

**A CONVENIENT SYNTHESIS OF  
CONSTITUTIONALLY DIVERSE  
N-HYDROXYPHENYLETHYL-ISOINDOLINONES**

**UNE TECHNIQUE SOUPLE ET EFFICACE  
D'ASSEMBLAGE D'UNE VARIETE DE  
N-HYDROXYPHENYLETHYL-ISOINDOLINONES**

**Magali Lorion, Éric Deniau, Axel Couture, Pierre Grandclaoudon\***

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

\*Corresponding author: [pierre.grandclaoudon@univ-lille1.fr](mailto:pierre.grandclaoudon@univ-lille1.fr)

Received: 14/04/2009

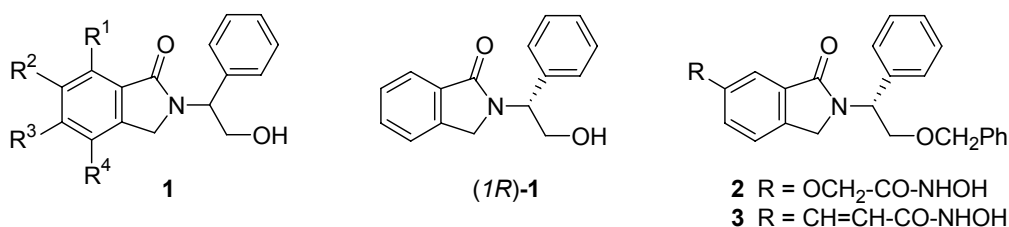
Accepted after revision: 28/05/2009

**Abstract:** A variety of polyalkoxylated *N*-hydroxyphenethyl-isoindolinones has been assembled by an anionic cyclization process applied to suitably substituted *N*-(*ortho*-bromobenzyl)-4-phenyloxazolidinone derivatives.

**Keywords:** *carbanion, oxazolidinones, ring opening, ring closure, lactams, bicyclic compounds, isoindolinones*

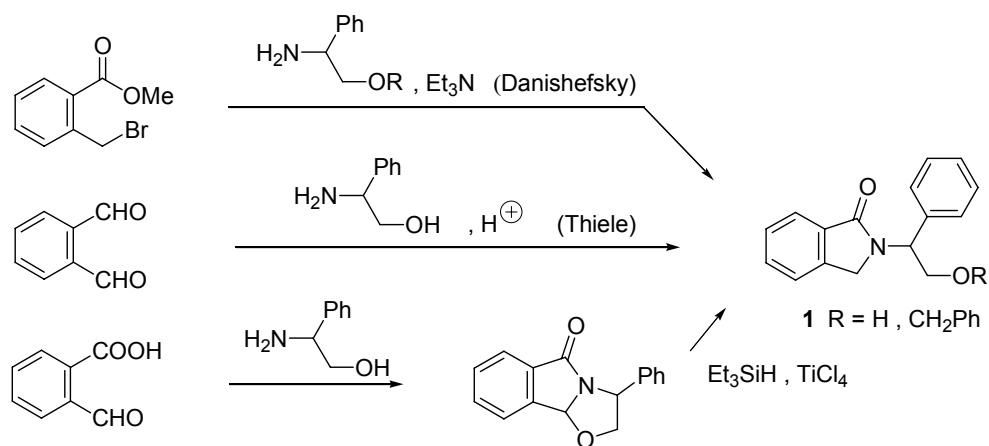
## INTRODUCTION

Dans le cadre de nos études portant sur la synthèse [1] et l'utilisation d'isoindolinones N-substituées [2 – 7], nous avons été amenés à focaliser notre attention sur les dérivés de ce type incorporant un groupe 2-hydroxy-1-phenylethyle (**1**, Figure 1). L'intérêt de ces produits tient principalement à la présence d'un groupe hydroxy terminal à forte potentialité synthétique qui peut servir de point d'ancrage pour des fonctionnalisations ultérieures, propriété de haute importance dans le cadre d'études de relation structure activité. Quelques dérivés **2**, **3** (Figure 1) ont également été étudiés en tant qu'inhibiteurs d'histone diacétylase (HDAC) [8]. En synthèse, l'application la plus intéressante de cette structure est représentée par l'utilisation du modèle incorporant le groupe chiral (*1R*)-2-hydroxy-1-phenylethyle [(*1R*)-**1**] pour induire l'alkylation sélective en position 3 de l'isoindolinone [9].



