

**APPROCHES SYNTHÉTIQUES VERS LES
ARISTOLACTAMES – PARTIE II.
CONNEXION À L'AZOTE LACTAMIQUE DE
SEGMENTS HYDROCARBONÉS AMINÉS**

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*

*Corresponding author: E-mail: pierre.grandclaudon@univ-lille1.fr

Abstract: The synthesis of a variety of polyalkoxylated aristolactams further equipped with dialkylamino chain on the lactam nitrogen atom is described. The synthetic tactics relies upon the preliminary elaboration of phosphorylated isoindolinones bearing either the requisite amino functionality or easily transformable acetal groups. Horner reaction and radical cyclization of the resulting arylmethylene isoindolinones which are also accessible by an alternative synthetic route then complete the synthesis of the target compounds.

Keywords: *alkaloids, aristolactams, phosphorylated amines and amides, reductive amination*

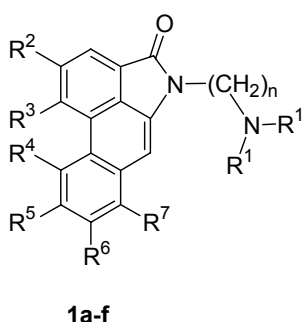
Résumé: La synthèse de divers aristolactames polyalkoxylés et munis de chaînes dialkylaminées sur l'azote lactamique a été réalisée. Elle passe par l'élaboration préalable d'isoindolinones phosphorylées pré-équipées de chaînes aminées ou portant un groupement précurseur potentiel. Une réaction de Horner suivie d'une cyclisation radicalaire des arylméthylène

isoindolinones obtenues par cette technique ou une voie alternative complète la synthèse des produits ciblés.

Mots clés: *alcaloïdes, aristolactames, amines et amides phosphorylés, amination réductrice*

INTRODUCTION

Dans le cadre de nos études portant sur la synthèse totale d'aristolactames naturels [1-5] et sur l'évaluation de leur potentiel cytotoxique [6], nous avons entrepris parallèlement l'élaboration d'aristolactames synthétiques alkylés à l'azote lactamique ("Approches synthétiques alternatives et complémentaires vers les aristolactames" Partie I) [7]. Par la suite nous avons cherché à étendre ces synthèses à des aristolactames synthétiques **1a-f** dans lesquels les segments hydrocarbonés seraient, de plus, porteurs d'une fonction amine tertiaire terminale (Figure 1). Au même titre que pour les aristolactames alkylés décrits dans l'article précédent [7], la partie phénanthrénique devait également incorporer des substituants (R^2 à R^7) alkoxy et hydroxy phénoliques sur ses divers sites de substitution.



1	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
a	2	Et	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
b	3	CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
c	3	CH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H
d	3	BnPi	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H
e	3	CH ₃	O-CH ₂ -O	H	H	OCH ₃	O- <i>i</i> Pr	OCH ₃
f	4	CH ₃	H	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H

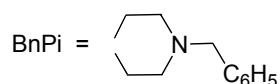


Figure 1. *Aristolactames 1a-f ciblés*

RESULTATS ET DISCUSSION

Les études précédemment réalisées pour la synthèse totale d'aristolactames se sont révélées aisément extensibles aux modèles ciblés. Elles avaient notamment montré que les disconnexions successives effectuées à partir du squelette de ces composés condensés permettaient de proposer un schéma de synthèse impliquant comme intermédiaires clés les arylméthylène isoindolinones appropriées comportant un motif stilbénique précurseur de la structure phénanthrénique. La construction du squelette isoindolinone dérivait, quant à elle, de réactions de cyclocondensation impliquant des amides phosphorylés [8].

A ce stade deux stratégies pouvaient être adoptées: la première stratégie, reproduisant la séquence de synthèses décrite précédemment [7], incorporerait le segment aminoalkyle dès la construction de la partie isoindolinone alors que la seconde privilégierait l'introduction du groupe amino en fin de synthèse, sur un squelette aristolactame déjà constitué, par transformation d'une fonction primaire installée préalablement.

La seconde proposition, se révélant beaucoup plus souple en permettant notamment l'introduction de groupes amino disubstitués différents (exemples **1c** et **1d**) sur un même précurseur aristolactamique, a été exploitée de manière plus extensive.

Première stratégie: construction de l'aristolactame 1a

L'aristolactame **1a** a été construit selon la première stratégie [1-8] au départ de *N,N*-diéthyléthylènediamine. Cette synthèse, déjà largement développée, a notamment permis de valider la généralité des processus réactionnels appliqués [7] qui ne sont pas réellement affectés par la présence du groupement *N,N*-diéthylamino présent sur les divers intermédiaires clés (Schéma 1).

Il convient néanmoins de signaler que la présence du groupe diéthylaminoéthyle n'autorise pas un contact prolongé avec les milieux fortement basiques qui provoque l'apparition de produits secondaires de dégradation. De ce fait l'opération de cyclisation nécessaire à la formation de l'isoindolinone **6**, relativement lente, ne permet pas d'atteindre un rendement optimal (32 %). D'autre part les opérations de purification des intermédiaires rendus plus polaires par la présence du groupement amino entraînent des pertes significatives de produits et participent à la décroissance des rendements. L'aristolactame **1a** a toutefois été obtenu avec un rendement global de 8.5% sur 7 étapes au départ de la *N,N*-diéthyléthylènediamine. Ces constatations expérimentales ajoutées au gain de souplesse déjà évoqué nous ont amené à privilégier la seconde stratégie pour la synthèse des autres aristolactames ciblés **1b-f**.

Seconde stratégie de synthèse: construction des aristolactames précurseurs

Un pré-requis pour cette seconde stratégie consistait en la sélection d'une fonction primaire pouvant être aisément convertie en amine tertiaire en fin de synthèse mais surtout capable de résister aux différentes conditions opératoires nécessaires à la construction du squelette aristolactame. La fonction aldéhyde masquée sous forme d'acétal répondait parfaitement à ce cahier des charges. La fonction acétal est largement répandue dans le domaine des groupes protecteurs [9] et elle résiste bien aux conditions fortement basiques employées dans les processus de cyclisation arynique et d'oléfinatation selon Horner. La régénération de la fonction aldéhyde s'effectue généralement par hydrolyse acide de l'acétal et il existe une large variété de conditions opératoires pour mener à bien cette hydrolyse [9], [10]. Enfin l'amination réductrice des aldéhydes est une réaction très largement utilisée en synthèse organique [11].

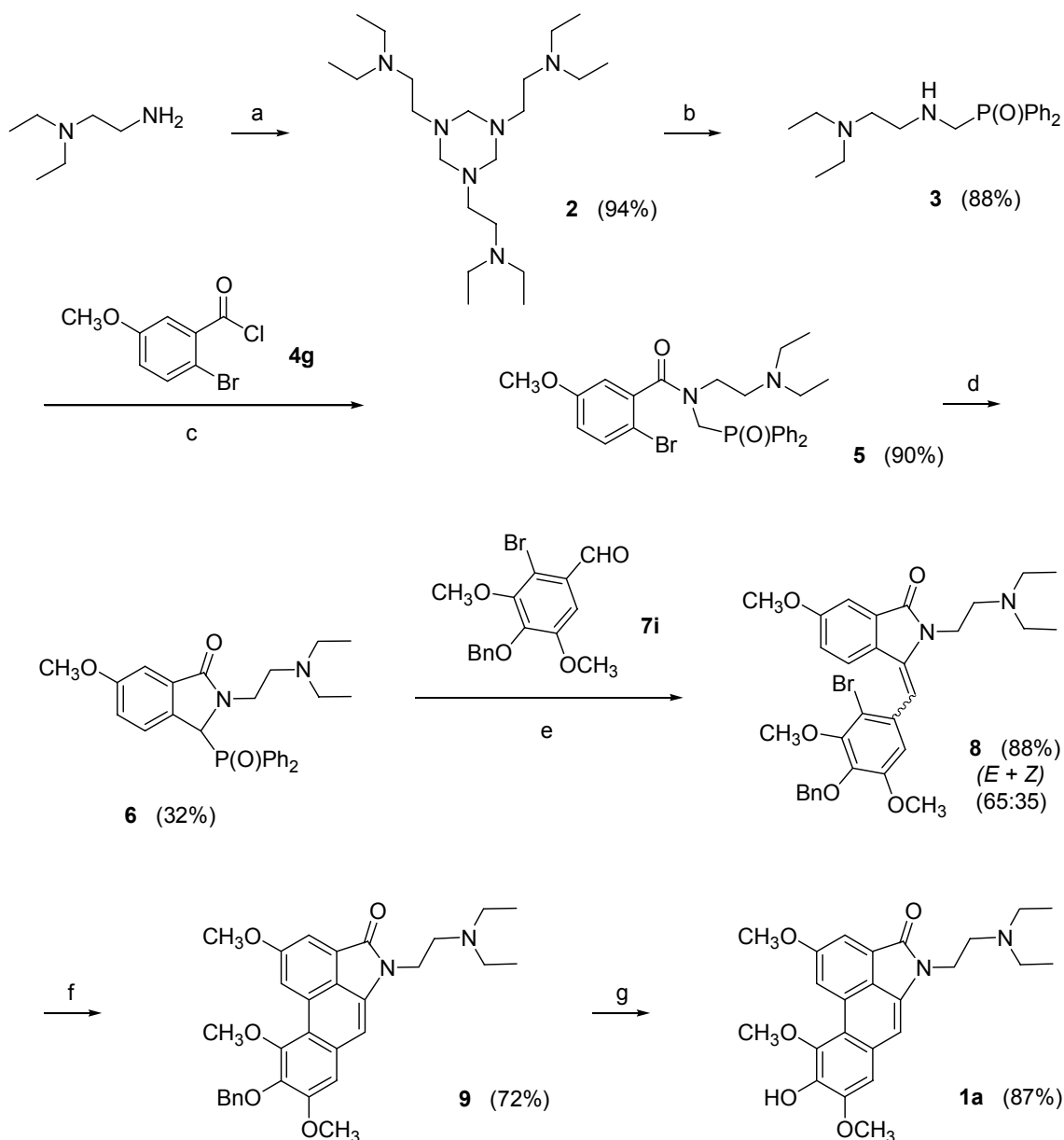


Schéma 1. Synthèse de l'aristolactame 1a selon la première stratégie définie

Réactifs et conditions: a) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, CH_2Cl_2 , 20°C ; b) PPh_2OH , toluène, reflux; c) **4g**, NEt_3 , toluène, 20°C ; d) $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NK}$ (KHMDS), 2 equiv, THF, Ar, -78°C à 20°C , 5 h, puis H_2O ; e) KHMDS, 1 equiv, THF, Ar, -78°C , puis bromobenzaldéhyde **7i**, THF, -78°C à 20°C , puis H_2O ; f) Bu_3SnH , AIBN, benzène anhydre, reflux, 3 h; g) HCOONH_4 , Pd/C 10%, MeOH, reflux.

