

SYNTHÈSE DE LA 1-DÉAZA-EUPOLaurAMINE

Véronique Rys, Axel Couture, Éric Deniau, Pierre Grandclaudon *

*Université des Sciences et Technologies de Lille 1, UMR 8009 'COM',
Laboratoire de Chimie Organique Physique, USTL- Bâtiment C3(2),
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France.*

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

Received: 20/07/2007

Accepted after revision: 15/09/2007

Abstract: A concise and efficient synthesis of 1-deaza-eupolauramine **2** is disclosed. The key steps are the connection of a metalated isoindolinone equipped with the synthetic auxiliary benzotriazolyl group with an *ortho*-halogenobenzaldehyde, followed by interception of the transient oxanion with bulky pivaloyl chloride. Removal of the temporary auxiliary under acidic conditions followed by free radical cyclization of the resulting enelactam derivative and ultimate replacement of the pivaloyloxy group by the methoxy functionality completes the synthesis of the targeted compound.

Keywords: *isoindolinones, benzotriazole, metalation, oxidative cyclization, alkaloids, eupolauramine.*

INTRODUCTION

L'eupolauramine (**1**) a été isolée pour la première fois en 1972 par Taylor et coll. [1] à partir de l'écorce d'arbustes australiens, *Eupomatia Laurina*. Sa structure, déterminée par diffraction des rayons X, l'a révélée comme l'un des rares alcaloïdes de type azaphénanthrénique (Figure 1) semblable aux aristolactames [2]. Compte tenu de son architecture sophistiquée et de sa rareté à l'état naturel et malgré l'absence d'activité biologique démontrée, sa synthèse constitue un champ d'investigation particulièrement intéressant pour les chimistes organiciens [3]. L'un des éléments structuraux qui en fait notamment son originalité est la présence d'un groupement méthoxy en position 6.

La substitution du noyau pyridine par un noyau benzénique permet de retrouver une structure **2** de type aristolactame substitué en 6. A ce jour, cependant, la présence de ce composé dans le milieu végétal n'a pas été démontrée bien que quatre aristolactames un peu plus sophistiqués **3a-c** [4 – 6] et **4** [7], d'origine naturelle, également substitués en position 6, soient répertoriés dans la littérature (Figure 1).

Dans le cadre de nos études portant sur la synthèse totale de l'eupolauramine [8, 9] et de divers aristolactames [10 – 12] nous avons abordé la synthèse de la 1-déaza-eupolauramine **2** ainsi que celle de son analogue phénolique **3**.

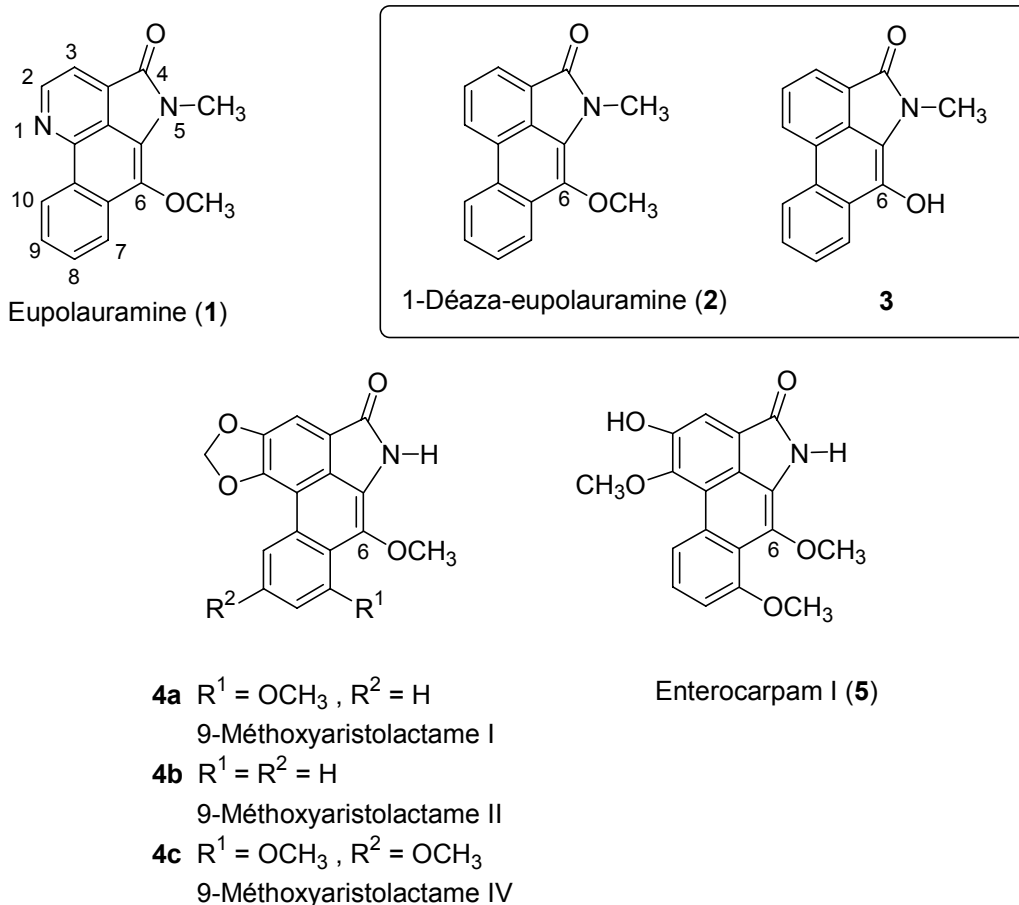


Figure 1. Eupolauramine et aristolactames substitués en position 6

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse de la 1-déaza-eupolauramine (2)