**Figure 1.** N-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)isoindolinones et dérivés (**1-3**)

Il n'existe qu'un petit nombre de méthodes applicables à la synthèse de ces dérivés (Figure 2).



**Figure 2.** Principales méthodes de synthèse des N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)isoindolinones recensées dans la littérature

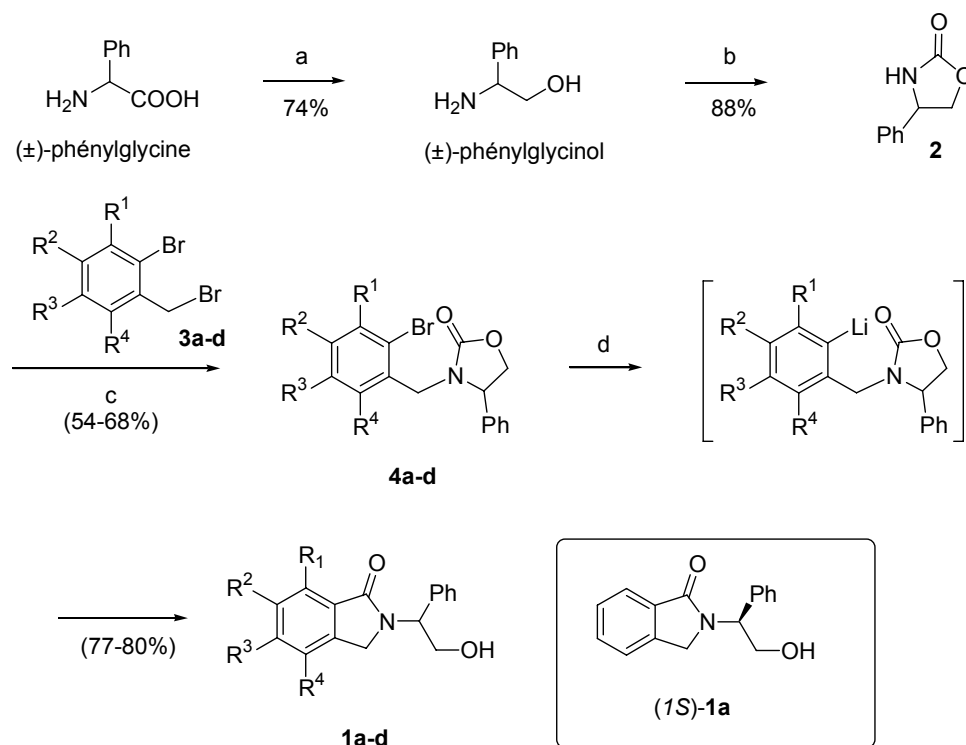
En règle générale, elles dépendent de produits de départ de structure simple et dépouillée et sont, de ce fait, rarement généralisables. La méthode de Danishefsky [10] utilise la condensation d'une  $\alpha$ -méthylbenzylamine  $\omega$ -substituée par un groupe hydroxy protégé [9] sur un ester arylcarboxylique substitué en *ortho* par un groupement bromométhyle. La méthode de Thiele [11] qui implique la condensation du phénylglycinol sur le phthalaldéhyde [9] permet également l'accès au dérivé non substitué sur la partie aromatique mais avec des rendements qui ne sont pas toujours

satisfaisants. Une méthode alternative utilisant l'acide *ortho*-formylbenzoïque conduit à un lactame tricyclique qui peut être ouvert en dérivé **1** par coupure au triéthylsilane catalysée par  $\text{TiCl}_4$  [12, 13].

Le principal défaut et le caractère restrictif de ces synthèses tiennent essentiellement à la difficulté d'obtenir des produits de départ diversement substitués sur le cycle benzénique. C'est la raison pour laquelle nous avons souhaité développer une stratégie de synthèse, adossée au protocole de Parham [1], assurant simultanément la constitution de la partie lactamique N-fonctionnalisée et la maîtrise du nombre et de la position des différents substituants sur la partie aromatique de l'isoindolinone.

