

SYNTHETIC METHODOLOGIES TO THE ASSEMBLY OF CONSTITUTIONALLY DIVERSE ISOINDOLINONES. DEVELOPMENTS AND APPLICATIONS

TECHNIQUES D'ASSEMBLAGE D'ISOINDOLINONES STRUCTURELLEMENT AMENAGEES. APPLICATIONS ET DEVELOPPEMENTS

Axel Couture, Pierre Grandclaudon*

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

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

Received: July 18, 2009

Accepted: September 3, 2009

Abstract: A number of conceptually new synthetic approaches to the elaboration of constitutionally diverse isoindolinones have been disclosed. The main objective was to develop synthetic tactics for the creation of the lactam unit that would allow for incorporation of appropriate functionalities liable to give access to an array of synthetic, natural and/or bioactive compounds through rather simple chemical manipulation. The flexibility and potentiality of these new processes have been further exemplified by the total synthesis of exemplary representatives in both series, i.e. alkaloids and compounds endowed with chemotherapeutic properties.

Keywords: *isoindolinones, phthalimidines, bicyclic compounds, lactams, ring closure, Parham protocol, natural products, alkaloids*

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PRINCIPALES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES ISOINDOLINONES

NOUVEAUX CONCEPTS SYNTHÉTIQUES ET VALORISATION

Synthèses et utilisation d'isoindolinones phosphorylées

Stratégies de synthèse (voies a-c)

Application à la synthèse d'aristolactames (voie a)

Voie b – Synthèse totale de l'aristoyagonine (famille des aristocularines)

Voie b modifiée – Synthèse totale de la lennoxamine

Synthèse d'un ènelactame naturel: la fumaridine

Remplacement du groupe phosphoryle par le groupe triazolyle (voie c)

Synthèse d'isoindolinones substituées en position 3 énantioenrichies

Déphosphorylation des isoindolinones phosphorylées. Applications

Intérêt du concept

Utilisation. Préparation sélective de (E)-3-arylidèneisoindolinones

Application. Synthèse de l'eupolauramine

Développement du protocole de Parham. Application aux carbamates

Principe du protocole de Parham

Synthèse de la fumaramidine et du narcéine imide

Cas des aristolactames substitués en position 3 par un groupe méthoxy

Synthèse d'isoindoloisoquinolinones. Synthèse totale de la nuevamine

Synthèse totale de phytotoxines

Développement du protocole de Parham. Application aux carbamates cycliques

Synthèse d'isoindolinones N-fonctionnalisées. Développements

Application à la synthèse de la porritoxine

Développement du protocole de Parham. Application aux imidodicarboxylates

Développement du protocole de Parham. Application aux diacylamines

Nouvelle synthèse totale de la nuevamine

Synthèse d'isoindolinones substituées en position 3 énantioenrichies

CONCLUSION

REMERCIEMENTS

RÉFÉRENCES

INTRODUCTION

Au cours des deux précédentes décennies les 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, communément appelées phthalimidines ou isoindolinones, ont suscité l'intérêt croissant de nombreux groupes de recherche dont le nôtre.

L'une des principales raisons de l'engouement pour cette famille de composés hétérobicycliques bâtis autour d'un cycle lactamique à cinq chaînons fusionné avec un noyau benzénique tient notamment au fait qu'ils constituent la clef de voûte de nombreux alcaloïdes dont quelques exemples représentatifs apparaissent sur la Figure 1.

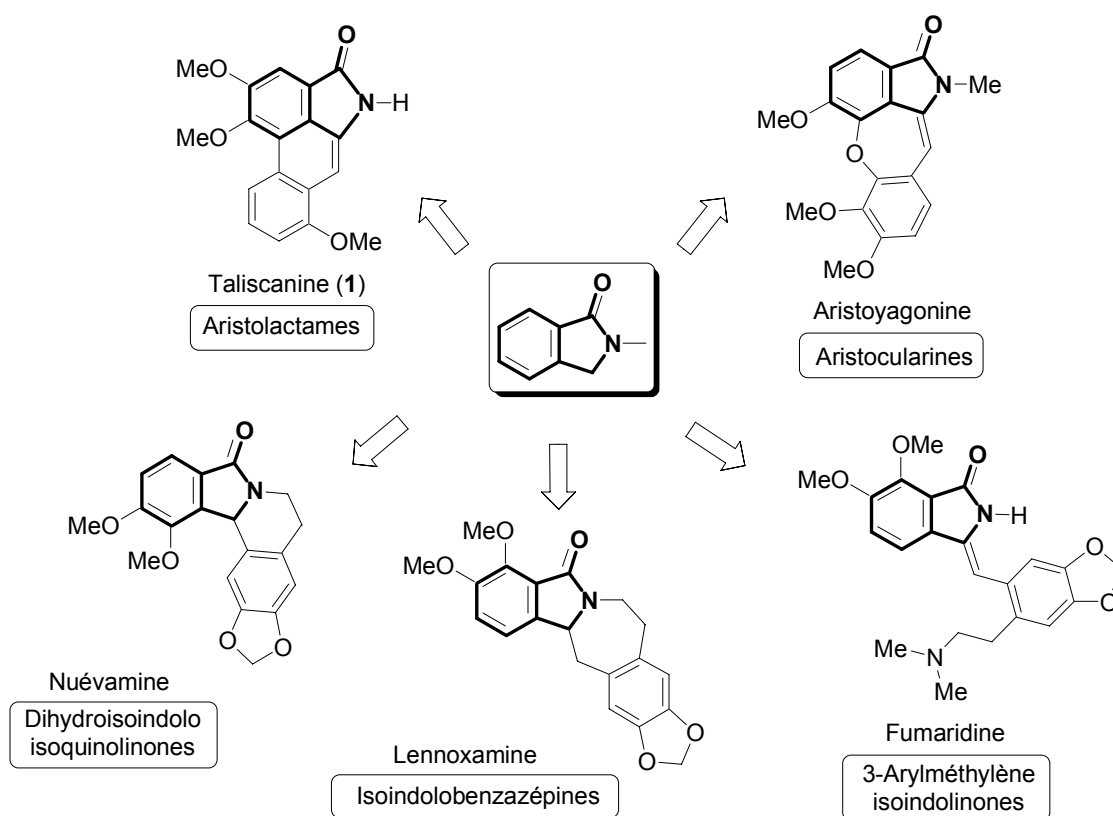


Figure 1. Quelques alcaloïdes intégrant l'unité isoindolinone.

Une autre raison de l'intérêt pour ces composés réside dans l'évaluation de leurs propriétés biologiques potentielles. A titre d'exemple, parmi les aristolactames qui ont suscité un certain nombre d'études concernant leurs activités pharmacologiques, on peut citer la taliscanine (**1**) (Figure 1), extraite des plantes de la famille des *Aristolochiaceae* [1], qui a fait l'objet de demandes de brevets [2] pour son utilisation dans le traitement de la maladie d'Alzheimer mais également dans le traitement de l'impuissance et des accidents vasculaires cérébraux.

Il faut également ajouter qu'en dehors des alcaloïdes polycycliques précédemment cités, d'autres produits naturels, bâtis sur le squelette isoindolinone, présentent également des activités biologiques (Figure 2). C'est le cas par exemple de l'héricénone B (**2**) isolée à partir du champignon *Hericium erinaceum* cultivé au Japon qui inhibe la croissance des cellules cancéreuses HeLa [3].

Dans un autre domaine, plusieurs *fungi* issus du genre *Alternaria* sont responsables de maladies cryptogamiques dans bon nombre de cultures commerciales *via* la production de spores et de substances phytotoxiques telle que la porritoxine (**3**) (Figure 2) [4].

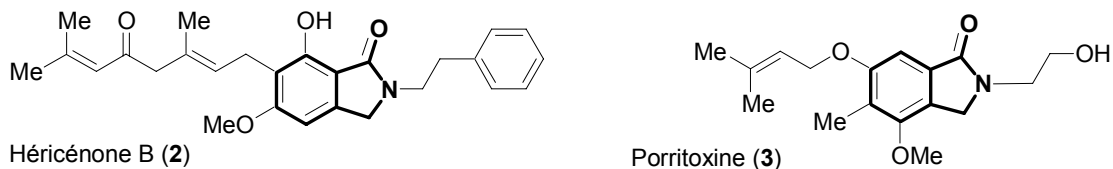


Figure 2. Isoindolinones, produits naturels issus de champignons.

On retrouve un nombre important de composés de synthèse, construits sur la base de l'unité isoindolinone, qui présentent des activités biologiques exploitées dans un large éventail de traitements d'affections (Figure 3). Sans entrer dans une énumération exhaustive, on peut citer quelques exemples parmi lesquels l'isoindolinone **4**, inhibiteur d'acétylcholinestérase prometteur dans le traitement de la démence sénile du type Alzheimer [5] et le composé **5** de structure proche, développé en tant qu'agent antipsychotique [6]. Le falipamil **6** a été largement étudié dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire [7]. Les dérivés isoindolinoniques **7** et **8** ont vu le jour en tant qu'agents antiviraux [8] et le produit **9** a montré de remarquables activités en tant qu'inhibiteur sélectif de cytokines à propriétés antiangiogènes dans le développement d'anticancéreux [9]. Enfin l'indoprofène (**10**) est bien connu comme agent anti-inflammatoire non stéroïdien [10].