Des travaux antérieurs réalisés dans notre groupe de recherche [11] ont montré que la structure aristolactamique peut être obtenue par cyclisation radicalaire oxydante d'arylméthylèneisoindolinone. Cette opération est adaptable à la synthèse de la structure ciblée **2** au départ de l'isoindolinone **6** équipée d'un groupement méthoxy en position vinylique. La fonction éther d'énol exo devrait pouvoir être obtenue par réaction d'élimination d'un adduit primaire **7** issu de la méthylation de l'oxanion intermédiaire résultant du couplage d'un *ortho*-halogénobenzaldéhyde avec le produit de métallation de l'isoindolinone **8** pré-équipée d'un agent temporaire de synthèse Y. La fixation de cet agent temporaire de synthèse Y sur l'isoindolinone reposera quant à elle sur la sensibilité de l'ion *N*-acyliminium, issu de la déshydratation de **9**, vis-à-vis des attaques nucléophiles (Schéma 1).

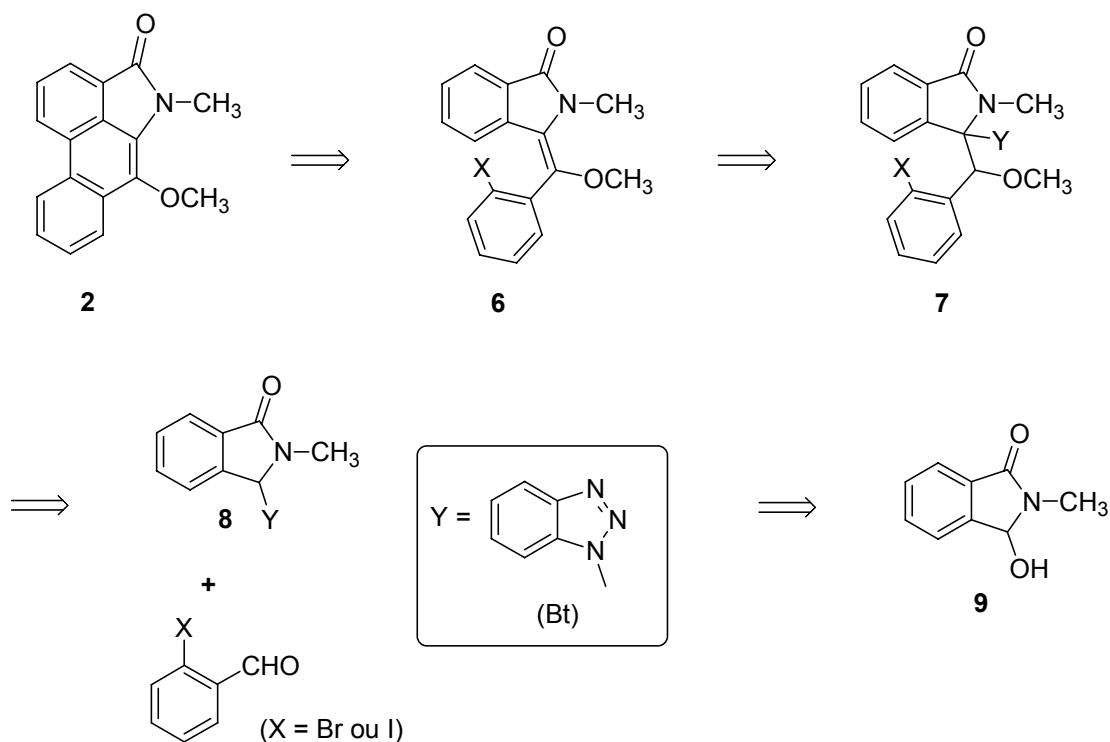


Schéma 1. Analyse rétrosynthétique de la synthèse de la 1-déaza-eupolauramine (**2**)

Le cahier des charges concernant l'agent temporaire de synthèse Y impose: (i) qu'il soit résistant à la série de transformations chimiques (notamment aux traitements basiques) qui se succéderont dans la suite de la synthèse; (ii) qu'il favorise et facilite la connexion d'une unité de type hydroxybenzyle sur la position lactamique benzylique notamment en stabilisant un intermédiaire carbanionique; (iii) qu'il autorise une réaction de *O*-alkylation sans élimination (notamment de type E1bc); (iv) qu'il puisse être aisément éliminé par la suite pour créer l'insaturation exocyclique. Ce groupe de spécification

exclut le groupement diphénylphosphinoyle dont l'usage nous est familier [13] mais s'applique parfaitement au groupement benzotriazole [14].

Synthèse de l'isoindolinone **8**

La réduction partielle du *N*-méthylphthalimide au borohydrure de sodium conduit à la 3-hydroxyisoindolinone **9**. La déshydratation de **9** à l'aide d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) dans le toluène génère transitoirement un sel de type *N*-acyliminium susceptible d'être attaqué par différents nucléophiles [15]. Dans notre cas l'attaque par le 1*H*-benzotriazole a permis l'assemblage du modèle parent **8** (Schéma 2).