## RESULTATS ET DISCUSSION

La 4-phényloxazolidin-2-one (**2**) représente non seulement la structure idéale pour l'incorporation de la fonction lactamique lors de la construction de l'hétérocycle mais elle contient potentiellement le segment fonctionnalisé ciblé, relié à l'atome d'azote de cette fonction. Ce composé est aisément accessible par condensation du phénylglycinol sur le carbonate de diméthyle (Figure 3). Cette synthèse autorise également l'accès au modèle chiral, (*R*) ou (*S*), les deux antipodes du phénylglycinol étant disponibles.



**Figure 3.** Synthèse de *N*-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)isoindolinones (**1a-d**) diversement substituées sur la partie benzénique. Réactifs et conditions: a)  $\text{LiBH}_4$  (2 equiv),  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  (4 equiv), THF, 0 °C; puis 20 °C, 24 h. b)  $\text{CO}(\text{OMe})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , toluène, reflux, 3 h. c) NaH, THF, 20 °C, 1 h; puis **3a-d**, THF, reflux, 12 h. d) *n*BuLi (3 equiv), TMEDA (3 equiv), THF, -78 °C, 30 min; puis  $\text{H}_3\text{O}^+$

**Table 1.** Produits synthétisés et rendements (Rdt)

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt [%]	
					4	1
<b>a</b>	H	H	H	H	67	78
<b>b</b>	OMe	OMe	OMe	H	57	80
<b>c</b>	OMe	OMe	H	H	54	79
<b>d</b>	H	H	OMe	OMe	68	77

La partie benzénique du système est ensuite connectée à la fonction carbamate de **2** par alkylation de l'azote par le carbone benzylique de différents bromures d'*ortho*-bromobenzyle **3a-d**. En dehors du dérivé dépouillé **3a**, les trois modèles, tri **3b** et disubstitués **3c, d**, sélectionnés sont apparus exemplaires de par la distribution compacte et dissymétrique des groupements méthoxy (Figure 3).

La méthode d'annélation fait appel au protocole de Parham qui repose sur l'interception d'une espèce aryllithiée par une entité électrophile en version inter ou intramoléculaire. Dans notre synthèse planifiée, l'originalité réside dans l'utilisation de la fonction carbamate cyclique en tant qu'électrophile interne. L'ouverture de cette fonction sous l'attaque intramoléculaire du dérivé aryllithien, obtenu par métallation par échange brome/lithium à l'aide de *n*-butyllithium, ferme d'une part le cycle lactamique de l'isoindolinone et libère la fonction hydroxy du groupe 2-hydroxy-1-phényléthyle qui reste connecté à l'azote (Figure 3).

Les résultats obtenus (Table 1) montrent que cette méthode d'annélation n'est affectée ni par la présence des substituants diversement distribués sur la partie benzénique ni par la présence du groupe phényle sur la chaîne hydroxyéthyle liée à la partie lactamique. De plus cette stratégie peut être étendue à l'accès aux dérivés chiraux ainsi que le montre la synthèse de la 2-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phényléthyl]-2,3-dihydroisoindol-1-one [(1*S*)-**1a**] qui utilise au départ le (*S*)-phénylglycinol.

## CONCLUSION

Nous avons pu montrer dans ce travail que l'extension de la stratégie, mise au point dans notre laboratoire et reposant sur le protocole de Parham, à l'élaboration d'isoindolinones substituées à l'azote par une chaîne 2-hydroxy-1-phényléthyle autorisait des substitutions multiples et diversement réparties sur la partie benzénique. Cette méthodologie, outre sa souplesse, représente par la variété des produits de départ utilisables une avancée par rapport aux quelques méthodes utilisées antérieurement qui sont limitées par la disponibilité des produits servant de socle à la construction de l'isoindolinone.