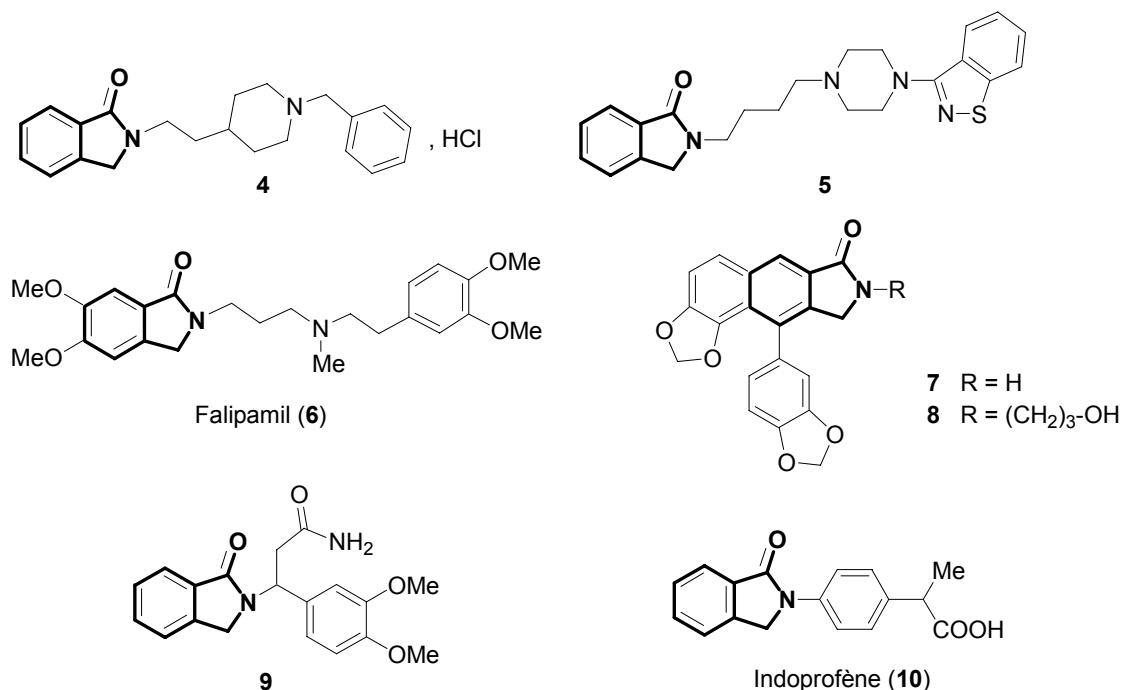


Figure 3. Isoindolinone, unité structurale de produits à activité biologique. Quelques illustrations

PRINCIPALES METHODES DE SYNTHÈSE DES ISOINDOLINONES

Comme les 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones constituent la clef de voûte de nombreux produits naturels, synthétiques ou à visée thérapeutique potentielle, elles ont donc suscité l'intérêt de nombreux groupes de recherche et, par voie de conséquence, de nombreux chemins d'accès à ce système hétérobicyclique ont été développés. Quelques revues font un bilan de ces méthodes de synthèses [11 – 14].

Un examen bibliographique non exhaustif des différentes techniques d'assemblage de ces modèles nous a amenés à les rationaliser et à proposer une classification selon le type de liaisons créées en étape ultime, liaisons précisées sur la Figure 4 qui rassemble dans son éventail l'essentiel de ces techniques. Quelques indications sur les conditions expérimentales ainsi que les références dans lesquelles est décrit un exemple caractéristique apparaissent dans la Table 1. Il est à noter qu'il n'existait pas, à notre connaissance, de méthodes de création de la liaison (a).

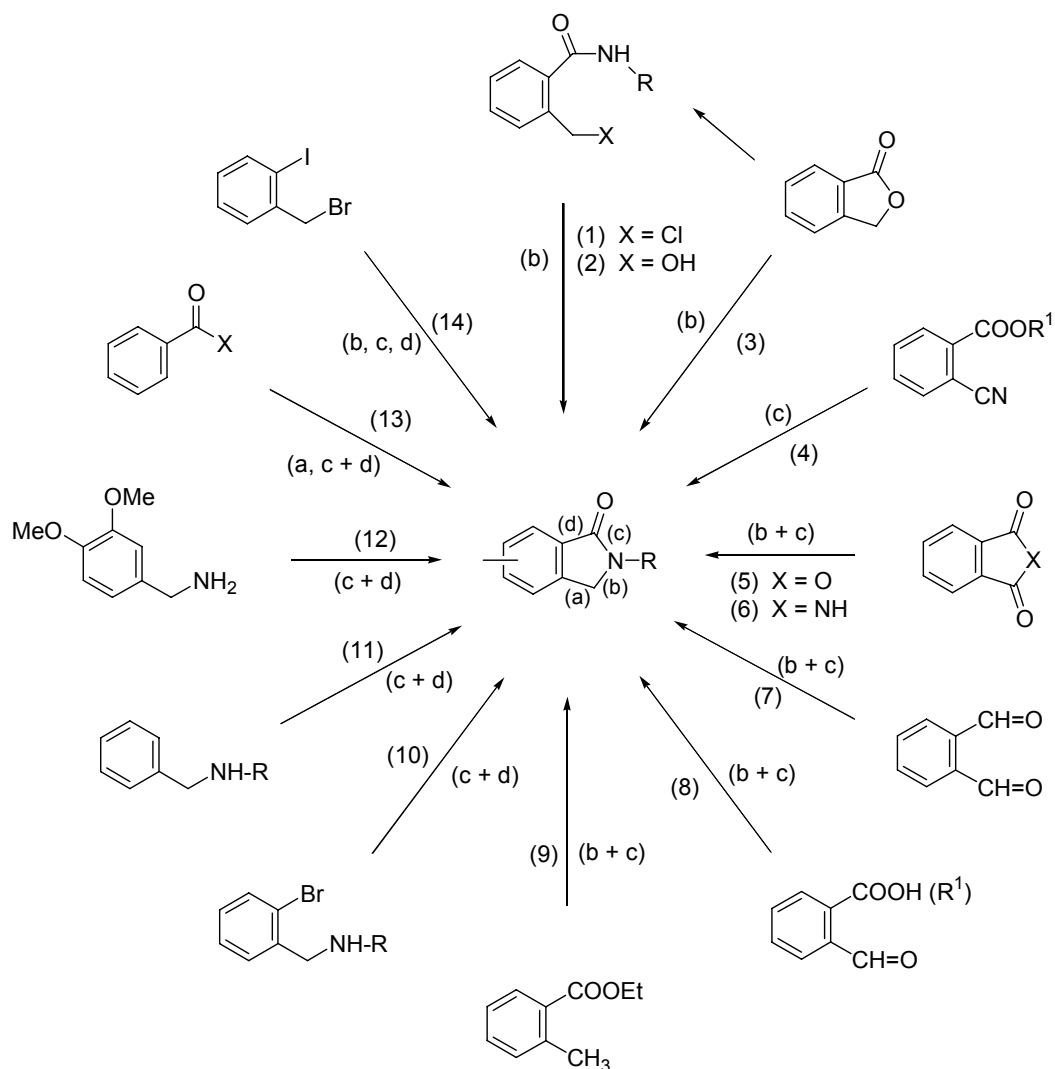


Figure 4. Principales méthodes de synthèse des isoindolinones.
(Sur les flèches, les chiffres entre parenthèses font référence à l'entrée dans la Table 1, les lettres faisant référence à la liaison ou aux liaisons créées).

Table 1. Principales méthodes de synthèse des isoindolinones.
Liaison ou liaisons créée(s) – Conditions – Références.

