

APPROCHES SYNTHETIQUES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES VERS LES ARISTOLACTAMES

Hélène Rybalko-Rosen, Axel Couture, Pierre Grandclaudon*

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

Résumé: Deux approches conceptuelles de la synthèse d'aristolactames ont été développées. Elles se différencient par l'élaboration de leurs précurseurs communs, les halogénoarylméthylène isoindolinones obtenues soit par un processus de type Horner soit par une technique d'élimination E1cb impliquant respectivement les isoindolinones phosphorylées ou déphosphorylées appropriées. La cyclisation radicalaire complète la synthèse des aristolactames ciblés.

Abstract: Two conceptually new synthetic approaches to alkaloids aristolactam has been developed. They differ from the synthetic tactics employed for the construction of common precursors i.e. haloarylmethylene isoindolinones. These highly conjugated systems have been obtained by Horner reaction or E1cb elimination involving phosphorylated or dephosphorylated isoindolinones respectively. Free radical cyclization completes the synthesis of the target fused aristolactams.

Mots clés: *alcaloïdes, aristolactames, cyclisation radicalaire, réaction de Horner, aryne, enamides*

Keywords: *alkaloids, aristolactams, radical cyclization, Horner reaction, aryne, enamides*

1. INTRODUCTION

Les aristolactames **1** (Figure 1) constituent une classe d'alcaloïdes tétracycliques articulés autour d'un noyau phénanthrénique fusionné avec un système lactamique. Ils sont structurellement et biogénétiquement apparentés aux aporphines [1], [2] et sont considérés comme les principaux métabolites de détoxication des acides aristolochiques **2** (Figure 1), composés cancérigènes, mutagènes et néphrotoxiques [3]. L'origine botanique de cette famille d'alcaloïdes est assez large puisque la plupart de ces composés ont été extraits de plantes du genre *Aristolochiaceae* [4-8], mais aussi d'espèces végétales des genres *Annonaceae*, *Menispermaceae* et *Piperaceae* [9-16]. Ces plantes provenant principalement de l'Asie sont reconnues pour leurs propriétés médicinales depuis l'antiquité. En effet elles étaient largement utilisées dans la pratique obstétrique pour leur capacité à provoquer les contractions de l'utérus ou encore en tant que moyen emménagogue [17]. Elles étaient également sollicitées comme antidote contre les morsures de serpents [18] ou dans les cas d'empoisonnements alimentaires voire pour renforcer les défenses de l'organisme [16], [19], [20]. Des propriétés antivirales [21], analgésiques, expectorantes, antiasthmiques de ces plantes ont également été évoquées [22], [23]. Les plantes de type *Aristolochia* et leurs extraits sont encore utilisés de nos jours dans la médecine traditionnelle de certaines régions de la Turquie [5], en Chine [24], en Inde [25] et en Argentine [26].

Les aristolactames naturels sont rarement substitués à l'azote lactamique. Ils contiennent des groupements phénoliques soit libres soit bloqués sous forme d'éthers méthyliques ou d'acétals sur les positions 1,2,3,7,9, mais, à notre connaissance, aucun composé naturel substitué en position 8 ou 10 n'a été identifié.

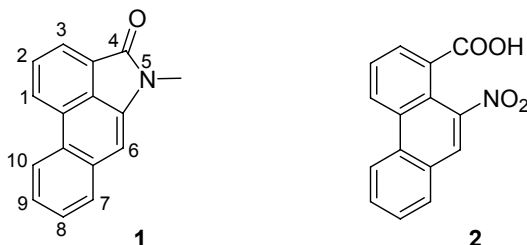
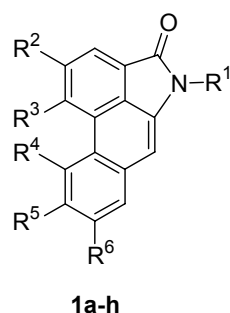


Figure 1. Squelette des aristolactames **1** et des acides aristolochiques **2**

La capacité des aristolactames non substitués à l'azote lactamique à former des adduits avec les groupements amino des bases puriniques de l'ADN (caractère alkylant) a été mise en évidence par les groupes de Broschard [27], [28] et de Stiborova [3], [29], [30]. Ces alcaloïdes peuvent également être stockés sous forme de glucosides et des travaux récents ont montré que ces glucosides pouvaient se lier à l'ADN par un mécanisme d'intercalation [31].

Dans le cadre de nos études portant sur la synthèse totale de ces produits naturels [32-36] et sur l'évaluation de leur potentiel cytotoxique [37], nous avons entrepris parallèlement l'élaboration d'aristolactames synthétiques **1a-h** alkylés à l'azote lactamique et arborant des substituants, alkoxy et hydroxy phénoliques notamment, sur les divers sites de substitution et en particulier sur les positions 8 et 10 (Figure 2).



1	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
a	CH ₃	H	OBn	H	H	OBn
b	CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OBn	OCH ₃
c	PMB	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃
d	PMB	OBn	H	OCH ₃	OBn	OCH ₃
e	CH ₃	H	OH	H	H	OH
f	CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
g	PMB	OH	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
h	PMB	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

Figure 2. Aristolactames ciblés

2. RESULTATS ET DISCUSSION

Les études précédemment réalisées pour la synthèse totale d'aristolactames naturels avaient montré que les disconnexions successives effectuées à partir du squelette de ces composés condensés permettaient de proposer un schéma de rétrosynthèse impliquant comme intermédiaires clés les arylméthylène isoindolinones **3a-d** comportant un motif stilbénique précurseur de la structure phénanthrénique [38], ces isoindolinones dérivant, quant à elles, de réactions impliquant divers amides phosphorylés **6i-l** (Schéma rétrosynthétique 1).

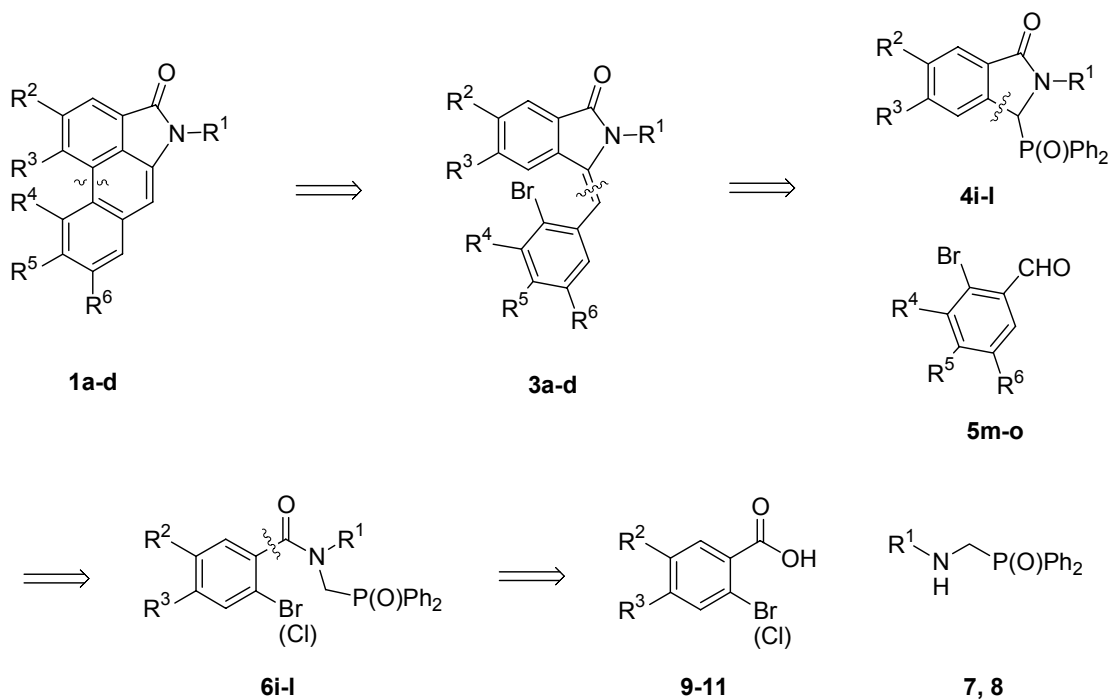


Schéma 1. Disconnexions conduisant aux isoindolinones et amides phosphorylés.

Il était également important de mettre en évidence l'influence de l'encombrement du groupe R^1 sur la stéréosélectivité de la formation de la double liaison exocyclique dans les isoindolinones **3a-d**, une structure stilbénique de stéréochimie *E* se révélant indispensable pour la cyclisation permettant la fermeture du système phénanthrénique.

Synthèse des amides phosphorylés 6i-l

Ils sont obtenus par réaction de condensation des chlorures de benzoyle dérivant des acides **9-11** avec les amines phosphorylées **7** et **8** préparées selon deux stratégies, définies [39-41] selon leur structure à partir de nos travaux antérieurs (Schéma 2).