La suite de la séquence réactionnelle, semblable à celle utilisée pour la synthèse de **1a**, est décrite sur le schéma 2. La conversion en amides phosphorylés **12**, **13** par condensation de cette amine **11** avec les chlorures d'acides benzoïques **4g,h** ne pose pas de problème particulier. Ces amides sont ensuite convertis en isoindolinones phosphorylées **14**, **15** par application du processus de cyclocondensation impliquant un mécanisme d'addition arynique [8]. Les rendements obtenus restent néanmoins moyens

(53 et 42%). L'oléfination d'Horner par condensation des isoindolinones phosphorylées **14**, **15** sur les aldéhydes **7i-k** s'effectue, quant à elle, avec de bons rendements (74-82%) et délivre les arylméthylène isoindolinones **16l-n** sous forme de mélanges d'isomères *E* et *Z* (*E/Z* = **16l**, 70:30; **16m**: 35:65; **16n**: 90:10). Les couples d'isomères ont été séparés par chromatographie éclair sur colonne de silice et leur structure a été déterminée par la technique nOe en RMN ¹H. La cyclisation radicalaire oxydante permet enfin d'accéder aux aristolactames correspondants **17l-n** avec d'excellents rendements (75-87%).

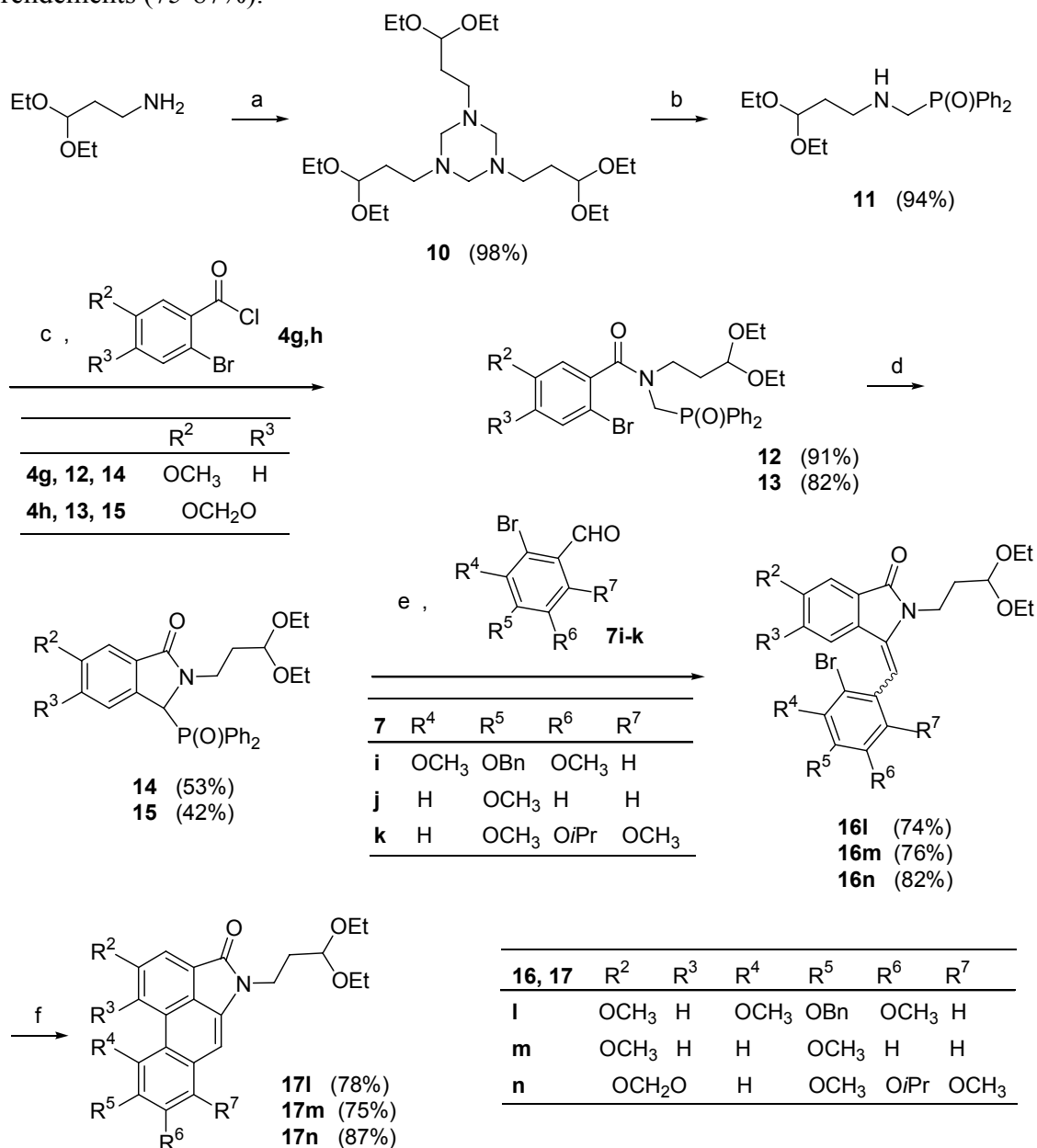
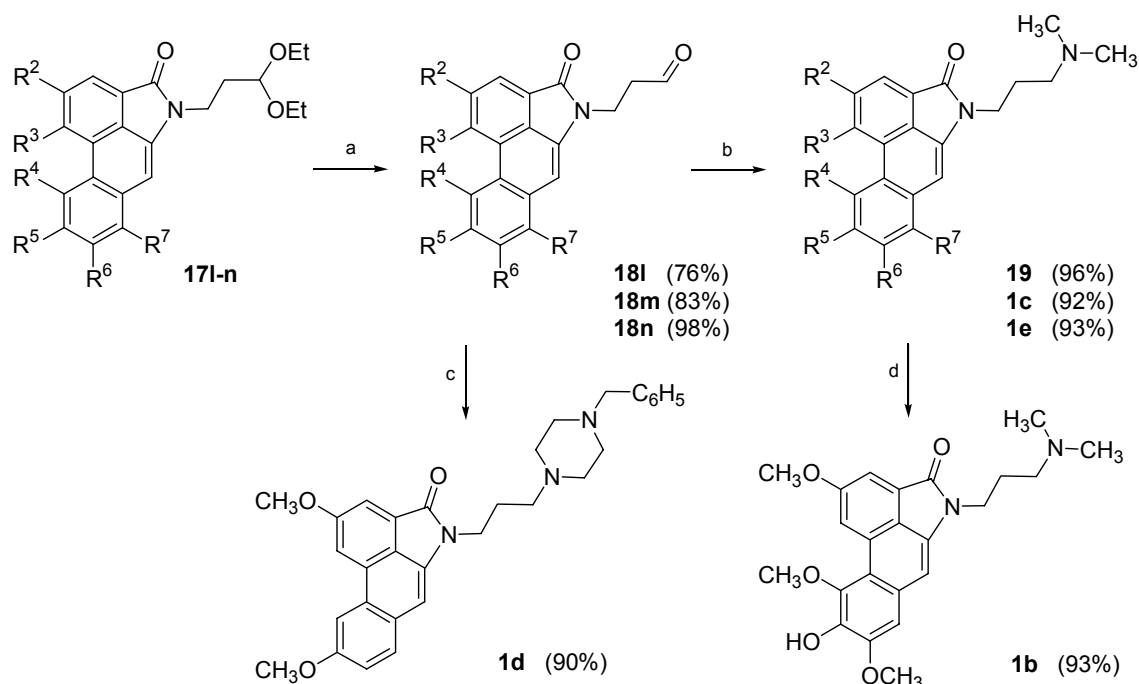


Schéma 2. Construction des aristolactames précurseurs **17l-n**

Réactifs et conditions: a) (CH₂O)_n, CH₂Cl₂, 20°C; b) PPh₂OH, toluène, reflux; c) **4g,h**, NEt₃, toluène, 20°C; d) KHMDS, 2 equiv, THF, Ar, -78°C à 20°C, puis H₂O; e) KHMDS, 1 equiv, THF, Ar, -78°C, puis bromobenzaldéhyde **7i-k**, THF, -78°C à 20°C, puis H₂O; f) Bu₃SnH, AIBN, benzène anhydre, reflux, 3 h.

Seconde stratégie de synthèse: construction des aristolactames 1b-e par transformation du groupe acétal

La transformation du groupement acétal en aldéhyde s'effectue généralement par hydrolyse acide. Nous avons néanmoins préféré le recours à une méthode peu agressive consistant à utiliser un acide de Lewis tel que $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans le mélange dichlorométhane-acétone à température ambiante [15] (Schéma 3). La déprotection s'effectue rapidement et de manière quasi quantitative (2 h, 76-98%). Les dérivés formylés **18l-n** obtenus sont stables et caractérisables en RMN ^1H (δ_{CHO} vers 9.90 ppm) et ^{13}C (δ_{CHO} vers 200.0 ppm).



	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
17l, 18l, 19,	OCH ₃	H	OBn	OH	OCH ₃	H
17m, 18m, 1c	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H
17m, 18m, 1d	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H
17n, 18n, 1e	O-CH ₂ -O	H		OCH ₃	O- <i>i</i> Pr	OCH ₃

Schéma 3. Synthèse des aristolactames 1a-e par conversion de l'acétal

Réactifs et conditions: a) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 -acétone (4:1), 20°C, 2 h; b) pour **18l-m**, *N,N*-diméthylamine, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 20°C, 30 min; c) pour **18m**, 1-benzylpipérazine, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 20°C, 30 min; d) pour **19**, HCOONH_4 , Pd/C 10%, MeOH, reflux.