Entrée	Liaison(s) créée(s)	Réactifs / conditions	Références
(1)	(b)	X = Cl; NaH, DMF, 0 °C, 10 min.	[15]
(2)	(b)	X = OH; <i>i</i> -PrMgCl, THF, CIP(O)(NMe) ₂	[16]
(3)	(b)	R-NH ₂ , T et P élevées	[17]
(4)	(c)	H ₂ /catalyseur ou NaBH ₄ /CoCl ₂ (nécessite une <i>N</i> -substitution ultérieure)	[18, 19]
(5)	(b + c)	X = O; 1. R-NH ₂ ; Zn/AcOH	[20]
(6)	(b + c)	X = NH; 1. NaH, RX ; 2. Zn/AcOH	[21]
(7)	(b + c)	R-NH ₂ , Benzotriazole, 2-mercaptoéthanol, MeCN, tampon (pH 9.6), t. a., 13 h	[22, 23]
(8)	(b + c)	1. R-NH ₂ ; 2. réduction	[24]
(9)	(b + c)	1. NBS ; 2. R-NH ₂	[25, 26]
(10)	(c + d)	CO, Bu ₄ NBr, Co ₂ (CO) ₈ , hv	[27]
		CO, <i>n</i> -Bu ₃ N, Pd(OAc) ₂ -PPh ₃	[28]
(11)	(c + d)	CO, air, Pd(OAc) ₂ /Cu(OAc) ₂ , toluène, Δ	[29]
(12)	(c + d)	1. R ¹ -Li ; 2. CO(OMe) ₂	[30]
(13)	(a, b + c)	1. <i>n</i> -BuLi ; 2. R ² -CH=N-R ¹	[31]
(14)	(b), (c), (d)	Pd, CO, R-NH ₂ , K ₂ CO ₃ , DMF	[32]

Cependant, ces méthodes, bien qu'élégantes et efficaces, révèlent un certain nombre de limites quant à la nature, au nombre, et/ou à la position des substituants pouvant être connectés sur le noyau aromatique de l'isoindolinone. En effet, ces stratégies s'avèrent particulièrement efficaces dans l'élaboration d'isoindolinones présentant une partie benzénique dépouillée ou substituée symétriquement mais sont inadaptées à la synthèse de modèles dissymétriques, hautement et diversement substitués sur le noyau aromatique, modèles qui se rencontrent très souvent dans les produits naturels.

On comprend donc à la lecture de cette partie introductive tout l'intérêt qu'il y aura à disposer de techniques d'assemblage de l'unité isoindolinone dont les avantages majeurs seront d'offrir notamment une grande souplesse de fonctionnalisation sur tous les sites de la molécule, que ce soit sur l'atome d'azote, sur la position benzylique adjacente mais également sur tous les sites de l'unité aromatique. Souplesse et également diversification de la nature et de la position des sites de substitution qui devraient permettre de retravailler les molécules primaires afin d'échafauder des modèles à structure plus sophistiquée.

Nous nous sommes donc engagés dans un programme visant à élaborer et mettre au point différentes stratégies efficaces de construction de l'unité isoindolinone avec comme objectif principal leur exploitation en vue de l'assemblage de molécules issues du milieu naturel ou directement inspirées de composés de synthèse à forte activité biologique. Ces stratégies, validées en premier lieu par la synthèse totale de la cible choisie, devront de plus montrer leur adaptabilité dans la synthèse de molécules originales afin de pouvoir être exploitées notamment en pharmacomodulation.

NOUVEAUX CONCEPTS SYNTHETIQUES ET VALORISATION

Synthèse et utilisation d'isoindolinones phosphorylées (11)

Ce type de structure a été sélectionné, dans un premier temps, pour son aptitude à former des liaisons méthyléniques exocycliques par le biais des réactions d'oléfination de type Horner ou Wadsworth-Emmons [33, 34].

Stratégies de synthèse (voies a-c)

Trois techniques permettant d'installer l'unité phosphorylée ont été développées de façon originale au laboratoire et sont rassemblées sur le Schéma 1:

- un mécanisme de condensation aryrique résultant du traitement basique d'*ortho*-halogénobenzamides phosphorylés (voie a) [34, 35]
- un mécanisme de type S_NAr s'inspirant du principe de Meyers (sensibilité aux attaques nucléophiles des groupements méthoxy activés par des groupes ester, amide ou une unité oxazoline situés en *ortho*) (voie b), [36]
- une réaction de bis-méttallation suivie d'un piégeage par un agent de formylation avant connexion de l'unité phosphorylée (voie c) [37].

Les trois techniques font appel à la création de la liaison (a) ou des liaisons (a + b).

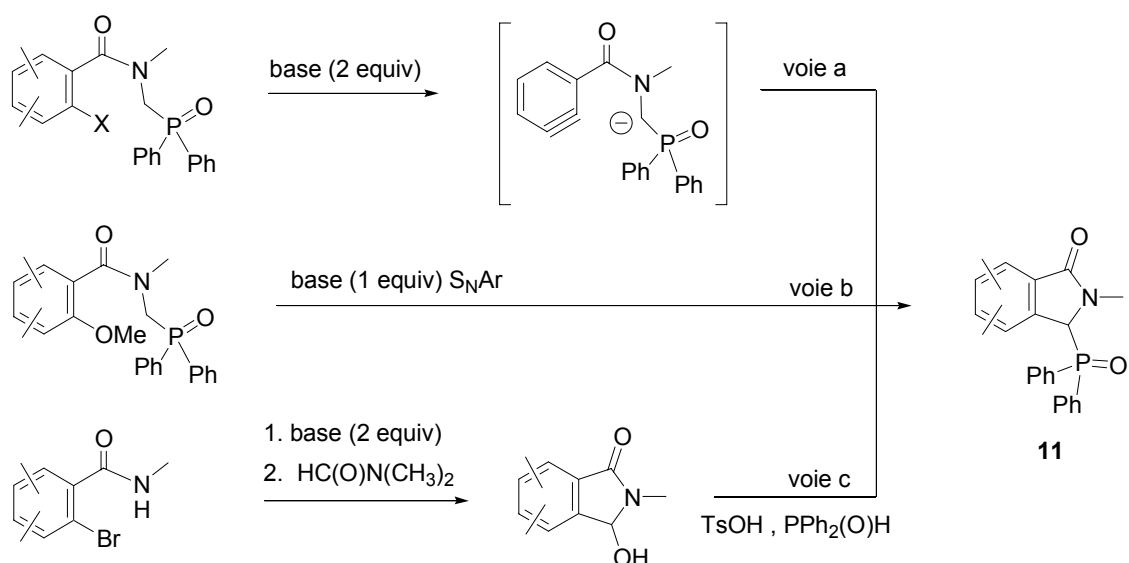


Schéma 1. Principales techniques d'accès aux isoindolinones phosphorylées.

Application à la synthèse d'aristolactames (voie a)

De façon très générale, les aristolactames, composés articulés autour d'un noyau phénanthrénique fusionné avec un système lactamique à 5 chaînons, représentent une classe d'alcaloïdes relativement peu répandus dans le monde végétal [1, 38, 39]. Les divers articles qui mettent notamment en évidence leur présence dans des décoctions utilisées en médecine traditionnelle et leurs activités biologiques peuvent témoigner de l'intérêt manifesté pour cette famille de composés.

Mais, paradoxalement, peu d'études ont porté sur la mise au point de méthodes générales d'élaboration d'aristolactames diversément substitués sur toutes les positions de l'unité phénanthrénique et sur l'unité lactamique.

Une technique générale de synthèse d'aristolactames mise au point par notre équipe apparaît sur le Schéma 2. Elle concerne des aristolactames naturels **12a-f** (Table 2) ainsi que des aristolactames **13** [40 – 42] dont la structure est issue de pharmacomodulations en vue de leur évaluation en tant qu'anticancéreux. La construction de l'isoindolinone à la base de ces modèles fait appel à la technique décrite voie a, Schéma 1.

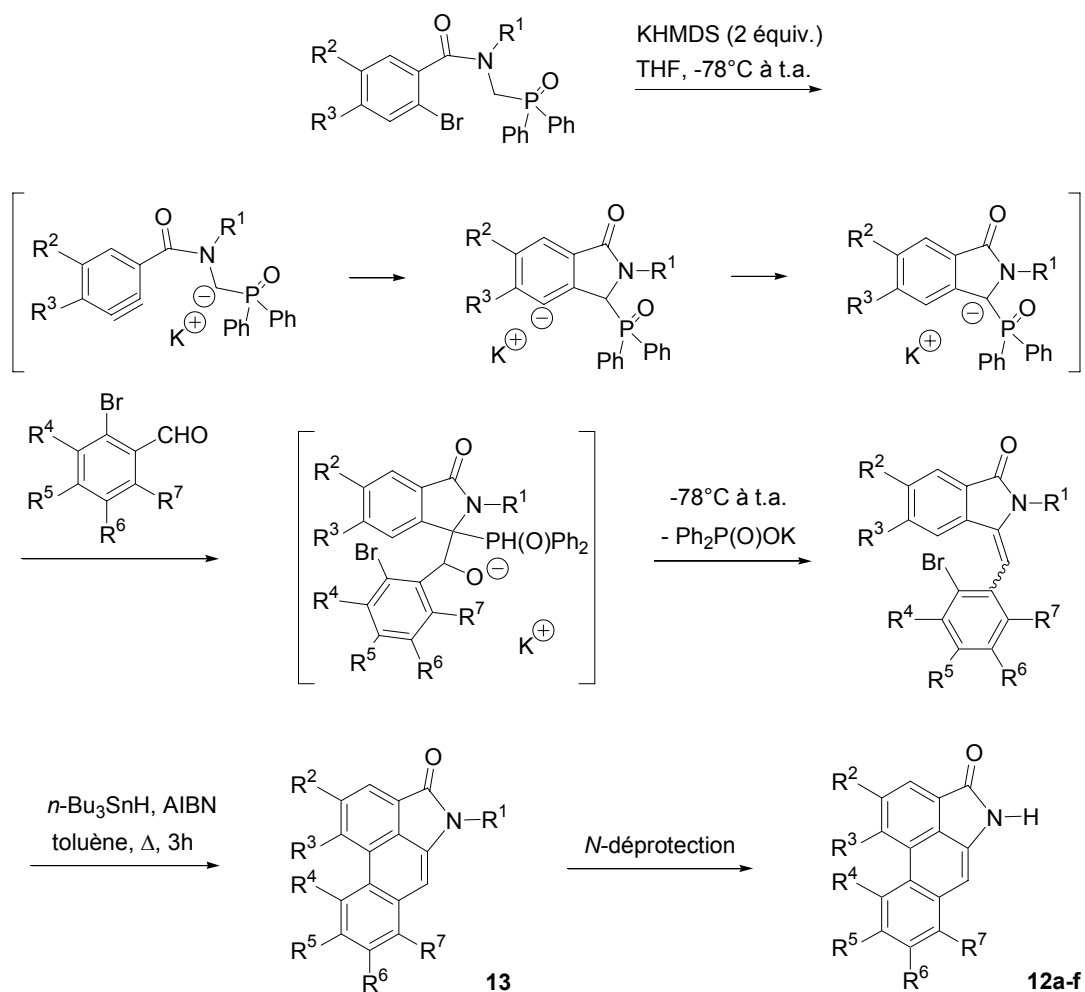
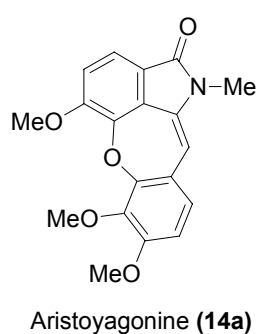