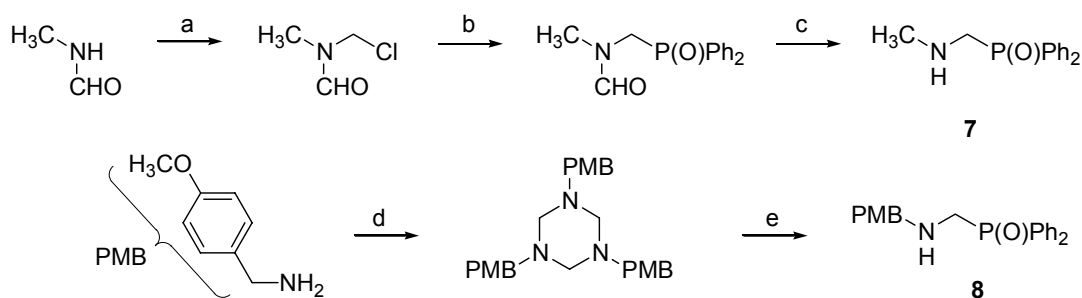


Schéma 2. Synthèse des amines phosphorylées **7** et **8**. Réactifs et conditions:

a) $(CH_2O)_n$, $(CH_3)_3SiCl$, $CHCl_3$, reflux; b) PPh_2OEt , toluène, reflux; c) $HCl/H_2O/EtOH$, reflux; d) $(CH_2O)_n$, CH_2Cl_2 , 20°C; PPh_2OH , toluène, reflux.

L'amine phosphorylée **7** ($R^1 = CH_3$) est obtenue par hydrolyse du formamide phosphorylé correspondant, lui-même préparé par la cascade chlorométhylation du *N*-méthylformamide – phosphorylation à l'aide de diphénylphosphite d'éthyle selon une réaction d'Arbusov [39]. L'amine **8** ($R^1 = CH_2C_6H_4OCH_3 = PMB$) est préparée, quant à elle, par réaction de l'oxyde de diphénylphosphine sur la *s*-triazine dérivant de la condensation de la *para*-méthoxybenzylamine avec le formaldéhyde [41].

Synthèse des arylméthylène isoindolinones 3a-d

Cette synthèse exploite une réaction de cyclisation mise au point dans notre groupe de recherche et impliquant l'addition d'un α -aminocarbanion sur un intermédiaire arynique [38]. Pour ce faire, chaque amide phosphorylé **6i-l** est traité par deux équivalents de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) dans le THF anhydre à $-78^\circ C$. Le processus génère transitoirement un anion phosphorylé **12i-l** qui est engagé directement dans la réaction de Horner par mise au contact avec l'aldéhyde approprié **5m-o**. Le processus d'assemblage délivre les arylméthylène isoindolinones **3a-d**, sous forme d'un mélange des deux isomères *E* et *Z*, avec des rendements corrects (Schéma 3). Par ailleurs, l'anion phosphorylé **12i-l** peut être hydrolysé sans difficulté pour conduire aux isoindolinones **4i-l** (Schéma 3).

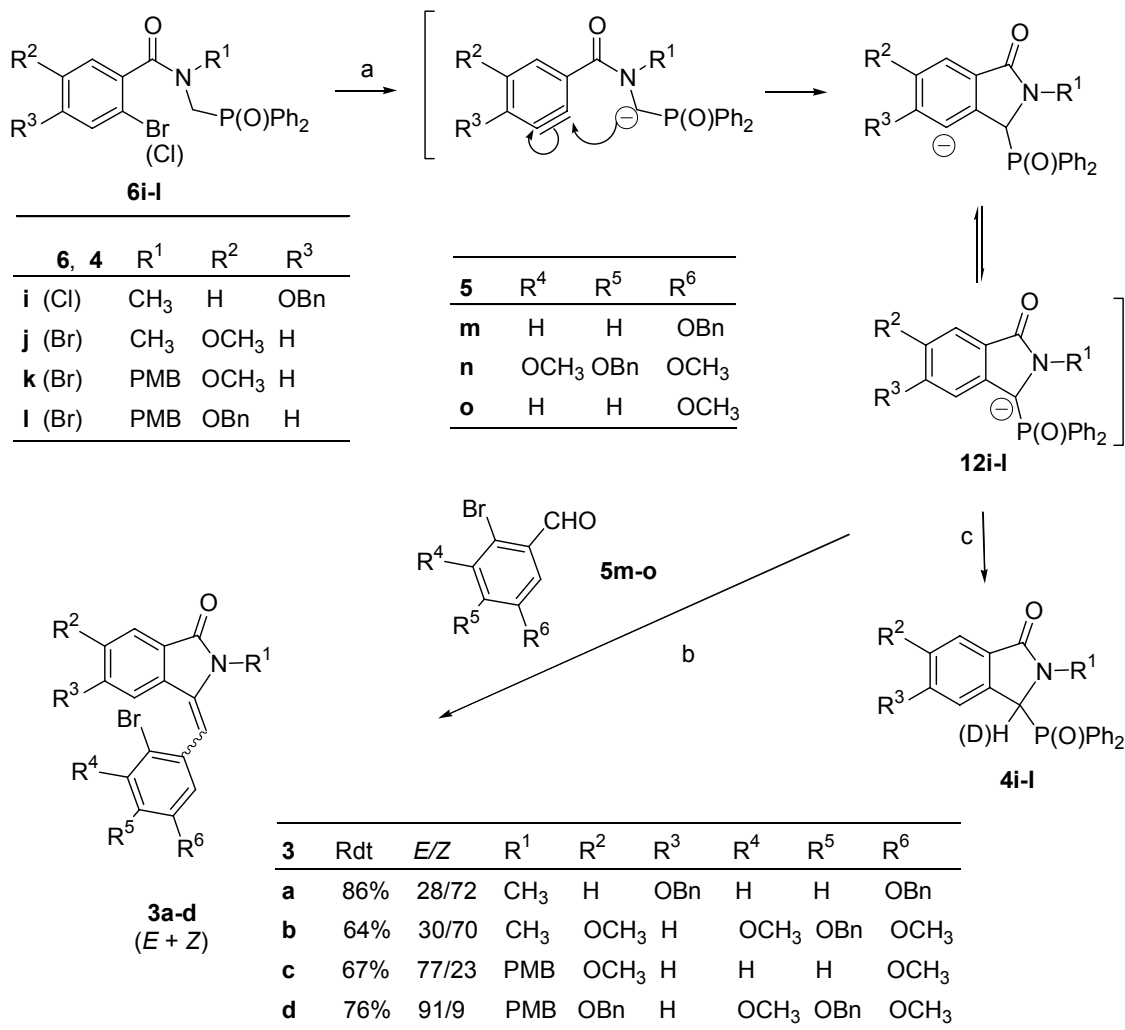


Schéma 3. Synthèse des arylméthylène isoindolinones **3a-d**. Réactifs et conditions:
 a) $[(CH_3)_3Si]_2NK$ (KHMDs), 2 equiv, THF, -78°C, Ar; b) bromobenzaldéhyde **5m-o**, THF, -78°C à 20°C; c) H₂O ou D₂O.

Les rapports (E/Z) des isomères E et Z ont été évalués par RMN ¹H sur le produit brut de réaction dans le cas de chacun des énammides **3a-d** (Schéma 3) à partir du signal correspondant au proton vinylique. L'examen des analyses montre que l'isomère Z est largement majoritaire lorsque le substituant à l'azote lactamique est peu volumineux (R¹ = CH₃). En revanche un substituant encombrant sur l'atome d'azote (R¹ = PMB) favorise la formation de l'isomère E. Les couples d'isomères ont été séparés par chromatographie éclair sur colonne de silice. Leur structure a été déterminée par la technique nOe en RMN ¹H. L'irradiation du groupement méthyle (dans le cas de **3a,b**) ou méthylène (dans le cas de **3c,d**) porté par l'azote lactamique provoque un accroissement du signal du proton vinylique de l'isomère E alors qu'elle n'a aucune influence sur le proton vinylique de l'isomère Z.

Synthèse stéréosélective des arylméthylène isoindolinones **3a,b**

L'isomère *Z* présent majoritairement dans la synthèse des composés **3a,b** pouvait perturber la cyclisation finale conduisant au modèle condensé. Il nous a semblé préférable dans ce cas de se tourner vers une autre voie de synthèse conduisant préférentiellement à l'isomère *E*. Cette nouvelle stratégie s'appuie sur la réaction d'élimination de type E1cb. Elle utilise au départ une isoindolinone non phosphorylée **13i,j** [42] qui est aisément accessible à partir des dérivés **4i,j** par hydrolyse basique [S_NP(V)]. L'isoindolinone est alors traitée par un équivalent de KHMDS puis couplée avec l'aldéhyde approprié **5m** ou **5n** pour conduire à l'alcoolate **14i,j** qui est immédiatement silylé. L'addition d'un nouvel équivalent de KHMDS à température ambiante conduit à l'élimination de l'oxyde de triméthylsilyle et à la formation quasi exclusive de l'isomère *E* des énamides **3a,b** (schéma 4) [43].

