

TECHNIQUES D'ASSEMBLAGE DES 2-METHYL-4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINES. APPLICATION A LA SYNTHÈSE DES ALCALOÏDES CHERYLLINE ET LATIFINE

Stéphane Lebrun, Axel Couture, Pierre Grandclaudon*

*Laboratoire de Chimie Organique Physique,
UMR 8009 "Chimie Organique et Macromoléculaire", associée à l'ENSCL
Bâtiment C3(2), Université des Sciences et Technologies de Lille 1,
F-59655 Villeneuve d'Ascq Cédex, France
pierre.grandclaudon@univ-lille1.fr

Résumé: Cette revue effectue une mise au point sur l'état actuel des différentes voies synthétiques permettant l'accès aux 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines ainsi que leur extension à la synthèse totale de la chérylline et de la latifine, soit sous forme racémique, soit sous forme de chacun des antipodes, naturel ou non.

Abstract: The purpose of this review is to compile the synthetic approaches to 2-methyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines focusing on the published literature from 1970 to present. The review is organized by bond formation and emphasis is particularly placed on the total synthesis, in racemic or enantiomerically pure forms, of the naturally occurring alkaloids cherylline and latifine.

MOTS CLE: *tétrahydroisoquinoléines, chérylline, latifine*
KEYWORDS: *tetrahydroisoquinolines, cherylline, latifine*

SOMMAIRE:

- 1. Introduction**
- 2. Propriétés des 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines**
- 3. Principales méthodes de synthèse des 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines**
 - 3.1. Généralités**
 - 3.2. Couplage d'un groupement aryle et d'un dérivé de l'isoquinoléine**
 - 3.2.1. Addition d'un organométallique sur une 2-alkyl-2,3-dihydro-4(1H)-isoquinolone*
 - 3.2.2. Utilisation de carbanions stabilisés dérivant de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine*
 - 3.3. Synthèse et réduction de 4-arylisoquinoléines**
 - 3.3.1. Synthèse à partir du diéthyl (4-isoquinolyl)borane*
 - 3.3.2. Synthèse à partir de la 4-bromoisoquinoléine*
 - 3.4. Création de la liaison a du cycle tétrahydropyridinique**
 - 3.4.1. Synthèse de Bischler-Napieralski suivie d'une séquence N-méthylation-réduction*
 - 3.4.2. Synthèse de Pictet-Spengler*
 - 3.5. Création de la liaison b du cycle tétrahydropyridinique**
 - 3.6. Création simultanée des liaisons c et d du cycle tétrahydropyridinique**
 - 3.7. Création de la liaison d du cycle tétrahydropyridinique**
 - 3.8. Création de la liaison e du cycle tétrahydropyridinique**
 - 3.8.1. Par substitution électrophile intramoléculaire*
 - 3.8.2. Par couplage intramoléculaire à partir d'un halogénure d'aryle*
 - 3.9. Réarrangements**
- 4. Conclusion**
- 5. Références**

AUTEURS:

Dr Stéphane Lebrun
Maître de Conférences à l'USTL

Dr Axel COUTURE,
Directeur de Recherches au CNRS.

Pr Dr Pierre GRANDCLAUDON,
Professeur à l'ENSCL.

Les auteurs font partie du groupe de recherche "Synthèse Organique, Réactivité, Fonctionnalisation" qui est une composante du Laboratoire de Chimie Organique Physique (LCOP), membre de l'UMR CNRS 8009 "Chimie Organique et Macromoléculaire".

UMR CNRS 8009: <http://www.ensc-lille.fr/recherche/lcom.htm>

1. INTRODUCTION

Depuis la description en 1911 par Pictet et Spengler [1] de leur première synthèse efficace, les 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines ont suscité un intérêt considérable dans la communauté scientifique. La présence de cette unité structurale dans de nombreux alcaloïdes, l'étude de l'activité biologique et l'exploitation du potentiel pharmacologique [2] de molécules, naturelles ou synthétiques, intégrant ce squelette ont nécessité l'introduction de motifs structuraux complémentaires ou de fonctions sur le squelette de base et ont inévitablement conduit à une diversification des méthodes de synthèse.

En particulier, si la synthèse de Pictet-Spengler se révèle parfaitement adaptée à la préparation de dérivés arylés en position 1 [3-7], elle est plus difficilement utilisable pour les dérivés arylés en position 4. Or depuis une trentaine d'années la mise en évidence de propriétés pharmacologiques variées pour les 2-alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines **1** [8-15] a encouragé l'exploration de diverses voies synthétiques pour accéder à cette famille de composés.

Cet engouement a également été accentué par le défi que constitue la synthèse totale de la chérylline **2** et de la latifine **3** (Figure 1), qui représentent, à notre connaissance, les deux seuls alcaloïdes actuellement connus pour être bâtis sur cette structure [5].

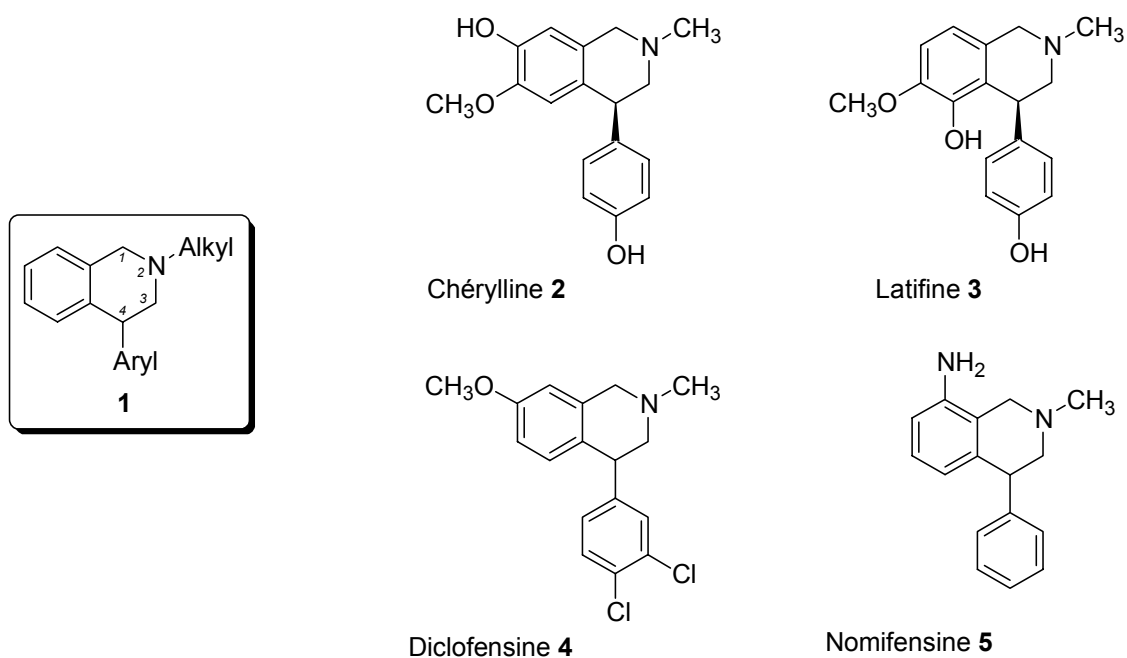


Figure 1.

Cette revue se propose d'effectuer une mise au point sur l'état actuel des différentes voies synthétiques permettant l'accès aux 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines ainsi que leur extension à la synthèse totale de la chérylline et de la latifine, soit sous forme racémique, soit sous forme de chacun des antipodes, naturel ou non.

2. PROPRIETES DES 4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLÉINES

C'est essentiellement pour leur activité en tant qu'antidépresseurs que les dérivés des 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines sont actuellement connus [8,9].

Un certain nombre de ces molécules actives, telle la diclofensine **4** (Figure 1) [10], sont utilisés comme agonistes pour les récepteurs de la dopamine [11,12] mais sont aussi étudiés dans le cadre des agents anti-hypotenseurs [13] ou anti-parkinsoniens [9].

Les effets de la nomifensine **5** (Figure 1) sur le système nerveux font toujours l'objet de nombreuses études [14,15] depuis les premières publications de I. Hoffmann [16,17].

Les deux alcaloïdes appartenant à cette famille, la chérylline [18,19] et la latifine [20], sont extraits de différentes espèces végétales de type *Crinum* [5,21] et plus particulièrement de *Crinum latifolium*, une plante connue pour ses propriétés tonique et rubéfaciente [22].

3. PRINCIPALES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES 2-MÉTHYL-4-ARYL-1,2,3,4-TÉTRAHYDROISOQUINOLÉINES

3.1. Généralités

Un certain nombre de synthèses font appel à ce qui semble a priori le plus simple, c'est-à-dire l'insertion de la partie aryle sur un dérivé de l'isoquinoléine mais elles doivent être complétées par plusieurs étapes complémentaires. D'autres méthodes, axées sur la réduction des isoquinoléines correspondantes, n'évitent pas une mise au point préalable de la synthèse des composés parents. De fait les synthèses impliquant la création de la partie pipéridinique ont progressivement pris le pas sur ces premières approches qui ont pu se révéler complexes de mise en œuvre et limitées dans leurs applications.

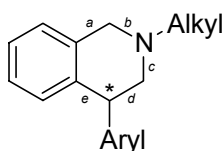


Figure 2.

Il devient alors possible de classer les différentes méthodes de synthèse des 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines en fonction de la position de la liaison carbone-carbone (*a*, *b*, *c*, *d* ou *e*) formée lors de l'étape ultime de création de la partie hétérocyclique du squelette (Figure 2). La plupart des synthèses décrites exploitent la création des liaisons de type *a* ou *e*, mais la formation des autres liaisons a également été abordée.

La structure des 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines implique la présence en position 4 d'un centre d'asymétrie. Les principales synthèses racémiques de ces composés ne sont pas nécessairement transposables à la préparation de composés énantiopurs, notamment celle des alcaloïdes de cette série dans lesquels le carbone en 4 adopte une configuration (*S*). Les synthèses totales de la (*S*)-(-)-chérylline et de la (*S*)-(-)-latifine ont donc suscité une activité intense dans la recherche de méthodologies originales même si peu ont réellement débouché sur des stratégies énantiosélectives.

3.2. Couplage d'un groupement aryle et d'un dérivé de l'isoquinoléine

3.2.1. Addition d'un organométallique sur une 2-alkyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-isoquinolone

Cette méthodologie a été employée pour la première fois par Brossi et *al.* [18] dans le cadre d'études menées afin d'établir la structure exacte de la chérylline [23]. Elle consiste, après condensation d'un organomagnésien **6** (réactif de Grignard) sur une 2-alkyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-isoquinolone **7**, à déshydrater le carbinol **8** obtenu en dihydroisoquinoléine **9** pour terminer par une réduction de la double liaison de type énamine formée (Schéma 1).