## PARTIE EXPERIMENTALE

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 ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 WB (<sup>1</sup>H à 300 MHz et <sup>13</sup>C à 75 MHz) sur des solutions dans CDCl<sub>3</sub> en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les

analyses élémentaires ont été réalisées à l'aide d'un appareil CARLO ERBA CHNS 11110. 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"); solvants: acétate d'éthyle (EtOAc), acétone, hexanes, dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Le tétrahydrofurane (THF) pré-séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a été distillé sur sodium benzophenone ketyl et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. 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.

### Produits de départ

Le (*S*)-phénylglycinol, le ( $\pm$ )-phénylglycinol, la (*4S*)-4-phenyloxazolidin-2-one [(*4S*)-**2**] et la ( $\pm$ )-4-phenyloxazolidin-2-one (**2**) ont été synthétisés selon un procédé décrit dans la littérature [14]. Les bromures d'*ortho*-bromobenzyle **3a-d** ont été préparés suivant des modes opératoires décrits précédemment **3a** [15], **3b** [16], **3c** [17], **3d** [18].

### Synthèse des 3-(2-bromobenzyl)-4-phenyloxazolidin-2-ones 4a-d

Une solution de 4-phenyloxazolidin-2-one **2** (4,0 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) est additionnée goutte à goutte à une suspension d'hydrure de sodium (NaH, 0.176 g, 4,4 mmol, obtenu par lavage au pentane d'une suspension commerciale à 60% dans de l'huile minérale) dans le THF anhydre (20 mL) maintenue sous agitation à 0 °C sous atmosphère d'argon. Le mélange est ensuite maintenu sous agitation à température ambiante pendant 1 h. Une solution de bromure d'*o*-bromobenzyle **3a-d** (4,0 mmol) dans le THF (10 mL) est alors ajoutée goutte à goutte et le mélange est porté à reflux pendant 1 h. Après refroidissement, de l'eau (20 mL) est ajoutée et le mélange obtenu est extrait à l'éther ( $\text{Et}_2\text{O}$ , 3  $\times$  25 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est finalement purifié par chromatographie "éclair" sur gel de silice.

#### 3-(2-Bromobenzyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-one (4a)

Purification par chromatographie "éclair"; éluant: EtOAc-hexanes- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20:40:40); huile, 0,89 g (67%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 4.03 (d, *J* = 15.4, 1 H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 4.11-4.20 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.56-4.65 (m, 2 H: 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$  + 1 H,  $\text{NCHPh}$ ), 4.81 (d, *J* = 15.4, 1 H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 7.10-7.27 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.35-7.38 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.50 (d, *J* = 7.8, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm): 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 59.2 ( $\text{NCHPh}$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 123.8 (CBr), 127.0 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.5 (CH), 130.6 (CH), 133.0 (CH), 134.8 (C), 137.8 (C), 158.3 (CO). Analyse, calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ : C, 57.85; H, 4.25; N, 4.22%. Trouvé: C, 57.63; H, 4.37; N, 4.29.

#### 3-(2-Bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (4b)

Purification par chromatographie "éclair"; éluant: EtOAc-hexanes- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30:30:40); huile, 0,96 g (57%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 3.69 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02-4.07 (m, 2 H: 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$  + 1 H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 4.51-4.59 (m, 2 H: 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$  + 1 H, of  $\text{NCHPh}$ ), 4.68 (d, *J* = 14.9, 1 H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 6.52 (s, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.13-7.16 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.25-7.30 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm): 46.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 59.4 ( $\text{CH}_3$ ), 60.9 ( $\text{CH}_3$ ), 61.0 ( $\text{NCHPh}$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 109.8 (CH), 110.4 (CBr), 127.0 (2  $\times$  CH), 128.2 (CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 130.3 (C), 138.0 (C), 142.8 (C),

150.8 (C), 152.7 (C), 158.3 (CO). Analyse, calculé pour  $C_{19}H_{20}BrNO_5$ : C, 54.04; H, 4.77; N, 3.32%. Trouvé: C, 54.21; H, 5.02; N, 3.05.