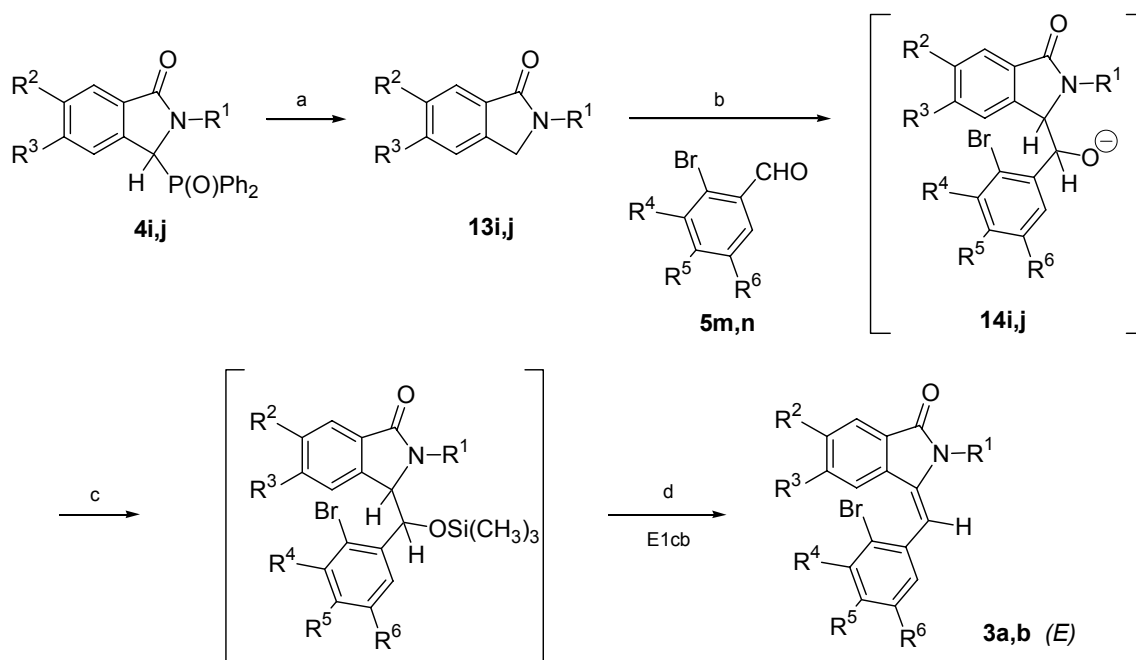


Schéma 4. Synthèse stéréosélective des arylméthylène isoindolinones **3a,b**. Réactifs et conditions: a) NaOH (2,5 mole/L), reflux 1 h; b) KHMDS (1 equiv), THF, -78°C, Ar: b) -50°C, aldéhyde **5m** ou **5n**, THF; c) (CH₃)₃SiCl; d) KHMDS (1equiv), 20°C, 2 h.

Cyclisation radicalaire oxydante

Elle permet d'accéder aux aristolactames avec d'excellents rendements. L'addition intramoléculaire 1,6 des radicaux générés par coupure homolytique de la liaison carbone-halogène de l'énamide réalisée à l'aide d'hydruure de tributylétain et initiée par l'azo-bis(isobutyronitrile) (AIBN) conduit à la fermeture du cycle intermédiaire [32-36]. L'abstraction oxydative d'un hydrogène à l'aide d'un excès d'AIBN donne naissance au système phénanthréne des aristolactames **1a-d** (Schéma 5). Les fonctions

phénoliques protégées par le groupement benzyle dans les composés **1a,b,d** sont ensuite libérées par hydrogénolyse en présence de palladium pour conduire aux aristolactames **1e,f,g**. Finalement l'aristolactame **1g** est converti en dérivé **1h** portant exclusivement des substituants methoxy par alkylation des groupes phénol libres (Schéma 5).

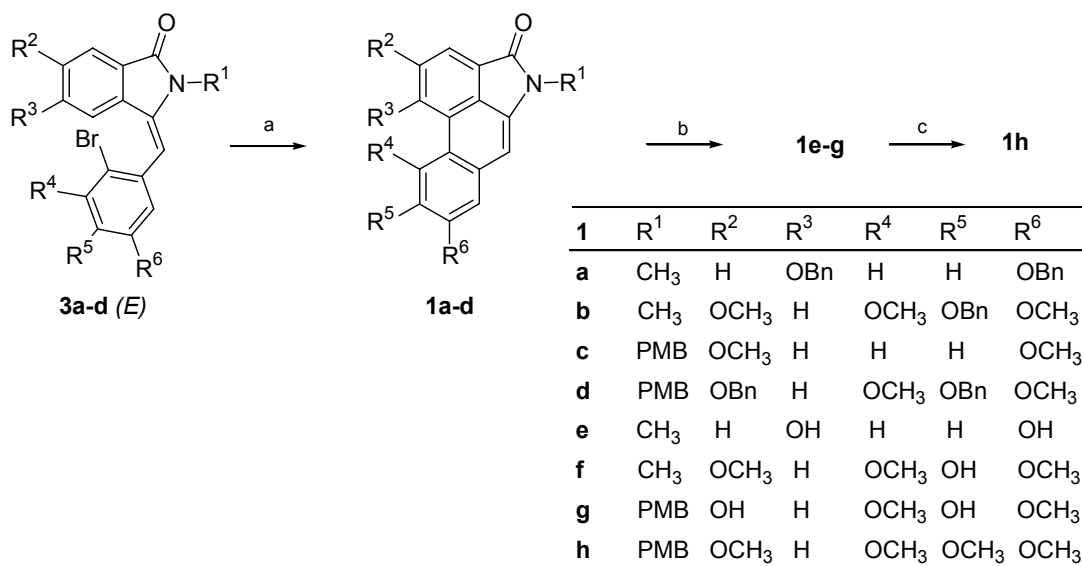


Schéma 5. Synthèse des aristolactames **1a-h**. Réactifs et conditions: a) Bu_3SnH , AIBN, benzène anhydre, reflux, 3 h; b) pour **1a,b,d**, $HCOONH_4$, Pd/C 10%, MeOH, reflux; c) pour **1g** $(CH_3)_3SO_4$, K_2CO_3 , DMF, reflux.

3. CONCLUSION

La stratégie de synthèse d'aristolactames synthétiques développée dans ce travail repose sur la construction préalable du cycle lactamique suivie de la formation du cycle médian phénanthréne. Elle présente l'avantage de pouvoir contrôler la nature, le nombre et la position de substituants sur l'ensemble de la molécule et nous a permis de ce fait d'obtenir huit nouveaux aristolactames, portant des substituants divers sur pratiquement toutes les positions envisageables. De plus, nous avons appliqué une voie stéréosélective d'accès aux intermédiaires clés de notre stratégie, les énammides. Cette méthode démontre son efficacité pour la synthèse d'arylméthylène isoindolinones de stéréochimie *E*, portant sur l'azote lactamique des substituants de petite taille.

4. PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT THERMOPAN. Les spectres de RMN du proton, du carbone et du

phosphore ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 WB (à 300, 75 et 121 MHz respectivement) sur des solutions dans CDCl_3 utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne (^1H et ^{13}C) ou H_3PO_4 comme référence externe (^{31}P). La trop faible solubilité de certains composés condensés (**3b**, **1b**, **1e**, **1f**) n'a pas permis l'enregistrement de spectres RMN ^{13}C totalement exploitables, même après accumulation prolongée. Les analyses élémentaires ont été réalisées à l'aide d'un appareil Carlo Erba CHNS 11 110. La silice MERCK, Geduran SI 60, 0.040-0.063 mm, a été utilisée pour les chromatographies sur colonne sous pression d'argon (chromatographie "éclair"). Les suivis de synthèse sont réalisés par chromatographie sur couches minces (silice MERCK, KIESELGEL 60 GF₂₅₄) et révélés sous rayonnement UV à 254 nm. Les aristolactames, quant à eux, peuvent être mis en évidence par leur fluorescence (indigo) provoquée par excitation à 365 nm. Le tétrahydrofurane (THF) pré-séché sur Na_2SO_4 a été distillé sur sodium benzophenone ketyl et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le benzène, la triéthylamine (NEt_3) ont été distillés sur CaH_2 . La verrerie, préalablement séchée, a été maintenue sous atmosphère d'Ar. Le transfert des réactifs s'est effectué au travers de septums par le biais de seringues.