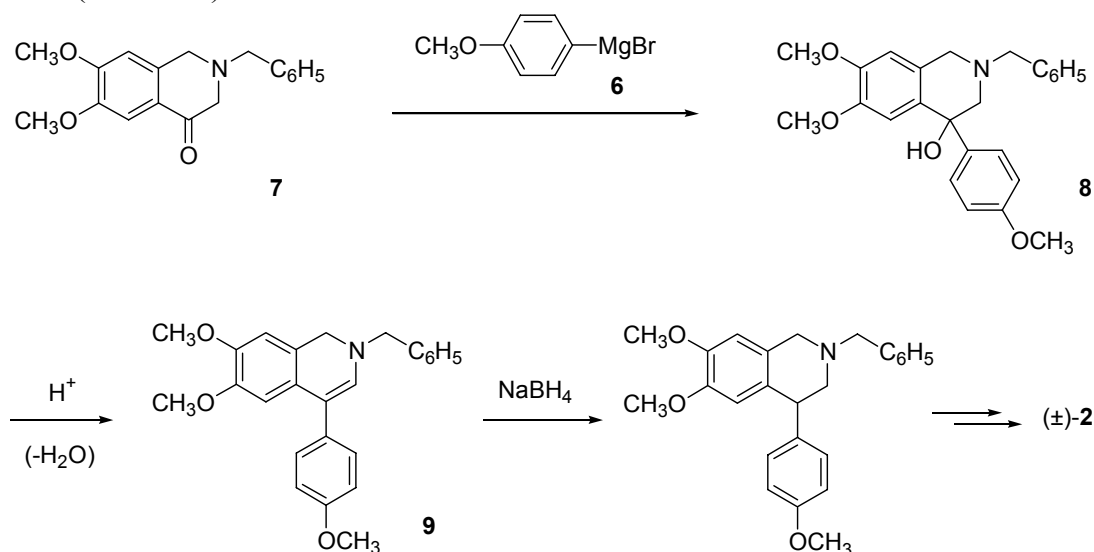


Schéma 1.

La technique a été reprise pour la synthèse d'antidépresseurs et d'agents hypotenseurs [13]. Elle a également servi de test pour valider la réactivité de tétrahydroisoquinolones obtenues par oxydation des tétrahydroisoquinoléinols correspondants [24]. Elle est enfin

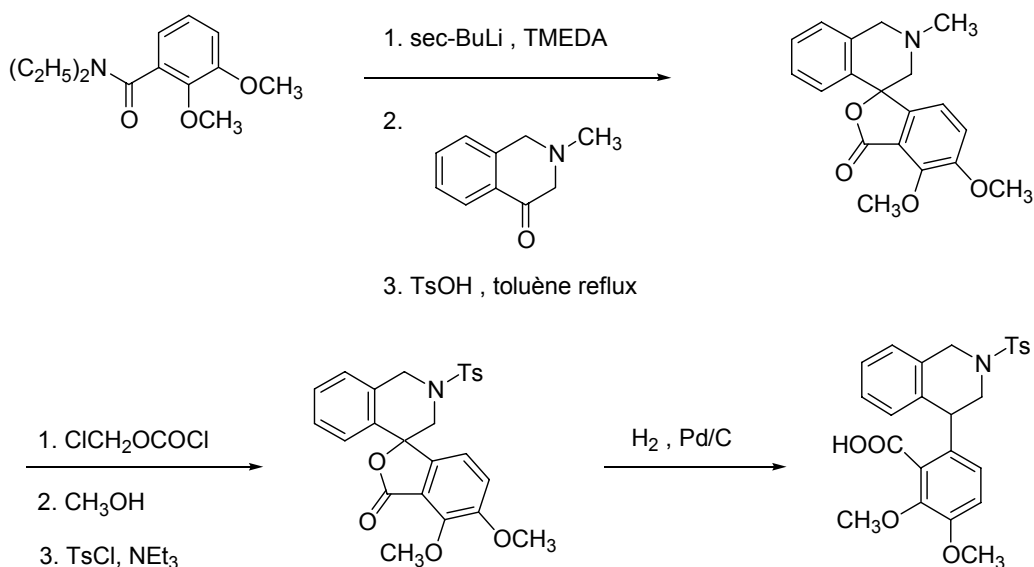


Schéma 2.

réapparue plus récemment au cours de la synthèse de dérivés polycycliques agonistes de la dopamine D₁ [25] avec utilisation d'aryllithium obtenus par *ortho*-lithiation métalodirigée (Schéma 2).

3.2.2. Utilisation de carbanions stabilisés dérivant de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine

La stabilisation d'un dérivé de type 4-lithio-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine implique la fixation d'une entité de type tricarbonylchrome sur la partie benzénique de la molécule (Schéma 3). La déprotonation ainsi que l'introduction du substituant aryle par S_NAr est diastéréosélective (*exo*) [26]. La décomplexation par oxydation permet finalement l'accès à la 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine [27,28].

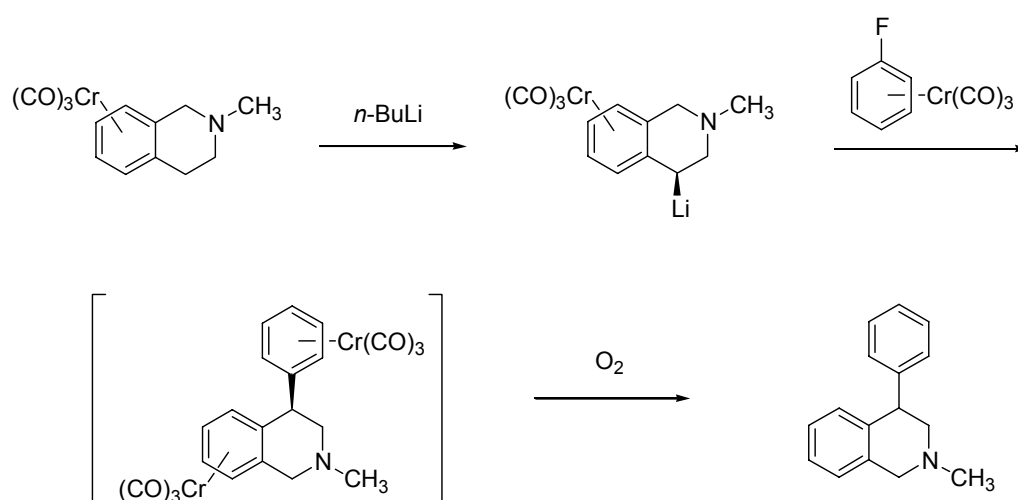


Schéma 3.

3.3. Synthèse et réduction de 4-arylisoquinoléines

L'étape essentielle dans ces synthèses réside dans la construction de la 4-arylisoquinoléine par connexion d'un groupement arylé sur un dérivé de la quinoléine. Un couplage de type Suzuki est employé et les deux variantes se distinguent par la position de la partie dérivée du bore dans l'un ou l'autre réactif. La réaction est complétée par une séquence *N*-méthylation-réduction.

3.3.1. Synthèse à partir de diéthyl (4-isoquinolyl)borane

Dans cette application (Schéma 4), le diéthyl (4-isoquinolyl)borane est synthétisé préalablement à partir de 4-bromoisoquinoléine [29].

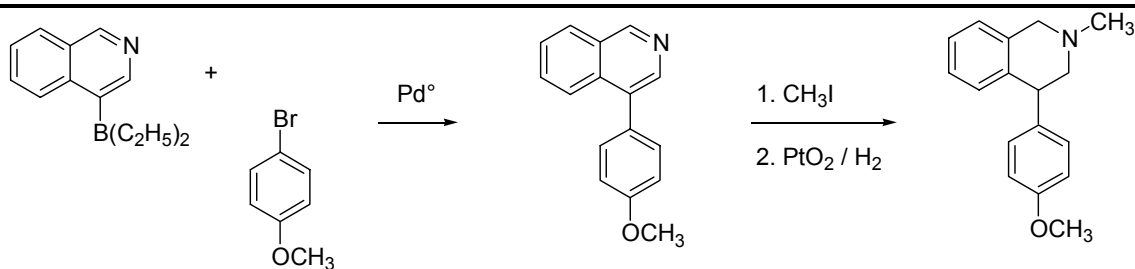


Schéma 4.

3.3.2. Synthèse à partir de la 4-bromoisoquinoléine

Dans ce cas c'est l'acide phénylboronique qui est opposé à la 4-bromoisoquinoléine. Différents types de catalyseurs et/ou de conditions expérimentales sont proposés pour le couplage de Suzuki [30-32] mais une seule des stratégies décrites [32] complète la transformation en 2-méthyl-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (Schéma 5).

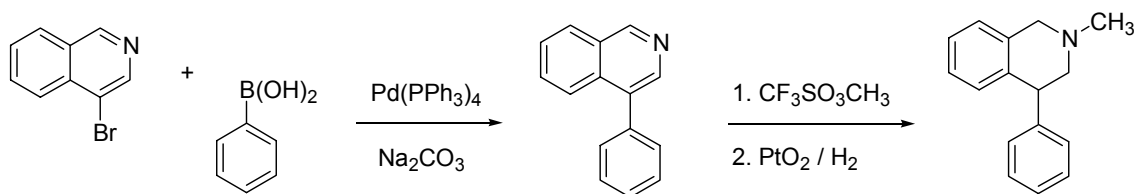


Schéma 5.

3.4. Création de la liaison α du cycle tétrahydropyridinique

3.4.1. Synthèse de Bischler-Napieralski suivie d'une séquence *N*-méthylation-réduction.

Cette technique a d'abord été utilisée par Brossi *et al.* pour la synthèse de la chérylline racémique [33]. Le dédoublement de la diphényléthylamine intermédiaire **10** a autorisé par la suite la synthèse de la (-)-chérylline naturelle (Schéma 6) ainsi que celle de son antipode optique: la (+)-chérylline [34].

Un schéma synthétique semblable a été exploité pour la synthèse de la latifine racémique [35,36]. Une approche originale de la synthèse de la (+)-latifine a été développée (Schéma 7). Elle utilise une synthèse énantiosélective de la diphényléthylamine intermédiaire (*R*)-**11** reposant en étape préliminaire sur un réarrangement de Claisen de l'éther allylique chiral (*S*)-**12** [37]. Il est néanmoins décevant de constater que la valeur absolue de la rotation spécifique mesurée pour la (+)-latifine synthétique s'écarte de celle de la (-)-latifine naturelle.