### **3-(2-Bromo-3,4-dimethoxybenzyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (4c)**

Purification par chromatographie "éclair"; éluant: EtOAc-hexanes- $CH_2Cl_2$  (30:30:40); huile, 0,845 g (54%). RMN  $^1H$  ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 3.77 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.82 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.98 (d,  $J = 15.1$ , 1 H,  $ArCH_2N$ ), 4.05-4.12 (m, 1 H,  $CH_2O$ ), 4.46-4.60 (m, 2 H: 1H,  $CH_2O + 1$  H, of NCHPh), 4.74 (d,  $J = 15.1$ , 1 H,  $ArCH_2N$ ), 6.76 (d,  $J = 8.3$ , 1 H,  $H_{arom}$ ), 6.88 (d,  $J = 8.6$ , 1 H,  $H_{arom}$ ), 7.15-7.17 (m, 2 H,  $H_{arom}$ ), 7.27-7.38 (m, 3 H,  $H_{arom}$ ); RMN  $^{13}C$  ( $\delta$  ppm): 45.9 ( $CH_2$ ), 56.0 ( $CH_3$ ), 59.1 ( $CH_2$ ), 60.2 (NCHPh), 69.9 ( $CH_2$ ), 111.1 (CH), 119.4 (CBr), 125.7 (CH), 126.9 ( $2 \times CH$ ), 127.3 (C), 128.8 (CH), 129.1 ( $2 \times CH$ ), 138.0 (C), 146.4 (C), 153.2 (C), 158.1 (CO). Analyse, calculé pour  $C_{18}H_{18}BrNO_4$ : C, 55.12; H, 4.63; N, 3.57%. Trouvé: C, 55.35; H, 4.48; N, 3.62.

### **3-(2-Bromo-5,6-dimethoxybenzyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (4d)**

Purification par chromatographie "éclair"; éluant: EtOAc-hexanes- $CH_2Cl_2$  (20:40:40); cristaux blancs, 1,06 g (68%),  $F = 82-83$  °C. RMN  $^1H$  ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 3.47 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.66 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.79-3.87 (m, 1 H,  $CH_2O$ ), 4.19 (d,  $J = 14.2$ , 1 H,  $ArCH_2N$ ), 4.31-4.39 (m, 2 H: 1 H,  $CH_2O + 1$  H NCHPh), 4.66 (d,  $J = 14.2$ , 1 H,  $ArCH_2N$ ), 6.59 (d,  $J = 8.8$ , 1 H,  $H_{arom}$ ), 6.98-7.00 (m, 3 H,  $H_{arom}$ ), 7.12-7.15 (m, 3 H,  $H_{arom}$ ); RMN  $^{13}C$  ( $\delta$  ppm): 41.9 ( $CH_2$ ), 55.9 ( $CH_3$ ), 59.0 ( $CH_3$ ), 60.5 (NCHPh), 69.9 ( $CH_2$ ), 115.3 (CBr), 115.3 (CH), 126.6 ( $2 \times CH$ ), 125.7 (CH), 127.7 (C), 128.4 (CH), 128.8 ( $2 \times CH$ ), 138.4 (C), 149.1 (C), 151.9 (C), 158.1 (CO). Analyse, calculé pour  $C_{18}H_{18}BrNO_4$ : C, 55.12; H, 4.63; N, 3.57%. Trouvé: C, 54.98; H, 4.97; N, 3.37.

### **Synthèse des 2-hydroxy-1-phényléthyl-2,3-dihydroisoindol-1-ones 1a-d**

Une solution de *n*-butyllithium (*n*BuLi, 2 M in hexane, 1,50 mL, 3,0 mmol) et de TMEDA (350 mg, 3,0 mmol) dans le THF anhydre (4 mL) est soigneusement dégazée par trois cycles de refroidissement-réchauffement sous vide puis agitée à -78 °C sous argon sec et désoxygéné. Une solution du composé **4a-d** (1,0 mmol) dans le THF dégazé (16 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte par le biais d'une canule. Le mélange est ensuite agité à -78 °C pendant 30 min puis neutralisé par addition d'une solution aqueuse saturée de  $NH_4Cl$  (5 mL) et dilué avec de l'eau (30 mL). Le THF est éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite avec  $CH_2Cl_2$  ( $2 \times 30$  mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées ( $Na_2SO_4$ ) et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est finalement purifié par chromatographie "éclair" sur gel de silice.

