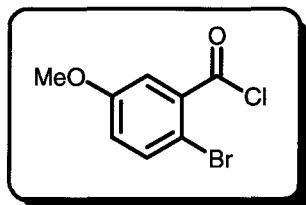
After quenching with water (5 mL), most of THF was removed on a rotary evaporator and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and the solvents were evaporated under vacuum to left a residue which was purified by flash column chromatography on silica using dichloromethane/hexanes/ether (50:30:20) as eluent.

➤ **Yield** : 78% (0.181 g)

➤ **Appearance**: uncoloured oil

➤ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.38-3.50 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-OBn), 3.58-3.66 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 3.73-3.79 (m, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-OBn), 4.06 (d, J = 11.4, 1H, 1H of N-CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph), 4.37-4.46 (m, 3H, 2H of C_{ar}-C-O-CH₂-Ph and 1H of N-CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph), 7.20-7.43 (m, 14H, 14H_{ar}), 7.45-7.58 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.98-8.00 (m, 1H, 1H_{ar}).

b) Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-4-methoxybenzoyl chloride (160)

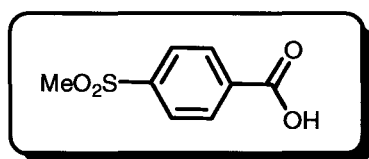


To 2-bromo-4-methoxybenzoic acid (**161**) (4.39 g, 19.1 mmol) was slowly added thionyl chloride (31.8 mL) and the mixture was refluxed for 1 h.

The excess of thionyl chloride was removed in vacuo giving a brown oil which was washed with toluene (3 x 15 mL) and dried.

- **Yield** : 97% (4.58 g)
- **Appearance** : brown oil (lit.¹⁸ : 105-107 °C under 0.1 mmHg)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.86 (s, 3H, OMe), 6.98 (dd, J = 3.0 and 8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.54 (d, J = 3.0, 1H, 1H_{ar}), 7.56 (d, J = 8.9, 1H, 1H_{ar}), 10.29 (s, 1H, CHO).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 165.6 (COCl), 158.6 (C_{ar}-OMe), 135.5 (C_{ar}-COCl), 111.5 (C_{ar}-Br) ; CH : 135.5 (CH_{ar}), 120.5 (CH_{ar}), 118.7 (CH_{ar}) ; CH₃ : 55.9.

c) Synthesis and physical characterizations of the 4-methanesulfonylbenzoic acid (163)

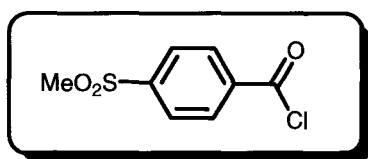


Following a procedure identical to that described for **161**.

- **Yield** : 94% (2.07 g)
- **Appearance** : light brown crystals

- **Melting point** : 272- 274 °C (lit.¹⁹ : 274 – 275.5°C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.28 (s, 3H, SO₂Me), 8.06 (d, *J* = 8.3, 2H, 2H_{ar}), 8.17 (d, *J* = 8.2, 2H, 2H_{ar}), 13.54 (br. s, 1H, COOH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.4 (COOH), 149.5 (C_{ar}-SO₂Me), 140.4 (C_{ar}-COOH) ; CH : 135.4 (2CH_{ar}), 132.5 (2CH_{ar}) ; CH₃ : 48.4.

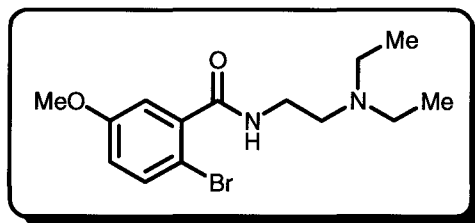
d) Synthesis and physical characterizations of the 4-methanesulfonylbenzoyl chloride²⁰ (162)



To a mixture of 4-methylsulfonylbenzoic acid (**163**) (1.43g, 7.09 mmol) and pyridine (1.27 eq., 0.73 mL, 9.01 mmol) in toluene (60 mL) was added thionyl chloride (1.27 eq., 0.66 mL, 9.01 mmol). After heating at 80 °C for 3 h, excess of thionyl chloride was removed under reduced pressure. The resulting brownish solid was dissolved in toluene (60 mL), refluxed with charcoal (0.323 g) for 30 min., and filtered and the filtrate was evaporated to about 8 mL. By addition of hexanes until turbid and cooling overnight a granular, white crystalline solid was obtained.