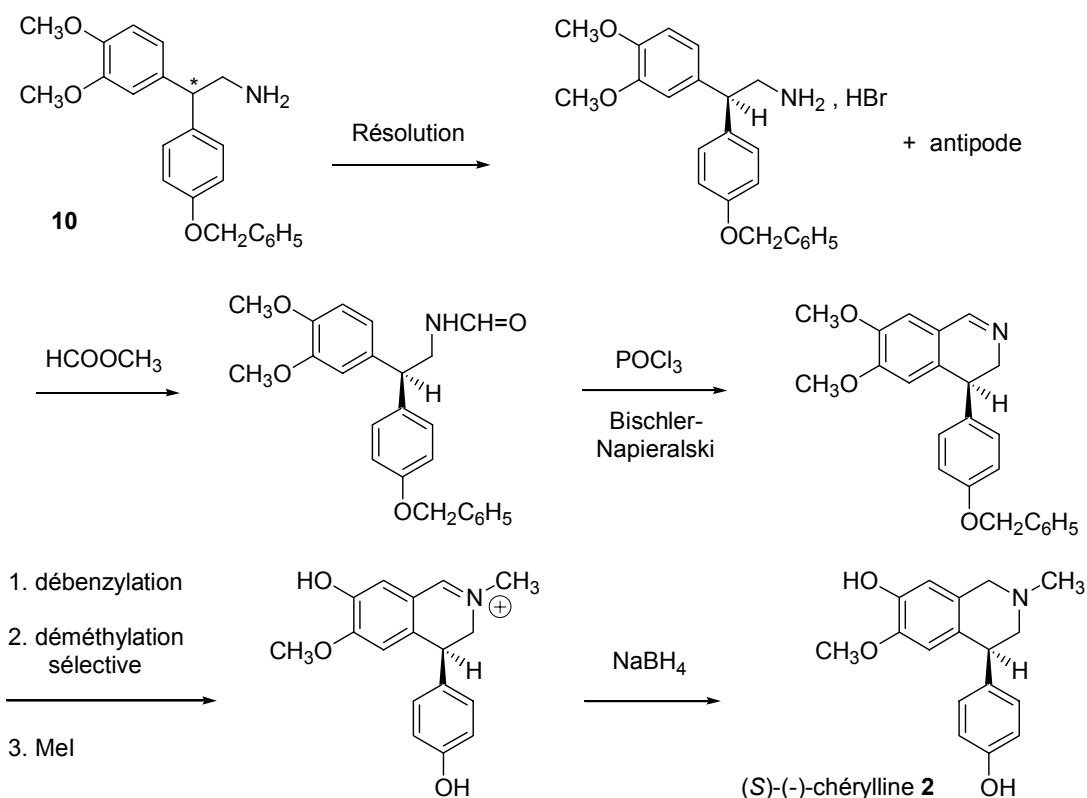


Schéma 6.

Un procédé dérivant de la réaction de Bischler-Napieralski a également été appliqué aux isocyanates formés à partir des diphényléthylamines correctement substituées, procédure en deux étapes de Tsuda [38], pour conduire aux 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-1-ones précurseurs de la chérylline et de la latifine racémiques (Schéma 8). La transformation en 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine inclut, outre une déprotection sélective de certains phénols, une *N*-méthylation puis une réduction à l'hydruire de la partie lactamique [39,40].

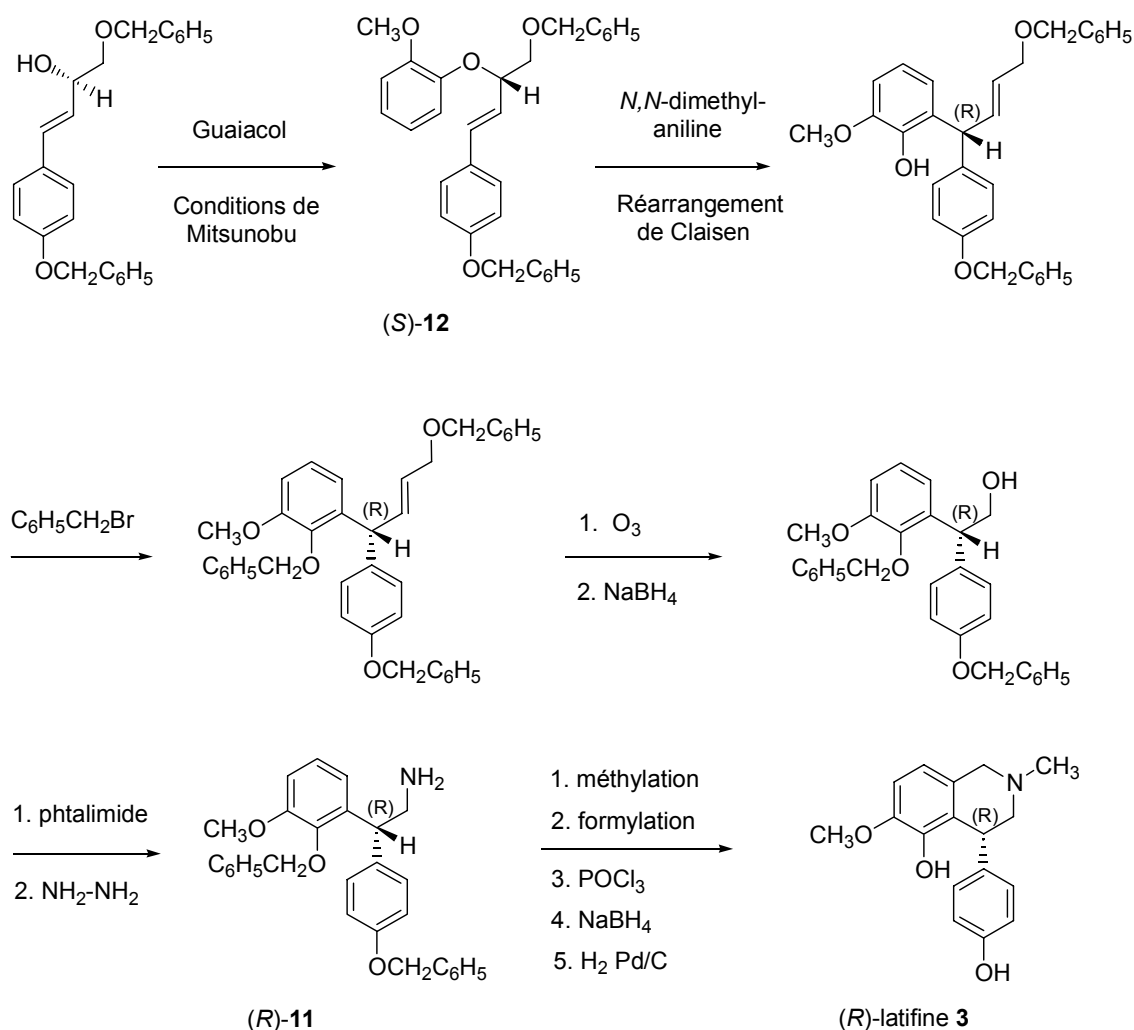


Schéma 7.

3.4.2. Synthèse de Pictet-Spengler

Elle a été reprise récemment pour un certain nombre de synthèses incluant celles de *N*-méthyl-4-pyridyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines [41].

Elle est également à l'origine de deux nouveaux schémas synthétiques, l'un pour la chérylline racémique, l'autre pour la (–)-latifine naturelle et son antipode.

Pour la préparation du dérivé diaryléthyle parent, la nouvelle synthèse de la chérylline racémique et de son *O,O*-diméthyléther (Schéma 9) utilise l'addition de réactifs de Grignard sur des dérivés du β-nitrostyrène [42]. La cyclisation combine en une étape la *N*-méthylation et la réaction de Pictet-Spengler.

La synthèse asymétrique de la (–)- et surtout de la (+)-latifine 3 exploite, en étape clé, la réduction diastéréosélective d'une diarylénamine 13 équipée d'un inducteur de chiralité. La diastéréosélectivité s'élève jusqu'à 85% et favorise la formation du précurseur (R)-14 de la (R)-(+)-latifine [43] (Schéma 10).

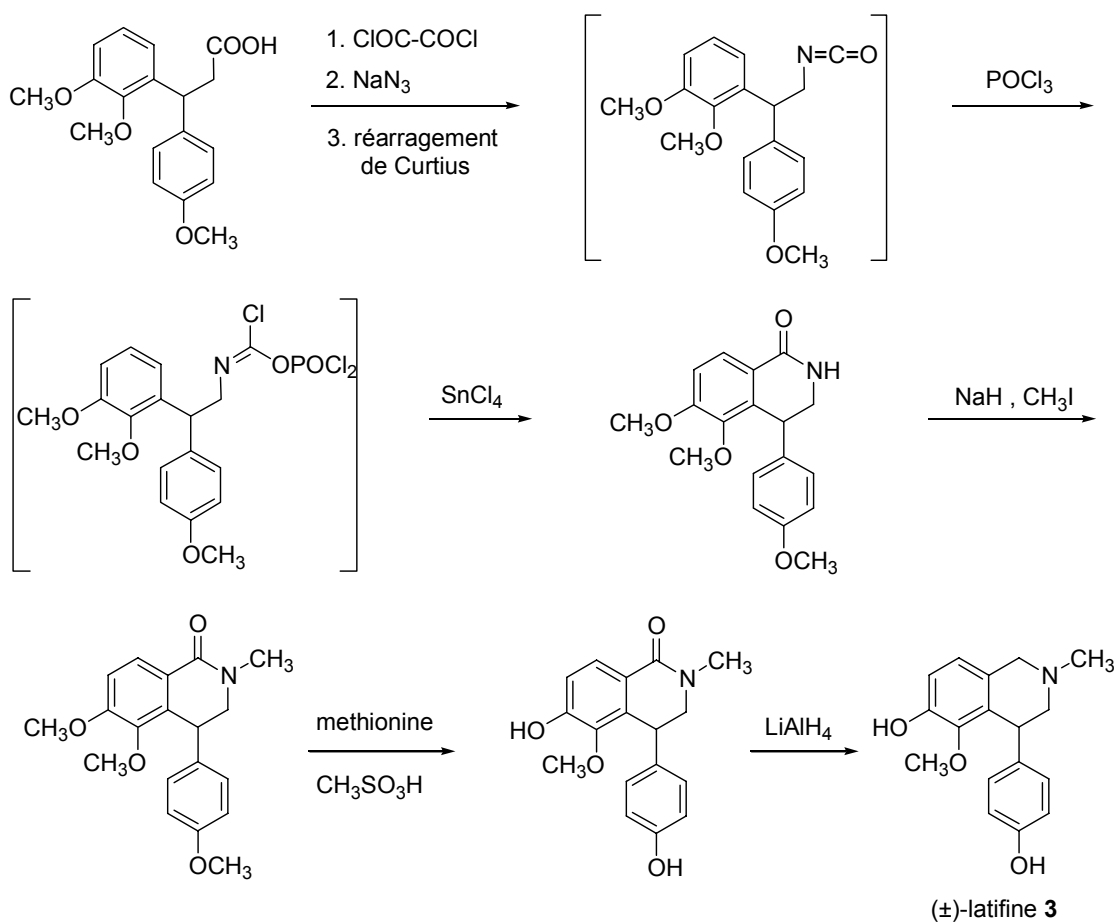


Schéma 8.