Schéma 2. Technique générale de synthèse des aristolactames.

Table 2. Aristolactames naturels synthétisés suivant la technique générale de synthèse décrite dans le Schéma 2.

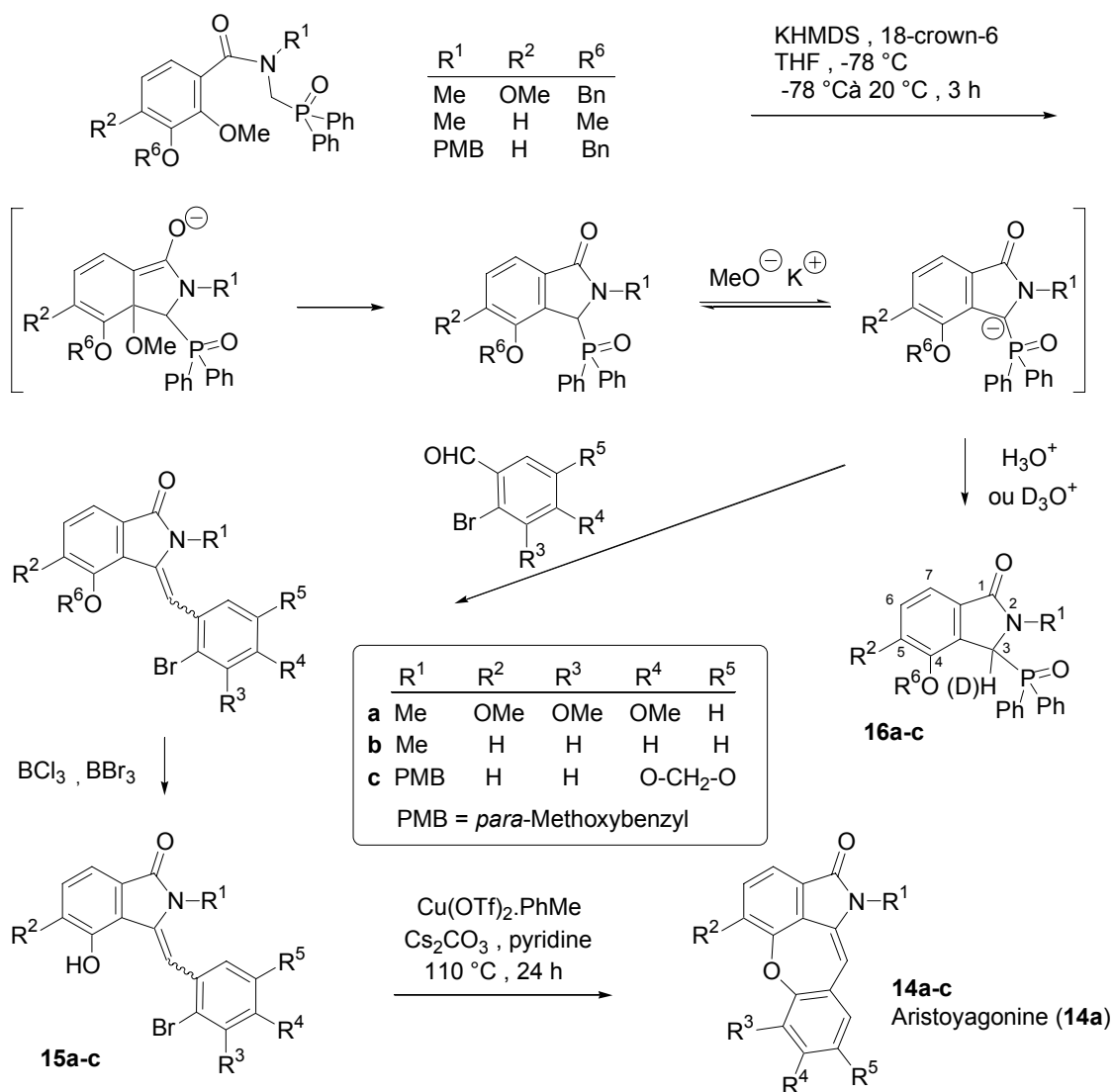
Aristolactame	12	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Référence
Cepharanone A	12a	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	[43]
Cepharanone B	12b	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	[43]
Taliscanine	12c	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	[44]
Velutinam	12d	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	H	H	[44]
Enterocarpam II	12e	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	[44]
Goniothalactam	12f	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	H	OH	[45]

Voie b . Synthèse totale de l'aristoyagonine (famille des aristocularines)

**Figure 5.**

L'aristoyagonine (**14a**) (Figure 5) est, à ce jour, le seul exemple d'alcaloïde de la famille des cularines intégrant une unité lactamique à 5 chaînons. Nous avons considéré que l'unité oxépine centrale des aristocularines pouvait être obtenue par le biais d'un couplage de type Ullmann appliqué à l'arylméthylèneisoindolinone hydroxylée **15a** [46], issue d'une réaction d'oléfination impliquant l'isoindolinone phosphorylée **16a** (Schéma 3). Le mécanisme aryne exploité précédemment interdisant toute substitution sur la position 4 du noyau benzénique nous avons développé une nouvelle approche vers toute une gamme de 4-alkoxyisoindolinones, qui s'appuie sur le principe de Meyers (voie b, Schéma 1) [36].

Trois aristocularines, dont l'aristoyagonine (**14a**), ont été préparées avec en étape clé cette technique d'annélation. Les synthèses apparaissent sur le Schéma 3 [47, 48].

**Schéma 3.** Synthèse d'aristocularines.

Voie b modifiée. Synthèse totale de la lennoxamine

La synthèse de la lennoxamine (**17**), seul alcaloïde articulé autour d'une unité isoindolobenzazépine, se révèle particulièrement exigeante puisque la charpente comporte divers cycles à 5, 6 et 7 chaînons et divers groupes méthoxy et méthylènedioxy sur des positions peu conventionnelles. Il faut surtout noter qu'un léger réarrangement de stratégie doit être envisagé. Dans ce cas, la présence d'un groupe méthoxy en *ortho* de l'amide donne lieu à une réaction de type S_NAr indésirable puisque ce groupe doit se retrouver dans le produit ciblé (Schéma 4, voie b). Un atome de fluor (meilleur groupe partant) est indispensable à la création du cycle lactamique (Schéma 4, voie a). Après avoir démontré la viabilité de notre concept sur deux modèles relativement plus dépouillés nous avons proposé une nouvelle approche synthétique vers cet alcaloïde qui apparaît dans le Schéma 4 et où sont associés divers types de cyclisation impliquant carbanions et carbocations [49].