### **2-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (1a)**

Purification par chromatographie "éclair"; éluant: EtOAc- $CH_2Cl_2$  (70:30); cristaux blancs, 0,20 g (78%),  $F = 114-115$  °C; lit. [9] 115 °C.

2-[(1*S*)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one:  $[\alpha]_D^{25} = +17$  ( $c = 0.5$ ,  $CH_2Cl_2$ ); 2-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one: lit [9]  $[\alpha]_D = -19$  ( $c = 0.6$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

**2-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydroisoindol-1-one (1b)**

Purification par chromatographie "éclair"; éluant: acétone-hexanes (60:40); cristaux blancs, 0,275 g (80%), F = 168-169 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, J Hz): 2.84 (br. s, 1 H, OH), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.05-4.07 (m, 1 H, ArCH<sub>2</sub>N), 4.12 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.19-4.36 (m, 3 H: 2 H, CH<sub>2</sub>O + 1 H, ArCH<sub>2</sub>N), 5.32 (dd, J = 4.1, 8.1, 1 H, NCHPh), 6.61 (s, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.28-7.32 (m, 5 H, H<sub>arom</sub>); RMN <sup>13</sup>C (δ ppm): 48.6 (CH<sub>3</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 59.8 (CHPh), 61.5 (CH<sub>3</sub>), 62.5 (CH<sub>3</sub>), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 101.1 (C), 117.2 (CH), 127.5 (2 × CH), 128.0 (CH), 128.9 (2 × CH), 137.6 (C), 139.1 (C), 141.6 (C), 151.4 (C), 157.4 (C), 168.3 (CO). Analyse, calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C, 66.46; H, 6.16; N, 4.08%. Trouvé: C, 66.47; H, 6.33; N, 3.94.

**2-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-6,7-dimethoxy-2,3-dihydroisoindol-1-one (1c)**

Purification par chromatographie "éclair"; éluant: EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70:30); huile, 0,25 g (79%). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, J Hz): 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.07-4.26 (m, 3 H: 2 H, CH<sub>2</sub>N + 1 H, CH<sub>2</sub>O), 4.32 (d, J = 16.9, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 5.34 (dd, J = 4.6, 8.1, 1 H, NCH), 6.92-7.02 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.24-32 (m, 5 H, H<sub>arom</sub>); RMN <sup>13</sup>C (δ ppm): 47.6 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH<sub>3</sub>), 59.3 (NCHPh), 63.1 (CH<sub>3</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 116.7 (CH), 117.8 (CH), 124.8 (C), 127.6 (2 × CH), 127.9 (CH), 128.8 (2 × CH), 134.9 (C), 137.6 (C), 147.1 (C), 152.2 (C), 168.0 (CO). Analyse, calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47%. Trouvé: C, 69.23; H, 6.35; N, 4.15.

**2-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-4,5-dimethoxy-2,3-dihydroisoindol-1-one (1d)**

Purification par chromatographie "éclair"; éluant: EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60:40); cristaux blancs, 0,24 g (77%), F = 139-140 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, J Hz): : 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.15-4.31 (m, 3 H: 2 H, CH<sub>2</sub>N + 1 H, CH<sub>2</sub>O), 4.48 (d, J = 16.8, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 5.37 (dd, J = 4.5, 8.7, 1 H, NCH), 6.87 (d, J = 8.3, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.26-36 (m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (d, J = 8.1, 1 H, H<sub>arom</sub>); RMN <sup>13</sup>C (δ ppm): 46.2 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 59.3 (NCHPh), 60.2 (CH<sub>3</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 112.5 (CH), 119.5 (CH), 125.9 (2 × CH), 125.9 (C), 128.0 (CH), 128.9 (2 × CH), 133.4 (C), 137.5 (C), 143.3 (C), 154.6 (C), 169.4 (CO). Analyse, calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47%. Trouvé: C, 68.74; H, 6.03; N, 4.68.