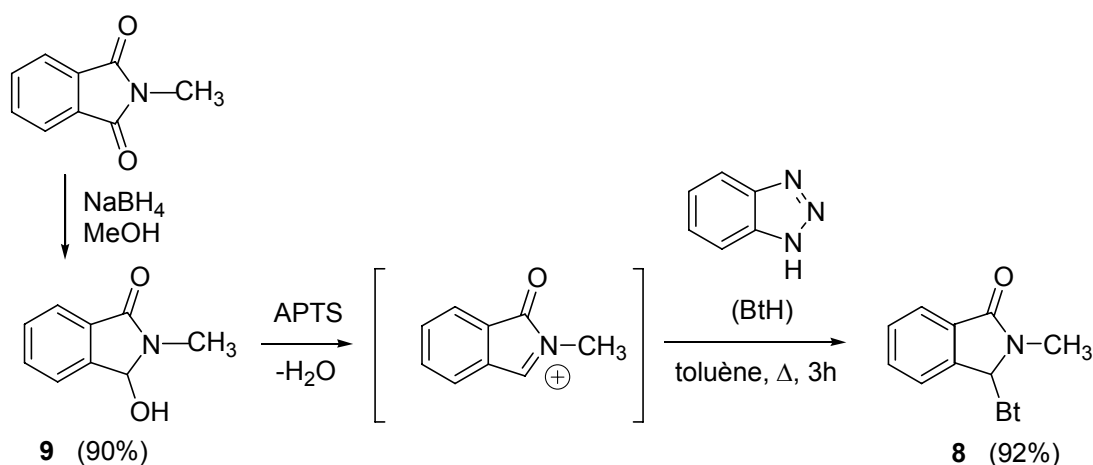


Schéma 2. Synthèse de l'isoindolinone **8**

Synthèse de l'éther **7**

La mise en œuvre de la stratégie proposée repose sur la réaction de méthylation de l'oxanion **10** obtenu par attaque du carbanion **11**, issu de la métallation de **8**, sur la fonction carbonyle de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde (Schéma 3). La déprotonation de l'isoindolinone **8**, réalisée à l'aide de *n*-butyllithium ou de *bis*(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) à basse température, génère effectivement un carbanion **11** de couleur rouge intense qui disparaît pour donner naissance à un oxanion **10** de couleur jaune pâle. A ce stade l'introduction d'iodure de méthyle n'a malheureusement pas conduit à l'éther **7** mais à **12**, produit de *C*-alkylation du carbanion **11**. On peut raisonnablement penser que l'oxanion **10** et le carbanion **11** sont en équilibre et que la *C*-alkylation avec l'iodure de méthyle, agent de méthylation médiocre, prédomine sur la *O*-alkylation pour conduire préférentiellement à **12**. Cette hypothèse trouve confirmation avec l'utilisation du trifluorométhanesulfonate de méthyle, agent de méthylation beaucoup plus réactif, qui fournit sans difficulté le produit de *O*-alkylation désiré **7**, avec un rendement de l'ordre de 75%, quelle que soit la base utilisée (*n*-BuLi ou KHMDs) (Schéma 3).