Les acides **9** [44], **10** [45], ont été préparés suivant des modes opératoires décrits dans la littérature et transformés en chlorures d'acides par traitement avec SOCl_2 . Les chlorures d'acides ont été utilisés dans la suite de la synthèse sans purification particulière.

Les amines phosphorylées **7** et **8** ont été élaborées selon deux processus de synthèse mis au point dans notre laboratoire [38].

Les isoindolinones **13i,j** ont été préparées à partir des isoindolinones phosphorylées **4i,j** selon [42] et la synthèse stéréosélective des arylméthylène isoindolinones **3a,b** selon [43].

La préparation des aldéhydes **5m** [46] et **5o** [47] a été reprise dans des travaux publiés antérieurement.

Acide 5-benzyloxy-2-bromobenzoïque (**11**)

Préparé par oxydation au réactif de Jones [48] du 5-benzyloxy-2-bromobenzaldéhyde (**5m**). 94%; F = 128–129°C; RMN ^1H : (DMSO) δ = 5.18 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.11 (dd, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29–7.50 (m, 6H, H_{arom}), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 11.32 (s, 1H, COOH) ppm; RMN ^{13}C : (DMSO) δ = C: 110.4 (CBr), 128.5, 136.4, 157.4, 167.1 (COOH), CH: 116.6, 119.3, 127.7 (2CH_{arom}), 128.0, 128.4 (2CH_{arom}), 134.6, CH_2 : 69.7 ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$: C 54.75; H 3.61%; trouvé: C 54.88; H 3.58%.

4-Benzyloxy-2-bromo-3,5-diméthoxybenzaldéhyde (**5n**)

A une solution de 8.35 g (32 mmol) de 2-bromo-4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde [49] dans l'éthanol absolu (EtOH , 100 mL) sont ajoutés successivement 6,58 g de carbonate de potassium et 6.0 g (35 mmol) de bromure de benzyle et le mélange est chauffé à reflux sous agitation pendant 16 h. Après refroidissement la solution est filtrée, l'éthanol est évaporé et 100 mL d'éther éthylique (Et_2O) sont ajoutés. La phase organique est séparée puis lavée avec 2×100 mL d'eau distillée puis avec une solution

de NaOH à 5% (2×100 ml) et enfin séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4). Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un solide blanc qui est finalement purifié par recristallisation d'un mélange hexane-toluène: 10.9 g (97%); F = 50–51°C; RMN ^1H : δ = 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.14 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.30 (s, 1H, H_{arom}), 7.32–7.39 (m, 3H, H_{arom}), 7.45–7.48 (m, 2H, H_{arom}), 10.28 (s, 1H, CHO) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 116.1, 129.1, 137.1, 147.7, 151.6, 153.9, CH: 107.5, 128.2 (2CH_{arom}), 128.3 (2CH_{arom}), 128.4 (2CH_{arom}), 191.0 (CHO), CH_2 : 75.5 (OCH_2Ph), CH_3 : 56.2, 61.3. Analyse, calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$: C 54.72; H 4.31%; trouvé: C 54.61; H. 4.15%.

Synthèse des amides phosphorylés 6i-l

Une solution du chlorure d'acide approprié (8.5 mmol) dans le toluène (10 mL) est ajoutée goutte à goutte sous vigoureuse agitation et à 0°C à une solution d'amine phosphorylée **7** ou **8** (8.5 mmol) et de triéthylamine (10 mmol) dans le toluène (50 mL). Après agitation durant la nuit à température ambiante, le chlorhydrate de triéthylamine précipité est filtré et le toluène est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans 100 mL de CH_2Cl_2 et la solution lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 (2×100 mL) puis avec de l'eau (2×100 mL). Après séchage (MgSO_4), évaporation du solvant, les amides **6i-l** sont recristallisés d'un mélange hexane-toluène.

N-Diphénylphoshinoylméthyl-*N*-méthyl-4-benzyloxy-2-chlorobenzamide (6i)

4.00 g (96%); F = 143–144°C; RMN ^1H : δ = 3.08 (s, 3H, NCH_3), 4.34–4.81 (br. d., 2H, CH_2P), 5.00 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 6.77 (dd, J = 2.4 Hz, 8.6, 1H, H_{arom}), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29–7.41 (m, 5H, H_{arom}), 7.46–7.59 (m, 6H, H_{arom}), 7.88–7.99 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 127.7, 130.9 (d, J = 98 Hz, 2C_{arom}), 131.1, 135.9, 159.7 (COBn), 168.4 (CO), CH: 113.9, 115.8, 127.4 (2CH), 128.3, 128.6 (2CH), 128.7 (d, J = 12 Hz, 4CH_{arom}), 128.8 (2CH_{arom}), 131.3 (d, J = 9 Hz, 4CH_{arom}), 132.3, CH_2 : 47.0 (d, J = 77 Hz, CH_2P), 70.3 (OCH_2Ph), CH_3 : 38.0 (NCH_3) ppm; RMN ^{31}P : δ = 31.7 ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClNO}_3\text{P}$: C 68.64; H 5.14; N 2.86%; trouvé: C 68.80; H 5.33; N 3.04%.

N-Diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-bromo-5-méthoxybenzamide (6j)

3.43 g (88%); F = 135–136°C; RMN ^1H : δ = 3.11 (s, 3H, NCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 4.23 (dd, J = 6.6 Hz, 15.4, 1H, CH_2POPh_2), 4.93 (dd, J = 3.9 Hz, 15.4, 1H, CH_2P), 6.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.69 (dd, J = 2.9 Hz, 8.8, 1H, H_{arom}), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.47–7.56 (m, 6H, H_{arom}), 7.91–7.97 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 108.8 (CBr), 138.0, 158.9, 168.7 (CO), CH: 112.4, 116.8, 128.5 (d, J = 11 Hz, 2CH_{arom}), 128.8 (d, J = 11 Hz, 2CH_{arom}), 131.1 (d, J = 9 Hz, 4CH_{arom}), 132.2 (d, J = 2 Hz, 2CH_{arom}), 133.5, CH_2 : 46.7 (d, J = 76 Hz, CH_2P), CH_3 : 37.8 (NCH_3), 55.5 (OCH_3) ppm; RMN ^{31}P : δ = 31.0 ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3\text{P}$: C 57.66; H 4.62; N 3.06%; trouvé: C 57.90; H 4.85; N 3.18%.

***N*-Diphénylphosphinoylméthyl-*N*-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-2-bromo-5-méthoxy-benzamide (6k)**

4.59 g (96%); F = 165–166°C; RMN ¹H: δ = 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (dd, *J* = 5.6 Hz, 9.2, 2H, NCH₂Ar), 4.53 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH₂P), 4.77 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH₂POPh₂), 6.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{arom}), 6.71 (dd, *J* = 3.0 Hz, 8.8 1H, H_{arom}), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.48-7.63 (m, 6H, H_{arom}), 7.87-8.00 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 109.5 (CBr), 127.0, 131.6 (d, *J* = 98 Hz, 2C_{arom}), 137.7, 158.8, 159.3, 168.6 (CO), CH: 113.3, 113.9 (2CH_{arom}), 116.9, 128.7 (d, *J* = 11 Hz, 4CH_{arom}), 130.0 (2CH_{arom}), 131.3 (d, *J* = 9 Hz, 4CH_{arom}), 132.3 (2CH_{arom}), 133.9, CH₂: 41.9 (d, *J* = 76 Hz, CH₂P), 52.6 (NCH₂Ar), CH₃: 55.3 (OCH₃), 55.6 (OCH₃) ppm; RMN ³¹P: δ = 30.7 ppm. Analyse, calculé pour C₂₉H₂₇BrNO₄P: C 61.71; H 4.82; N 2.48%; trouvé: C 61.38; H 4.75; N 2.21%.

***N*-Diphénylphosphinoylméthyl-*N*-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-benzyloxy-2-bromo-benzamide (6l)**

3.96 g (73%); F = 179–180°C; RMN ¹H: δ = 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (dd, *J* = 5.7 Hz, 12.5, 2H, NCH₂Ar), 4.51 (dd, *J* = 6.5 Hz, 15.2, 1H, CH₂P), 4.74 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂POPh₂), 4.84 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.91 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ph), 6.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{arom}), 6.7 (dd, *J* = 3.0 Hz, 8.5 1H, H_{arom}), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.32-7.41 (m, 5H, H_{arom}), 7.45-7.56 (m, 6H, H_{arom}), 7.88-8.01 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 109.9 (CBr), 127.0, 131.1 (d, *J* = 98 Hz, 2C_{arom}), 136.0, 137.6, 157.9, 159.3, 168.6 (CO), CH: 114.1 (2CH_{arom}), 114.3, 118.0, 127.4 (2CH_{arom}), 128.2, 128.7 (d, *J* = 11 Hz, 4CH_{arom}), 128.8 (2CH_{arom}), 130.0 (2CH_{arom}), 131.3 (d, *J* = 9 Hz, 4CH_{arom}), 132.3 (d, *J* = 3 Hz, 2CH_{arom}), 134.0, CH₂: 42.0 (d, *J* = 76 Hz, CH₂P), 52.6 (NCH₂Ar), 70.4 (OCH₂Ph), CH₃: 55.3 (OCH₃); RMN ³¹P: δ = 30.7 ppm. Analyse, calculé pour C₃₅H₃₁BrNO₄P: C 65.63; H 4.88; N 2.19%; trouvé: C 65.99; H 5.06; N 2.21%.