- **Yield** : 74% (1.15 g)
- **Melting point** : 126-128 °C (lit.²¹ : 129 °C)
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.28 (s, 3H, SO₂Me), 8.06 (d, *J* = 8.6, 2H, 2H_{ar}), 8.17 (d, *J* = 8.6, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.7 (COCl), 144.8 (C_{ar}-COCl), 135.7 (C_{ar}-SO₂Me) ; CH : 130.8 (2CH_{ar}), 127.9 (2CH_{ar}) ; CH₃ : 43.7.

e) **Synthesis and physical characterizations of the 2-bromo-N-(2-(diethylamino)-ethyl)-5-methoxybenzamide²² (164)**

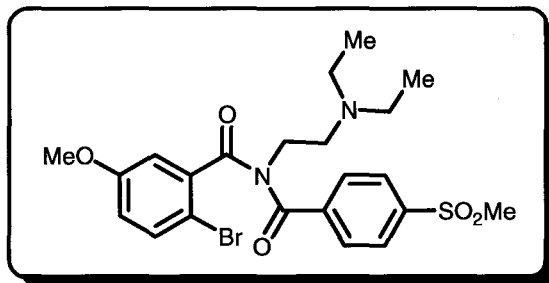


2-bromo-4-methoxybenzoyl chloride (**160**) (1.45 g, 5.85 mmol) was dissolved in 40 mL of acetonitrile and reacted with 2-diethylaminoethylamine (1.10 eq., 0.748 g, 6.44 mmol) at ambient temperature for 2 h.

Solvent and excess amine were evaporated under reduced pressure. Addition of 13 mL of 2 M sodium hydroxide, extraction with chloroform, and evaporation of volatile components afforded 2-bromo-N-(2-(diethylamino)ethyl)-5-methoxybenzamide (**164**) as a colourless oil which was purified by flash column chromatography on silica using hexanes/acetone/triethylamine (50:40:10) as eluent.

- **Yield** : 64% (1.21 g)
- **Appearance** : yellow oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0.93 (t, *J* = 7.1, 6H, N-(CH₂-CH₃)₂), 2.46 (q, *J* = 7.1, 4H, N-(CH₂-CH₃)₂), 2.56 (t, *J* = 6.2, 2H, NH-CH₂-CH₂-NEt₂), 3.38 (q, *J* = 5.8, 2H, NH-CH₂-CH₂-NEt₂), 3.69 (s, 3H, OMe), 6.71 (dd, *J* = 3.2 and 8.7, 1H, 1H_{ar}), 6.81 (t, *J* = 4.9, 1H, NH), 6.96 (d, *J* = 2.9, 1H, 1H_{ar}), 7.33 (d, *J* = 8.7, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 167.2 (CO), 158.7 (C_{ar}-OMe), 138.6 (C_{ar}-CO), 109.4 (C_{ar}-Br) ; CH : 134.0 (CH_{ar}), 117.3 (CH_{ar}), 114.5 (CH_{ar}) ; CH₂ : 51.0, 46.5 (CH₂-CH₃)₂, 37.4 ; CH₃ : 55.5, 11.7 (CH₂-CH₃)₂.
- **Analysis** calculated for C₁₄H₂₁BrN₂O₂ C : 51.07 H : 6.43 N : 8.51
 find C : 50.89 H : 6.51 N : 8.38

f) Synthesis and physical characterizations of the N-(2-bromo-5-methoxybenzoyl)-N-(2-diethylaminoethyl)-4-methanesulfonylbenzamide (165)

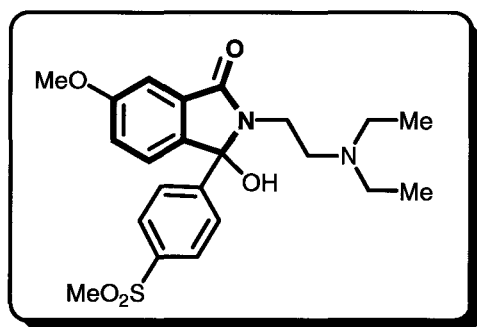


Following a procedure identical to that described for 155.