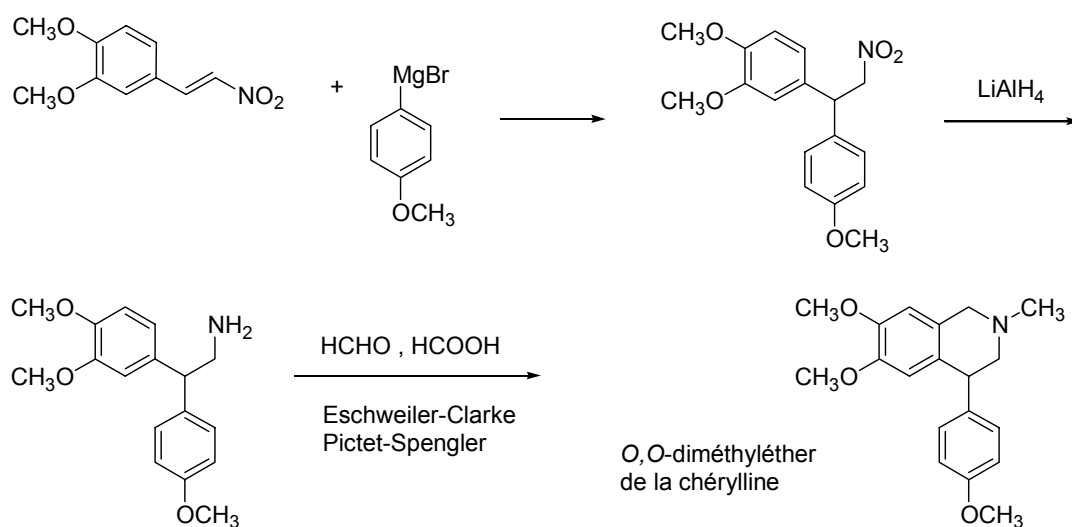


Schéma 9.

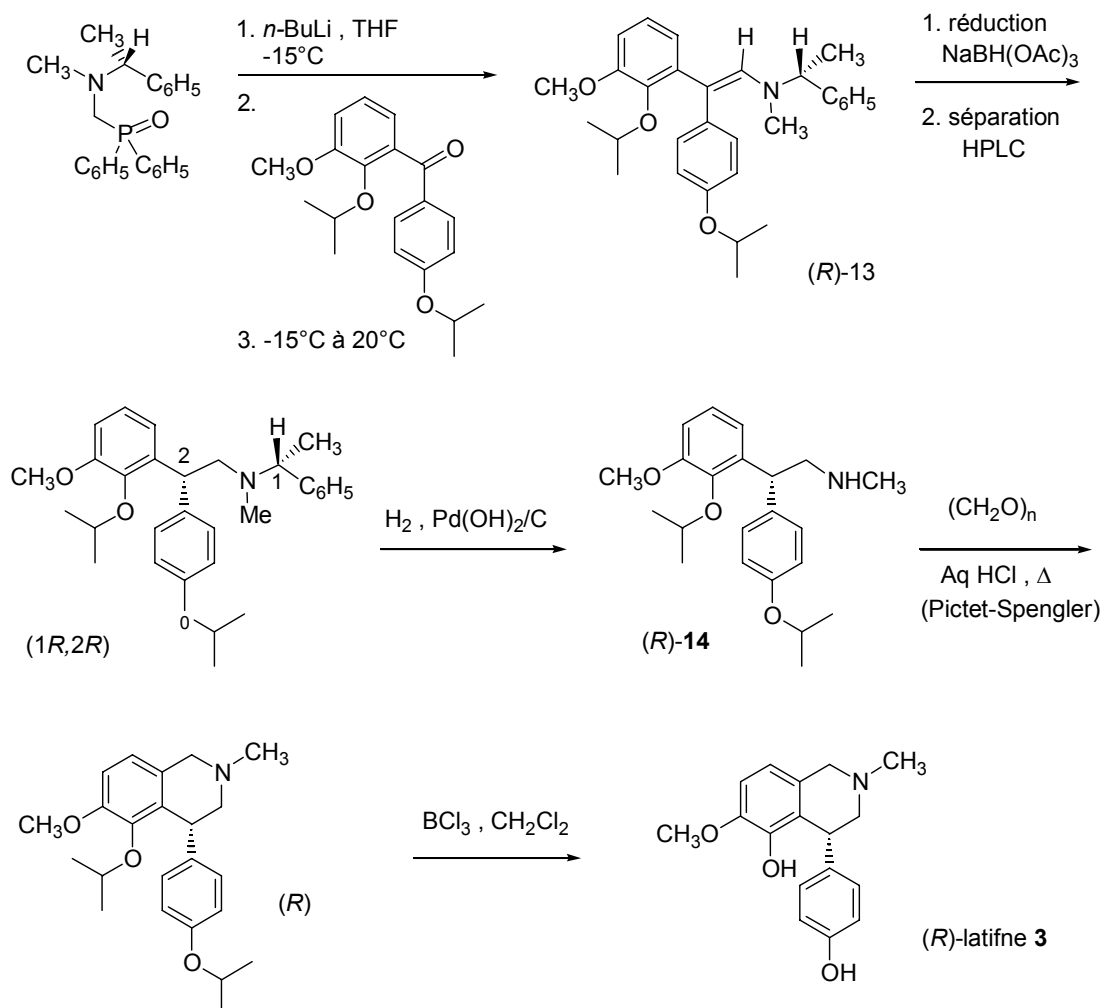


Schéma 10.

3.5. Création de la liaison *b* du cycle tétrahydropyridinique

Il n'existe, à notre connaissance, qu'une seule synthèse qui crée cette liaison *b* par condensation intramoléculaire entre un alcool benzylique et une amine (Schéma 11). Elle permet indifféremment l'accès aux deux antipodes de la chérylline [44] et s'appuie sur un protocole similaire à celui de la synthèse des antipodes de la latifine et qui a déjà été évoqué dans le paragraphe 3.4.2. (Schéma 10).

3.6. Création simultanée des liaisons *c* et *d* du cycle tétrahydropyridinique

Il n'existe pas, à notre connaissance, de synthèse reposant sur la création de la liaison *c*. Néanmoins le protocole réactionnel décrit par Narasimhan et *al.* qui utilise une espèce dilithiée piégée par du diméthylformamide ferme simultanément les liaisons *c* et *d* (Schéma 12). La 3-hydroxy-4-aryl-1(2*H*)-isoquinolone formée est finalement

déshydratée et réduite à l'aide d'un excès d'hydruide d'aluminium et de lithium. La méthode a été appliquée à la préparation du *O,O*-diméthyléther de la chérylline [45] puis transposée à la synthèse du *O,O*-diméthyléther de la latifine [46].

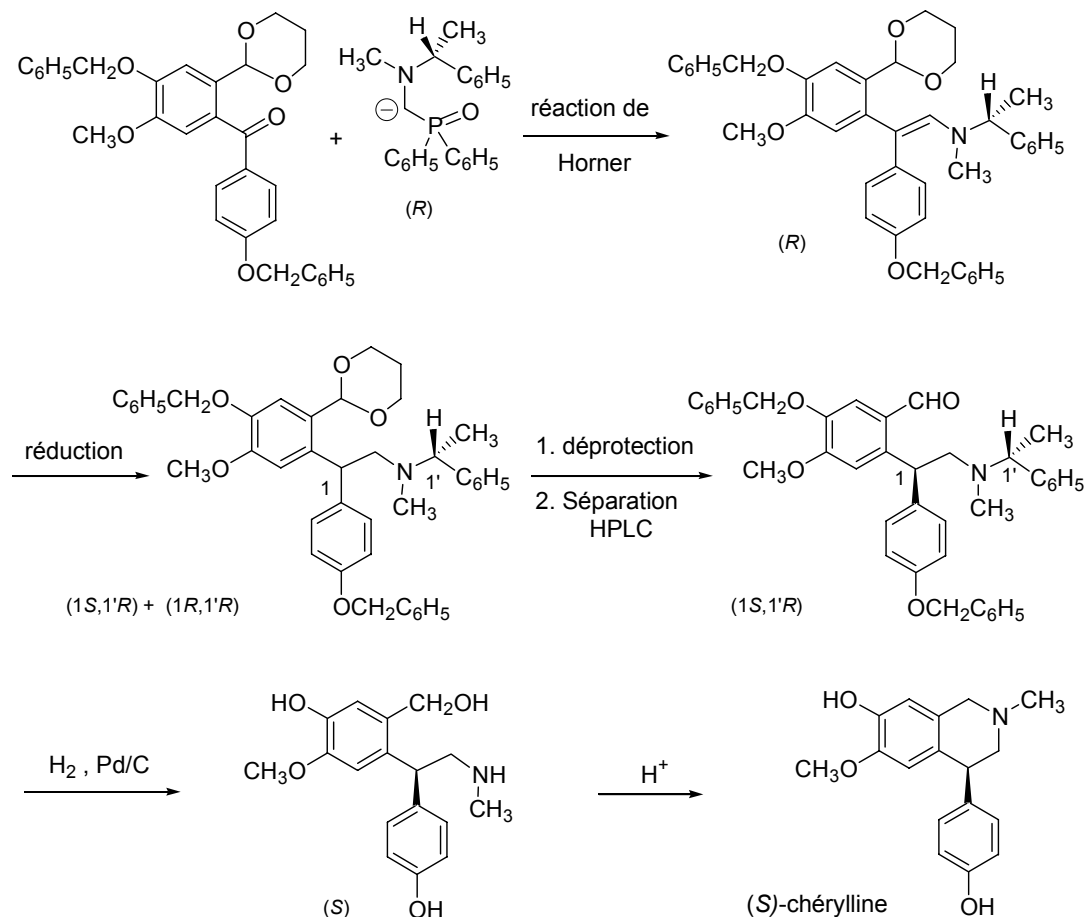


Schéma 11.

3.7. Création de la liaison *d* du cycle tétrahydropyridinique

Une réaction de Horner-Wittig intramoléculaire appliquée à des dérivés de benzamide *N*-méthylphosphorylés permet la création de la liaison *d* lors de la formation des isoquinolones intermédiaires [47]. La double réduction des fonctions carbonyle et styrénique permet la transformation en chérylline [48,49] et latifine [47] racémiques (schéma 13) ainsi qu'en (\pm) -*O,O*-diméthyléther de la chérylline [48].