Synthèse des isoindolinones phosphorylées 4i-l

Une solution de KHMDS dans le toluène (0.5 M, 3.3 mmol, 6.6 mL) est additionnée goutte à goutte, une solution dégazée d'amide phosphorylé **6i-l** (1.5 mmol) dans le THF anhydre (50 mL) maintenue à -78°C sous Ar. Le mélange est agité à -78°C pendant 10 minutes puis 3 heures à température ambiante. Le brut est alors hydrolysé par une solution de NH₄Cl 10% (10 mL) puis extrait à l'éther éthylique (2 × 50 mL). Les phases organiques regroupées sont séchées (MgSO₄) et le solvant est évaporé sous pression réduite. La recristallisation d'un mélange hexane-toluène fournit un solide blanc.

2-Méthyl-5-benzyloxy-3-diphénylphosphinoyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (4i)

0.60 g (89%); F = 163-164°C; RMN ¹H: δ = 3.00 (s, 3H, NCH₃), 4.88 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.27 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CHP), 6.49 (s, 1H, H_{arom}), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.30-7.49 (m, 12H, H_{arom}), 7.54-7.72 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 125.4, 128.0

(d, $J = 98$ Hz, C_{arom}), 128.5 (d, $J = 98$ Hz, C_{arom}), 136.0, 140.9, 161.2, 168.7 (CO), CH: 63.6 (d, $J = 73$ Hz, CHP), 108.7, 117.4, 124.9, 127.3 ($2CH_{arom}$), 128.2 ($2CH_{arom}$), 128.8 (d, $J = 12$ Hz, $4CH_{arom}$), 131.7 (d, $J = 9$ Hz, $2CH_{arom}$), 131.8 (d, $J = 9$ Hz, $2CH_{arom}$), 132.9, 133.1 ($2CH_{arom}$), CH_2 : 69.9 (OCH_2Ph), CH_3 : 30.3 (NCH_3) ppm; RMN ^{31}P : $\delta = 30.5$ ppm. Analyse, calculé pour $C_{28}H_{24}NO_3P$: C 74.16; H 5.33; N 3.09%; trouvé: C 74.24; H 5.39, N 3.22%.

2-Méthyl-6-méthoxy-3-diphénylphosphinoyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (4j)

0.48 g (85%); F = 144–145°C; RMN 1H : $\delta = 3.08$ (s, 3H, NCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 5.28 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CHP), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.82 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.26–7.67 (m, 10H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = C$: 126.3, 129.0 (d, $J = 98$ Hz, C_{arom}), 131.0 (d, $J = 98$ Hz, C_{arom}), 134.1, 160.5, 168.7 (CO), CH: 63.4 (d, $J = 74$ Hz, CHP), 106.4, 119.6, 124.7, 128.6 (d, $J = 11$ Hz, $2CH_{arom}$), 128.8 (d, $J = 11$ Hz, $2CH_{arom}$), 131.5 (d, $J = 9$ Hz, $2CH_{arom}$), 131.8 (d, $J = 9$ Hz, $2CH_{arom}$), 132.9 ($2CH_{arom}$), CH_3 : 30.4 (NCH_3), 55.6 (OCH_3) ppm; RMN ^{31}P : $\delta = 30.7$ ppm. Analyse, calculé pour $C_{22}H_{20}NO_3P$: C 70.02; H 5.34; N 3.71%; trouvé: C 9.87; H 5.15; N 3.56%.

2-[(4-Méthoxyphényl)méthyl]-6-méthoxy-3-diphénylphosphinoyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (4k)

0.68 g (94%); F = 63–64°C; RMN 1H : $\delta = 3.76$ (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.32 (d, $J = 14.7$, 1H, CH_2Ar), 5.20 (d, $J = 10.2$, 1H, CHP), 5.29 (d, $J = 14.7$, 1H, CH_2Ar), 6.57 (d, $J = 8.4$, 1H, H_{arom}), 6.78 (d, $J = 8.5$, 2H, H_{arom}), 6.82 (dd, $J = 2.3, 8.4$, 1H, H_{arom}), 7.12 (d, $J = 8.5$, 2H, H_{arom}), 7.20 (d, $J = 2.3$, 1H, H_{arom}), 7.34–7.68 (m, 10H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = C$: 104.6, 126.7, 129.2 (d, $J = 96$ Hz, $2C_{arom}$), 134.1, 159.1, 160.5, 168.7 (CO), CH: 59.7 (d, $J = 74$ Hz, CHP), 106.7, 114.0 ($2CH_{arom}$), 119.8, 124.9, 128.8 (d, $J = 11$ Hz, $4CH_{arom}$), 129.8 ($2CH_{arom}$), 131.8 (d, $J = 9$ Hz, $4CH_{arom}$), 132.9 ($2CH_{arom}$), CH_2 : 44.9 (NCH_2), CH_3 : 55.2 (OCH_3), 55.6 (OCH_3) ppm; RMN ^{31}P : $\delta = 31.1$ ppm. Analyse, calculé pour $C_{29}H_{26}NO_4P$: C 72.04; H 5.42; N 2.90%; trouvé: C 71.92; H 5.69, N 3.07%.

2-[(4-Méthoxyphényl)méthyl]-6-benzyloxy-3-diphénylphosphinoyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (4l)

0.75 g (90%); F 58–59°C; RMN 1H : $\delta = 3.76$ (s, 3H, OCH_3), 4.33 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, NCH_2Ar), 5.05 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.22 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CHP), 5.30 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH_2Ar), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{arom}), 6.93 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.5, 1H, H_{arom}), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.31–7.67 (m, 15H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = C$: 103.1, 126.7, 127.3 (d, $J = 98$ Hz, C_{arom}), 130.5 (d, $J = 98$ Hz, C_{arom}), 134.2, 136.2, 159.1, 159.6, 168.7 (CO), CH: 59.7 (d, $J = 74$ Hz, CHP), 107.9, 114.0 ($2CH_{arom}$), 120.4, 125.0, 127.5 ($2CH_{arom}$), 128.2, 128.7 (d, $J = 11$ Hz, $4CH_{arom}$), 128.8 ($2CH_{arom}$), 129.8 ($2CH_{arom}$), 131.6 (d, $J = 9$ Hz, $2CH_{arom}$), 132.0 (d, $J = 9$ Hz, $2CH_{arom}$), 132.9 ($2CH_{arom}$), CH_2 : 44.9 (NCH_2), 70.3

(OCH₂Ph), CH₃: 55.3 (OCH₃) ppm; RMN ³¹P: δ = 31.1 ppm. Analyse, calculé pour C₃₅H₃₀NO₄P: C 75.12; H 5.40; N 2.50%; trouvé: C 74.82; H 5.21; N: 2.13%.

Synthèse des énammides 3a–d

Une solution d'isoindolinone phosphorylée **4i-I** (1.4 mmol) dans le THF anhydre (50 mL) est refroidie à -78°C. Une solution de KHMDS dans le toluène (0.5 M, 1.44 mmol, 2.9 mL) est alors additionnée goutte à goutte et sous Ar au moyen d'une seringue. Le mélange est maintenu à -78°C pendant 30 min puis une solution d'aldéhyde **5m-o** (1.4 mmol) dans le THF (2 mL) est additionnée goutte à goutte. La solution est ensuite amenée progressivement à 0°C puis agitée à température ambiante pendant 2 h. Le brut est alors hydrolysé par une solution de NH₄Cl 10% (10 mL) puis extrait avec de l'éther éthylique (2 × 50 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées (MgSO₄) et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'isomère *E* de **3a** a été séparé par chromatographie sur silice avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (30:70) comme éluant et ceux de **3c** et **3d** par cristallisation fractionnée (EtOH).