- **Yield** : 23% (0.352g)
- **Appearance** : yellow oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0.90 (t, *J* = 7.1, 6H, N-(CH₂-CH₃)₂), 2.50 (q, *J* = 7.1, 4H, N-(CH₂-CH₃)₂), 2.79 (t, *J* = 6.2, 2H, NH-CH₂-CH₂-NEt₂), 2.94 (s, 3H, SO₂Me), 3.66 (s, 3H, OMe), 4.07 (t, *J* = 6.2, 2H, NH-CH₂-CH₂-NEt₂), 6.57 (dd, *J* = 2.9 and 8.8, 1H, 1H_{ar}), 6.72 (d, *J* = 3.0, 1H, 1H_{ar}), 7.13 (d, *J* = 8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.61 (d, *J* = 8.2, 2H, 2H_{ar}), 7.76 (d, *J* = 8.2, 2H, 2H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 172.2 (CO), 170.4 (CO), 158.4 (C_{ar}-SO₂Me), 142.2 (C_{ar}-OMe), 141.6 (C_{ar}-CO), 142.2 (C_{ar}-CO), 110.5 (C_{ar}-Br) ; CH : 134.0 (CH_{ar}), 128.9 (2CH_{ar}), 127.0 (2CH_{ar}), 117.36 (CH_{ar}), 115.9 (CH_{ar}) ; CH₂ : 51.1, 46.5 (2CH₂-CH₃), 44.1 ; CH₃ : 55.7, 44.4, 11.3 (2CH₂-CH₃).
- **Analysis**

calculated for C ₂₂ H ₂₇ BrN ₂ O ₅ SC	C : 51.67	H : 5.32	N : 5.48
find	C : 51.86	H : 5.49	N : 5.21

g) Synthesis and physical characterizations of the 2-(2-(diethylamino)ethyl)-3-hydroxy-(4-methanesulfonylphenyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-one (166)



Following a procedure identical to that described for **158**.

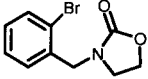
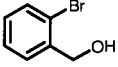
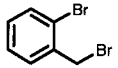
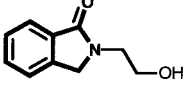
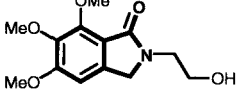
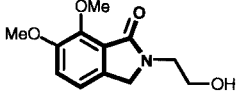
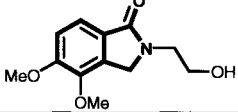
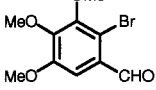
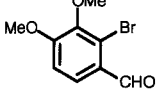
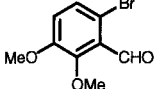
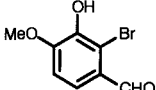
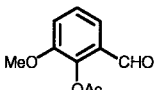
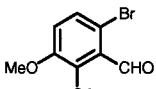
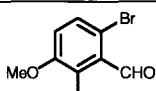
- **Yield** : 36% (0.297 g)
- **Appearance**: brown oil
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.03-1.08 (m, 6H, N-(CH₂-CH₃)₂), 2.39-2.52 (m, 4H, N-(CH₂-CH₃)₂), 2.62-2.70 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-NEt₂), 2.79-2.88 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-NEt₂), 3.08 (s, 3H, SO₂-Me), 3.88 (s, 3H, OMe), 7.07 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.07 (d, *J* = 8.3, 2H, 2H_{ar}), 7.66 (d, *J* = 8.3, 2H, 2H_{ar}), 7.93 (d, *J* = 6.8, 1H, 1H_{ar}).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.0 (CO), 160.7 (C_{ar}-OMe), 148.2 (C_{ar}), 142.0 (C_{ar}-C-OH), 140.2 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}-SO₂Me), 106.7 (C_{ar}-CO) ; **CH** : 127.8 (2CH_{ar}), 127.4 (2CH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 120.4 (CH_{ar}), 106.7 (CH_{ar}) ; **CH₂** : 51.9, 44.4 (2CH₂), 30.9 ; **CH₃** : 55.7, 46.1, 10.1 (2CH₃).
- **Analysis**