3.8. Création de la liaison *e* du cycle tétrahydropyridinique

C'est, de loin, la méthode qui a été la plus employée, notamment au travers de la cyclisation, généralement en milieu acide, de dérivés de la norbelladine correctement substitués **15** (Schéma 14). Néanmoins plusieurs autres méthodologies ont vu le jour parmi lesquelles certaines sont apparues récemment dans la littérature.

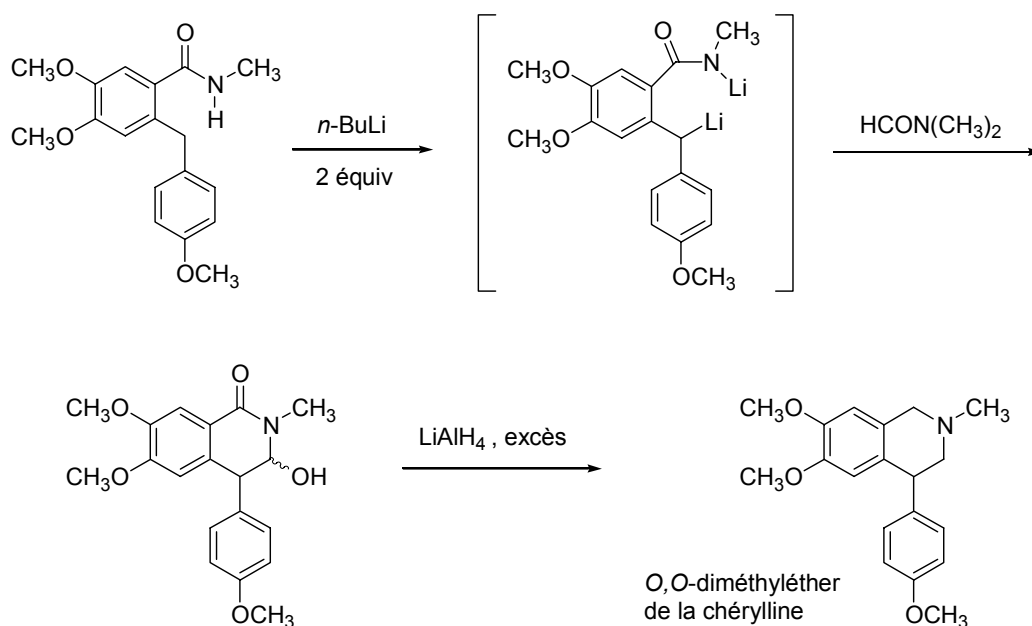


Schéma 12.

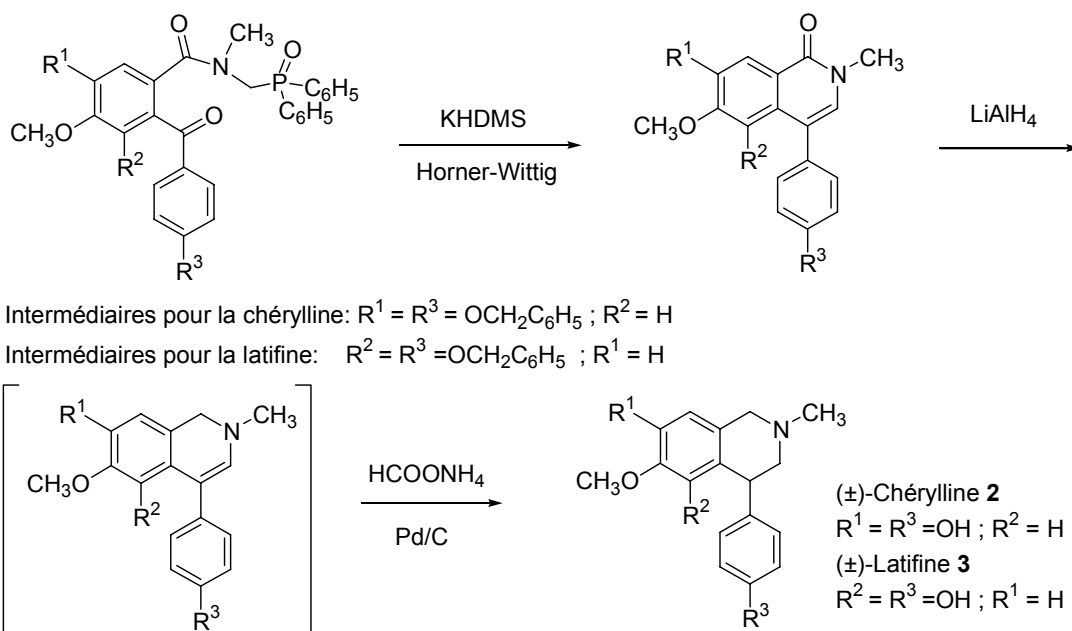


Schéma 13.

3.8.1. Par substitution électrophile intramoléculaire

Le principe général est représenté sur le schéma général 14. Les différentes variantes se distinguent essentiellement par la nature du groupement partant X dans le dérivé de *N*-benzylphénylamine **15** qui est couramment un groupe hydroxy (X = OH) mais qui peut être remplacé par un éther (X = OCH₃).

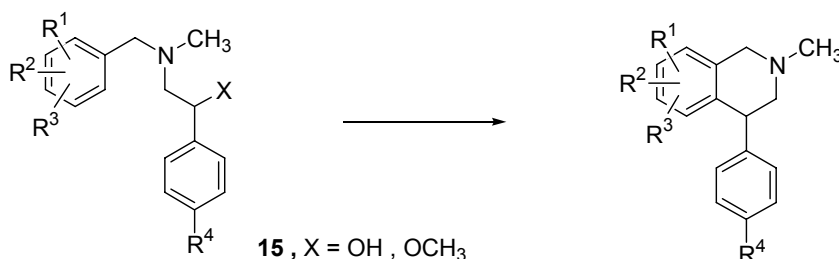


Schéma 14.

Ce type de synthèse a tout d'abord été évoqué pour tenter d'expliquer la biogenèse de la chérylline [50] puis, plus tard, de la latifine [20] et presque simultanément exploité pour la synthèse d'antidépresseurs [8,51]. La cyclisation de dérivés de type hydroxyphénylamine **15** (X = OH; Schéma 14) s'effectue par chauffage en milieu acide [8, 12, 51-62]. Cependant, dans le cas de la synthèse des alcaloïdes de la série, un mécanisme faisant appel à des intermédiaires de type quinonoïde (Schéma 15) et autorisant la cyclisation en milieu acide ou basique a été invoqué par plusieurs auteurs [50, 63-65].

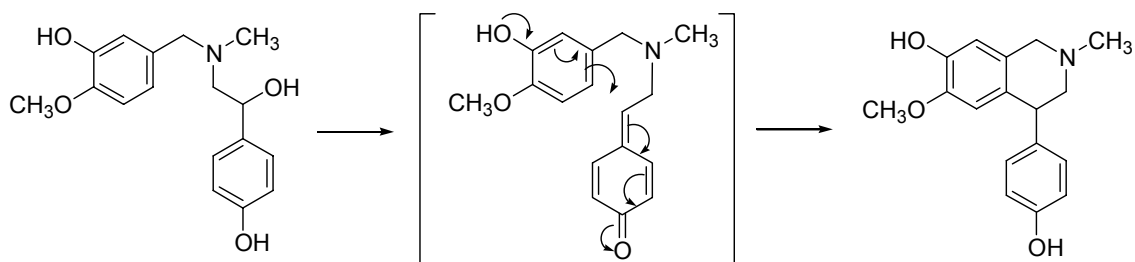


Schéma 15.

Une extension de cette méthodologie utilisant les intermédiaires de type quinonoïde consiste en l'ouverture d'un dérivé de type sel d'aziridinium (Schéma 16) et permet une nouvelle synthèse totale de la (±)-chérylline [66].

Une synthèse énantiospécifique reposant sur la rétention de configuration lors de la cyclisation, en milieu acide, des dérivés d'arène chrome tricarbonyl fournit la (+)-(R)-6,7-diméthoxy-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **16** (Schéma 17) avec un excès énantiomérique supérieur à 96% [67].

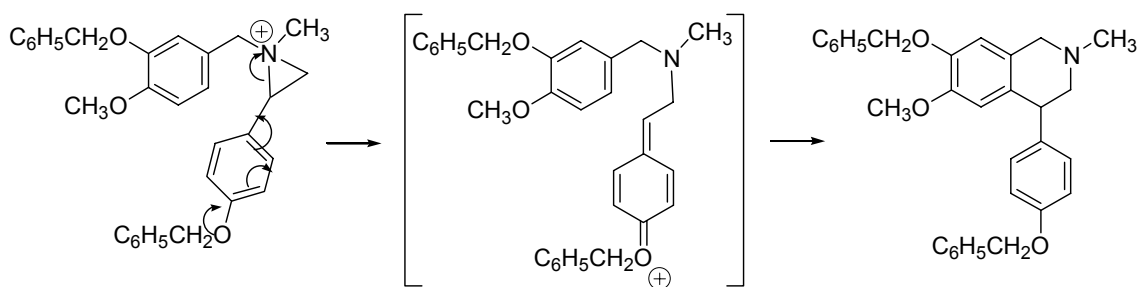


Schéma 16.

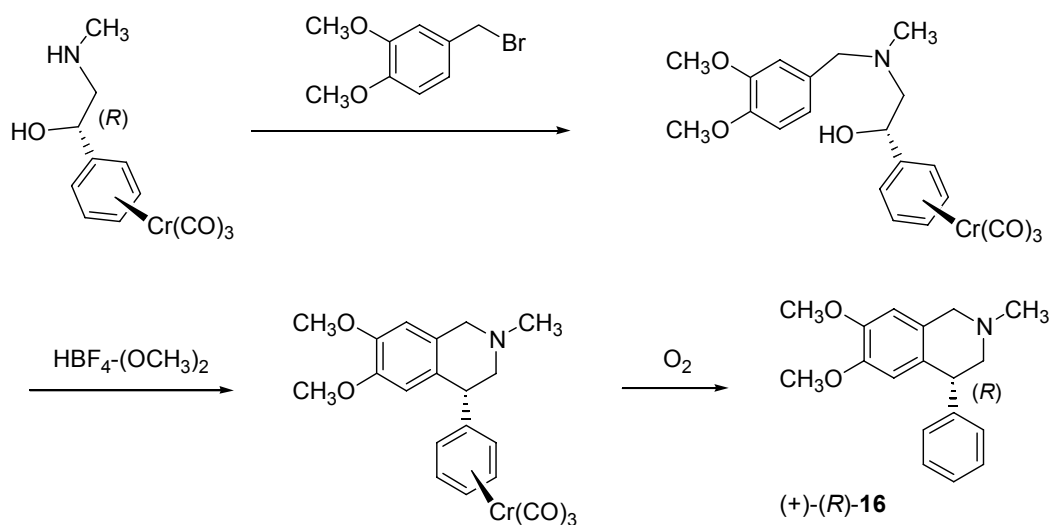


Schéma 17.