Synthèse du composé cible 2

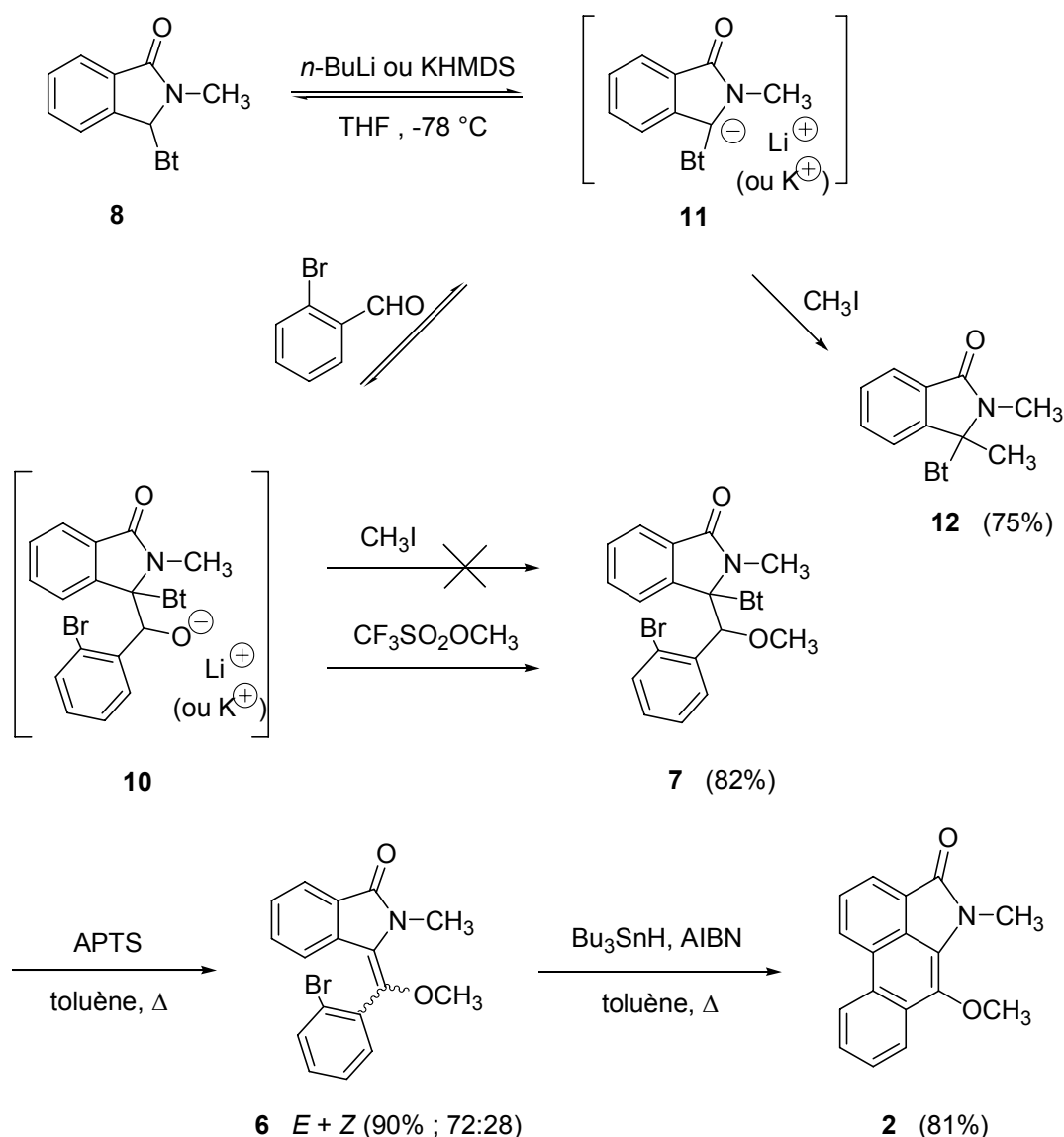


Schéma 3. Première stratégie de synthèse du composé cible 2

Un traitement acide (acide *para*-toluènesulfonique, APTS) permet de protonner l'auxiliaire temporaire, c'est-à-dire le groupe benzotriazole (Bt), pour former un iminium, excellent groupement partant pouvant être éliminé (E1) avec création de la double liaison exocyclique de 6. L'énamide 6 apparaît comme un mélange de deux stéréoisomères *E* et *Z* (72:28), séparables par chromatographie. Le stéréoisomère *E* majoritaire est malheureusement le moins favorable pour l'étape programmée de cyclisation ultérieure. Celle-ci s'effectue à partir de l'énamide 6 de configuration *Z* à l'aide d'hydruire de tributylétain en présence d'azo(*bis*)isobutyronitrile (AIBN) pour délivrer 2 avec un excellent rendement de 81%, ce qui montre, par ailleurs, que la

présence du groupement méthoxy sur la partie éthylénique est parfaitement compatible avec ce type de réaction de cyclisation radicalaire oxydante.

Néanmoins cet enchaînement de réactions (Schéma 3) ne permet l'obtention du composé cible **2** qu'avec un rendement global peu satisfaisant (16% sur 3 étapes), limité surtout par la trop faible quantité d'isomère (Z)-**6** obtenue lors de la création de l'insaturation ce qui nous a amenés à remanier substantiellement cette première stratégie de synthèse.

Synthèse de **2** et de son analogue phénolique **3**

Les limitations imposées, d'une part par l'utilisation d'un agent alkylant puissant, d'autre part et surtout par la faible quantité d'isomère Z obtenue, devraient pouvoir être levées par l'introduction sur l'oxanion d'un groupement plus volumineux que le groupe méthyle à condition que ce groupement temporaire puisse être facilement converti en groupe méthyle après création du squelette carboné par cyclisation radicalaire oxydante.

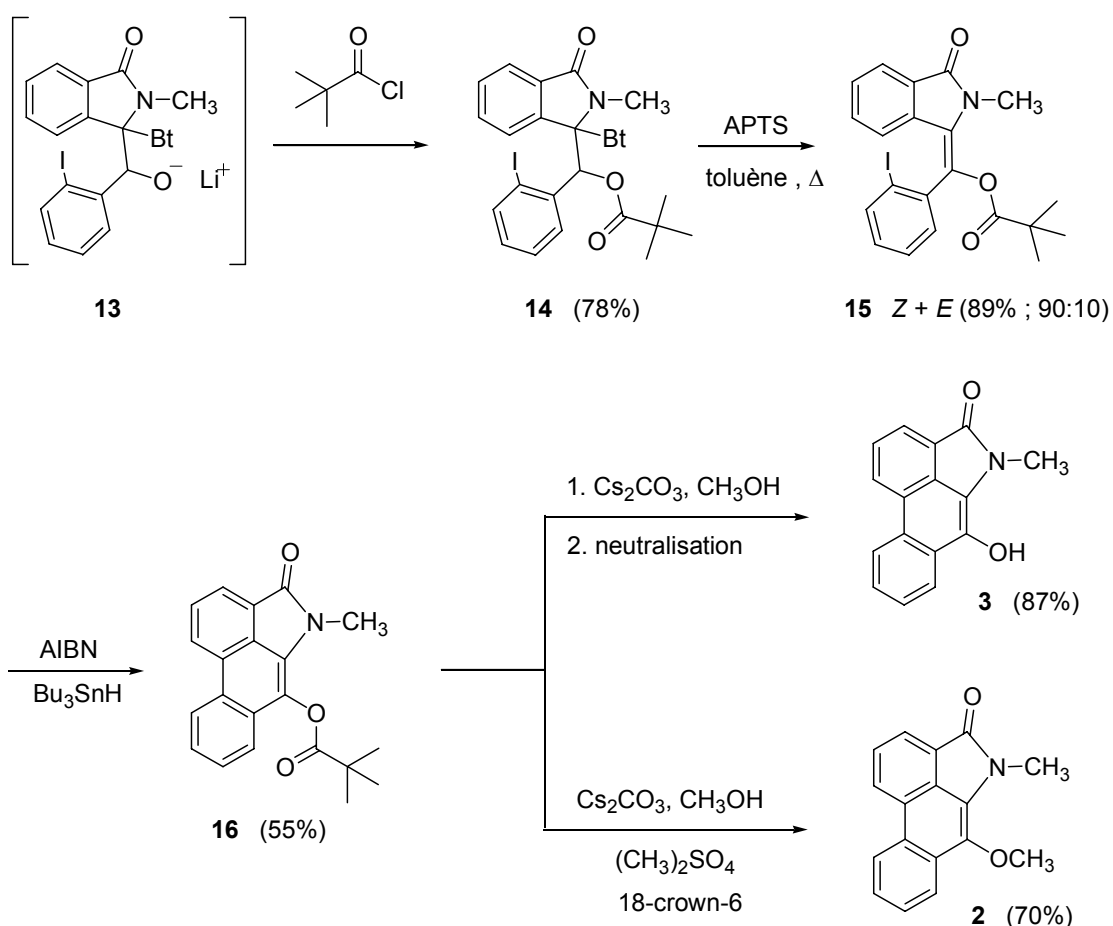


Schéma 4. Synthèse de **2** et de son analogue phénolique **3**.