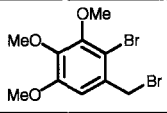
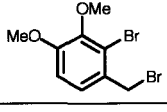
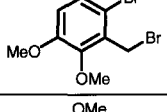
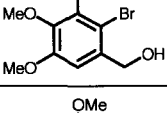
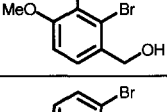
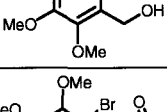
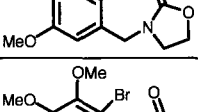
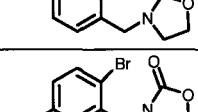
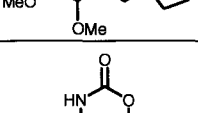
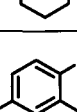
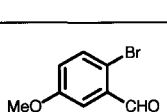
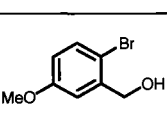
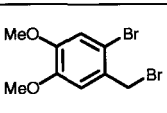
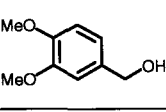

calculated for C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₅ S	C : 61.09	H : 6.52	N : 6.48
find	C : 61.32	H : 6.41	N : 6.64

REFERENCES EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER III



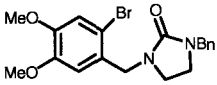
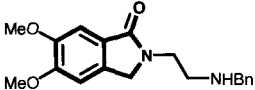
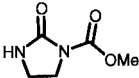
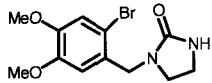
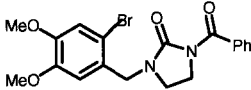
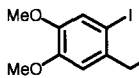
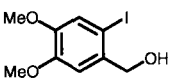
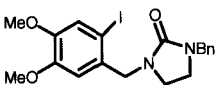
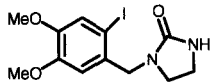
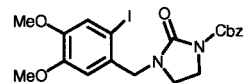
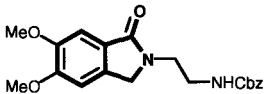
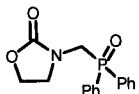
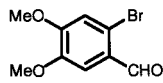
1. Y. Eguchi, F. Sasaki, A. Sugimoto, H. Ebisawa and M. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1753.
2. M. H. Norman, D. J. Minick and G. C. Rigdon, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149.
3. B. E. Love, P. S. Raje and T. C. Williams, *Synlett* **1994**, 493.
4. J. Tongshou, F. Guoliang, Y. Mina and L. Tongshuang, *Synth. Comm.* **2004**, *34*, 1277.
5. R. E. Bolton, C. J. Moody, C. W. Rees and G. Tojo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1987**, *4*, 931.
6. M. Jackson, *J. Chem. Soc. C.* **1966**, 2061, 2066.
7. Y. Fukuyama, H. Yaso, T. Mori, H. Takahask, H. Minami and M. Kodama *Heterocycles*, **2001**, *54*, 259.
8. R. B. Moffett and W. M. Hoehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1792.
9. E. Brown, A. Leze and J. Touet, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 841.
10. A. Couture, H. Cornet and P. Grandclaoudon, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8097.
11. Y. Lear and T. Durst, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 817.
12. N. L. Bauld, J. T. Aplin, W. Yued et A. Loinaz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11381.
13. E. Vowingel, *Synthesis* **1974**, 430.
14. X.-K. Jiang and G.-Z. Ji, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6051.
15. X. E. Hu and J. M. Cassady, *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 907.
16. S. R. Brunette and M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5114.
17. J. Y. Merour, J. Y. Coadou and F. Tatibouet, *Synthesis* **1982**, *12*, 1053.
18. C. Weimar, S. v. Angerer and W. Wolfgang, *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 907.
19. A.J. Hoefnagel and B.M. Wepster, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1990**, *55*, 119.
20. D. K. Herron, T. Goodson, JR., M. R. Miley, L. C. Weir, J. A. Kyle, Y. K. Yee, A. L. Tebbe, J. M. Tinsley, D. Mendel, J. J. Masters, J. B. Franciskovich, J. S. Sawyer, D. W. Beight, A. M. Ratz, G. Milot, S. E. Hall, V. J. Klimkowski, J. H. Wikel, B. J. Eastwood, R. D. Towner, D. S. Gifford-Moore and G. F. Smith, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 859.
21. A. B. Brembilla, D. Roizard, J. Schoenleber and P. Lochon, *Can. J. Chem* **1984**, *62*, 2330.
22. Eisenhut, W. E. Hull, A. Mohammed, W. Mier, D. Lay, W. Just, K. Gorgas, W. D. Lehmann and U. Haberkorn. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 3913.