Enfin, un développement de la cyclisation en milieu acide exploite, en étape clé, une réaction de Pummerer en présence d'anhydride trifluoroacétique [68]. Une séquence désulfuration-réduction termine la synthèse (Schéma 18) qui peut être utilisée efficacement pour préparer la (±)-chérylline.

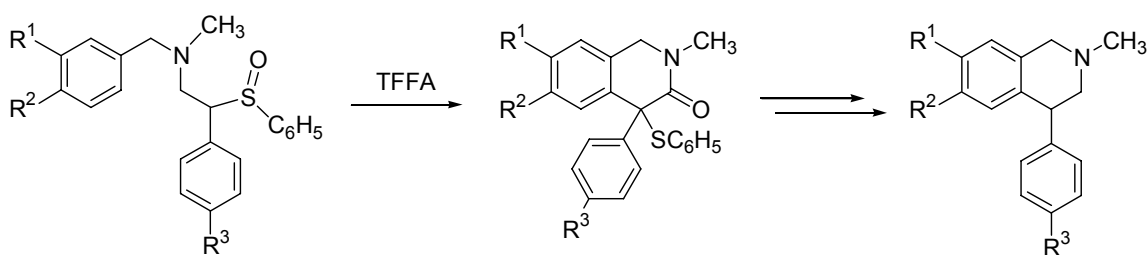


Schéma 18.

3.8.2. Par couplage intramoléculaire à partir d'un halogénure d'aryle

Plusieurs méthodes ont été exploitées. En particulier l'insertion intramoléculaire d'un complexe aryl-nickel [69,70] ainsi que la réaction de Barbier [71] appliquées aux *N*-(2-

halobenzyl)phénacylamine fournissent les 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-4-ols **17** qui sont ensuite convertis par déshydratation puis réduction en 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolines (Schéma 19).

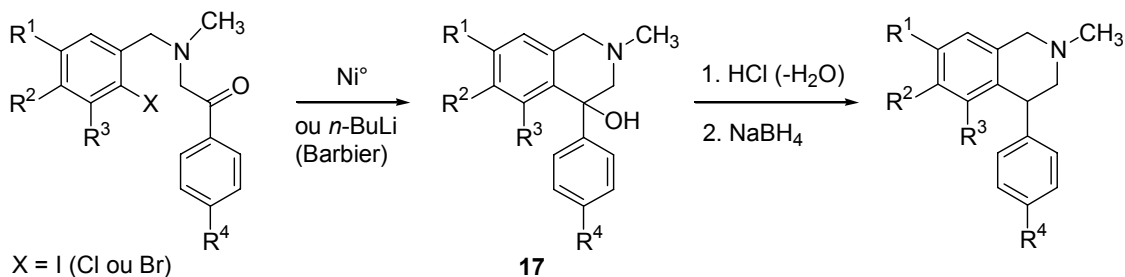


Schéma 19.

La réaction de couplage a également été effectuée par réaction intramoléculaire d'un énolate d'amide sur la partie halogénure d'aryle (Schéma 20), soit sous irradiation ($S_{RN}1$) [72], soit par catalyse au palladium [73]. Le lactame **18** ainsi formé est ensuite réduit en amine avec du borane-diméthylsulfure.

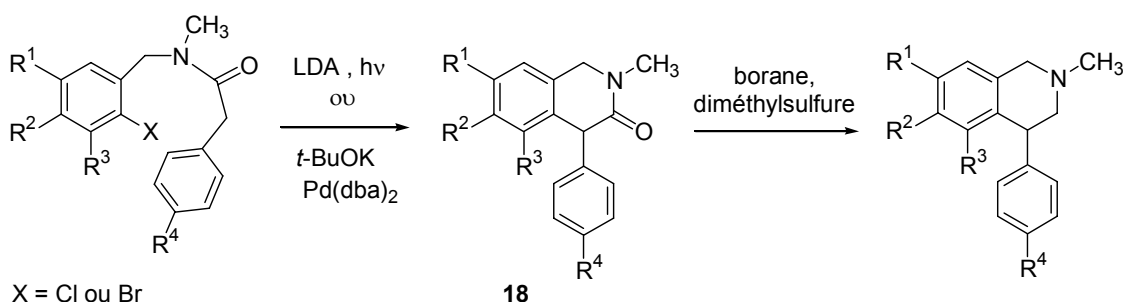


Schéma 20.

Toutes ces synthèses ont trouvé une extension dans la préparation de la chérylline et de la latifine racémiques.

3.9. Réarrangements

Divers réarrangements ont également été exploités soit pour créer la structure 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline soit pour modifier une structure préexistante [74,75]. Néanmoins la plupart de ces méthodes sont de faible rendement ou manquent singulièrement de généralité.

La plus intéressante est la réaction régiocontrôlée de type Polonowski [76] effectuée à partir d'une (12*S*)-(-)-tétrahydro-6,12-méthanodibenzo[*c,f*]azocine **19** qui permet notamment l'accès à la (-)-chérylline (Schéma 21).

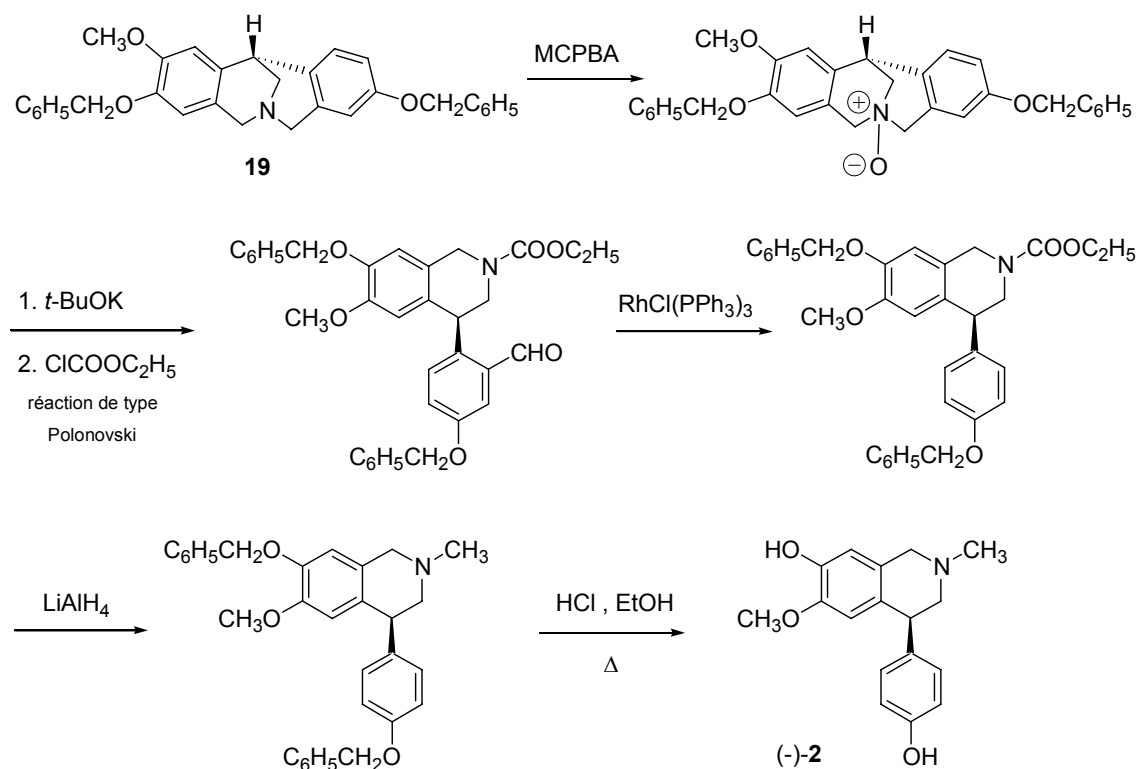


Schéma 21.

Le réarrangement de méthylures de *trans*-2-méthyl-1-arylisoindolinium silylés en présence de fluorure fournit des 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines (réaction de Stevens) alors que le dérivé *cis* donne un mélange de produit de Stevens accompagné de produit résultant d'une réaction de Sommelet-Hauser [77]. Cette opération bien qu'intéressante pour ses aspects mécanistiques ne semble pas réellement exploitable en synthèse (Schéma 22).

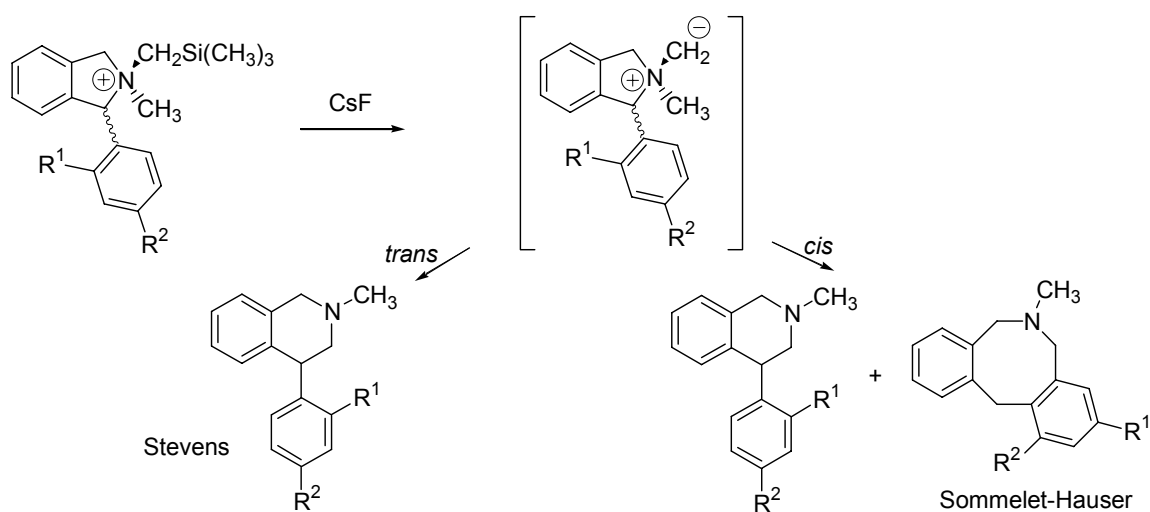


Schéma 22.

Enfin, parmi de nombreux autres exemples, Hara *et al.* ont cité la coupure réductrice de methiodides de *N*-cyanométhyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinium, suivie de recyclisation [78]. Le réarrangement modifie le nombre et la répartition des substituants sur la partie benzénique de la molécule (Schéma 23).