5-Benzyloxy-3-[1-(5-benzyloxy-2-bromophényl)méthylidène]-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**3a**)

Isomère E: RMN ¹H: δ = 3.35 (s, 3H, NCH₃), 4.82 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.02 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.27 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 6.88 (dd, *J* = 3.0, 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.00 (dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.21-7.38 (m, 10H, H_{arom}), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.72-7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 115.5 (CBr), 123.6, 135.9, 136.2, 136.4, 136.6, 137.8, 157.9, 161.6, 169.8 (CO), CH: 108.7, 108.8, 116.5, 117.0, 117.9, 124.6, 127.4 (2CH_{arom}), 127.5 (2CH_{arom}), 128.2 (2CH_{arom}), 128.6 (2CH_{arom}), 128.8 (2CH_{arom}), 133.7, CH₂: 70.1 (OCH₂Ph), 70.4 (OCH₂Ph), CH₃: 26.1 (NCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₃₀H₂₄BrNO₃: C 68.45; H 4.60; N 2.66%; trouvé: C 68.53; H 4.47; N 2.80%.

Isomère Z: RMN ¹H: δ = 2.87 (s, 3H, NCH₃), 5.06 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.18 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.49 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.84 (dd, *J* = 3.0, 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.10 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.35-7.51 (m, 11H, H_{arom}), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 115.6 (CBr), 124.3, 133.8, 136.1, 136.6, 137.2, 139.8, 157.2, 162.5, 168.8 (CO), CH: 105.0, 105.2, 116.4, 116.8, 118.1, 124.8, 127.4 (2CH_{arom}), 127.5 (2CH_{arom}), 128.2, 128.3, 128.6 (2CH_{arom}), 128.7 (2CH_{arom}), 133.0, CH₂: 70.3 (OCH₂Ph), 70.5 (OCH₂Ph), CH₃: 29.8 (NCH₃) ppm.

3-[1-(4-Benzyloxy-2-bromo-3,5-diméthoxyphényl)méthylidène]-6-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (**3b**)

Isomère E: F = 160–161°C; RMN ¹H : (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) 3.39 (s, 3H, NCH₃) ; 3.73 (s, 3H, OCH₃) ; 3.85 (s, 3H, OCH₃) ; 3.95 (s, 3H, OCH₃) ; 5.13 (s, 2H, OCH₂Ph) ; 6.25 (s, 1H, H_{vinyl}) ; 6.86 (dd, *J*=2.1, 8.5, 1H, H_{arom}) ; 6.88 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.08 (d, *J*=8.5, 1H, H_{arom}) ; 7.31-7.48 (m, 5H, H_{arom}) ; 7.49 (d, *J*=2.1, 1H, H_{arom}) ppm. Analyse, calculé pour C₂₆H₂₄BrNO₅: C 61.19; H 4.74; N 2.74%; trouvé: C 61.63; H 4.58; N 2.80%.

Isomère Z: RMN ^1H : (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) 2.95 (s, 3H, NCH_3) ; 3.79 (s, 3H, OCH_3) ; 3.89 (s, 3H, OCH_3) ; 3.93 (s, 3H, OCH_3) ; 5.09 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 6.44 (s, 1H, H_{vinyl}) ; 6.64 (s, 1H, H_{arom}) ; 7.15 (dd, $J=2.1$, 8.5, 1H, H_{arom}) ; 7.31-7.50 (m, 6H, H_{arom}) ; 7.65 (d, $J=8.5$, 1H, H_{arom}) ppm.

(E)-3-[1-(2-Bromo-4-méthoxyphényl)méthylidène]-6-méthoxy-2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (3c)

Isomère E: $F = 124\text{--}125^\circ\text{C}$; RMN ^1H : $\delta =$ 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.81 (s, 2H, NCH_2Ar), 6.36 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{arom}), 6.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{arom}), 6.71 (dd, $J = 3.1$, 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.17 (dd, $J = 2.8$, 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.37-7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.65 (d, $J=8.5$, 2H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta =$ C: 115.6 (CBr), 129.0, 129.7, 130.9, 135.1, 136.2, 158.2, 158.6, 161.1, 168.9 (CO); CH: 105.3, 113.6 (2CH), 116.7, 118.1, 120.7, 121.0, 127.4 (2CH), 128.5, 132.7, CH_2 : 44.4 (NCH_2Ar), CH_3 : 55.3 (2 OCH_3), 55.8 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$: C 62.51; H 4.62; N 2.92%; trouvé: C 62.44; H 4.51; N 2.74%.

Isomère Z: RMN ^1H : (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.05 (s, 2H, NCH_2Ar), 6.24 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.76 (dd, $J=3.1$, 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{arom}), 6.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.99 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.35-7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta =$ C: 115.3 (CBr), 128.8, 129.4, 132.2, 136.4, 136.5, 158.5, 159.3, 161.0, 167.3 (CO), CH: 106.3, 109.3, 114.1 (2 CH_{arom}), 115.3, 116.2, 119.7, 124.4, 128.6 (2 CH_{arom}), 133.5, CH_2 : 42.8 (NCH_2Ar), CH_3 : 55.6 (OCH_3), 55.7 (OCH_3) ppm.

6-Benzyloxy-3-[1-(4-benzyloxy-2-bromo-3,5-diméthoxyphényl)méthylidène]-2[(4-méthoxyphényl)méthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (3d)

Isomère E: $F = 113\text{--}114^\circ\text{C}$; RMN ^1H : $\delta =$ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.05 (s, 2H, NCH_2Ar), 5.11 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.26 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.81 (s, 1H, H_{arom}), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{arom}), 6.94 (dd, $J = 2.4$, 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.25-7.50 (m, 12H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta =$ C: 103.6, 111.1, 127.7, 129.0, 131.2, 132.2, 136.0, 136.1, 137.1, 151.8, 152.7, 158.9, 160.1, 166.5 (CO), CH: 107.4, 109.6, 110.3, 114.1 (2 CH_{arom}), 120.3, 124.5, 127.5 (2 CH_{arom}), 128.1, 128.2, 128.3 (2 CH_{arom}), 128.5 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), CH_2 : 42.9 (NCH_2Ar), 70.4 (OCH_2Ph), 75.4 (OCH_2Ph), CH_3 : 55.3 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 61.1 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{BrNO}_6$: C 67.63; H 4.95; N 2.02%; trouvé: C 67.48; H 4.76; N 1.94%.

Synthèse des aristolactames 1a-d par cyclisation radicalaire oxydante des énamides E-3a-d

Dans une solution d'énamide **E-3a-d** (0.3 mmol) dans le benzène absolu (250 mL), dégazée, maintenue sous courant d'Ar et portée à reflux, une solution de 24 mg (0.15 mmol) d'AIBN et 114 mg (0.39 mmol) d'hydruure de tributylétain (Bu_3SnH) dans le

benzène absolu (5 mL) est ajoutée lentement, goutte à goutte. Le mélange est ensuite maintenu à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement et évaporation du solvant, le brut obtenu est dissous dans l'acétonitrile (50 mL) et lavé à l'hexane (3 × 30 mL) pour éliminer les dérivés d'étain. Après évaporation de l'acétonitrile on obtient un produit jaune. Les conditions de purification du brut sont précisées pour chaque aristolactame **1a-d**.

1,8-Dibenzyloxy-5-méthyl-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (1a)

Purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane (40:60). Cristaux jaune (EtOH), 57.5 mg (43%); F = 139–140°C; RMN ¹H: δ = 3.43 (s, 3H, NCH₃), 5.20 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.41 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.97 (s, 1H, H_{arom}), 7.17 (dd, *J* = 2.7, 9.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.33-7.57 (m, 11H, H_{arom}), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 9.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 117.0, 118.8, 121.5, 126.0, 136.0, 136.1, 136.9, 137.8, 157.3, 160.4, 168.0 (CO), CH: 104.9, 111.2, 111.8, 115.0, 124.2, 127.5 (2CH_{arom}), 127.7 (2CH_{arom}), 128.1, 128.4, 128.7 (2CH_{arom}), 128.9 (2CH_{arom}), 129.5, CH₂: 70.0 (OCH₂Ph), 71.4 (OCH₂Ph), CH₃: 26.2 (NCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₃₀H₂₃NO₃: C 80.88; H 5.20; N 3.14%; trouvé: C 80.80; H 5.16; N 3.03%.

9-Benzyloxy-2,8,10-triméthoxy-5-méthyl-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (1b)

Purification par recristallisation dans un mélange hexane-toluène. Cristaux jaunes 60.5 mg (47%); F = 153–154°C; RMN ¹H: δ = 3.47 (s, 3H, NCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 5.15 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.90 (s, 1H, H_{arom}), 7.08 (s, 1H, H_{arom}), 7.36-7.40 (m, 3H, H_{arom}), 7.56-7.58 (m, 2H, H_{arom}), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}) ppm. Analyse, calculé pour C₂₆H₂₃NO₅: C 72.71; H 5.40; N 3.26%; trouvé: C 72.66; H 5.29; N 3.12%.