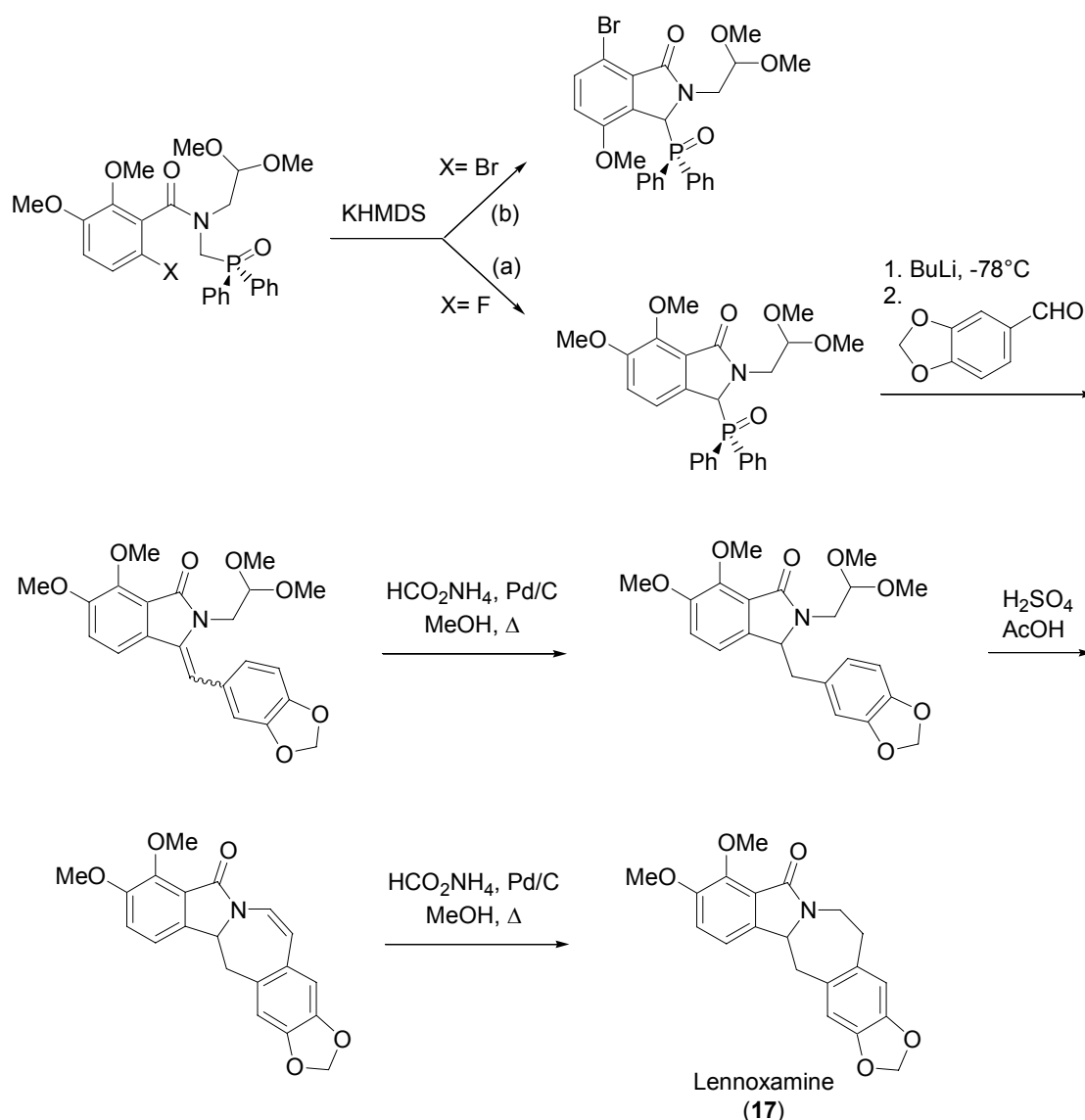


Schéma 4. Synthèse de la lennoxamine
Synthèse d'un ènelactame naturel: la fumaridine (voie c)

Comme précédemment, la synthèse de cet ènelactame **18** nécessite de relever un certain nombre de défis synthétiques parmi lesquels la présence d'un substituant méthoxy en *ortho* de l'amide de départ, site de substitution nucléophile aromatique (S_NAr , voie b, Schéma 1), qui interdit les réaction d'annélation à partir de carbanions phosphorylés (voies a et b, Schéma 1). L'isoindolinone **19** a donc été préparée suivant une nouvelle stratégie de synthèse, par réaction de bis-métallation suivie d'un piégeage par un agent de formylation. La connexion de l'unité phosphorylée s'effectue ensuite par réaction d'addition sur le cation immonium **20** pour fournir l'isoindolinone **21** (voie c, Schéma 1). La stéréochimie *Z* de la double liaison a été contrôlée en s'appuyant sur les études précédentes qui avaient identifié l'influence de la taille des substituants situés notamment sur l'atome d'azote N(2) de l'isoindolinone phosphorylée [46]. La première synthèse totale de ce composé [37] apparaît sur le Schéma 5.

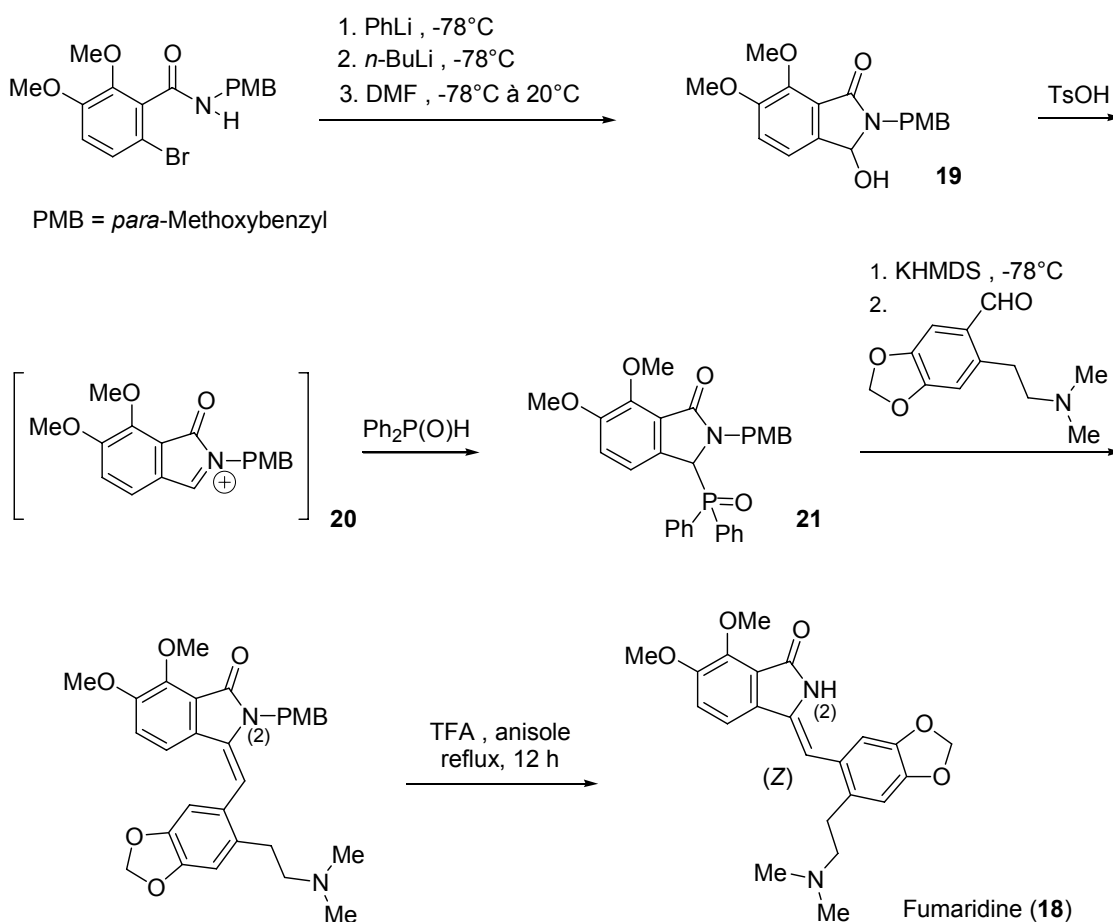
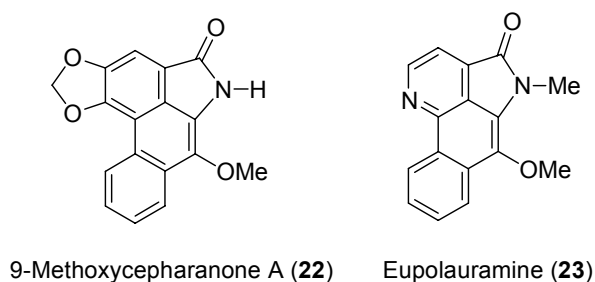


Schéma 5. Synthèse de la fumaridine.