La conversion des aldéhydes en amines par amination réductrice se fait au travers d'un large éventail de conditions de réactions et de réducteurs [16-21]. Nous avons sélectionné le couplage de l'aristolactame ω -formylé avec une amine secondaire (diméthylamine ou 1-benzylpipérazine) en présence de triacétoxyborohydrure de

sodium $[\text{NaBH}(\text{OAc})_3]$ dans le 1,2-dichloroéthane à température ambiante [21]. La conversion s'effectue dans de bonnes conditions et délivre les produits ciblés **1c-e** libres de produits secondaires, avec de très bons rendements (30 min, 90-96%). La fonction phénolique protégée par le groupement benzyle dans le composé **19** est finalement libérée par hydrogénolyse en présence de palladium [2] pour conduire à l'aristolactame **1b** (Schéma 3).

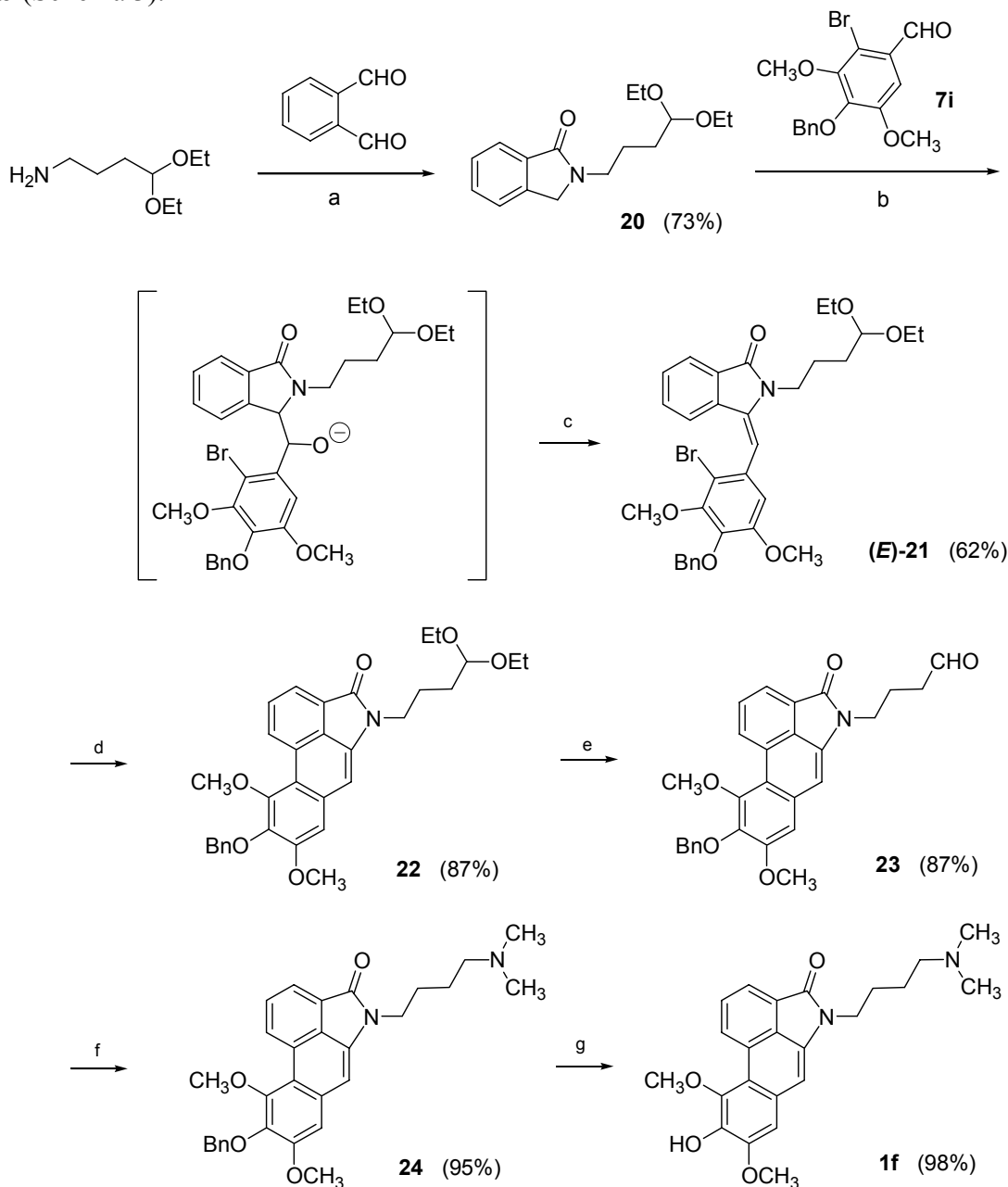


Schéma 4. Construction de l'aristolactame *1f*

Réactifs et conditions: a) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, benzotriazole, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, tampon pH 9.6, 20°C , 12 h; b) KHMDS, 1 equiv, THF, Ar, -78°C , puis bromobenzaldéhyde **7i**, THF, -78°C à 20°C ; c) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$; puis KHMDS (1equiv), 20°C , 2 h; d) Bu_3SnH , AIBN, benzène anhydre, reflux, 3 h; e) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 -acétone (4:1), 20°C , 2 h; f) *N,N*-diméthylamine, NaBHOAc_3 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 20°C , 30 min; g) HCOONH_4 , Pd/C 10%, MeOH, reflux.

Variante de la seconde stratégie de synthèse: construction de l'aristolactames 1f

Pour l'aristolactame **1f** qui ne possède pas de substituants sur le noyau benzénique "nord" ($R^2 = R^3 = H$) nous avons choisi de synthétiser la partie isoindolinone sans utiliser la cyclisation régiocontrôlée des amides phosphorylés (Schéma 4).

L'isoindolinone **20** est obtenue très rapidement et avec un rendement de 73% par simple condensation de type Mannich [22] entre l'*ortho*-phtalaldéhyde et 4,4-diéthoxypropylamine à température ambiante en présence de 2-mercaptoéthanol et de benzotriazole. Elle est ensuite couplée, après métallation au KHMDS, avec le benzaldéhyde **7i**. L'alcoolate intermédiaire formé est immédiatement silylé (Me_3SiCl). L'addition d'un nouvel équivalent de KHMDS à température ambiante conduit à une élimination de type E1bc et à la formation exclusive de l'isomère *E* de l'énamide **21** [23]. Les opérations suivantes sont ensuite effectuées selon les procédés décrits précédemment pour conduire à l'aristolactame ciblé **1f** (Schéma 4).

CONCLUSION

Nous avons pu montrer dans ce travail que les différentes stratégies mises au point dans notre laboratoire pour l'élaboration du squelette des aristolactames pouvaient être efficacement étendues à la construction de modèles synthétiques incorporant des chaînes aminoalkyles. L'introduction de ce dernier élément peut s'effectuer indifféremment au départ de la synthèse ou par conversion, en fin de synthèse, d'une fonction primaire, telle que la fonction acétal, préalablement installée sur le squelette déjà constitué. Cette dernière procédure est d'un emploi beaucoup plus souple et autorise une plus grande variété dans la nature des transformations envisageables.

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). 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 benzène, le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le 1,2-dichloroéthane, la triéthylamine (NEt_3) et le diméthylformamide (DMF) 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 **4g** [24] et **4h** [25], 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.

La préparation des aldéhydes **7i** [7] et **7j** [26] a été reprise dans des travaux publiés antérieurement.

Synthèse du 2-bromo-5-isopropoxy-4,6-diméthoxybenzaldéhyde (**7k**)

(i) *Synthèse du 3-isopropoxy-2,4-diméthoxybenzaldéhyde au départ du 2-isopropoxy-1,3-diméthoxybenzène* [27] par formylation de type Vilsmeier-Haack [28].

A une solution de 2-isopropoxy-1,3-diméthoxybenzène (10 g, 51 mmol) dans le DMF (20 mL), sous argon et refroidie à 0-5 °C, est ajouté goutte à goutte en 2 heures de l'oxychlorure de phosphore (POCl_3 , 19.6 g, 128 mmol). L'addition s'accompagne de la formation d'un gel blanc qui rougit progressivement. La solution est chauffée ensuite à 70 °C pendant 4 heures. Le brut de réaction est alors jeté sur de la glace et extrait à l'éther éthylique (3 × 150 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes (20:80) pour fournir une huile jaune (9.94 g, 87%); RMN ^1H : δ = 1.29 (d, J =6.1, 6H, 2CH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.38-4.42 (m, 1H, CH), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}) 10.21 (s, 1H, CHO) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 123.4, 139.7, 157.7, 159.9, CH: 75.9, 107.4, 123.9, 189.0, CH_3 : 22.4 ($2 \times \text{CH}_3$), 56.1 (OCH_3), 62.1 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 64.27; H 7.19%; trouvé: C 64.06; H 6.98%.

(ii) *Synthèse de la 2-(3-isopropoxy-2,4-diméthoxy-phényl)-1,3-diméthyl-imidazolidine*:

Une solution de 3-isopropoxy-2,4-diméthoxybenzaldéhyde (6.8 g, 30 mmol) et de N,N' -diméthyléthylènediamine (3.3 g, 38 mmol) dans le toluène (100 mL) est portée à reflux pendant 3 heures. L'eau formée est éliminée ensuite par distillation azéotropique. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par distillation sous pression réduite pour fournir une huile incolore (7.15 g, 81 %); Eb = 106-108 °C (0.2-0.4 mm Hg); RMN ^1H : δ = 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.14 (s, 6H, $2 \times \text{NCH}_3$), 2.48-2.54 (m, 2H, NCH_2), 3.28-3.33 (m, 2H, NCH_2), 3.73 (s, 1H, NCHN), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.32-4.40 (m, 1H, CH), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 124.8, 139.1, 153.8, 154.4, CH : 75.2, 84.0, 107.9, 123.5, CH_3 : 22.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 39.6 ($2 \times \text{NCH}_3$), 55.8 (OCH_3), 60.9 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65.28; H 8.90; N 9.52%; trouvé: C 65.45; H 9.12; N 9.88%.