Les réactions d'acylation des oxanions sont souvent plus efficaces que les réactions d'alkylation et il existe des groupes acyles volumineux (*e.g.* groupe pivaloyle). Enfin il est relativement aisé de déprotéger un alcool estérifié par saponification du groupe acyle. A partir de ces constatations, nous avons choisi de modifier l'enchaînement

réactionnel initial en provoquant l'acylation par le chlorure de pivaloyle de l'oxanion **13** issu comme pour **10** (Schéma 3) d'une combinaison du carbanion **11** et de l'*ortho*-iodobenzaldéhyde (Schéma 4). Comme nous l'avions anticipé, l'ester **15** est obtenu, par réaction d'élimination en milieu acide sur l'ester **14**, avec un excellent rendement (89%) mais, surtout, majoritairement sous forme du stéréoisomère *Z* (90%) requis pour la cyclisation. La cyclisation radicalaire oxydante, plus efficace à partir d'un dérivé iodé, reste compatible avec la présence de la fonction ester et conduit à l'ester polycyclique **16**. La saponification finale par le carbonate de césium provoque la coupure du groupe pivaloyle pour conduire à la formation du phénol **3** avec un rendement de 33 % sur 4 étapes. Il est également possible de provoquer la méthylation *in situ* au cours de la saponification réalisée en présence de sulfate de diméthyle et d'éther couronne 18-crown-6 pour obtenir directement **2** avec un rendement global de 27% sur le même nombre d'étapes (Schéma 4).

CONCLUSION

Nous avons mis au point une synthèse efficace de l'homologue carboné de l'eupolauramine qui étend aux éthers et esters d'énol une stratégie de cyclisation radicalaire oxydante élaborée préalablement pour des alcènes. L'intérêt du travail tient également à l'utilisation du groupe benzotriazolyle comme agent temporaire de synthèse. La présence de ce groupe, outre son rôle en tant que stabilisant des entités carbanioniques, prévient les éliminations basiques de type E1bc mais permet aussi la création d'une double liaison par élimination en milieu acide. L'utilisation des esters d'énol en tant qu'intermédiaires autorise non seulement l'accès au produit cible **2** mais aussi à son homologue phénolique **3** qui pourra être décliné à des fins d'évaluation pharmacologique [16] notamment par fonctionnalisation de la fonction phénol.

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 et du carbone ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 WB (à 300 et 75 MHz respectivement) sur des solutions dans CDCl_3 . Les analyses élémentaires ont été réalisées à l'aide d'un appareil Carlo Erba CHNS 11 110. La silice 0.040-0.063 mm a été utilisée pour les chromatographies sur colonne sous pression d'argon. Le tétrahydrofurane (THF) pré-séché sur Na_2SO_4 a été distillé sur sodium benzophénone ketyl et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le benzène ont été distillés sur CaH_2 et le méthanol (MeOH) sur tournures de magnésium. Pour les réactions impliquant des carbanions la verrerie, préalablement séchée, a été maintenue sous atmosphère d'Ar et le transfert des réactifs s'est effectué au travers de septums par le biais de seringues.

3-Hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (9)

Du borohydrure de sodium (2.6 g, 68 mmol) est additionné à une solution de *N*-méthylphthalimide (7.3 g, 45 mmol) dans un mélange THF–MeOH (3:1; 400 mL) maintenu à 0–5°C. Le mélange est ensuite agité à cette température durant 2 heures. Le brut est neutralisé par addition d'acide chlorhydrique (10%) jusqu'à pH = 4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans CH₂Cl₂, la solution est lavée à l'eau puis séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, la poudre blanche obtenue est recristallisée dans MeOH pour donner des cristaux incolores; 6.6 g (90%); F = 133–134 °C (Lit. [17]: 130–131 °C); RMN ¹H, δ = 2.89 (s, 3H, CH₃), 3.73–3.80 (m, 1H, OH), 5.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH), 7.37–7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.49–7.54 (m, 2H, H_{arom}), 7.56–7.59 (m, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C, δ = 26.1 (CH₃), 83.6 (CH), 123.0 (CH), 123.2 (CH), 129.6 (CH), 131.3 (CH), 132.1 (C), 143.8 (C), 167.6 (NCO) ppm.