Remplacement du groupe phosphoryle par le groupe benzotriazolyle (voie c)

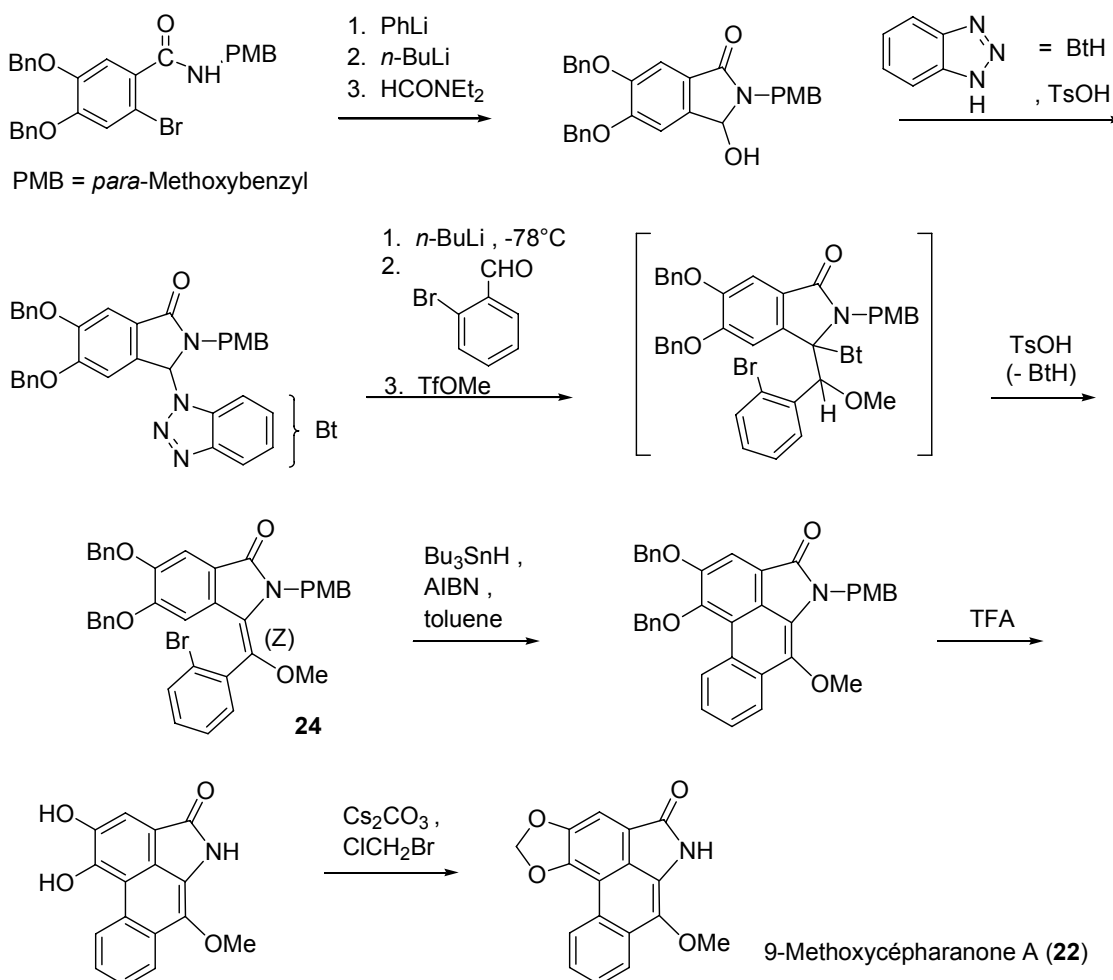
Malgré le large éventail de composés accessibles par les méthodes proposées précédemment, qu'ils soient issus du milieu naturel ou sortis de la pharmacomodulation, un certain nombre de modèles restent inaccessibles.

**Figure 6.**

C'est notamment le cas des composés de la famille des aristolactames ou apparentés qui portent un substituant méthoxy sur le noyau central de la partie (aza)phénanthrénique.

La 9-méthoxycépharanone A (**22**) et l'eupolauramine (**23**) en sont deux modèles représentatifs [50] (Figure 6).

C'est la simple modification structurale apportée par la présence de ce groupe méthoxy qui nous a contraints à développer un nouveau concept reposant sur l'utilisation du benzotriazole comme auxiliaire de synthèse. La synthèse de l'isoindolinone est réalisée selon le principe défini dans la voie c. Le rôle majeur joué par le groupe benzotriazole pour l'assemblage de ces composé tient à la création de la fonction éther d'énol intégrée dans le motif halogénostilbénique de l'arylméthylène isoindolinone **24** avant cyclocondensation radicalaire et déprotection. Le concept est illustré par la synthèse totale de la 9-méthoxycépharanone A (**22**) (Schéma 6) [50, 51].

**Schéma 6.** Synthèse de la 9-méthoxycépharanone A

La stratégie précédente a également été utilisée avec succès pour la synthèse de l'eupolauramine [52] et de la 1-deaza-eupolauramine [53].

Synthèse d'isoindolinones substituées en position 3 énantioenrichies

L'introduction d'un substituant en position 3 sur le cycle lactamique induit la création d'un carbone asymétrique. La possibilité de connecter une entité nucléophile par réaction d'addition sur un cation immonium issu d'un hydroxylactame (seconde étape de la voie c; e.g. addition du groupement benzotriazolyle sur le cation **20**, Schéma 5) nous a amenés à développer une version asymétrique de cette réaction en envisageant un transfert de chiralité interne à partir d'un auxiliaire chiral de type SAMP.

L'incorporation de cet auxiliaire, la réduction ou l'addition asymétrique, le mécanisme justifiant du haut degré de diastéréosélection et l'élimination de la copule sont illustrés sur le Schéma 7. Les excès énantiomériques se révèlent supérieurs à 96% selon cette nouvelle approche conceptuelle [53 – 57].

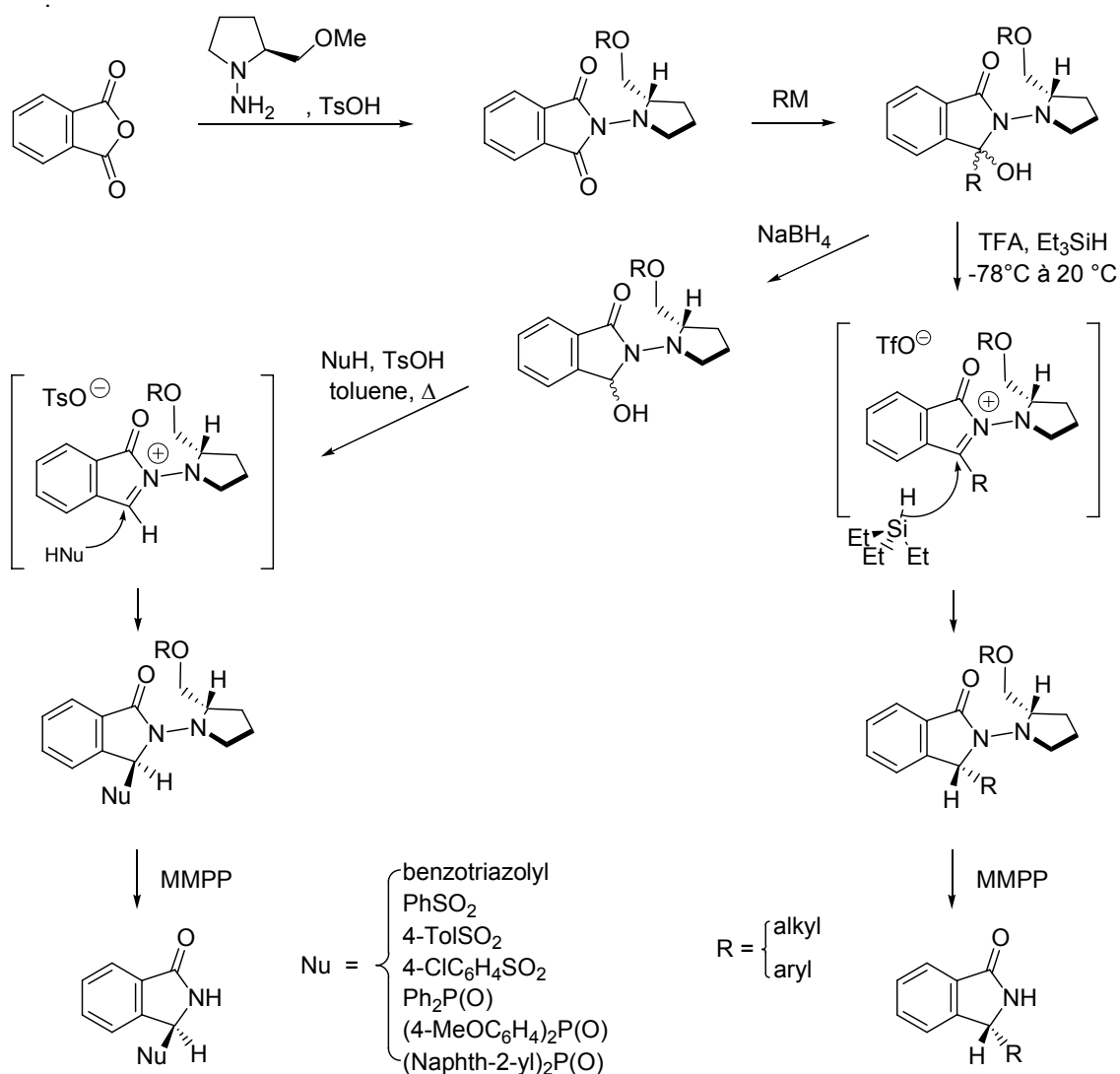


Schéma 7. Synthèse d'isoindolinones substituées en position 3 énantioenrichies

Déphosphorylation des isoindolinones phosphorylées. Applications

Intérêt du concept

Si l'aptitude des isoindolinones phosphorylées à former des liaisons méthyléniques exocycliques par le biais des réactions d'oléfination de type Horner ou Wadsworth-Emmons représente un atout indéniable dans la construction de modèles polycycliques complexes, il arrive quelquefois que cette technique soit prise en défaut, en particulier par la création d'une double liaison de stéréochimie inadéquate.