(iii) *Synthèse du 2-bromo-5-isopropoxy-4,6-diméthoxybenzaldéhyde (**7k**)*

Une solution de *tert*-butyllithium (*t*-BuLi) dans le pentane (1.7 M, 9 mL 15 mmol) est additionnée goutte à goutte à une solution de 2-(2,4-diméthoxy-3-isopropoxyphényl)-1,3-diméthylimidazolidine (2 g, 6.8 mmol) dans Et_2O (50 mL) à -30 °C sous argon. Après réchauffement à température ambiante l'agitation est maintenue pendant 3 heures. Puis le mélange est refroidi à -30 °C et une solution de 1,2-dibromotétrachloroéthane (4.9 g, 15 mmol) dans Et_2O (15 mL) est ajoutée progressivement. Après agitation

pendant 12 heures à température ambiante, le brut est versé dans de l'acide chlorhydrique 4 N (100 mL). La solution est agitée 20 minutes puis extraite avec du chloroforme (3 × 50 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau, puis à la saumure et séchées sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange éther éthylique-hexanes (40:60) pour donner **7k** sous forme d'une huile jaune (1.55 g, 34 %); RMN ¹H: δ = 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2 × CH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.34-4.45 (m, 1H, CH), 6.93 (s, 1H, H_{arom}), 10.21 (s, 1H, CHO) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 119.2, 121.5, 140.0, 157.5, 158.5, CH: 76.2, 113.4, 189.4 (CHO), CH₃: 22.4 (2 × CH₃), 56.3 (OCH₃), 62.0 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₁₂H₁₅BrO₄: C 47.54; H 4.99%; trouvé: C 47.72; H 5.22%.

Synthèse des *s*-triazines **2** et **10** [12]

Une solution d'amine (73 mmol) et de paraformaldéhyde (2.7 g, 90 mmol) dans CH₂Cl₂ (100 mL) est agitée à température ambiante pendant 2 heures. La solution est ensuite filtrée sur Celite® et séchée sur Na₂SO₄. Le solvant est évaporé et la triazine est caractérisée puis utilisée sans autre purification.

1,3,5-Tri(2,2-diéthylaminoéthyl)hexahydro[1,3,5]triazine (**2**)

Huile jaune très visqueuse (8.8 g, 94%); RMN ¹H: δ = 0.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 18H, 6 × CH₃), 2.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 12H, 6 × NCH₂Me), 2.32-2.36 (m, 12H, 6 × CH₂), 3.17 (br. s, 6H, 3 × NCH₂N) ppm; RMN ¹³C: δ = CH₂: 47.1 (6 × NCH₂Me), 50.5 (3 × CH₂), 51.1 (3 × CH₂), 75.0 (3 × NCH₂N), CH₃: 11.6 (6 × CH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₁H₄₈N₆: C 65.57; H 12.58; N 21.85%; trouvé: C 65.36; H 12.43; N 21.69%.

1,3,5-Tri(3,3-diéthoxypropyl)hexahydro[1,3,5]triazine (**10**)

Huile jaune claire (11.4 g, 98 %); RMN ¹H: δ = 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 18H, 6 × CH₃), 1.62 (q, *J* = 6.2 Hz, 6H, 3 × CH₂), 2.36 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, 3 × CH₂), 3.18 (br.s, 6H, 3 × NCH₂N), 3.31-3.41 (m, 6H, 3 × CH₂Me), 3.49-3.56 (m, 6H, 3 × CH₂Me), 4.45 (t, *J* = 5.7, 3H, 3 × CH(OEt)₂) ppm; RMN ¹³C: δ = CH: 101.3 (3 × CH), CH₂: 31.8 (3 × CH₂), 48.1 (3 × CH₂), 61.0 (6 × CH₂), 74.5 (3 × NCH₂N), CH₃: 15.2 (6 × CH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₄H₅₁N₃O₆: C 60.35; H 10.76; N 8.80%; trouvé: C 60.54; H 10.84; N 8.72%.

Synthèse des amines phosphorylées **3** et **11** [12]

Une solution de 1,3,5-trialkylhexahydro[1,3,5]triazine **2** ou **10** (11 mmol) et d'oxyde de diphenylphosphine (6.65 g, 33 mmol) [29] dans le toluène (250 mL) est chauffée à reflux pendant 3 heures. L'évaporation du solvant conduit à des huiles jaunes.

***N*-(2,2-Diéthylaminoéthyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthylamine (3)**

Purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant un mélange acétone-NEt₃ (99:1) comme éluant (9.6 g, 88%). Huile incolore visqueuse dont les caractéristiques physiques sont conformes à celles du produit synthétisé précédemment par une autre voie [8].

***N*-(3,3-Diéthoxypropyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthylamine (11)**

Huile jaune claire et visqueuse utilisée sans purification ultérieure (11.2 g, 94%); RMN ¹H: δ = 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 × CH₃), 1.62 (br. s, 1H, NH), 1.73 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.73 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 3.33-3.41 (m, 2H, CH₂Me), 3.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂POPh₂), 3.50-3.57 (m, 2H, CH₂Me), 4.47 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 7.42-7.51 (m, 6H, H_{arom}), 7.68-7.79 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 132.0 (d, *J* = 98 Hz, 2 × C_{arom}), CH: 101.6, 128.5 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, 4 × CH), 131.1 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, 4 × CH), 131.8, 131.9, CH₂: 33.6, 47.4 (d, *J*_{CP} = 14 Hz, CH₂NCH₂POPh₂), 49.4 (d, *J*_{CP} = 81 Hz, CH₂POPh₂), 61.3 (2 × CH₂), CH₃: 15.2 (2 × CH₃) ppm; RMN ³¹P: δ = 29.2 ppm. Analyse, calculé pour C₂₀H₂₈NO₃P: C 66.47; H 7.81; N 3.88%; trouvé: C 66.26; H 7.62; N 3.71%.

Synthèse des amides phosphorylés 5, 12 et 13

Elle reprend un mode opératoire détaillé dans l'article précédent [7].

***N*-(2,2-Diéthylaminoéthyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-2-bromo-5-méthoxy-benzamide (5)**

Après évaporation du solvant sous pression réduite le brut est chromatographié sur alumine en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes-NEt₃ (71:24:5) pour fournir **5** sous forme d'huile jaune très visqueuse (90%); RMN ¹H: δ (DMSO) = 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃), 2.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2 × CH₂Me), 2.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.51 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 4.62 (dd, *J* = 6.7, 15.5 Hz, 1H, CH₂POPh₂), 4.94 (dd, *J* = 4.7, 15.5 Hz, 1H, CH₂POPh₂), 6.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{arom}), 6.67 (dd, *J* = 3.0 Hz, 8.9, 1H, H_{arom}), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.44-7.54 (m, 6H, H_{arom}), 7.87-8.00 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ (DMSO) = C: 109.3 (CBr), 129.7 (d, *J*_{CP} = 101 Hz, 2 × C_{arom}), 137.9, 158.7 (COMe), 168.4 (CO), CH: 113.0, 116.8, 128.5 (d, *J*_{CP} = 12 Hz, 2 × CH_{arom}), 128.8 (d, *J*_{CP} = 12 Hz, 2 × CH_{arom}), 131.4 (d, *J*_{CP} = 10 Hz, 4CH_{arom}), 132.1, 132.3, 133.7, CH₂: 44.5 (d, *J*_{CP} = 76 Hz, CH₂POPh₂), 47.0 (2 × CH₂Me), 47.3, 51.1, CH₃: 11.7 (2 × CH₃), 55.6 (OCH₃) ppm; RMN ³¹P: δ (DMSO) = 30.9 ppm. Analyse, calculé pour C₂₇H₃₂BrN₂O₃P: C 59.67; H 5.94; N 5.15% trouvé: C 59.58; H 5.83; N 5.04%.

***N*-(3,3-Diéthoxypropyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-2-bromo-5-méthoxy-benzamide (12)**

Après évaporation du solvant le brut de réaction est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes-NEt₃ (77:19:4) pour fournir **12** comme un solide blanc qui est recristallisé dans l'hexane (91%); F = 77-78 °C; RMN ¹H: δ = 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2CH₃), 1.87-2.03 (m, 2H, CH₂), 3.28-3.54 (m, 6H, 3 × CH₂), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 4.43 (dd, *J* = 6.9, 15.4 Hz, 1H, CH₂POPh₂), 4.86 (dd, *J* = 4.6, 15.4 Hz, 1H, CH₂POPh₂), 6.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{arom}), 6.69 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.47-7.54 (m, 6H, H_{arom}), 7.89-8.02 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 109.2 (CBr), 130.9 (d, *J*_{CP} = 98 Hz, 2 × C), 137.8, 158.8 (COMe), 168.9 (CO), CH: 100.2, 112.8, 116.7, 128.5 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, 2 × CH), 128.8 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, 2 × CH), 131.2 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, 2 × CH), 131.5 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, 2 × CH), 132.2, 132.4, 133.6, CH₂: 31.6, 43.8 (d, *J*_{CP} = 76 Hz, CH₂POPh₂), 45.7, 60.7, 61.0, CH₃: 15.1 (2 × CH₃), 55.6 (OCH₃) ppm; RMN ³¹P: δ = 31.3 ppm. Analyse, calculé pour C₂₈H₃₃BrNO₅P: C 58.54; H 5.79; N 2.44%; trouvé: C 58.35; H 5.66; N 2.27%.

***N*-(3,3-Diéthoxypropyl)-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-2-bromo-4,5-méthylènedioxy-benzamide (13)**

Après évaporation du solvant le brut de la réaction est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes-NEt₃ (77:19:4). Le produit **13** est obtenu sous forme de mousse blanche cassante (82%); F = 32 °C; RMN ¹H: δ = 1.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, 2 × CH₃), 1.84-2.04 (m, 2H, CH₂), 3.29-3.42 (m, 2H, CH₂), 3.44-3.55 (m, 4H, 2 × CH₂Me), 4.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 4.41 (dd, *J* = 6.7, 15.5 Hz, 1H, CH₂POPh₂), 4.79 (dd, *J* = 4.6, 15.5 Hz, 1H, CH₂POPh₂), 5.91 (s, 2H, OCH₂O), 6.00 (s, 1H, H_{arom}), 6.91 (s, 1H, H_{arom}), 7.41-7.66 (m, 6H, H_{arom}), 7.86-7.99 (m, 4H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 110.2 (CBr), 130.1, 131.0 (d, *J*_{CP} = 98 Hz, 2 × C), 147.2, 148.8, 168.7 (CO), CH: 100.3, 107.7, 112.8, 128.6 (d, *J*_{CP} = 12 Hz, 2 × CH), 128.8 (d, *J*_{CP} = 12 Hz, 2 × CH), 131.3 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, 4 × CH), 132.3 (2 × CH), CH₂: 31.7, 43.9 (d, *J*_{CP} = 76 Hz, CH₂POPh₂), 45.7, 60.9, 61.1, 102.7 (OCH₂O), CH₃: 15.1, 15.3 ppm; RMN ³¹P: δ = 30.9 ppm. Analyse, calculé pour C₂₈H₃₁BrNO₆P: C 57.15; H 5.31; N 2.38%; trouvé: C 57.35; H 5.62; N 2.56%.