3-Benzotriazol-1-yl-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (8)

Une solution d'isoindolinone **9** (815 mg, 5.0 mmol), de benzotriazole (655 mg, 5.5 mmol) et d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS, 10 mg) dans du toluène (100 mL) est portée à reflux pendant 3 heures avec élimination de l'eau formée par distillation azéotropique. Après évaporation du solvant le brut est dissous dans CH₂Cl₂ (100 mL). La solution est lavée par une solution aqueuse de Na₂CO₃ (5%). Après séparation de la phase organique la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (3 × 75 mL). Les phases organiques sont regroupées et séchées sur Na₂SO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit précipite par trituration du brut dans Et₂O et la poudre blanche obtenue est recristallisée dans un mélange hexane–toluène; 1.21 g (92%); F = 103–104 °C; RMN ¹H, δ = 2.88 (s, 3H, NCH₃), 6.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.06–7.38 (m, 4H, CH + H_{arom}), 7.51–7.65 (m, 2H, H_{arom}), 7.98–8.04 (m, 2H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C, δ = 26.8 (CH₃), 74.2 (CH), 109.9 (CH), 120.4 (CH), 123.5 (CH), 124.1 (CH), 124.6 (CH), 128.2 (CH), 130.4 (C), 130.9 (CH), 132.0 (C), 132.9 (CH), 138.9 (C), 147.0 (C), 167.2 (NCO) ppm. Analyse, calculé pour C₁₅H₁₂N₄O: C 68.17; H 4.58; N 21.20%; trouvé: C 67.97; H 4.68; N 20.91%.

3-Benzotriazol-1-yl-2,3-diméthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (12)

Une solution de *n*-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 1.3 mL, 2.1 mmol) est additionnée goutte à goutte à une solution de l'isoindolinone **8** (500 mg, 1.9 mmol) dans du THF (20 mL) refroidie à –78°C, sous Ar. La solution devient rouge intense. Le mélange est maintenu à –78°C pendant 15 min puis une solution d'*o*-bromobenzaldéhyde (422 mg, 2.3 mmol) dans du THF (2 mL) est ajoutée goutte à goutte, entraînant une légère décoloration. Au bout de 10 min, la solution est amenée à –40°C, puis l'iodure de méthyle (1.20 g, 8.5 mmol) est introduit en large excès. Après remontée à température ambiante et addition d'eau le mélange réactionnel est extrait avec Et₂O (3 × 25 mL) et les phases organiques regroupées sont séchées sur Na₂SO₄. L'évaporation du solvant sous pression réduite fournit un produit qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle–hexane (50:50). Solide blanc, 396 mg (75%); F = 110–111°C; RMN ¹H, δ = 2.66 (s, 3H, CH₃), 2.79 (s, 3H, NCH₃),

6.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.04-7.29 (m, 4H, H_{arom}), 7.50-7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.88-8.01 (m, 2H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C , $\delta = 19.6$ (CH_3), 26.8 (CH_3), 76.7 (C), 109.9 (CH), 120.4 (CH), 123.5 (CH), 124.1 124.6 (CH), (CH), 128.2 (CH), 130.3 (C), 130.9 (CH), 132.1 (C), 132.9 (CH), 137.9 (C), 146.3 (C), 167.1 (NCO) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: C 69.05; H 5.07; N 20.13%; trouvé: C 68.88; H 4.95; N 20.44%.

3-Benzotriazol-1-yl-3-[(2-bromophényl)(méthoxy)méthyl]-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (7)

Le mode opératoire est identique à celui de la synthèse précédente mais l'iodure de méthyle est remplacé par du trifluorométhanesulfonate de méthyle (377 mg, 2.3 mmol) introduit à -78°C . Après remontée à température ambiante et addition d'eau le mélange réactionnel est extrait avec Et_2O (3×25 mL) et les phases organiques regroupées sont séchées sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane (40:60). Solide blanc, 721 mg (82%); $F = 153-154^\circ\text{C}$; RMN ^1H , $\delta = 3.25$ (s, 3H, NCH_3), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.97-7.01 (m, 2H, CH + H_{arom}), 7.19-7.30 (m, 6H, H_{arom}), 7.37-7.45 (m, 2H, H_{arom}), 7.53-7.56 (m, 1H, H_{arom}), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C , $\delta = 29.3$ (CH_3), 57.4 (CH_3), 82.7 (CH), 85.0 (C), 110.4 (CH), 120.3 (CH), 122.8 (CH), 122.9 (CH), 124.3 (CH), 125.5 (C), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 130.2 (C), 130.3 (CH), 130.4 (CH), 131.4 (C), 131.9 (CH), 132.6 (CH), 134.3 (C), 141.3 (C), 146.6 (C), 168.7 (NCO) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$: C 59.62; H 4.13; N 12.09%; trouvé: C 59.71; H 4.33; N 12.31%.

3-[1-(2-Bromophényl)-1-méthoxyméthylidène]-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (6)

Une solution de l'éther 7 (500 mg, 1.1 mmol) et d'APTS (20 mg) dans le toluène (20 mL) est mise à reflux pendant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut est dissous dans CH_2Cl_2 (30 mL). La solution obtenue est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 puis à la saumure et à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée sous pression réduite. Le mélange de diastérisomères *E* et *Z* est séparé par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane (50:50). *Diastéréoisomère E* (246 mg, 65%): huile jaune pâle; RMN ^1H , $\delta = 2.68$ (s, 3H, NCH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 7.32-7.37 (m, 2H, H_{arom}), 7.40-7.45 (m, 2H, H_{arom}), 7.56-7.61 (m, 1H, H_{arom}), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C , $\delta = 28.8$ (NCH_3), 56.4 (OCH_3), 123.0 (CH), 124.3 (CH), 125.1 (C), 125.8 (C), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (C), 131.5 (CH), 132.0 (CH), 132.9 (CH), 133.0 (CH), 133.9 (C), 135.8 (C), 141.1 (C), 167.3 (NCO) ppm. *Diastéréoisomère Z* (94 mg, 25%); $F = 152-153^\circ\text{C}$; RMN ^1H , $\delta = 3.46$ (s, 3H, NCH_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 5.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.04-7.09 (m, 1H, H_{arom}), 7.17-7.22 (m, 1H, H_{arom}), 7.36-7.45 (m, 3H, H_{arom}), 7.72-7.76 (m, 2H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C , $\delta = 30.1$ (NCH_3), 56.2 (OCH_3), 120.7 (CH), 121.3 (C), 123.0 (CH), 125.5 (CH), 127.1 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (C), 131.0 (CH), 131.8 (CH), 133.1 (CH), 133.7 (CH), 133.7 (C), 135.6 (CH), 139.8 (CH), 166.8 (NCO) ppm.