**REFERENCES**

1. Lorion, M., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudeon, P.: A Concise Synthesis of (Mono and Poly)Substituted and Diversely N-Functionalized Isoindolinones and Isoquinolones, *Synthesis* **2008**, (13), 2141-2147;
2. Couture, A., Deniau, E., Grandclaudeon, P., Hoarau C.: New Approach to Isoindolobenzazepines. A Simple Synthesis of Lennoxamine, *Tetrahedron*, **2000**, **56**(11), 1491-1499;
3. Moreau, A., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudeon, P., Lebrun, S.: A new approach to isoindoloisoquinolinones. A simple synthesis of nuevamine, *Tetrahedron*, **2004**, **60**(29), 6169-6176;
4. Rybalko-Rosen, H., Couture, A., Grandclaudeon, P.: Approches synthétiques vers les aristolactames – Partie II. Connexion à l'azote lactamique de segments

- hydrocarbonés aminés, *Studii și Cercetar Științifice: Chimie și Inginerie Chimică, Biotehnologii, Industrie Alimentară*, **2005**, 6(2), 119-143;
5. Moreau, A., Lorion, M., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P.: A New Total Synthesis of Porritoxin, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71(8), 3303-3305;
  6. Moreau, A., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P.: A new synthesis of the phytotoxin porritoxin, *Tetrahedron*, **2006**, 62(24), 5787-5790;
  7. Lorion, M., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P.: Complementary synthetic approaches to constitutionally diverse N-aminoalkylated isoindolinones. Application to the synthesis of falipamil and 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands analogues, *Synthesis* **2009**, (11), 1897-1903;
  8. Shinji, C., Maeda, S., Imai, K., Yoshida, M., Hashimoto, Y., Miyachi, H.: Design, synthesis, and evaluation of cyclic amide/imide-bearing hydroxamic acid derivatives as class-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2006**, 14(22), 7625-7651;
  9. Pérard-Viret, J., Prangé, T., Tomas, A., Royer, J.: A simple and efficient asymmetric synthesis of 3-alkyl-isoindolin-1-ones, *Tetrahedron*, **2002**, 58(25), 5103-5108;
  10. Danishefsky, S., Bryson, T. A., Puthenpurayil, J.: Reactions of 3,4-benzopyrrolidinones with  $\beta$ -ketoesters, *Journal of Organic Chemistry*, **1975**, 40(6), 796-797;
  11. Thiele, J., Schneider, J.: Condensation products of o-phthaldehyde. 10., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1909**, 369, 287-299;
  12. Allin, S. M., Northfield, C. J., Page, M. I., Slawin, A. M. Z.: A highly diastereoselective synthesis of tricyclic lactams and their application as novel N-acyl iminium ion precursors in the synthesis of isoindolinone derivatives, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38(20), 3627-3630;
  13. Fains, O., Vernon, J.M.: Chemoselective Debenzylation Involving Removal of a 2-Hydroxy-1-phenylethyl Group from Nitrogen, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38(47), 8265-8266;
  14. Nicolas, E., Russell, K. C., Hrubry, V. J.: Asymmetric 1,4-addition of organocuprates to chiral  $\alpha,\beta$ -unsaturated N-acyl-4-phenyl-2-oxazolidinones: a new approach to the synthesis of chiral .beta.-branched carboxylic acids, *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, 58(3), 766-770;
  15. Nakazaki, M., Yamagami, K., Isoe, S.: A novel synthetic route to 3,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H-cyclopent[a]anthracene and 6-methyl-2,3-dihydro-1H-cyclopent[a]anthracene, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1961**, 34, 1189-1194;
  16. Lipshutz, B. H., Liu, Z.-P., Kayser, F.: Cyanocuprate-mediated intramolecular biaryl couplings applied to an ellagitannin. Synthesis of (+)-O-permethyllumagrandin II, *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35(31), 5567-5570;
  17. Paleo, M. R., Castedo, L., Dominguez, D.: Synthesis of 2-[N-(9-phenylfluoren-9-yl)amino]-1-indanones by anionic cyclization of phenylalanine-derived oxazolidinones, *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, 58(10), 2763-2767;
  18. Markus, A.: Synthesis of Linear Oligo(catechol) Ligands for the Metal Directed Self-Assembling of Helicates, *Synthesis*, **1996**, (2), 230-236.