Synthèse des isoindolinones phosphorylées 6, 14 et 15

Réalisée par synthèse arylique selon le mode opératoire décrit dans la référence [7].

2-(2,2-Diéthylaminoéthyl)-6-méthoxy-3-diphénylphosphinoyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (6)

L'isoindolinone **6** est obtenue à partir du benzamide **5**. Le temps d'agitation à température ambiante nécessaire pour achever la cyclisation est porté à 5 heures dans ce cas. La purification du brut par chromatographie sur colonne de silice en utilisant

comme éluant un mélange acétate d'éthyle–chloroforme–NEt₃ (85:10:5) délivre un solide jaune (32%); F = 145-146 °C; RMN ¹H: δ = 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃), 1.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2 × CH₂Me), 2.41-2.47 (m, 2H, CH₂), 2.53-2.57 (m, 2H, CH₂), 5.81 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CHPOPh₂), 6.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 6.85 (dd, *J* = 2.5, 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29-7.67 (m, 10H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 127.3 (d, *J*_{CP} = 102 Hz), 129.6 (d, *J*_{CP} = 102 Hz), 131.0 (d, *J*_{CP} = 3 Hz), 134.4 (d, *J*_{CP} = 3 Hz), 160.3, 168.8 (CO), CH: 62.2 (d, *J*_{CP} = 74 Hz, CHPOPh₂), 106.3, 119.5, 124.7, 128.5 (d, *J*_{CP} = 12 Hz, 2 × CH), 128.8 (d, *J*_{CP} = 12 Hz, 2 × CH), 131.5 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, 2 × CH), 131.9 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, 2 × CH), 132.8, 131.5 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, 2 × CH), CH₂: 40.2, 46.9 (2 × CH₂Me), 51.1, CH₃: 12.0 (2 × CH₃), 55.6 (OCH₃) ppm; RMN ³¹P: δ = 31.0 ppm. Analyse, calculé pour C₂₇H₃₁N₂O₃P: C 70.11; H 6.76; N 6.06%; trouvé: C 69.94; H 6.59; N 5.93%.

2-(3,3-Diéthoxypropyl)-6-méthoxy-3-diphénylphosphinoyl-2,3-dihydro-1*H*-1-isoindolone (14)

L'isoindolinone **14** est obtenue à partir **12** avec un temps d'agitation à température ambiante de 6 heures. L'évaporation du solvant laisse un solide blanc qui est recristallisé dans un mélange hexane–toluène (53%); F = 129-130°C; RMN ¹H: δ = 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.87-1.91 (m, 2H, CH₂), 3.25-3.77 (m, 6H, CH₂ + 2 × CH₂Me), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.37 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 5.47 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CHPOPh₂), 6.83 (dd, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.28-7.81 (m, 10H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 127.7 (d, *J*_{CP} = 97 Hz), 130.3 (d, *J*_{CP} = 97 Hz), 130.9, 134.3, 160.4, 168.8 (CO), CH: 60.8 (d, *J*_{CP} = 73 Hz, CHPOPh₂), 101.3 (CH(OEt)₂), 106.3, 119.5, 124.8, 128.7 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, 4 × CH), 131.7 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, 4 × CH), 132.8 (2 × CH), CH₂: 31.7, 38.6, 61.1, 61.4, CH₃: 15.0, 15.3, 55.6 (OCH₃) ppm; RMN ³¹P: δ = 30.9 ppm. Analyse, calculé pour C₂₈H₃₂NO₅P: C 68.14; H 6.54; N 2.84%; trouvé: C 68.05; H 6.62; N 3.03%.

6-(3,3-Diéthoxypropyl)-7-diphénylphosphinoyl-6,7-dihydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]-isoindol-5-one (15)

L'isoindolinone **15** est obtenue à partir de **13**. Le brut réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle–NEt₃ (95:5) pour donner un solide blanc (42%); F = 121-122 °C; RMN ¹H: δ = 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.78-1.91 (m, 2H, CH₂), 3.04-3.12 (m, 1H, CH₂Me), 3.16-3.26 (m, 1H, CH₂Me), 3.30-3.53 (m, 3H, CH₂Me + CH₂), 3.83-3.93 (m, 1H, CH₂), 4.36 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 5.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CHPOPh₂), 5.97 (s, 2H, OCH₂O), 6.45 (s, 1H, H_{arom}), 7.01 (s, 1H, H_{arom}), 7.33-7.67 (m, 10H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 127.2 (d, *J*_{CP} = 38 Hz), 128.5 (d, *J*_{CP} = 97 Hz, 2 × C), 134.5 (d, *J*_{CP} = 3 Hz), 148.6, 150.9, 168.6 (CO), CH: 60.8 (d, *J*_{CP} = 74 Hz, CHPOPh₂), 101.3 (CH(OEt)₂), 103.0, 104.3, 128.7 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, 2 × CH), 128.8 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, 2 × CH), 131.6 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, 2 × CH), 131.7 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, 2 × CH), 132.8 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, 2 × CH), CH₂: 31.6, 38.4, 61.1, 61.4, 102.7 (OCH₂O), CH₃: 15.0,

15.3 ppm; RMN ^{31}P : $\delta = 30.2$ ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$: C 66.26; H 5.96; N 2.76%; trouvé C 66.13; H 6.08; N 2.62%.

2-(4,4-Diéthoxybutyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (20)

A une solution de 1,2-benzènedicarbaldéhyde (phtalaldéhyde) (2 g, 15 mmol) et de 2-mercaptoéthanol (8.3 ml, 120 mmol) dans l'acétonitrile (60 mL) sont ajoutées successivement une solution de *N,N*-diéthoxypropylamine (2.4 g, 15 mmol) dans l'acétonitrile (15 mL), une solution de benzotriazole (1.75 g, 15 mmol) dans l'acétonitrile (10 mL) et finalement une solution tampon à pH = 9.6 (10 mL, 0.05 M, $\text{H}_3\text{BO}_3\text{-KCl-NaOH}$). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante durant une nuit. Le solvant est évaporé et le brut obtenu est mis en solution dans l'éther éthylique (50 mL), lavé avec une solution de NaOH à 10 % (3×50 mL) puis à l'eau (2×50 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées (MgSO_4) et le solvant est évaporé. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes (90:10) pour donner une huile jaune très visqueuse (3.05 g, 73 %); RMN ^1H : $\delta = 1.05$ (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.49-1.67 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.27-3.37 (m, 2H, CH_2Me), 3.45-3.58 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{Me} + \text{CH}_2$), 4.23 (s, 2H, CH_2), 4.38 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 7.25-7.39 (m, 3H, H_{arom}), 7.67-7.69 (br.d, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = \text{C}$: 132.8, 141.1, 168.3 (CO), CH: 102.5 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 122.6, 123.4, 127.8, 131.0, CH_2 : 23.5, 30.9, 41.9, 49.7, 61.3 ($2 \times \text{CH}_2$), CH_3 : 15.3 ($2 \times \text{CH}_3$) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 69.29; H 8.36; N 5.05%; trouvé: C 69.11; H 8.01; N 4.88%.

Synthèse des énamides 8, 16l-n, 21

Les énamides **8**, **16l-n** sont obtenus sous forme de mélange d'isomères *E* et *Z* par réaction de type Horner-Wittig selon le mode opératoire décrit dans la référence [7]:

(3-[1-(4-Benzoyloxy-2-bromo-3,5-diméthoxyphényl)méthylidène]-6-méthoxy-2-(2,2-diéthylaminoéthyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (8)

Isomère E: F = 105-106 °C; RMN ^1H : $\delta = 1.08$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.66 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.32 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.84 (dd, $J = 2.5, 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.87 (s, 1H, H_{arom}), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.34-7.41 (m, 3H, H_{arom}), 7.49-7.52 (m, 2H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = \text{C}$: 111.2, 127.4, 131.3, 132.4, 136.4, 137.1, 141.6, 151.8, 152.8, 160.9, 166.3 (CO), CH: 106.0, 108.2, 110.4, 119.4, 124.3, 128.2, 128.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), CH_2 : 38.0, 47.6 ($2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), 50.5, 75.5 (OCH_2Ph), CH_3 : 12.2 ($2 \times \text{CH}_3$), 55.7 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 61.2 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_5$: C 62.52; H 5.92; N 4.70%; trouvé: C 62.76; H 6.03; N 4.84%.

Isomère Z: F = 96-97 °C; RMN ^1H : $\delta = 0.82$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), 3.73-3.96 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.04 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.41 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.70 (s, 1H,

H_{arom}), 7.14 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.32-7.51 (m, 5H, H_{arom}), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: $\delta = C$: 111.2, 129.9, 130.9, 131.0, 135.2, 137.2, 141.7, 151.5, 152.6, 161.0, 168.9 (CO), CH: 104.7, 105.7, 111.0, 120.5, 120.8, 128.3, 128.4 ($2 \times$ CH_{arom}), 128.5 ($2 \times$ CH_{arom}), CH₂: 39.6, 47.0 ($2 \times$ CH₂Me), 50.4, 75.6 (OCH₂Ph), CH₃: 12.0 ($2 \times$ CH₃), 55.8 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 61.1 (OCH₃) ppm.

3-[1-(4-Benzyloxy-2-bromo-3,5-diméthoxyphényl)méthylidène]-2-(3,3-diéthoxypropyl)-6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (16l)

Isomère E: F = 83-84 °C; RMN ¹H: $\delta = 1.04$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times$ CH₃), 1.53-1.60 (m, 2H, CH₂), 3.24-3.35 (m, 2H, CH₂Me), 3.37-3.46 (m, 2H, CH₂Me), 3.70-3.75 (m, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH(OEt)₂), 5.07 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.42 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.68 (s, 1H, H_{arom}), 7.15 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.32-7.51 (m, 5H, H_{arom}), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: $\delta = C$: 111.2, 129.9, 130.8, 131.1, 135.1, 137.2, 141.6, 151.4, 152.6, 161.1, 168.6 (CO), CH: 100.7 (CH(OEt)₂), 104.8, 105.7, 110.8, 120.5, 120.8, 128.1 ($2 \times$ CH_{arom}), 128.3 ($2 \times$ CH_{arom}), 128.4, CH₂: 32.0, 37.8, 60.8 ($2 \times$ CH₂Me), 75.5 (OCH₂Ph), CH₃: 15.2 ($2 \times$ CH₃), 55.8 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 61.1 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₃₂H₃₆BrNO₇: C 61.34; H 5.79 N: 2.24%; trouvé: C 61.59; H 5.67; N 2.18%.