INDEX DES PRODUITS SYNTHETISES

n°	product	representation	p :
1	3-(2-bromobenzyl)oxazolidin-2-one		235
2	2-bromobenzyl alcohol		225
3	2-bromobenzyl bromide		228
4	2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		243
5	2-(2-hydroxyethyl)-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		245
6	2-(2-hydroxyethyl)-6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		246
7	2-(2-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		246
8	2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzaldehyde		219
9	2-bromo-3,4-dimethoxybenzaldehyde		220
10	6-bromo-2,3-dimethoxybenzaldehyde		223
11	2-bromo-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde		220
12	2-acetoxy-3-methoxybenzaldehyde		221
13	2-acetoxy-6-bromo-3-methoxybenzaldehyde		222
14	6-bromo-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde		223

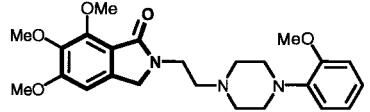
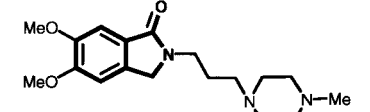
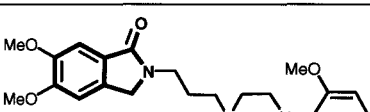
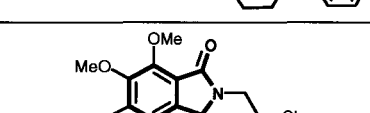
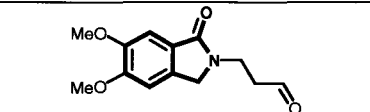
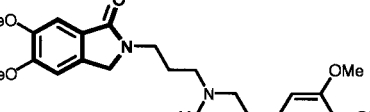
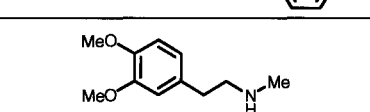
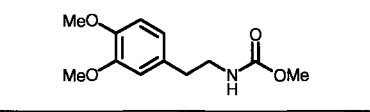
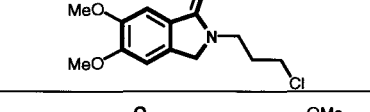
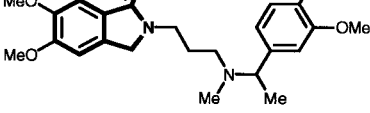
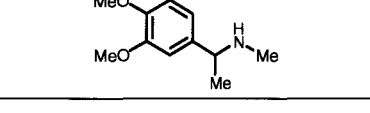
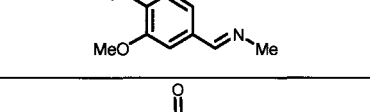
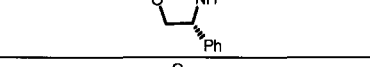
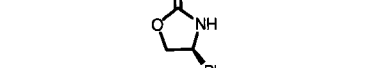
n°	product	representation	p :
15	2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl bromide		229
16	2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl bromide		230
17	6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl bromide		230
18	2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl alcohol		226
19	2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl alcohol		226
20	6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl alcohol		227
21	3-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)oxazolidin-2-one		236
22	3-(2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl)oxazolidin-2-one		236
23	3-(6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl)oxazolidin-2-one		237
24	[1,3]-oxazinan-2-one		233
25	2-bromo-5-methoxybenzyl bromide		232
26	2-bromo-5-methoxybenzaldehyde		224
27	2-bromo-5-methoxybenzyl alcohol		227
28	6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl bromide		232
29	3,4-dimethoxybenzyl alcohol		231