6-Méthoxy-5-méthyl-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (2)

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, goutte à goutte, à une solution de l'éther d'énol (*Z*)-**6** (0.3 mmol) dans le benzène absolu (250 mL), dégazée puis maintenue sous courant d'Ar et portée à reflux. Le mélange est ensuite maintenu à reflux pendant 3 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le brut obtenu est dissous dans l'acétonitrile (50 mL) et lavé à l'hexane (3×30 mL). Après évaporation de l'acétonitrile on obtient une huile jaune qui est ensuite purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle–hexane (40:60); 64 mg (81%); $F = 177\text{--}178^\circ\text{C}$; RMN ^1H , $\delta = 3.76$ (s, 3H, NCH_3), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 7.16–7.81 (m, 4H, H_{arom}), 8.09–8.20 (m, 1H, H_{arom}), 8.53–8.62 (m, 2H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C , $\delta = 31.1$ (NCH_3), 56.2 (OCH_3), 119.0 (CH), 120.9 (CH), 122.4 (CH), 123.5 (CH), 123.5 (C), 126.1 (CH), 127.5 (C), 128.0 (CH), 128.3 (C), 128.7 (C), 130.0 (CH), 134.7 (C), 140.9 (C), 145.7 (C), 166.2 (NCO) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C 77.55; H 4.98; N 5.32%; trouvé: C 77.66; H 4.76; N 5.10%.

3-(Benzotriazol-1-yl)-3-[(2-iodophényl)-(2,2-diméthylpropanoxy)méthyl]-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (14)

Le mode opératoire est identique à celui de la synthèse des dérivés **7** et **12** mais l'agent de méthylation est remplacé par du chlorure de pivaloyle (277 mg, 2.3 mmol). Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle–hexane (50:50). 859 mg (78%); $F = 218\text{--}219^\circ\text{C}$; RMN ^1H , $\delta = 1.14$ (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 3.24 (s, 3H, NCH_3), 6.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.78–6.87 (m, 1H, H_{arom}), 7.19–7.39 (m, 6H, H_{arom}), 7.55–7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.64–7.71 (m, 1H, H_{arom}), 7.88 (s, 1H, CH); 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C , $\delta = 27.0$ ($3 \times \text{CH}_3$), 29.1 (NCH_3), 38.6 (C), 80.3 (CH), 84.4 (C), 101.8 (CI), 110.1 (CH), 120.5 (CH), 123.1 (CH), 124.2 (CH), 124.5 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 130.2 (CH), 130.2 (C), 130.5 (CH), 130.8 (CH), 131.1 (C), 135.6 (C), 138.7 (C), 140.3 (CH), 146.5 (C), 168.4 (NCO), 176.1 ($\text{CO}t\text{Bu}$) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{IN}_4\text{O}_3$: C 55.87; H 4.34; N 9.65%; trouvé: C 55.98; H 4.58; N 9.45%.

(*Z*)-3-[1-(2,2-Diméthylpropanyloxy)-1-(2-iodophényl)-méthylidène]-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (15)

Le protocole utilisé est décrit pour la synthèse de **6**. La chromatographie ne permet d'isoler que le diastéréoisomère *Z*; 410 mg (%); $F = 177\text{--}178^\circ\text{C}$; RMN ^1H , $\delta = 1.24$ (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 3.53 (s, 3H, NCH_3), 6.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.16–7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.45 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.64 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.81–7.84 (m, 1H, H_{arom}), 8.00 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, H_{arom}) ppm; RMN ^{13}C , $\delta = 26.9$ ($3 \times \text{CH}_3$), 29.1 (NCH_3), 39.2 (C), 100.3 (CI), 122.0 (CH), 123.3 (CH), 124.2 (C), 127.3 (C), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (C), 131.3 (CH), 131.7 (CH), 132.4 (C), 134.0 (CH), 134.9 (C), 138.8 (C), 139.9 (CH), 167.1 (NCO), 176.6($\text{CO}t\text{Bu}$) ppm. Analyse, calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{INO}_3$: C 54.68; H 4.37; N 3.04%; trouvé: C 54.88; H 4.12; N 2.87%.

6-(2,2-Diméthylpropanyloxy)-5-méthyl-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (16)

Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de **2**. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle–hexane (40:60); 55 mg (55%); F = 193-194 °C; RMN ¹H, δ = 1.55 (s, 9H, 3 × CH₃), 3.50 (s, 3H, NCH₃), 7.54-7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.74-7.79 (m, 2H, H_{arom}), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.44-8.51 (m, 2H, H_{arom}) ppm; RMN ¹³C, δ = 27.6 (3 × CH₃), 27.9 (NCH₃), 39.6 (C), 121.5 (CH), 123.3 (CH), 124.1(CH), 125.6 (C), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 127.1 (C), 127.8 (CH), 128.0 (C), 128.4 (C), 129.7 (C), 148.3 (C), 167.9 (NCO), 177.0 (COtBu) ppm. Analyse, calculé pour C₂₁H₁₉NO₃: C 75.66; H 5.74; N 4.20%; trouvé: C 75.84; H 5.58; N 4.21%.