Isomère Z: huile jaune; RMN ¹H: $\delta = 1.20$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times$ CH₃), 2.08 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.48-3.59 (m, 2H, CH₂Me), 3.64-3.74 (m, 2H, CH₂Me), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.91-4.00 (m, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH(OEt)₂), 5.13 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.31 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.85 (s, 1H, H_{arom}), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.32-7.40 (m, 5H, H_{arom}), 7.48-7.52 (m, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: $\delta = C$: 111.2, 127.4, 131.3, 132.3, 136.2, 137.1, 141.5, 151.8, 152.8, 160.9, 166.3 (CO), CH: 101.1 (CH(OEt)₂), 106.0, 108.3, 110.4, 119.4, 124.4, 128.1 ($2 \times$ CH_{arom}), 128.3 ($2 \times$ CH_{arom}), 128.5, CH₂: 32.7, 35.6, 61.7 ($2 \times$ CH₂Me), 75.5 (OCH₂Ph), CH₃: 15.4 ($2 \times$ CH₃), 55.7 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 61.2 (OCH₃) ppm.

3-[1-(2-Bromo-4-méthoxyphényl)méthylidène]-2-(3,3-diéthoxypropyl)-6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (16l)

Isomère E: F = 75-76 °C; RMN ¹H: $\delta = 1.19$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times$ CH₃); 2.07 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂), 3.48-3.58 (m, 2H, CH₂Me), 3.63-3.76 (m, 2H, CH₂Me), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 4.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH(OEt)₂), 6.26 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.84 (dd, $J = 2.5, 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.89 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.23 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: $\delta = C$: 125.3, 127.6, 127.9, 132.2, 136.1, 159.8, 160.8, 166.4 (CO), CH: 101.1 (CH(OEt)₂), 105.9, 108.0, 113.6, 117.9, 119.5, 124.2, 132.1, CH₂: 32.7, 35.6, 61.7 ($2 \times$ CH₂Me), CH₃: 15.4 ($2 \times$ CH₃), 55.6 (OCH₃), 55.7 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₄H₂₈BrNO₅: C 58.78; H 5.76; N 2.86%; trouvé: C 58.68; H 5.64; N 2.77%.

Isomère Z: huile jaune; RMN ^1H : δ = 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.50 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.22-3.32 (m, 2H, CH_2Me); 3.34-3.42 (m, 2H, CH_2Me); 3.65 (t, J = 7.1, 2H, CH_2); 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 6.37 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.81 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.08 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 125.1, 127.4, 129.9, 130.9, 134.8, 159.6, 160.9, 168.5 (CO), CH: 100.7 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 104.5, 105.6, 112.9, 117.7, 120.3, 120.8, 132.4, CH_2 : 31.8, 37.6, 60.7 ($2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), CH_3 : 15.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 55.4 (OCH_3), 55.5 (OCH_3) ppm.

7-[1-(6-Bromo-3-isopropoxy-2,4-diméthoxyphényl)méthylidène]-6-(3,3-diéthoxypropyl)-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]-isoindol-5-one (8n)

Isomère E: huile jaune; RMN ^1H : δ = 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.03-2.12 (m, 2H, CH_2), 3.26-3.55 (m, 2H, CH_2Me), 3.62-3.72 (m, 2H, CH_2Me), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.88-4.02 (m, 2H, CH_2), 4.36-4.46 (m, 1H, OCHMe_2), 4.61 (t, J = 5.5 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 5.93 (s, 2H, OCH_2O), 6.07 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.17 (s, 1H, H_{arom}), 6.98 (s, 1H, H_{arom}), 7.13 (s, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 118.4, 122.8, 125.1, 130.8, 137.2, 140.0, 149.0, 151.1, 153.4, 154.6, 166.1 (CO), CH: 75.7 (OCHMe_2), 101.1 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 102.6, 103.0, 103.5, 111.8, CH_2 : 32.8, 35.5, 61.5 (CH_2Me), 61.6 (CH_2Me), 102.7 (OCH_2O), CH_3 : 15.2, 15.3, 22.3, 22.4, 56.1 (OCH_3), 60.7 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{BrNO}_8$: C 56.76; H 5.78; N 2.36%; trouvé: C 58.92; H 5.84; N 2.45%.

(E)-3-[1-(4-Benzyloxy-2-bromo-3,5-diméthoxyphényl)méthylidène]-2-(4,4-diéthoxybutyl)-2,3-dihydro-1H-1-isoindolinone (21)

La synthèse stéréosélective de l'arylméthylène isoindolinone **21** a été réalisée par élimination de type E1bc selon [23] pour donner exclusivement l'isomère *E* (62 %); F = 116-117 °C; RMN ^1H : δ = 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.70-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.83-1.90 (m, 2H, CH_2), 3.44-3.54 (m, 2H, CH_2Me), 3.59-3.65 (m, 2H, CH_2Me), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.91-3.96 (m, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 5.14 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.36 (s, 1H, H_{vinyl}), 6.87 (s, 1H, H_{arom}), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.25-7.44 (m, 6H, H_{arom}), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 111.1, 130.5, 131.2, 134.8, 136.4, 137.1, 141.7, 151.8, 152.9, 166.4 (CO), CH: 102.6, 109.7, 110.3, 123.1, 123.3, 128.2 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 128.5, 129.4, 131.4, CH_2 : 23.7, 31.0, 39.2, 61.3 ($2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), 75.5 (OCH_2Ph), CH_3 : 15.4 ($2 \times \text{CH}_3$), 56.3 (OCH_3), 61.2 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{BrNO}_6$: C 62.95; H 5.94; N 2.29%; trouvé: C 62.91; H 5.82; N 2.17%.

Synthèse des aristolactames 9, 17l-n et 22 par cyclisation radicalaire oxydante des énammides [7]

Il est préférable de travailler sur de faibles quantités d'énamide et de reproduire plusieurs fois l'opération. Dans une solution d'énamide (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 5 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.

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

L'aristolactame **9** est obtenu sous forme d'huile jaune (111 mg, 72%) à partir de l'énamide (**E**)-**8** après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange acétate d'éthyle–chloroforme– NEt_3 (85:10:5). RMN ^1H : δ = 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.67 (q, J = 7.1 Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.99-4.05 (m, 2H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 5.14 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.93 (s, 1H, H_{arom}), 7.07 (s, 1H, H_{arom}), 7.26-7.46 (m, 3H, H_{arom}), 7.55-7.58 (m, 2H, H_{arom}), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : δ = C: 115.4, 121.3, 127.0, 127.2, 132.6, 137.0, 139.9, 153.2, 153.6, 161.3, 168.0 (CO), CH: 103.1, 106.4, 110.5, 114.7, 128.0, 128.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 128.4 ($2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), CH_2 : 38.7, 47.4 ($2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), 51.0, 75.6 (OCH_2Ph), CH_3 : 11.8, 11.9, 55.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 60.5 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: C 72.35; H 6.66; N 5.44%; trouvé C 72.14; H 6.47; N 5.28%.

9-Benzyloxy-5-(3,3-diéthoxypropyl)-2,8,10-triméthoxy-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (17l)

Huile jaune (105 mg, 64%) obtenue à partir d'un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) de **16l** (95:5) après purification du brut par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle–hexanes (40:60). RMN ^1H : δ = 1.16-1.24 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.12-2.15 (m, 2H, CH_2), 3.43-3.54 (m, 2H, CH_2Me), 3.65-3.73 (m, 2H, CH_2Me), 3.85-3.88 (m, 2H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 4.96-5.06 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 5.14 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.95 (s, 1H, H_{arom}), 7.06 (s, 1H, H_{arom}), 7.30-7.61 (m, 5H, H_{arom}), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_7$: C 70.44; H 6.47; N 2.57%; trouvé: C 70.34; H 6.42; N 2.51%.

5-(3,3-Diéthoxypropyl)-2,9-diméthoxy-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (17m)

Le brut de la réaction a été purifié par une chromatographie colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle–hexanes (40:60) pour fournir **17m** sous forme d'une huile jaune (95 g, 78%); RMN ^1H : δ = 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.12 (q, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 3.44-3.55 (m, 2H, CH_2Me), 3.61-3.71 (m, 2H, CH_2Me), 3.95-4.02 (m, 2H, CH_2), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 6.91 (s, 1H, H_{arom}), 7.18 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.66

(d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = \text{C}$: 121.9, 127.6, 127.8, 128.3, 128.9, 135.0, 157.4, 161.1, 167.7 (CO), CH: 101.0 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 103.2, 105.7, 110.1, 111.4, 116.7, 130.2, CH_2 : 33.1, 36.4, 61.7 ($2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), CH_3 : 15.4 ($2 \times \text{CH}_3$), 55.6 (OCH_3), 56.3 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C 70.40; H 6.65; N 3.42%; trouvé: C 70.56; H 6.72; N 3.47%.

6-(3,3-diéthoxypropyl)-9-isopropoxy-8,10-diméthoxy-5,6-dihydrobenzo[*f*][1,3]dioxolo [4',5':4,5]benzo[*cd*]indol-5-one (17n)

L'aristolactame **17n** a été obtenue sous forme d'un solide jaune qui a été recristallisé de EtOH (115 mg, 75%); $F = 141\text{-}142^\circ\text{C}$; RMN ^1H : $\delta = 1.20$ (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.12 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.42-3.56 (m, 2H, CH_2Me), 3.61-3.72 (m, 2H, CH_2Me), 3.98-4.02 (m, 2H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.53-4.61 (m, 2H, $\text{OCHMe}_2 + \text{CH}(\text{OEt})_2$), 6.32 (s, 2H, OCH_2O), 7.33 (s, 1H, H_{arom}), 7.53 (s, 1H, H_{arom}), 7.87 (s, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = \text{C}$: 111.8, 119.3, 121.6, 123.5, 124.5, 135.0, 140.0, 146.7, 148.4, 150.3, 152.7, 167.4 (CO), CH: 76.0 (OCHMe_2), 98.4, 101.0 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 104.4, 105.6; CH_2 : 33.1, 36.4, 61.1 (CH_2Me), 61.6 (CH_2Me), 102.7 (OCH_2O), CH_3 : 15.3 ($2 \times \text{CH}_3$), 22.6 ($2 \times \text{CH}_3$), 56.0 (OCH_3), 61.1 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_8$: C 65.74; H 6.50; N 2.74%; trouvé: C 65.48; H 6.34; N 2.65%.