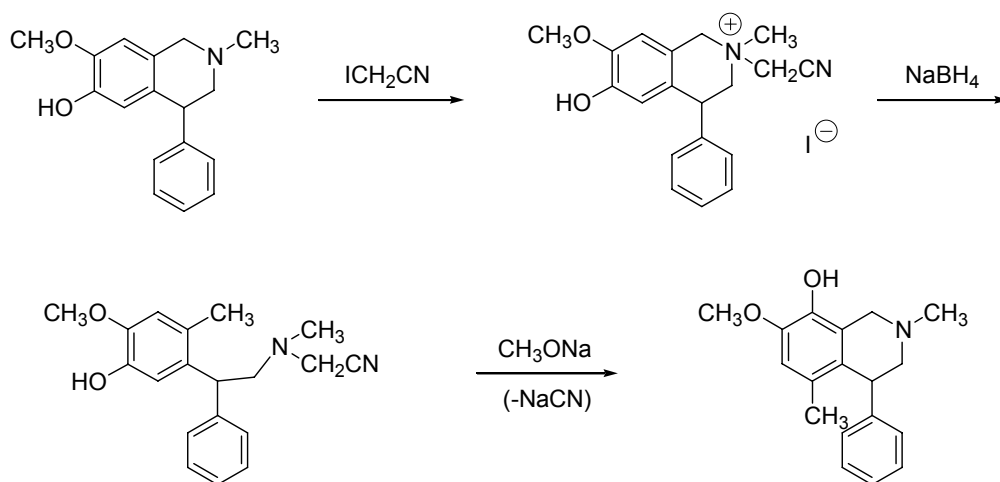


Schéma 23.

4. CONCLUSION

Cet état des lieux du contexte bibliographique concernant les techniques d'assemblage des 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolines fait donc apparaître une grande diversité d'approches synthétiques. Toutes les liaisons constituant l'unité pipéridine fusionnée avec le noyau aromatique peuvent être indifféremment créées même si celles qui assurent la connexion avec ce noyau restent les plus communément employées (liaisons *a* et *e*). C'est notamment le cas de la liaison *a* dont la création s'appuie sur des principes réactionnels "historiques" (Pictet-Spengler, Bischler-Napieralski) et qui garde malgré tout les faveurs de la communauté scientifique. C'est également la création de ces liaisons benzyliques, assurant l'annélation du modèle, qui est engagée dans les versions asymétriques des synthèses de ces composés, l'élaboration des produits naturels rares que sont la chérylline et la latifine en constituant la plus belle illustration.

5. REFERENCES

1. Pictet, A.; Spengler, T.: Formation of isoquinoline derivatives by the action of methylal on phenylethylamine and tyrosine, *Chemische Berichte*, **1911**, 44, 2030-2036.
2. Pour une référence récente, voir, par exemple: Scott, J. D.; Williams, R. M.: Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics, *Chemical Reviews*, **2002**, 102 (5), 1669-1730.
3. Whaley, W. M.; Govindachary, T. R.: The Pictet-Spengler synthesis of tetrahydroisoquinolines and related compounds, *Organic Reactions (New York)*, **1951**, 6, 151-190.
4. Cox, E. D.; Cook, J. M.: The Pictet-Spengler condensation: A new direction for an old reaction, *Chemical Reviews*, **1995**, 95 (6), 1797-1842.

5. Shamma, M.; Monoit, J.-L.: Isoquinoline Alkaloid Research 1972-1977, Plenum Press, New York, **1978**.
6. Herbert, R. B.: The Chemistry and biology of isoquinoline alkaloids, Philpson, J. D.; Roberts, M. F.; Zenk, M. H.: Eds, Springer Verlag, Berlin, **1985**, pp. 213-304.
7. Rozwadowska, M. D.: Recent progress in the enantioselective synthesis of isoquinoline alkaloids, *Heterocycles*, **1994**, **39** (2), 903-931.
8. Rheiner, A. Jr.: Isoquinoline Derivatives, *CH Patent 19,700,106*, **1973**; *Chemical Abstracts*, **1973**, **79**, 136996.
9. Voir, par exemple, dans: Negwer, M.: Organic-Chemical Drugs and their Synonyms: An International Survey, 7th Revised and Enlarged Edition, Akad Verlag, Berlin, **1994**.
10. Burkard, W. P.; Bonetti, E. P.; Carruba, M. O.; Da Prada, M.; Keller, H. H.; Kettler, R.; Richards, J. G.; Schaffner, R.; Scherschlicht, R.; Haefely, W. E.: Preclinical pharmacology of diclofensine, *Drug Development and Evaluation*, **1986**, **12**, 71-93.
11. Keller, H. H.; Schaffner, R.; Carruba, M. O.; Burkard, W. P.; Pieri, M.; Bonetti, E. P.; Scherschlicht, R.; Da Prada, M.; Haefely, W. E.: Diclofensine (Ro 8-4650) – A potent inhibitor of monoamine uptake: Biochemical and behavioral effects in comparison with nomifensine; *Biochemical Psychopharmacology*, **1982**, **31**, 249-263.
12. Dandridge, P. A.; Kaiser, C.; Brenner, M.; Gaitanopoulos, D.; Davis, L. D.; Webb, R. L.; Foley, J. J.; Sarau, H. M.: Synthesis, resolution, absolute stereochemistry, and enantioselectivity of 3',4'-dihydroxynomifensine, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1984**, **27** (1), 28-35.
13. Grethe, G.; Uskokovic, M. R.: 4-Phenylisoquinolines, *US Patent 3,666,763*, **1972**; *Chemical Abstracts*, **1972**, **77**, 75145.
14. Voir, par exemple: Rees, L.; Priest, R. G.: Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series. Nomifensine: A pharmaceutical and clinical profile, The Royal Society of Medicine, London, **1984**, vol. **70**; *Chemical Abstracts*, **1985**, **102**, 215170.
15. Pour l'article le plus récent référencé dans Chemical Abstracts en juin 2003 voir: Murakami, C.; Kato, R.; Kamata, K.; Nakamura, M.: Influences of selective dopamine re-uptake inhibitor (Nomifensine) administration on caffeine-induced stimulant Effects in Rats, *Kyorin Igakkai Zasshi*, **2003**, **34** (1), 18-23; *Chemical Abstracts*, **2003**, 360203.
16. Hoffmann, I.; Ehrhardt, G.; Schmitt, K.: 8-Amino-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, a new group of antidepressive psycholeptic drugs, *Arzneimittel Forschung*, **1971**, **21** (7), 1045.
17. Hoffmann, I.: Pharmacology of nomifensine, *International Pharmacopsychiatry*, **1982**, **17** (Suppl. 1), 4-20.
18. Brossi, A.; Grethe, G.; Teitel, S.; Wildman, W. C.; Bailey, D. T.: Cherylline, a 4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloid, *Journal of Organic Chemistry*, **1970**, **35** (4), 1100-1104.
19. La chérylline correspond à un alcaloïde isolé précédemment par H.-G. Boit et appelé "crinin". Seule la dénomination "cherylline" a été conservée. Boit, H.-G.: Alkaloids of the amaryllidaceae. VI. The alkaloids of *Nerine sarniensis*, *Crinum moorei*, *Hippeastrum vittatum* and *Clivia miniata*, *Chemische Berichte*, **1954**, **87**, 1704-1707.
20. Kobayashi, S.; Tokumoto, T.; Taira, Z.: Latifine, a biogenetic isomer of cherylline, from *Crinum latifolium* L, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1984**, (15), 1043-1044.
21. Fuganti, C.: Amaryllidaceae alkaloids in *The Alkaloids*, Manske, R. H. F. Ed. Academic press, New York, **1975**, vol. **XV**, p. 83-164.
22. Kincl, F. A.; Troncoso, V.; Rosenkranz, G.: Separation of amaryllidaceous alkaloids by paper chromatography, *Journal of Organic Chemistry*, **1957**, **22**, 574-576 d'après: Kirtikar, K. R.; Basu, B. D.: Indian Medicinal Plants, 2nd édition, Allahabad, India, vol. IV, p. 2472.
23. Toome, V.; Blount, J. F.; Grethe, G.; Uskokovic, M.: Determination of the absolute configuration of 4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines utilizing ord and cd spectroscopy [X-ray diffraction analysis], *Tetrahedron Letters*, **1970**, (1), 49-52.
24. Leseche, B.; Gilbert, J.; Viel, C.: Study of the oxidation of 6,7- and 7,8-dimethoxy-tetrahydroisoquinolin-4-ols and the reactivity of the carbonyl group of 6,7-dimethoxytetrahydroisoquinol-4-one, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1981**, **18**, 143-154.
25. Gosh, D.; Snyder, S. E.; Watts, V. J.; Mailman, R. B.; Nichols, D.: 8,9-Dihydroxy-2,3,7,11b-tetrahydro-1H-naph[1,2,3-de]isoquinoline: A potent full dopamine D1 agonist containing a rigid β -phenyldopamine pharmacophore, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, **39** (2), 549-555.