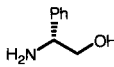
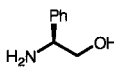
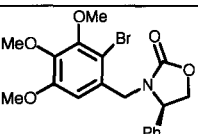
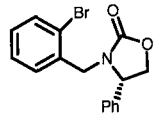
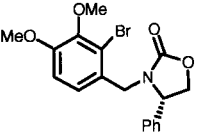
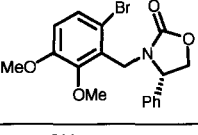
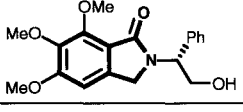
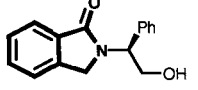
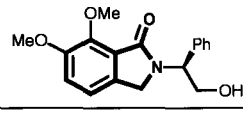
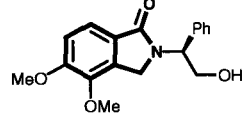
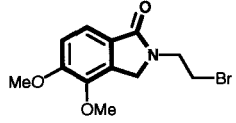
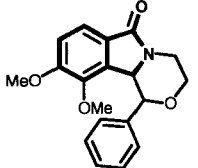
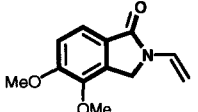
n°	product	representation	p :
30	3-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one		238
31	3-(6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one		239
32	3-(2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one		240
33	3-(2-bromo-5-methoxybenzyl)-[1,3]-oxazinan-2-one		240
34	2-(3-hydroxypropyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		247
35	2-(3-hydroxypropyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		248
36	2-(3-hydroxypropyl)-6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		249
37	2-(3-hydroxypropyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		250
38	thiazolidin-2-one		234
39	3-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)thiazolidin-2-one		241
40	3-(6-bromo-2,3-dimethoxybenzyl)thiazolidin-2-one		242
41	2-(2-mercaptoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		251
42	2-(2-mercaptoethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		252
43	2-(2-benzylsulfanylethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		253
44	2-(2-sulfoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		254

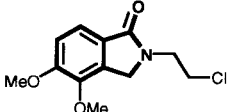
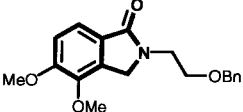
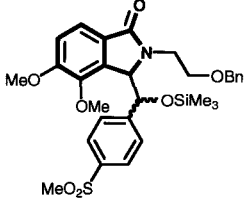
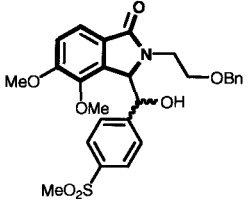
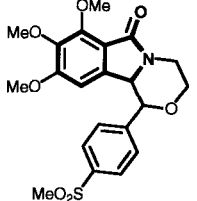
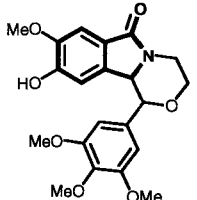
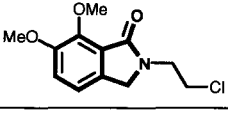
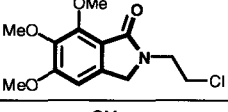
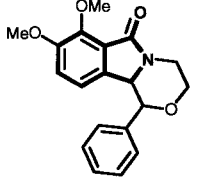
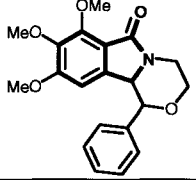
n°	product	representation	p :
45	<i>N</i> -benzylimidazolidin-2-one		257
46	imidazolidin-2-one		256
47	1-benzyl-3-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one		258
48	2-(2-benzylaminoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		264
49	<i>N</i> -methoxycarbonylimidazolidin-2-one		258
50	1-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one		261
51	1-benzoyl-3-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one		263
53	2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl bromide		256
54	2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl alcohol		255
55	1-benzyl-3-(2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one		259
56	1-(2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one		260
57	1-benzyloxycarbonyl-3-(2-iodo-4,5-dimethoxybenzyl)imidazolidin-2-one		262
58	2-(2-benzyloxycarbonylaminoethyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		266
59	3-((diphenylphosphino)methyl)oxazolidin-2-one		271
60	2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde		269