9-Benzyloxy-5-(4,4-diéthoxybutyl)-8,10-diméthoxy-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (22)

L'aristolactame **22** est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes (50:50) sous forme d'huile jaune (138 mg, 87 %); RMN ^1H : $\delta = 1.18$ (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.71-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.89-1.94 (m, 2H, CH_2), 3.42-3.52 (m, 2H, CH_2Me), 3.58-3.68 (m, 2H, CH_2Me), 3.95-4.00 (m, 2H, CH_2), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 4.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.03 (s, 1H, H_{arom}), 7.09 (s, 1H, H_{arom}), 7.33-7.42 (m, 3H, H_{arom}), 7.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.78 (dd, $J = 7.1, 8.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = \text{C}$: 115.6, 126.0, 126.4, 126.6, 132.1, 137.0, 137.6, 140.2, 153.2, 153.5, 168.2 (CO), CH: 102.6 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 104.8, 106.3, 122.6, 128.0, 128.4 ($4 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 129.2, 130.9, CH_2 : 24.1, 31.1, 39.9, 61.4 ($2 \times \text{CH}_2\text{Me}$), 75.6 (OCH_2Ph), CH_3 : 15.3 ($2 \times \text{CH}_3$), 55.9 (OCH_3), 60.5 (OCH_3) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_6$: C 72.57; H 6.66; N 2.64%; trouvé: C 72.82; H 6.92; N 2.83%.

Synthèse des aristolactames 18l-n et 23 par régénération de la fonction aldéhyde sur les aristolactames 17l-n et 22

Une solution d'aristolactame **17l-n** ou **22** (0.5 mmol) et de chlorure ferrique hexahydrate ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.48 g, 18 mmol) dans un mélange CH_2Cl_2 -acétone (4:1; 20 mL) est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis une solution saturée de

NaHCO₃ (50 mL) est ajoutée. Après filtration sur célite®, la solution est extraite par CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Les phases organiques regroupées sont séchées (MgSO₄) pour donner, après évaporation du solvant sous pression réduite, un solide jaune qui est recristallisé de l'acétate d'éthyle.

3-(9-Benzyloxy-2,8,10-triméthoxy-4-oxo-4,5-dihydrodibenzo[cd,f]indol-5-yl)-propanal (18l)

179 mg, 76 %; purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes (60:40); F = 104-105 °C; RMN ¹H: δ = 3.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 5.14 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.96 (s, 1H, H_{arom}), 7.07 (s, 1H, H_{arom}), 7.30-7.42 (m, 3H, H_{arom}), 7.55-7.57 (m, 2H, H_{arom}), 7.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 8.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 9.87 (s, 1H, CHO) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 115.5, 126.6, 127.1, 127.3, 132.4, 136.2, 137.6, 140.1, 153.2, 153.6, 161.3, 168.1 (CO), CH: 103.4, 106.5, 110.5, 115.0, 128.0 (2 × CH_{arom}), 128.3 (2 × CH_{arom}), 128.4, 200.1 (CHO), CH₂: 33.7, 42.9, 75.6 (OCH₂Ph), CH₃: 56.0 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 60.6 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₈H₂₅NO₆: C 71.33; H 5.34; N 2.97%; trouvé: C 71.48; H 5.53; N 3.11%.

3-(2,9-Diméthoxy-4-oxo-4,5-dihydrodibenzo[cd,f]indol-5-yl)propanal (18m)

139 mg, 83 %; F = 177-178 °C; RMN ¹H: δ = 3.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 6.99 (s, 1H, H_{arom}), 7.21 (dd, *J* = 2.6, 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 9.89 (s, 1H, CHO) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 121.9, 127.3, 127.7, 128.4, 128.7, 134.3, 157.5, 161.2, 167.7 (CO), CH: 103.4, 105.8, 110.4, 111.5, 116.7, 130.3, 200.1 (CHO), CH₂: 33.9, 42.9, CH₃: 55.6 (OCH₃), 56.3 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₀H₁₇NO₄: C 71.63; H 5.11; N 4.18%; trouvé: C 71.36; H 5.09; N 4.07%.

3-(9-Isopropoxy-8,10-diméthoxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[f][1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[cd]indol-6-yl)propanal (18n)

214 mg, 98 %; F = 138-139 °C; RMN ¹H: δ = 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2CH₃), 2.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.46 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.54-4.60 (m, 1H, OCHMe₂), 6.32 (s, 2H, OCH₂O), 7.34 (s, 1H, H_{arom}), 7.52 (s, 1H, H_{arom}), 7.87 (s, 1H, H_{arom}), 9.89 (s, 1H, CHO) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 111.8, 118.9, 121.7, 123.3, 124.6, 134.3, 140.1, 147.0, 148.5, 150.4, 152.9, 167.5 (CO), CH: 76.0 (OCHMe₂), 98.6, 104.4, 105.6, 200.2 (CHO), CH₂: 33.9, 43.0, 102.8 (OCH₂O), CH₃: 22.6 (2 × CH₃), 56.0 (OCH₃), 61.2 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₄H₂₃NO₇: C 65.90; H 5.30; N 3.20%; trouvé: C 65.52; H 5.14; N 3.12.

4-(9-Benzyloxy-8,10-diméthoxy-4-oxo-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-5-yl)butanal (23)

198 mg, 87 %; F = 105-106°C; RMN ¹H: δ = 2.16 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.90-3.99 (m, 2H, CH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 5.16 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.09 (s, 1H, H_{arom}), 7.12 (s, 1H, H_{arom}), 7.33-7.42 (m, 3H, H_{arom}), 7.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{arom}), 7.80 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{arom}) 9.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 9.81 (s, 1H, CHO) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 115.7, 125.7, 126.5, 126.6, 132.0, 136.7, 137.6, 140.3, 153.2, 153.6, 168.4 (CO), CH: 105.0, 106.4, 122.7, 128.0, 128.4 (4 × CH_{arom}), 129.3, 131.0, 201.4 (CHO), CH₂: 21.2, 39.1, 40.9, 75.6 (OCH₂Ph), CH₃: 56.0 (OCH₃), 60.5 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₈H₂₅NO₅: C 73.83; H 5.53; N 3.07%; trouvé: C 73.74; H 5.47; N 3.04%.

Synthèse des aristolactames 19, 1c-e et 24 par amination réductrice

Dans une solution d'aristolactame **18l-n** ou **23** (0.5 mmol) et de NaBH(OAc)₃ (triacétoxyborohydrure de sodium, 0.15 g, 0.7 mmol) dans ClCH₂CH₂Cl (20 mL) on fait barboter un courant gazeux de *N,N*-diméthylamine pendant 30 minutes (pour la synthèse de **1d** la *N,N*-diméthylamine est remplacée par l'ajout de 7 mmol de 1-benzylpipérazine). Après addition d'une solution saturée de NaHCO₃ (50 mL) le brut est extrait à l'acétate d'éthyle (3 × 50 mL). Les phases organiques sont regroupées et séchées sur MgSO₄ et concentrées pour fournir un solide ou une huile jaune.

9-Benzyloxy-5-(3,3-diméthylaminopropyl)-2,8,10-triméthoxy-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*] indol-4-one (19)

L'aristolactame **19** brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-NEt₃ (95:5) pour donner une huile jaune (240 mg, 96 %); RMN ¹H: δ = 1.94-2.04 (m, 2H, CH₂), 2.25 (s, 6H, 2CH₃), 2.38-2.46 (m, 2H, CH₂), 3.89-3.98 (m, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 5.14 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.97 (s, 1H, H_{arom}), 7.06 (s, 1H, H_{arom}), 7.30-7.41 (m, 3H, H_{arom}), 7.57-7.58 (m, 2H, H_{arom}), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 115.4, 121.2, 127.0, 127.2, 132.6, 137.0, 137.6, 139.9, 153.2, 153.6, 161.3, 168.1 (CO), CH: 103.4, 106.4, 110.5, 114.8, 128.0 (2 × CH_{arom}), 128.3 (2 × CH_{arom}), 128.4, CH₂: 27.0, 38.2, 56.8, 75.6 (OCH₂Ph), CH₃: 45.4 (2 × CH₃), 55.9 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 60.6 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₃₀H₃₂N₂O₅: C 71.98; H 6.44; N 5.60%; trouvé: C 71.72; H 6.56; N 5.45%.

2,9-Diméthoxy-5-(3,3-diméthylaminopropyl)-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (1c)

Solide jaune (168 mg, 92%); F = 89-90 °C; RMN ¹H: δ = 1.90-1.99 (m, 2H, CH₂), 2.22 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.92-3.97 (m, 2H, CH₂), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.91 (s, 1H, H_{arom}), 7.16 (dd, *J* = 2.6, 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H,

H_{arom}), 7.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: $\delta =$ C: 121.8, 127.5, 127.7, 128.3, 128.9, 135.1, 157.4, 161.1, 167.7 (CO), CH: 103.3, 105.7, 110.1, 111.4, 116.6, 130.2, CH₂: 27.1, 38.3, 56.7, CH₃: 45.5 (2 × CH₃), 55.5 (OCH₃), 56.2 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₂H₂₄N₂O₃: C 72.51; H 6.64; N 7.69%; trouvé: C 72.62; H 6.89; N 7.81%.

5-[3-(4-Benzylpipérazino)propyl]-2,9-diméthoxy-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (1d)

Purification sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes-NEt₃ (77:19:4) pour donner un solide jaune (223 mg, 90 %); F = 44-45 °C; RMN ¹H: $\delta =$ 1.96-2.03 (m, 2H, CH₂), 2.42-2.46 (m, 8H, 4CH₂), 3.43-3.52 (m, 2H, CH₂), 3.50 (s, 2H, CH₂Ph), 3.95-4.02 (m, 2H, CH₂), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 6.97 (s, 1H, H_{arom}), 7.19 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.29-7.31 (m, 5H, H_{arom}), 7.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: $\delta =$ C: 121.9, 127.6, 127.8, 128.4, 128.9, 135.3, 138.0, 157.4, 161.2, 167.8 (CO), CH: 103.4, 105.8, 110.2, 111.5, 116.7, 127.0, 128.2 (2 × CH_{arom}), 129.2 (2 × CH_{arom}), 130.1, CH₂: 26.1, 38.3, 53.1 (4 × CH₂), 55.3, 63.0, CH₃: 55.6 (OCH₃), 56.3 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₃₁H₃₃N₃O₃: C 75.13; H 6.71; N 8.48%; trouvé: C 75.41; H 6.93; N 8.56%.