Pour résoudre ce problème nous nous sommes tournés vers une méthodologie différente exploitant la formation de carbanions benzyliques en position C3 sur des isoindolinones non substituées sur cette position suivie de la connexion d'électrophiles (Schéma 8) [58].

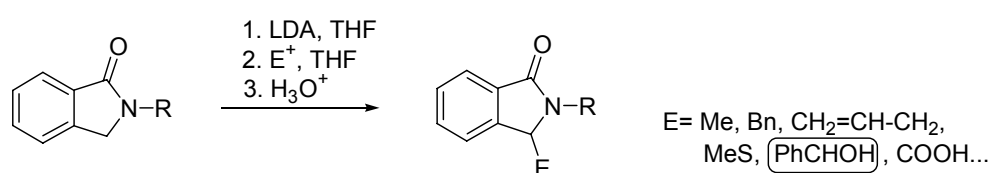


Schéma 8. Préparation d'isoindolinones substituées en position C3 par métallation.

L'exploitation de ce concept en synthèse totale de produits naturels implique la disponibilité d'isoindolinones non substituées en C3 mais en revanche diversement substituées sur la partie benzénique. La méthode mise au point au laboratoire, s'appuie simplement sur la déphosphorylation par saponification des modèles phosphorylés polysubstitués obtenus à partir des réactions décrites précédemment (Schéma 9) [59].

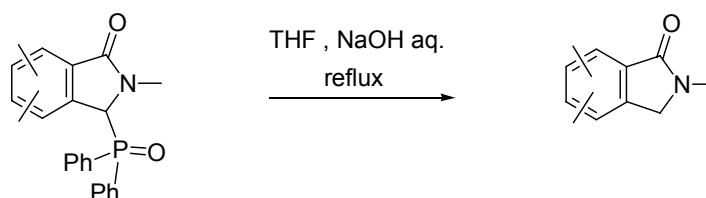


Schéma 9. Préparation des isoindolinones par déphosphorylation

Utilisation. Préparation stéréosélective de (E)-3-arylideneisoindolinones

Une étude de la formation de ces carbanions et de leur réaction avec les électrophiles [60], plus particulièrement les aldéhydes (Schéma 10) a permis de montrer que, quelle que soit la taille du substituant sur l'azote lactamique :

- (i) la meilleure diastéréosélectivité d'addition de l'aldéhyde est obtenue avec une base de type LHMDs : l'alcool **25** dérivant de l'adduit primaire **26** (voie a) possède la configuration *érythro*, la structure étant formellement établie à partir de la diffraction des rayons X [61];
- (ii) une réaction d'élimination de type E1bc menée sur l'alcool *érythro* conduit exclusivement à l'arylméthylèneisoindolinone **27** de stéréochimie *E* (voie a);
- (iii) le même type de réaction appliquée au mélange *thréo-érythro* (voie b) conduit au même résultat qui amène à envisager une forte participation de la forme *ortho*-quinodiméthane **28**.

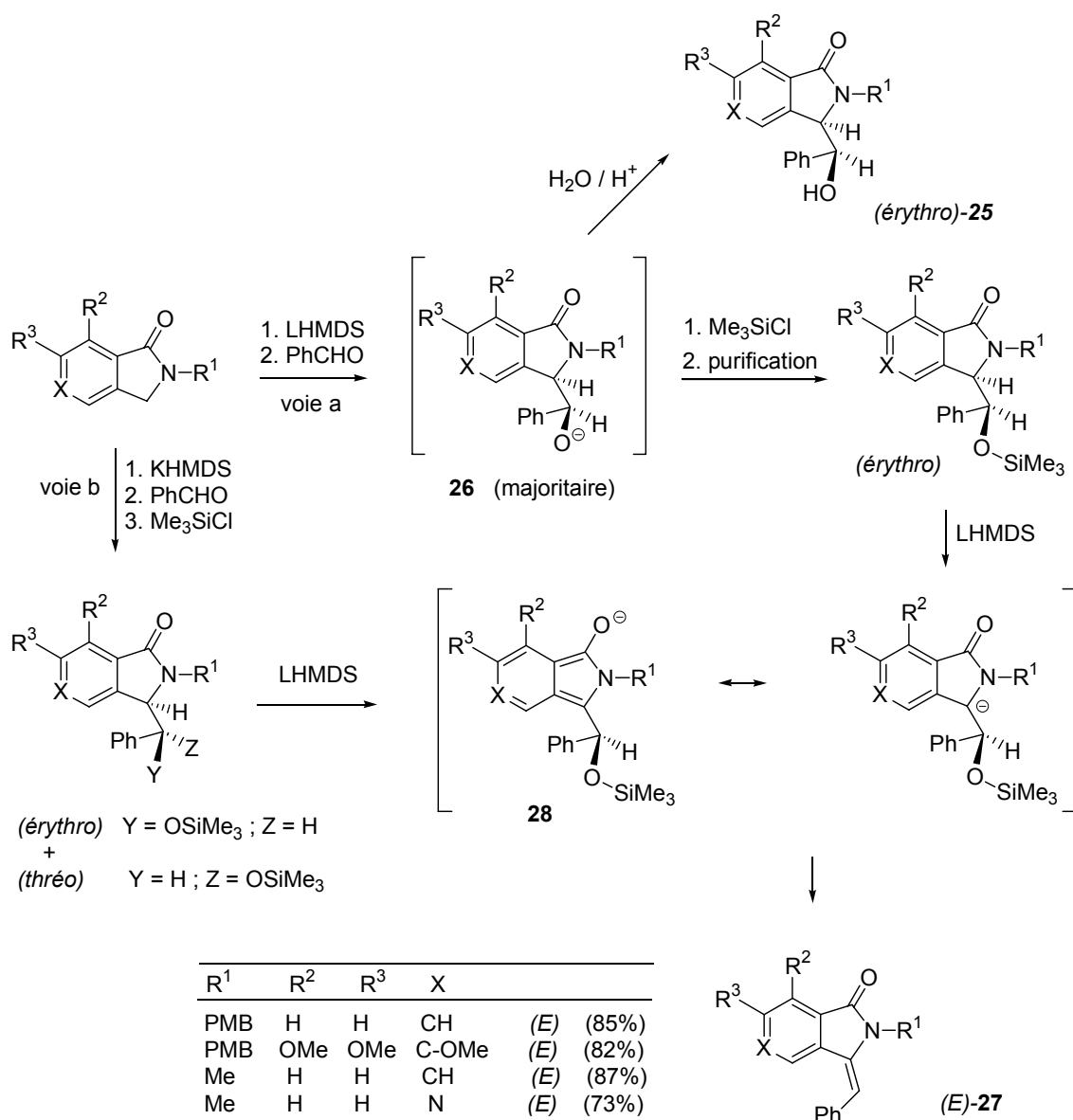


Schéma 10. Préparation stéréosélective de (E)-3-arylideneisoindolin-1-ones

Application. Synthèse de l'eupolauramine

La réaction d'oléfine de Horner appliquée aux modèles *N*-substitués par un groupe méthyle, peu volumineux, entraîne la création d'une double liaison de stéréochimie (Z) (Schéma 11) peu adaptée à une cyclisation ultérieure en système azaphénanthénique.

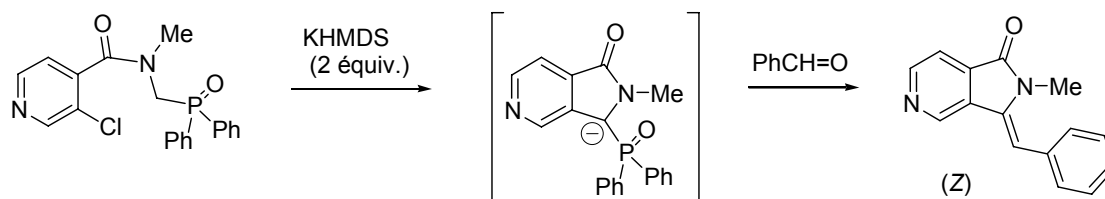


Schéma 11. (Z)-N-méthyl-méthylèneisoindolinone préparée par réaction de Horner

Le passage par l'isoindolinone déphosphorylée, la condensation de l'*ortho*-iodobenzaldéhyde suivie de l'élimination de type E1bc permet la construction efficace du squelette azacarboné de l'eupolauramine en forçant la stéréochimie *E*. Le groupe méthoxy est finalement inséré par la cascade bromation électrophile, métallation-oxydation, méthylation (Schéma 12) [62].