2,8-Diméthoxy-5-[(4-méthoxyphenyl)méthyl]-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (1c)

Purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-hexane (30:70). Cristaux jaunes (EtOH), 91.0 mg (76%); F = 152–153°C; RMN ¹H: δ = 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 5.08 (s, 2H, NCH₂Ar), 6.26 (s, 1H, H_{arom}), 6.74-7.52 (m, 7H, H_{arom}), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 116.6, 127.7, 128.8, 131.3, 131.6, 134.3, 136.4, 155.8, 158.7, 161.2, 166.1 (CO), CH: 102.4, 106.1, 110.6, 114.1 (2CH_{arom}), 119.2, 119.9, 122.3, 128.8 (2CH_{arom}), CH₂: 43.4 (NCH₂Ar), CH₃: 55.2 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 55.7 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₅H₂₁NO₄: C 75.17; H 5.30; N 3.51%; trouvé: C 75.34; H 5.48; N 3.73%.

2,9-Dibenzyloxy-8,10-diméthoxy-5[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (1d)

Cristaux jaune vif (EtOH), 148.5 mg (81%); F = 177–178°C; RMN ¹H: δ = 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 5.08 (s, 2H, NCH₂Ar), 5.12 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.32 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.79 (s, 1H, H_{arom}), 6.81 (s, 1H, H_{arom}), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 6.97 (s, 1H, H_{arom}), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.34–7.56 (m, 10H, H_{arom}), 7.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 115.9, 121.4, 122.7, 126.9, 127.3, 129.0, 132.5, 136.6, 137.6, 139.9, 153.5, 159.0, 160.4, 168.0, 171.5 (CO), CH: 104.3, 106.4, 111.8, 114.1 (2CH_{arom}), 116.2, 127.4 (2CH_{arom}), 128.0, 128.1, 128.4 (4CH_{arom}), 128.7 (4CH_{arom}), CH₂: 43.4 (NCH₂Ar), 70.9 (OCH₂Ph), 75.6 (OCH₂Ph), CH₃: 55.3 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 60.5 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₃₉H₃₃NO₆: C 76.58; H 5.44; N 2.29%; trouvé: C 76.37; H 5.25; N : 2.23%.

Déprotection des fonctions phénoliques par hydrogénolyse: synthèse de 1e-g

Une solution contenant l'aristolactame **1a,b,d** (0.2 mmol), du formiate d'ammonium (250 mg, 4 mmol) et une quantité catalytique de Pd/C 10% dans MeOH absolu (20 mL) est chauffée à reflux pendant 15 min. Après refroidissement, le mélange est filtré sur célite® et le solvant évaporé sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est dissous dans CH₂Cl₂ (50 mL), lavé à l'eau distillée (3 × 20 mL) et séché (MgSO₄). L'évaporation du solvant sous pression réduite fournit un solide jaune.

1,8-Dihydroxy-5-méthyl-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (1e)

51 mg (96%); F = 188–189°C; RMN ¹H: δ = 3.44 (s, 3H, NCH₃), 7.04 (dd, *J* = 2.6, 9.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.06 (s, 1H, H_{arom}), 7.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.22 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{arom}), 9.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{arom}), 9.63 (s, 1H, OH), 9.98 (s, 1H, OH) ppm. Analyse, calculé pour C₁₆H₁₁NO₃: C 72.45; H 4.18; N 5.28%; trouvé: C 72.56; H 4.15; N 5.47%.

9-Hydroxy-2,8,10-triméthoxy-5-méthyl-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (1f)

62.5 mg (92%); F = 225–226°C; RMN ¹H: δ = 3.44 (s, 3H, NCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 5.87 (br. s, 1H, OH), 6.84 (s, 1H, H_{arom}), 7.04 (s, 1H, H_{arom}), 7.64 (s, 1H, H_{arom}), 8.64 (s, 1H, H_{arom}) ppm. Analyse, calculé pour C₁₉H₁₇NO₅: C 67.25; H 5.05; N 4.13%; trouvé: C 67.14; H 4.96, N 4.02%.

2,9-Dihydroxy-8,10-diméthoxy-5[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*] indol-4-one (1g)

84.5 mg (98 %); F = 134–135°C; RMN ¹H: δ = 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 5.00 (s, 2H, NCH₂Ar), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{arom}), 7.13 (s, 1H, H_{arom}), 7.24 (s, 1H, H_{arom}), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{arom}), 7.43 (s, 1H, H_{arom}), 8.54 (s, 1H, H_{arom}), 9.06 (s, 1H, OH), 10.22 (s, 1H, OH); RMN ¹³C: δ = C: 105.9, 114.7, 119.5,

126.4, 126.7, 128.0, 129.5, 134.4, 138.3, 149.3, 158.9 (2COH), 166.9 (CO), CH: 103.8, 106.3, 111.2, 114.0 (2CH_{arom}), 115.6, 128.7 (2CH_{arom}), CH₂: 42.4 (NCH₂Ar), CH₃: 55.0 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 59.1 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₅H₂₁NO₆: C 69.60; H 4.91; N 3.25%; trouvé: C 69.95; H 5.04; N 3.11%.

Méthylation de **1g** en 2,8,9,10-tétraméthoxy-5[(4-méthoxyphényl)méthyl-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (**1h**)

Une solution de **1g** (50 mg, 0.12 mmol), de K₂CO₃ (24 mg, 17 mmol) et de diméthylsulfate (16 mg, 13 mmol) dans le DMF (50 mL) est portée à reflux pendant 20 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut est dissous dans CH₂Cl₂ (50 mL). La solution obtenue est lavée avec une solution de NaOH 5 % (3 × 50 mL) puis à l'eau (2 × 50 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation du solvant, le solide jaune obtenu est recristallisé (EtOH). **1g**: 48.5 mg (88%); F = 114–115°C; RMN ¹H: δ = 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 5.09 (s, 2H, NCH₂Ar), 6.78 (s, 1H, H_{arom}), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 6.98 (s, 1H, H_{arom}), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.70 (d, *J* = 2.0, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 115.5, 121.4, 126.8, 127.2, 129.0, 132.3, 136.6, 141.0, 152.8, 153.3, 159.0, 161.3, 168.0 (CO), CH: 103.9, 106.4, 110.8, 114.1 (2CH_{arom}), 115.0, 128.7 (2CH_{arom}), CH₂: 43.3 (NCH₂Ar), CH₃: 55.3 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 60.4 (OCH₃), 61.2 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₇H₂₅NO₆: C 70.58; H 5.48; N 3.05%; trouvé: C 70.77; H 5.63; N 3.12%.

REMERCIEMENTS : Ce travail a reçu le soutien financier de Servier.

5. REFERENCES

1. Castedo, L.; Tojo, G.: Phenanthrene Alkaloids, In *The Alkaloids*, **1990**, 39, 99-138, Academic Press, Brossi, A. Ed.
2. Shamma, M.; Moniot, J.;-L.: *Isoquinoline Alkaloids Research 1972-1977*, Plenum, New York, **1978**.
3. Stiborova, M.; Frei, E.; Breuer, A.; Bieler, C.A.; Schmeiser, H.H.: Aristolactam I a metabolite of aristolochic acid I upon activation forms an adduct found in DNA of patients with Chinese herbs nephropathy, *Experimental and Toxicologic Pathology*, **1999**, 51(4-5), 421-427.
4. Achenbach, H.; Fischer, A.: Aristolochic acids and aristolactams from the seeds of *Aristolochia baetica*, *Planta Medica*, **1997**, 63(4), 387.
5. Houghton, P. J.; Ogutveren, M.: Aristolochic acids and aristolactams from *Aristolochia auricularia*, *Phytochemistry*, **1991**, 30(1), 253-254.
6. Houghton, P. J.; Ogutveren, M.: Alkaloids and a lignan from *Aristolochia ponticum*, *Phytochemistry*, **1991**, 30(2), 717-718.
7. Priestap, H. A.: Seven aristolactams from *Aristolochia argentina*, *Phytochemistry*, **1985**, 24(4), 849-852.