6-Hydroxy-5-méthyl-4,5-dihydrodibenzo[*cd,f*]indol-4-one (3)

Une suspension de **16** (50 mg, 0.15 mmol) et de carbonate de césium (0.150 g, 0.45 mmol) dans le méthanol est porté à reflux pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, le brut est dissous dans CH₂Cl₂ (50 mL) et la solution obtenue est lavée à l'eau et à la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄. Le phénol obtenu après évaporation du solvant est recristallisé dans l'éthanol; 32 mg (87%); F = 199-200 °C; RMN ¹H (DMSO), δ = 3.52 (s, 3H, NCH₃), 7.56-7.67 (m, 2H, H_{arom}), 7.70-7.78 (m, 2H, H_{arom}), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{arom}), 8.43-8.55 (m, 2H, H_{arom}), 9.82 (s, 1H, OH) ppm; RMN ¹³C (DMSO), δ = 158.7, 129.6, 128.8, 128.1, 127.0, 126.5, 125.6; 30.9 (NCH₃), 120.2 (CH), 123.0 (CH), 124.3 (CH), 125.6 (C), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 126.5 (C), 127.0 (C), 127.6 (CH), 128.1 (C), 128.7 (CH), 128.8 (C), 129.6 (C), 158.7 (C), 166.9 (NCO) ppm. Analyse, calculé pour C₁₆H₁₁NO₂: C 77.10; H 4.45; N 5.62%; trouvé: C 77.23; H 4.39; N 5.77%.

La même opération conduite en présence de sulfate de diméthyle (2.5 équiv) et d'éther couronne 18-crown-6 (0.5 équiv) fournit directement le produit **2**; 28 mg (70%).

REFERENCES

1. Bowden, B.F.; Ritchie, E.; Taylor, W.C.: Constituents of Eupomatia species. II. Isolation and structure determination of further eupomatenoid lignans from the bark of Eupomatia laurina, *Australian Journal of Chemistry*, **1972**, 25 (12), 2659-2669.
2. Bowden, B.F.; Freeman, H.C.; Jones, R.D.G.: Molecular and crystal structure of eupolauramine, a novel type of alkaloid from Eupomatia laurina, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry*, **1976**, (6), 658-62.
3. Echavarren, A.M.; Porcel, S.: Product class 6: phenathrene-9,10-diones, stilbenequinones, diphenquinones, and related ring assemblies, *Science of Synthesis*, **2006**, 28, 507-560.
4. Wu, P.-L.; Su, G.-C.; Wu, T.-S.: Constituents from the Stems of Aristolochia manshuriensis, *Journal of Natural Products*, **2003**, 66 (7), 996-998.

5. Houghton, P.; Ogutveren, M.: Alkaloids and a lignan from *Aristolochia ponticum*, *Phytochemistry*, **1991**, 30 (2), 717-718.
6. 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.
7. Chia, Y.-C.; Chang, F.-R.; Teng, C.-M.; Wu, Y.-C.: Aristolactams and dioxoaporphines from *Fissistigma balansae* and *Fissistigma oldhamii*, *Journal of Natural Products*, **2000**, 63 (8), 1160-1163.
8. Hoarau, C.; Couture, A.; Cornet, H.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: A Concise Total Synthesis of the Azaphenanthrene Alkaloid Eupolauramine, *Journal of Organic Chemistry*, 2001, 66 (24), 8064-8069.
9. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaudon, P.: A brief total synthesis of eupolauramine, *Synlett*, **2004**, 2233-2235.
10. Rybalko-Rosen, H.; Couture, A.; Grandclaudon, P.: Approches synthétiques vers les aristolactames – Partie II. Connexion à l'azote lactamique de segments hydrocarbonés aminés, *Studii si Cercetari Stiintifice: Chimie si Inginerie Chimica, Biotehnologii, Industrie Alimentara*, **2005**, 6 (2), 119-143.
11. Rybalko-Rosen, H.; Couture, A.; Grandclaudon, P.: Approches synthétiques alternatives et complémentaires vers les aristolactames, *Studii si Cercetari Stiintifice: Chimie si Inginerie Chimica, Biotehnologii, Industrie Alimentara*, **2005**, 6 (1), 5-23 et références citées.
12. 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.
13. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: An efficient one-pot synthesis of 3-(aryl and alkyl)methylene-1H-isoindolin-1-ones via aryne cyclization and Horner reaction of o-(and m)-halo-N-(phosphinylmethyl)benzamide derivatives, *Tetrahedron*, **1997**, 53 (30), 10313-10330.
14. Deniau, E.; Enders, D.: A New and Versatile Synthetic Route to 2-Dimethylamino-3-Alkyl and Arylmethylene-2,3-Dihydro-1H-Isoindol-1-ones, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43 (45), 8055-8058 et références citées.
15. Deniau, E.; Enders, D.: A new simple and convenient synthesis of 3-substituted phthalimides, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41 (14), 2347-2350.
16. Pour un article récent sur les propriétés de ce type de composé, voir par exemple: Wen, Y.-J.; Su, T.; Tang, J.-W.; Zhang, C.-Y.; Wang, X.; Cai, S.-Q.; Li, X.-M.: Cytotoxicity of phenanthrenes extracted from *Aristolochia contorta* in human proximal tubular epithelial cell line, *Nephron*, **2006**, 103 (3), e95-e102.
17. Desai, R. A.; Chaphekar, S. S.; Samant, S. D.: The investigation of nucleophilic reactions of 3-bromo(or chloro)phthalide with amines, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1999**, 38B (7), 810-813.