6-(3,3-Diméthylaminopropyl)-9-isopropoxy-8,10-diméthoxy-5,6-dihydrobenzo[*f*][1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[*cd*]indol-5-one (1e)

Solide jaune (217 mg, 93 %); F = 138-139; RMN ¹H: $\delta =$ 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, 2 × CH₃), 1.99-2.04 (m, 2H, CH₂), 2.28 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.43-2.47 (m, 2H, CH₂), 3.89-4.04 (m, 2H, CH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.53-4.61 (m, 1H, OCHMe₂), 6.33 (s, 2H, OCH₂O), 7.39 (s, 1H, H_{arom}), 7.54 (s, 1H, H_{arom}), 7.88 (s, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: $\delta =$ C: 111.8, 119.2, 121.6, 123.5, 124.5, 135.0, 140.0, 146.8, 148.5, 150.3, 152.8, 167.6 (CO), CH: 76.0 (OCHMe₂), 98.4, 104.5, 105.7; CH₂: 27.0, 36.6, 56.8, 102.7 (OCH₂O), CH₃: 22.6 (2 × CH₃), 45.3 (2 × CH₃), 56.0 (OCH₃), 61.2 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₆H₃₀N₂O₆: C 66.94; H 6.48; N 6.00%; trouvé: C 67.16; H 6.51; N 5.87%.

9-Benzoyloxy-8,10-diméthoxy-5-(3,3-diméthylaminobutyl)-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (24)

Solide jaune (230 mg, 95 %); F = 103-104 °C; RMN ¹H: δ (DMSO) = 1.51 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.17 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 5.11 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.32-7.44 (m, 3H, H_{arom}), 7.46 (s, 1H, H_{arom}), 7.49 (s, 1H, H_{arom}), 7.53-7.56 (m, 2H, H_{arom}), 7.88 (dd, $J = 7.2, 8.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ (DMSO) = C: 114.5, 125.5, 125.7, 125.8, 131.9, 136.4, 137.6, 139.6, 152.4, 153.3, 167.1 (CO), CH: 105.5, 107.0, 122.4, 127.9, 128.0 (2 × CH_{arom}), 128.3 (2 × CH_{arom}), 129.5, 130.4, CH₂: 24.0, 26.0,

39.4, 58.2, 74.7 (OCH₂Ph), CH₃: 44.7 (2 × CH₃), 56.0 (OCH₃), 60.3 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₃₀H₃₂N₂O₄: C 74.36; H 6.66; N 5.78%; trouvé: C 74.54; H 6.86; N 5.96%.

Déprotection des fonctions phénoliques par hydrogénolyse: synthèse de 1a,b,f à partir de 9, 19, 24

Une solution contenant l'aristolactame **9**, **19** ou **24** (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.

5-(3,3-Diéthylaminoéthyl)-9-hydroxy-2,8,10-triméthoxy-4,5-dihydrodibenzo[cd,f]indol-4-one (1a)

74 mg, 87 %; F = 111-112 °C; RMN ¹H: δ = 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × CH₃), 2.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2 × CH₂Me), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.98-4.35 (m, 2H, CH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 6.93 (s, 1H, H_{arom}), 7.06 (s, 1H, H_{arom}), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 115.6, 121.4, 126.9, 127.0, 129.0, 135.8, 137.5, 145.5, 148.0, 161.1, 167.9 (CO), CH: 103.5, 105.6, 110.7, 114.8, CH₂: 38.6, 47.4 (2 × CH₂Me), 50.9, CH₃: 11.7 (2 × CH₃), 56.1 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 59.9 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₄H₂₈N₂O₅: C 67.91; H 6.65; N 6.60%; trouvé: C 67.95; H 6.74; N 6.88%.

9-Hydroxy-2,8,10-triméthoxy-5-(3,3-diméthylaminopropyl)-4,5dihydrodibenzo[cd,f]indol-4-one (1b)

76 mg, 93 %; F = 226-227 °C; RMN ¹H: δ (CD₃OD) = 1.23-1.37 (m, 2H, CH₂), 2.14 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.22 (br.s, 1H, OH), 3.16-3.21 (m, 2H, CH₂), 3.77-3.95 (m, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (s, 1H, H_{arom}), 7.04 (s, 1H, H_{arom}), 7.90 (s, 1H, H_{arom}), 8.38 (s, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ (CD₃OD) = C: 116.6, 121.8, 127.0, 127.9, 129.7, 135.1, 139.9, 147.1, 150.4, 162.1, 169.9 (CO), CH: 105.9, 107.2, 111.1, 115.4, CH₂: 27.0, 38.2, 56.8, 75.6 (OCH₂Ph), CH₃: 43.6 (2 × CH₃), 56.4 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 60.0 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₃H₂₆N₂O₅: C 67.30; H 6.38; N 6.82%; trouvé: C 67.71; H 6.55; N 6.70%.

9-Hydroxy-8,10-diméthoxy-5-(3,3-diméthylaminobutyl)-4,5-dihydrodibenzo[cd,f]indol-4-one (1f)

77 mg, 98 %; F = 197-198 °C; RMN ¹H: δ (CD₃OD) = 1.80-1.82 (m, 2H, CH₂), 1.91-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.84 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.17-3.22 (m, 2H, CH₂), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 7.28 (s, 1H, H_{arom}), 7.35 (s, 1H, H_{arom}), 7.83 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{arom}), 9.21 (d, *J* =

8.2 Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C: δ (CD₃OD) C: 119.4, 128.9, 129.8, 129.9, 131.9, 138.1, 142.8, 149.8, 153.1, 172.6 (CO), CH: 109.8, 110.4, 125.8, 132.3, 134.7, CH₂: 25.5, 29.3, 42.6, 61.0, CH₃: 46.0 (2 × CH₃), 59.1 (OCH₃), 62.5 (OCH₃) ppm. Analyse, calculé pour C₂₃H₂₆N₂O₄: C 70.03; H 6.64; N 7.10%; trouvé: C 69.84; H 6.54; N 6.99%.

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

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Couture, A., Deniau, E., Lebrun, S., Hoarau, C., Grandclaudon, P.: An expeditious synthesis of goniotalactam, *Natural Product Letters*, **1999**, **13**(1), 33-40.
4. Rys, V., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P.: A short total synthesis of the alkaloids piperolactam C, goniopedaline and stigmalactam, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, (7), 1231-1237.
5. 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.
6. 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.
7. Rybalko-Rosen, H., Couture, A., Grandclaudon, P.: Approches synthétiques alternatives et complémentaires vers les aristolactames, *Studii si Cercetari Stiintifice (Scientific Study & Research): Chimie si Inginerie Chimica, Biotehnologii, Industrie Alimentara* **2005**, **6**(1), 5-23.
8. 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.
9. Green, T.W., Wuts, P.G.M.: *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Inc., New York, **1991**.
10. Joseph, B., Chapellier, V., Mérour, J.-Y., Léonce, S.: Synthesis and antitumoral evaluation of 12-substituted 6,7-dihydrobenzo[4,5]cyclohept[1,2-*b*]indole derivatives, *Heterocycles*, **1998**, **48**(7), 1423-1430.
11. Voir par exemple: Malpass, J. R.: Aliphatic, Acyclic, and Cyclic Amines dans *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D.; Ollis, W. D.; éditeurs, vol. 2, Sutherland, O. éditeur: Pergamon Press, Oxford, **1979**, pp. 3-59.
12. 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.
13. 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.
 14. 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.
 15. Sen, S.E., Roach, S.L., Boggs, J.K., Ewing, G.J., Magrath, J.: Ferric Chloride Hexahydrate: A Mild Hydrolytic Agent for the Deprotection of Acetals, *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, 62(19), 6684-6686.
 16. Emerson, W.S., Uraneck, C.A.: Secondary and tertiary amines from nitro compounds, *Journal of the American Chemical Society*, **1941**, 63, 749-751.
 17. Johnson, H.E., Crosby, D.G.: *N*-Alkylation of amides. A novel procedure, *Journal of Organic Chemistry*, **1962**, 27, 2205.
 18. Klyuev, M.V., Knidekel, M.L.: Reductive amination of carbonyl compounds in the presence of cobalt and rhodium complexes, *Transition Metal Chemistry*, **1980**, 5(3) 134-139.
 19. Pelter, A., Rosser, R.M., Mills, S.: Reductive aminations of ketones and aldehydes using borane-pyridine, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*: **1984**, 717-720.
 20. Dutta, A.K., Coffey, L.L., Reith, M.E.: Highly Selective, Novel Analogs of 4-[2-(Diphenylmethoxy)ethyl]-1-benzylpiperidine for the Dopamine Transporter: Effect of Different Aromatic Substitutions on Their Affinity and Selectivity, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, 40(1), 35-43.
 21. Abdel-Magid, A.F., Carson, K.G., Harris, B.D., Maryanoff, C.A., Shah, R.D.: Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, 61(11), 3849-3862.
 22. Takahashi, I., Kawakami, T., Hirano, E., Yokota, H., Kitajima, H.: Novel phthalimidine synthesis. Mannich condensation of *o*-phthalaldehyde with primary amines using 1,2,3-1*H*-benzotriazole and 2-mercaptoethanol as dual synthetic auxiliaries, *Synlett*, **1996**, (4), 353-355.
 23. 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.
 24. Horton, W. J., Robertson, D. E.: Ultraviolet spectra of substituted acetophenones and benzoic acids, *Journal of Organic Chemistry*, **1960**, 25, 1016-1020.
 25. 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.
 26. 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.

27. Sargent, M.V.: The structure and synthesis of the novel orchid pigments dengibsin and dengibsinin, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1987**, (11), 2553-2563.
28. Ferguson, L.N.: The synthesis of aromatic aldehydes, *Chemical Reviews*, **1946**, **38**, 227-254.
29. Quin, L.D., Montgomery, R.E.: Synthesis of unsymmetrical diarylphosphinous chlorides and their conversion to secondary phosphine oxides, *Journal of Organic Chemistry*, **1963**, **28**(12), 3315-3320.