26. Davies, S. G.: Stereocontrolled synthesis of *N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives via chromium tricarbonyl methodologies; *Journal of Organometallic Chemistry*, 1990, **400** (1-2), 223-234.
27. Blagg, J.; Davies, S. G.; Mobbs, B. E.: 4-Substituted *N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines: Synthesis via stereoselective substitution of tricarbonyl(*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)chromium, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1985**, (9), 619-620.
28. Blagg, J.; Coote, S. J.; Davies, S. G.; Mobbs, B. E.: Tetrahydroquinolines. Part 2. Synthesis of 4-Substituted *N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines via regio- and stereo-selective elaboration of tricarbonyl(*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)chromium, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1986**, (12), 2257-2261.
29. Ishikura, M.; Oda, I.; Terashima, M.: The synthesis of 4-substituted isoquinoline derivatives from diethyl (4-isoquinolyl)borane, *Heterocycles*, **1987**, **26** (6), 1603-1610.
30. Nielsen, S. F.; Peters, D.; Axelsson, O.: The Suzuki reaction under solvent-free conditions, *Synthetic Communications*, **2000**, **30** (19), 3501-3510.
31. Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M.: Efficient coupling of heteroaryl bromides with arylboronic acids in the presence of a palladium-tetraphosphine catalyst, *Tetrahedron Letters*, **2001**, **42** (33), 5659-5662.
32. Miller, R. B.; Svoboda, J. J.: An efficient synthesis of 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, *Synthetic Communications*, **1994**, **24** (8), 1187-1193.
33. Brossi, A.; Teitel, S.: Total synthesis of racemic cherylline, *Tetrahedron Letters*, **1970**, (6), 417-419.
34. Brossi, A.; Teitel, S.: The synthesis of cherylline, *Journal of Organic Chemistry*, **1970**, **35** (10), 3559-3561.
35. Takano, S.; Akiyama, M.; Ogasawara, K.: The total synthesis of (±)-latifine, *Chemistry Letters*, **1985**, (4), 505-506.
36. Takano, S.; Ogasawara, K.; Akiyama, M.: Latifine, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, **1986**, JP 61 183 269; *Chemical Abstracts*, **1987**, **106**, 67121.
37. Takano, S.; Akiyama, M.; Ogasawara, K.: Total synthesis of (±)- and (+)-latifine, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1985**, (11), 2447-2453.
38. Tsuda, Y.; Isobe, K.; Toda, J.; Taga, J.: A new modification of Bischler-Napieralski reaction for β-arylethylisocyanates and for β-arylethylurethanes, *Heterocycles*, **1976**, **5** (special issue), 157-162.
39. Irie, H.; Shiina, A.; Fushimi, T.; Katakawa, J.; Fujii, N.; Yajima, H.: New synthesis of isoquinoline alkaloids, thialifoline, corypalline, and cherylline, *Chemistry Letters*, **1980**, (7), 847-878.
40. Katakawa, J.; Yoshimatsu, H.; Yoshida, M.; Zhang, Y.; Irie, H.; Yajima, H.: Synthesis of *Amaryllidaceae* alkaloids, (±)-cherylline and (±) latifine, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1988**, **36** (10), 3928-3932.
41. Ruchirawat, S.; Tontoolaug, S.; Sahakitpichan, P.: Synthesis of 4-aryltetrahydroisoquinolines: Application to the synthesis of cherylline, *Heterocycles*, **2001**, **55** (4), 635-640.
42. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Lebrun, S.: Asymmetric synthesis of (+)- and (–)-latifine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, **14** (10), 1309-1317.
43. Prat, L.; Bureau, R.; Daveu, C.; Levacher, V.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J.: Synthesis of *N*-methyl-4-pyridyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines via Pictet-Spengler Cyclisation, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2000**, **37** (4), 767-771.
44. Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: A new synthesis of (+)- and (–)-cherylline, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2003**, **1** (10), 1701-1706.
45. Narasimhan, N. S.; Patil, P. A.: An efficient synthesis of 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1987**, (3), 191-192.
46. Gore, V. G.; Narasimhan, N. S.: An efficient synthesis of (±)-latifine dimethyl ether, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1988**, (3), 481-483.
47. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Woisel, P.: A new synthetic route to 2-Alkyl-4-aryl-1-(2*H*)-isoquinolones and 2-Alkyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolines, *Tetrahedron*, **1996**, **52** (12), 4433-4448.

48. Couture, A.; Deniau, E.; Woisel, P.; Grandclaoudon, P.; Carpentier, J.-F.: Base-induced cyclization of trimethoxy-o-aryl-diphenylphosphoryl methylbenzamide: A formal synthesis of (±)-cherylline and (±)-cherylline dimethylether, *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37 (21), 2697-2700.
49. Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaoudon, P.: Total syntheses of (±)-cherylline and (±)-latifine, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1999**, (7), 789-794.
50. Schwartz, M. A.; Scott, S. W.: A biogenetically patterned synthesis of (±)-cherylline, *Journal of Organic Chemistry*, **1971**, 36 (13), 1827-1829.
51. Rheiner, A.: Antidepressive 1,2,3,4-tetrahydro-4-phenylisoquinoline derivatives, *German Patent Ger. Offen 2 062 001*, **1971**; *Chemical Abstracts*, **1971**, 75, 129683.
52. Jacob, J. N.; Nichols, D. E.; Kohli, J. D.; Glock, D.: Dopamine agonist properties of *N*-alkyl-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1981**, 24 (8), 1013-1015.
53. Brenner, L. M.; Wardell, J. R.: 8-Substituted 4-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, *European Patent EP40 956*, **1981**; *Chemical Abstracts*, **1982**, 96, 162552.
54. Hara, H.; Shirai, R.; Hoshino, O.; Umezawa, B.: A facile synthesis of 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines: A total synthesis of (±)-cherylline, *Heterocycles*, **1983**, 20 (10), 1945-1950.
55. Hara, H.; Shirai, R.; Hoshino, O.; Umezawa, B.: Studies on tetrahydroisoquinolines. XXV. A synthesis of 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines; Total synthesis of (±)-cherylline, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1985**, 33 (8), 3107-3112.
56. Zara-Kaczian, E.; Gyorgy, L.; Deak, G.; Seregi, A.; Doda, M.: Synthesis and pharmacological evaluation of some new tetrahydroisoquinoline derivatives inhibiting dopamine uptake and/or possessing a dopaminomimetic property, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1986**, 29 (7), 1189-1195.
57. Ivanov, C.; Ivanova, N.; Paskov, V.; Daleva, L.; Mondeshka, D.; Berova, N.; Rakovska, R.; Tosheva, D.; Zaikov, K. *European Patent EP 314 828*, **1989**; *Chemical Abstracts*, **1990**, 112, 132480.
58. Ivanov, C.; Mondeshka, D.; Angelova, I.: An improved synthesis of 8-amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, *Journal für Praktische Chemie*, **1989**, 331 (5), 731-735.
59. Ivanova, N.; Ivanov, C.; Mondeshka, D.; Berova, N.; Angelova, I.; Rakovska, R.; Boyadzhiev, S.; Tancheva, C.; Tasheva, D.: Synthesis, stereochemistry, and antiulcer activity of 4-phenyltetrahydroisoquinolines, *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, **1990**, 323 (1), 3-8.
60. Mondeshka, D.; Ivanova, N.; Ivanov, C.; Angelova, I.; Boyadzhiev, S.; Tancheva, C.; Tersiska, S.; Tosheva, M.; Parashikov, V.: Preparation of 4-(4-bromo- and -fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline as neurotransmitter reuptake inhibitors and antiulcer agents, *European Patent EP 400 319*, **1990**; *Chemical Abstracts*, **1992**, 116, 6435.
61. Cuevas, J.-C.; Snieckus, V.: α' -Silylated tertiary benzamides as dual *ortho*- and α' -carbanion synthons. Carbodesilylative routes to isoquinoline and dibenzoquinolizidine derivatives, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30 (43), 5837-5840.
62. Venkov, A.; Vodenicharov, D.: A new synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-phenylisoquinolines, *Synthesis*, **1990**, (3), 253-255.
63. Hart, D. J.; Cain, P. A.; Evans, D. A.: Approaches to the synthesis of masked *p*-quinone methides. Applications to the total synthesis of (±)-cherylline, *Journal of the American Chemical Society*, **1978**, 100 (5), 1548-1557.
64. Kametani, T.; Takahashi, K.; Chu Van-Loc: Studies on the syntheses of heterocyclic compounds (DXCI). Total synthesis of (±)-cherylline and corgoine through quinonoid intermediates, *Tetrahedron*, **1975**, 31 (3), 235-238.
65. Kobayashi, S.; Tokumoto, T.; Iguchi, S.; Kihara, M.; Imakura, Y.; Taira, Z.: Structure and synthesis of a novel alkaloid, latifine, from *Crinum latifolium*, *Journal of Chemical Research (S)*, **1986**, 280-281; *Journal of Chemical Research (M)*, **1986**, 2444-2470.
66. Kametani, T.; Higashiyama, K.; Honda, T.; Otomasu, H.: A facile total synthesis of (±)-cherylline via an aziridinium intermediate, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1982**, (12), 2935-2937.
67. Coote, S. J.; Davies, S. G.; Middlemiss, D.; Naylor, A.: Enantiospecific synthesis of (+)-(R)-6,7-dimethoxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline from (+)-(S)-2-methylamino-1-phenylethanol (Halostachine), *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1989**, (12), 2223-2233.

68. Toda, J.; Sonobe, A.; Ichikawa, T.; Saitoh, T.; Horigushi, Y.; Sano, T.: Synthesis of 4-aryl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines *via* Pummerer-type cyclization of *N*-(arylmethyl)-*N*-methyl-2-aryl-2-(phenylsulfinyl)acetamides, *ARKIVOC [online computer file]*, **2000**, 1 (2), 176-190.
69. Kihara, M.; Ishida, Y.; Kobayashi, S.: A novel synthesis of 4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ols with zerovalent nickel, *Journal of Chemical Research (S)*, **1987**, (7), 236-237.
70. Kihara, M.; Nakanishi, A.; Kobayashi, S.: Synthesis of 2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol derivatives by a novel insertion reaction of aryl-nickel complexes, *Heterocycles*, **1989**, 29 (5), 957-965
71. Kihara, M.; Kashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Kobayashi, S.: A new intramolecular Barbier reaction of *N*-(2-iodobenzyl)phenacylamines: A convenient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ols, *Tetrahedron Letters*, **1990**, 31 (37), 5347-5348.
72. Kessar, S. V.; Singh, P.; Chawla, R.; Kumar, P.: Cyclization of *ortho*-halogenated *N*-acylbenzylamines: A formal synthesis of (±)-cherylline, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1981**, (20), 1074-1075.
73. Honda, T.; Namiki, H.; Satoh, F.: Palladium-catalyzed intramolecular δ -lactam formation of aryl halides and amide-enolates: Synthesis of cherylline and latifine, *Organic Letters*, **2001**, 3 (4), 631-633.
74. Voir, par exemple: Cushman, M.; Mohan, P.: The synthesis of 4-phenylisoquinoline from a 3-phenylisoquinoline by utilization of a nitrogen analog of the pinacol rearrangement, *Tetrahedron Letters*, **1985**, 26 (38), 4563-4566.
75. Les travaux de B. E. Maryanoff peuvent également entrer dans ce cadre. Voir, par exemple: Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F.; Leo, G. C.; Almond Jr, H. R.: Stereospecific enammonium-Iminium rearrangements in a benzo[*a*]quinolizidine system, *Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 57 (4), 1190-1195 et références citées.
76. Nomoto, T.; Nasui, N.; Takayama, H.: A new route to (–)-cherylline *via* a regiocontrolled Polonovski-type reaction as the key step, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1984**, (24), 1646-1647.
77. Sakuragi, A.; Shirai, N.; Sato, Y.; Kurono, Y.; Hatano, K.: Rearrangement of *cis*- and *trans*-2-methyl-1-(substitutedphenyl)isoindolinium 2-methylides, *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, 59 (1), 148-153.
78. Hara, H.; Kaneko, K.; Endoh, M.: A novel ring cleavage and recyclization of *N*-cyanomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium methiodides: A biomimetic synthesis of Litebamine, *Tetrahedron*, **1995**, 51 (37), 10189-10204.

Received: 07.31.2003