n°	product	representation	p :
61	3-(chloromethyl)oxazolidin-2-one		270
62	3-(2-bromo-4,5-dimethoxystyryl)oxazolidin-2-one		272
63	3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenethyl)oxazolidin-2-one		278
64	2-(2-hydroxyethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-(2H)-isoquinolin-1-one		281
65	2-iodo-4,5-dimethoxybenzaldehyde		270
66	3-(2-iodo-4,5-dimethoxystyryl)oxazolidin-2-one		274
67	3-(2-iodo-4,5-dimethoxyphenethyl)oxazolidin-2-one		278
68	2-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydro-(2H)-isoquinolin-1-one		282
69	2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-(2H)-isoquinolin-1-one		283
70	3-(2-bromostyryl)oxazolidin-2-one		275
71	3-(2-bromo-5-methoxystyryl)oxazolidin-2-one		276
72	3-(2-bromophenethyl)oxazolidin-2-one		279
73	3-(2-bromo-5-methoxyphenethyl)oxazolidin-2-one		280
74	2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-5-methyl-6-(3-methylbut-2-enyloxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one ou porritoxine		295
75	6-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		294

n°	product	representation	p :
76	3-(6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzyl)oxazolidin-2-one		293
77	6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzaldehyde		290
78	6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzyl chloride		292
79	4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzaldehyde		286
80	2,4-dihydroxy-3-methylbenzaldehyde		284
81	2-hydroxy-4-isopropoxy-3-methylbenzaldehyde		285
82	2-(4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylphenyl)-1,3-dimethylimidazolidine		289
83	2-methoxy-3-methyl-4-(3-methyl-but-2-enyloxy)benzaldehyde		288
84	2-hydroxy-3-methyl-4-(3-methylbut-2-enyloxy)benzaldehyde		287
85	4-hydroxy-3-methyl-2-(3-methylbut-2-enyloxy)benzaldehyde		288
87	6-bromo-4-isopropoxy-2-methoxy-3-methylbenzyl alcohol		291
88	2-(2-hydroxyethyl)-6-isopropoxy-4-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		293
89	2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		298
90	(1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)acetaldehyde		296
91	2-(2-chloroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		297

n°	product	representation	p :
92	5,6,7-trimethoxy-2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)pipérazin-1-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		300
93	2-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		302
94	5,6-dimethoxy-2-{3-[4-(2-methoxyphenyl)pipérazin-1-yl]propyl}-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		303
95	2-(2-chloroethyl)-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		299
96	3-(5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)propionaldehyde		301
97	2-(3-{[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methylamino}propyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one ou falipamil		306
98	methylhomoveratrylamine		305
99	methyl-3,4-dimethoxyphenethylcarbamate		304
100	2-(3-chloropropyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one		305
101	2-(3-{[1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methylamino}propyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		309
102	[1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methylamine		308
103	<i>N</i> -methyl-3,4-dimethoxybenzaldimine		307
104a	(4 <i>R</i>)-4-phenyloxazolidin-2-one		311
104b	(4 <i>S</i>)-4-phenyloxazolidin-2-one		311

n°	product	representation	p :
105a	(<i>R</i>)-phenylglycinol		310
105b	(<i>S</i>)-phenylglycinol		310
106	3-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-(4 <i>R</i>)-4-phenyl-oxazolidin-2-one		311
107	3-(2-bromobenzyl)-(4 <i>S</i>)-4-phenyl-oxazolidin-2-one		312
108	3-(2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl)-(4 <i>S</i>)-4-phenyl-oxazolidin-2-one		313
109	3-(2-bromo-3,4-dimethoxybenzyl)-(4 <i>S</i>)-4-phenyl-oxazolidin-2-one		314
110	2-[(1 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		315
111	2-[(1 <i>S</i>)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		316
112	2-[(1 <i>S</i>)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-6,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		316
113	2-[(1 <i>S</i>)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-3,4-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		317
114	2-(2-bromoethyl)-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one		321
115	9,10-diméthoxy-1-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one		329
116	4,5-diméthoxy-2-vinyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one		328