8. Priestap, H. A.: Two carboxy- and two hydroxymethyl-substituted aristolactams from *Aristolochia argentina*, *Phytochemistry*, **1985**, 24(12), 3035-3039.
9. Mix, D. B.; Guinaudeau, H.; Shamma, M.: The aristolochic acids and aristolactams, *Journal of Natural Products*, **1982**, 45(6), 657-666.
10. Wu, Q.-L.; Wang, S.-P.; Tu, G.-Z.; Feng, Y.-X.; Yang, J.-S.: Alkaloids from *Piper puberullum*, *Phytochemistry*, **1997**, 44(4), 727-730.
11. Singh, S. K.; Prasad, A. K.; Olsen, C. E.; Jha, A.; Jain, S. C.; Parmar, V. S.; Wengel, J.: Neolignans and alkaloids from *Piper argyrophyllum*, *Phytochemistry*, **1996**, 43(6), 1355-1360.
12. Wang, E.-C.; Shih, M.-H.; Liu, M.-C.; Chen, M.-T.; Lee, G.-H.: Studies on constituents of *Saururus chinensis*, *Heterocycles*, **1996**, 43(5), 969-976.
13. Olsen, C. E.; Tyagi, O. D.; Boll, P. M.; Hussaini, F. A.; Parmar, V. S.; Sharma, N. K.; Taneja, P.; Jain, S. C.: An aristolactam from *Piper acutisleginum* and revision of the structures of piperolactam B and D, *Phytochemistry*, **1993**, 33(2), 518-520.
14. Ruangrungsi, N.; Prathanturarug, S.; Lange, G. L.; Organ, M. G.: Studies on Thai Medicinal Plants. Part 13. An N-methyl aristolactam and an oxygenated cyclohexane derivative from *Piper ribesioides*, *Phytochemistry*, **1992**, 31(7), 2397-2400.
15. Talapatra, S. K.; Basu, D.; Chattopadhyay, P.; Talapatra, B.: Aristolactams of *Goniothalamus sesquipedalis* Wall. Revised structures of the 2-oxygenated aristolactams, *Phytochemistry*, **1988**, 27(3), 903-906.
16. Desai, S. J.; Prabhu, B. R.; Mulchandani, N. B.: Aristolactams and 4,5-dioxoaporphines from *Piper longum*. *Phytochemistry*, **1988**, 27(5), 1511-1515.
17. Mizuno, M.; Oka, M.; Tanaka, T.; Yamamoto, H.; Iinuma, M.; Murata, H.: Comparison of *Aristolochia* species with chemical constituents, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1991**, 39(5), 1310-1311.
18. Rosenmund, H.; Reichstein, T.: Aristolochic acid, *Pharmaceutica Acta Helveticae*, **1943**, 18, 243-261.
19. Chen, Z. L.; Zhu, D. Y.: Aristolochia alkaloids, In *The Alkaloids*, **1987**, 31, 29-65, Academic Press, Brossi, A. Ed.
20. Omar, S.; Chee, C. L.; Ahmad, F.; Ni, J. X.; Jaber, H.; Huang, J.; Nakatsu, T.: Phenanthrene lactams from *Goniothalamus velutinus*, *Phytochemistry*, **1992**, 31(12), 4395-4397.
21. Hinou, J.; Demetzos, C.; Harvala, C.; Roussakis, C.: Cytotoxic and antimicrobial principles from the roots of *Aristolochia longa*, *International Journal of Crude Drug Research*, **1990**, 28(2), 149-151.
22. Chiang, C.-Y.; Leu, Y.-L.; Chan, Y.-Y.; Wu, T.-S.: Sodium aristolochates from the flowers and fruits of *Aristolochia zollingeriana*, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **1998**, 45(1), 93-97.
23. Hong, L.; Sakagami, Y.; Marumo, S.; Xinmin, C.: Eleven aristolochic acid derivatives from *Aristolochia cinnabarina*, *Phytochemistry*, **1994**, 37(1), 237-239.
24. Mahmood, K.; Chan, K. C.; Park, M. H.; Han, Y. N.; Han, B. H.: Aristolactams of *Orophea enterocarpa*, *Phytochemistry*, **1986**, 25(4), 965-967.

25. Vishwanath, B. S.; Gowda, T. V.: Interaction of aristolochic acid with Vipera russelli phospholipase A2: its effect on enzymic and pathological activities, *Toxicon*, **1987**, 25(9), 929-937.
26. Priestap, H. A.: Minor aristolochic acids from Aristolochia argentina and mass spectral analysis of aristolochic acids, *Phytochemistry*, **1987**, 26(2), 519-529.
27. Broschard, T. H.; Wiessler, M.; Schmeiser, H. H.: Effect of site-specifically located aristolochic acid DNA adducts on in vitro DNA synthesis by human DNA polymerase, *Cancer Letters*, **1995**, 98(1), 47-56.
28. Broschard, T. H.; Wiessler, M.; von der Lieth, C. W.; Schmeiser, H. H.: Translesional synthesis on DNA templates containing site-specifically placed deoxyadenosine and deoxyguanosine adducts formed by the plant carcinogen aristolochic acid, *Carcinogenesis*, **1994**, 15(10), 2331-2340.
29. Bieler, C. A.; Stiborova, M.; Wiesler, M.; Cosyns, J.-P.; van Ypersele de Strihou, C.; Schmeiser, H. H.: 32P-postlabeling analysis of DNA adducts formed by aristolochic acid in tissues from patients with Chinese herbs nephropathy, *Carcinogenesis*, **1997**, 18(5), 1063-1067.
30. Stiborova, M.; Fernando, R. C.; Schmeiser, H. H.; Frei, E.; Pfau, W.; Wiessler, M.: Characterization of DNA adducts formed by aristolochic acids in the target organ (forestomach) of rats by 32P-postlabelling analysis using different chromatographic procedures, *Carcinogenesis*, **1994**, 15(6), 1187-1192.
31. Chakraborty, S.; Nandi, R.; Maiti, M.; Achari, B.; Saha, C. R.; Pakrashi, S. C.: Aristololactam-beta-D-glucoside. A new DNA binding monofunctional intercalating alkaloid, *Biochemical Pharmacology*, **1989**, 38(21), 3683-3687.
32. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Lebrun, S.: A new approach to the synthesis of aristolactams. Total synthesis of cepharanone A and B, *Synlett*, **1997**, (12), 1475-1477.
33. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Hoarau, C.: Total synthesis of taliscanine, velutinam and enterocarpam II, *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63(9), 3128-3132.
34. Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Hoarau, C.; Grandclaudon, P.: An expeditious synthesis of goniothalactam, *Natural Product Letters*, **1999**, 13(1), 33-40.
35. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: A short total synthesis of the alkaloids piperolactam C, goniopepaline and stigmalactam, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, (7), 1231-1237.
36. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaudon, P.: A concise benzotriazolyl-mediated synthesis of 9-methoxycepharanone A, *Tetrahedron*, **2005**, 61(3), 665-671.
37. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Rybalko-Rosen, H.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P.: Synthesis and biological evaluation of aristolactams, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2002**, 12(24), 3557-3559.
38. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: An efficient one-pot synthesis of 3-(aryl and alkyl)methylene-1*H*-isoindolin-1-ones via cyclization and Horner reaction of *o*-(and *m*)-halo-*N*-(phosphinoylmethyl)benzamide derivatives, *Tetrahedron*, **1997**, 53(30), 10313-10330.

39. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: Synthesis and reactivity of aliphatic and (hetero)aromatic *N*-alkyl-*N*-(diphenylphosphinyl)methyl carboxamides and lactames, *Synthetic Communications*, **1992**, 22(16), 2381-2392.
40. Couture, A.; Deniau, E.; Woisel, P.; Grandclaudon, P.: A convenient synthetic route to *N*-aryl and *N*-alkylamino(alkyl) phosphonates and phosphine oxides, *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36(14), 2483-2486.
41. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: A simple, convenient and general method for the synthesis of *N*-acylalkylaminomethyl- and *N*-acylalkylamino-(alkyl, aryl, heteroaryl)methylphosphonates and -phosphine oxides, *Synthesis*, **1994**, (9), 953-956.
42. Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: A versatile synthesis of poly- and diversely substituted isoindolin-1-ones, *Synthesis*, **2000**, (5), 655-660.
43. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Hoarau, C.; Rys, V.: Diastereoselective addition of metalated isoindolin-1-ones to aldehydes. Stereoselective preparation of (*E*)-3-arylideneisoindolin-1-ones, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43(12), 2207-2210.
44. Brown, E.; Robin, J.-P.; Dhal, R.: Total syntheses and studies of biologically active lignans. I. Application of the Ullmann reaction to the preparation of biaryl precursors of bisbenzocyclooctadiene lignans, *Tetrahedron*, **1982**, 38(16), 2569-2579.
45. Horton, W. J.; Robertson, D. E.: Ultraviolet spectra of substituted acetophenones and benzoic acids, *Journal of Organic Chemistry*, **1960**, 25, 1016-1020.
46. Keseru, G. M.; Mezey-Vandor, G.; Nogradi, M.; Vermes, B.; Kajtar-Peredy, M.: Total synthesis of plagiochins C, and D, macrocyclic bis(bibenzyl) constituents of *Plagiochila acantophylla*, *Tetrahedron*, **1992**, 48(5), 913-922.
47. Fleming, I.; Woolias, M.: A new synthesis of indoles particularly suitable for the synthesis of tryptamines and tryptamine itself, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1979**, (3), 829-837.
48. Fieser, L. F.; Fieser, M.: *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Inc., New York, **1967**, vol. 1, p 142.
49. Rouessac, F.; Leclerc, A.: An efficient synthesis of isofraxidin, *Synthetic Communications*, **1993**, 23(8), 1147-1153.