n°	product	representation	p :
117	2-(2-chloroethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one		322
118	2-(2-benzyloxyethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		343
119	2-(2-benzyloxyethyl)-3-[(4-methanesulfonylphenyl)trimethylsilyloxy-methyl]-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		346
121	2-(2-benzyloxyethyl)-3-[hydroxyl-4-methanesulfonylphenyl]-methyl]-4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-one		345
122	1-(4-methanesulfonylphenyl)-7,8,9-trimethoxy-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one		333
124	9-hydroxy-8-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one		341
126	2-(2-chloroethyl)-6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one		323
127	2-(2-chloroethyl)-5,6,7-trimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one		324
128	7,8-dimethoxy-1-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one		330
129	7,8,9-trimethoxy-1-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one		331

n°	product	representation	p :
130	6,7-dimethoxy-2-vinyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one		328
131	phenyl- <i>N</i> -tosylmethanimine		325
132	7,8,9-trimethoxy-1-phenyl-2-toluene-4-sulfonyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrazino-[2,1 <i>a</i>]-isoindol-6-one		332
133	3-benzyloxy-4-methoxybenzaldehyde		334
134	5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzaldehyde		334
135	(5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxyphenyl)methanol		335
136	1-benzyloxy-4-bromo-5-bromomethyl-2-methoxybenzene		336
137	3-(5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one		337
138	5-(benzyloxy)-2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolin-1-one		338
139	5-(benzyloxy)-2-(2-chloroethyl)-6-methoxyisoindolin-1-one		339
140	9-benzyloxy-8-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4 <i>a</i>]-isoindol-6-one		340
141	9-benzyloxy-1-(4-methanesulfonylphenyl)-8-methoxy-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4 <i>a</i>]-isoindol-6-one		342

n°	product	representation	p :
142	9-hydroxy-1-(4-methanesulfonylphenyl)-8-methoxy-1,3,4,10b-tetrahydro-[1,4]-oxazino-[3,4a]-isoindol-6-one		343
145	2-bromobenzhydrol		348
146	1-bromo-2-(bromophenylmethyl)benzene		349
147	3-[(2-bromophenyl)phenylmethyl]oxazolidin-2-one		350
148	2-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		351/360
149	2-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindolin-1-one		353
150	2-(2-chloroxyethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one		352
152	2-bromo-4-methoxybenzaldehyde		353
153	(4-bromophenyl)(methyl)sulfane		354
154	1-bromo-4-(methylsulfonyl)benzene		355
155	N-(2-benzyloxyethyl)-N-(2-iodobenzoyl)-4-methanesulfonylbenzamide		358
156	N-(2-benzyloxyethyl)-2-iodobenzamide		357

n°	product	representation	p :
157	2-benzyloxyethylamine		356
158	2-(2-benzyloxyethyl)-3-hydroxy-3-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1H-one		359
159	3-benzyloxy-2-(2-benzyloxyethyl)-3-phenyl-2,3-dihydroisoindol-1H-one		361
160	2-bromo-4-methoxybenzoyl chloride		363
161	2-bromo-4-methoxybenzoic acid		362
162	4-methanesulfonylbenzoyl chloride		364
163	4-methanesulfonylbenzoic acid		363
164	2-bromo-N-(2-(diethylamino)ethyl)-5-methoxybenzamide		365
165	N-(2-bromo-5-methoxybenzoyl)-N-(2-diethylaminoethyl)-4-methanesulfonylbenzamide		366
166	2-(2-(diethylamino)ethyl)-3-hydroxy-(4-methanesulfonylphenyl)-6-methoxy-2,3-dihydroisoindol-1H-one		367