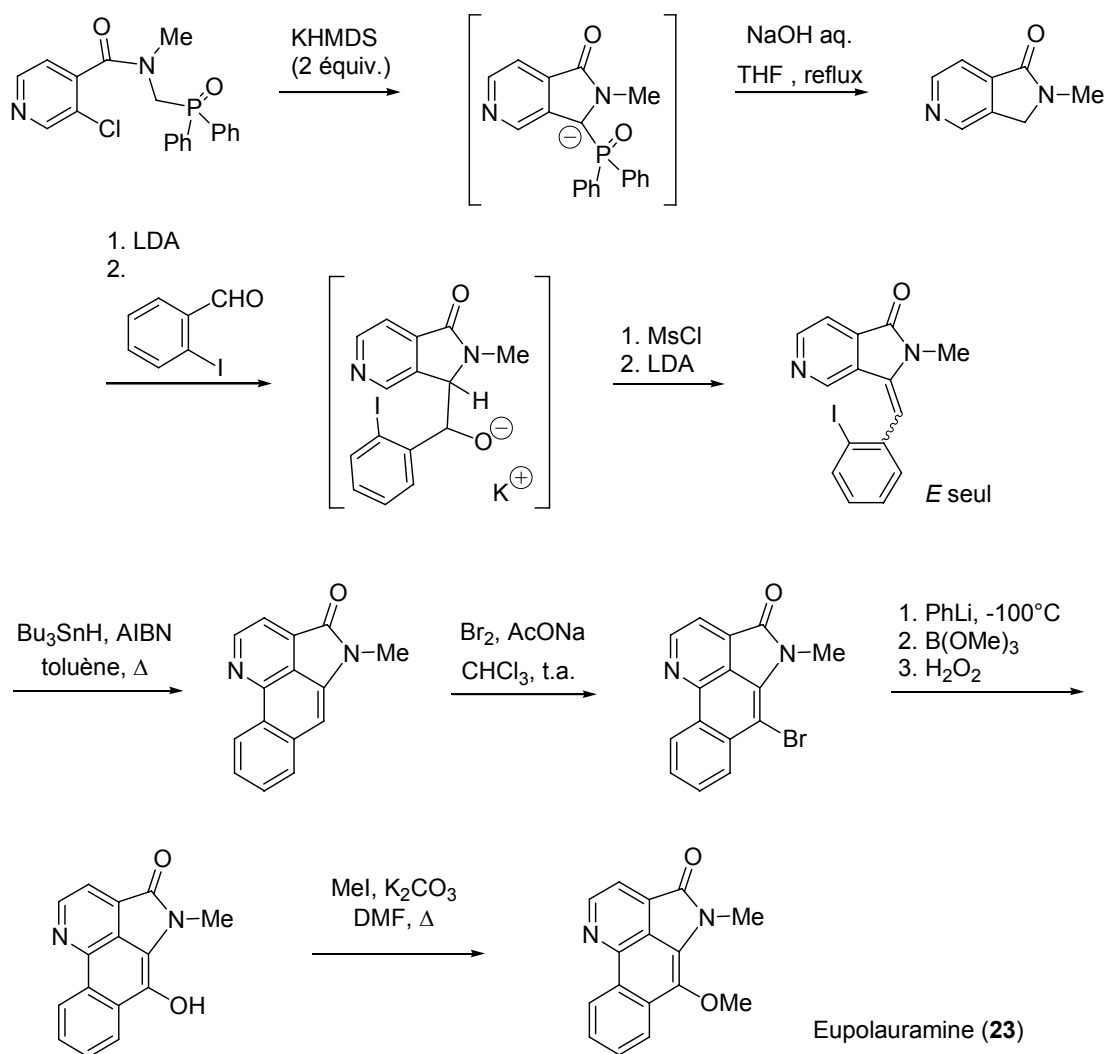


Schéma 12. Synthèse de l'eupolauramine

Développements du protocole de Parham. Application aux carbamates

Principe du protocole de Parham

Ce protocole [63] réside très schématiquement dans la création d'une espèce aryllithiée suivie d'une attaque intra sur une entité électrophile portée par un carbone vicinal (Schéma 13). Ce protocole s'adapte parfaitement à une stratégie de construction d'isoindolinones par fermeture de la liaison (d) (figure 4) à partir de dérivés d'*ortho*-halogénobenzylamine. Tout l'intérêt de cette stratégie repose dans la sélection de

l'électrophile interne, fonction dérivant de la partie benzylamine et dans l'exploitation des groupements résultant de sa transformation lors du processus de Parham. La fonction carbamate représente l'électrophile interne de loin le plus riche dans la diversification des développements ultérieurs [64].

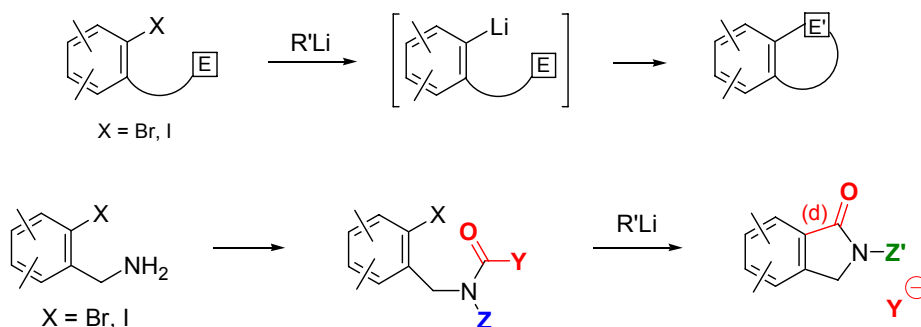


Schéma 13. Protocole de Parham – Représentation schématisée et application à la fermeture de la liaison (d) des isoindolinones

Synthèse de la fumaramidine et du narcéine imide

Ces deux produits naturels issus de plantes de la famille des *fumariacées* ont une structure voisine et similaire à celle déjà décrite pour la fumaridine (**18**) (Schéma 5). Dans ces deux cas l'isoindolinone, qui a servi de socle au produit naturel, a été obtenue par application du protocole de Parham (Schéma 14).

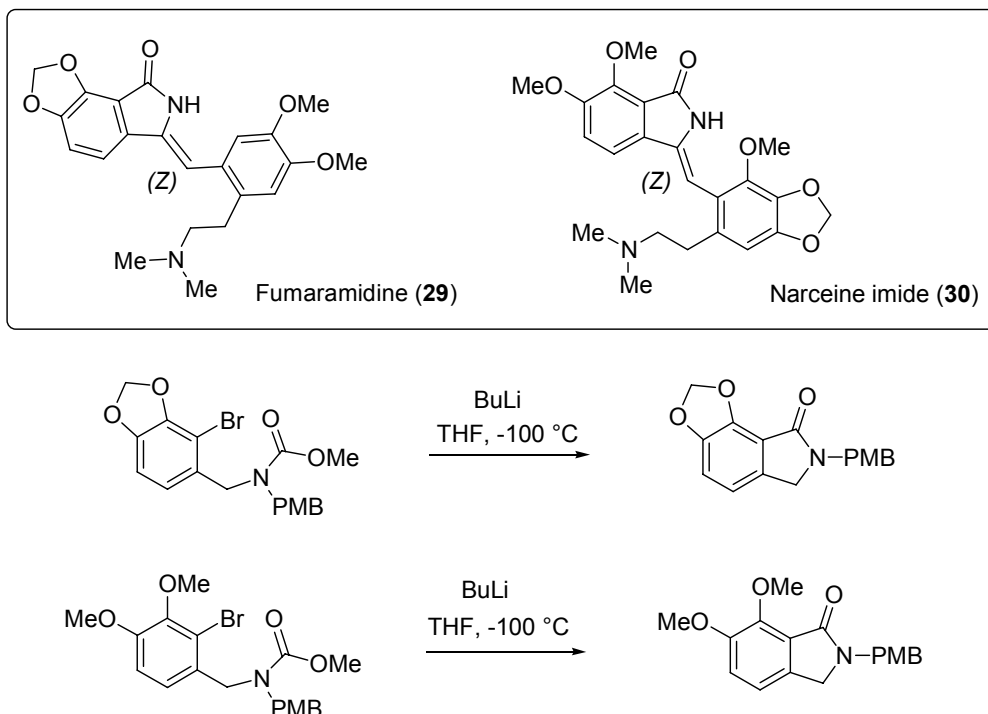


Schéma 14. Fumaramidine et narcéine imide.
Synthèse des isoindolinones-socles suivant le protocole de Parham

La première synthèse totale du narcéine imide (**30**) a nécessité la condensation sur le squelette isoindolinone d'une unité qui se caractérise par un encombrement nettement marqué. Ce problème a été tourné par l'exploitation de l'électrophilie du cation immonium compact **31**. La création de la double liaison par E1bc utilise en groupe partant un cation ammonium; elle s'accompagne de l'ouverture du cycle pipéridinique entraînant le développement concomitant en fin de synthèse de la chaîne *N,N*-diméthyl-aminoéthyle encombrante (Schéma 15) [65, 66]. La première synthèse totale de la fumaramidine qui reprend des éléments déjà évoqués précédemment n'est pas développée en détail [67, 68].

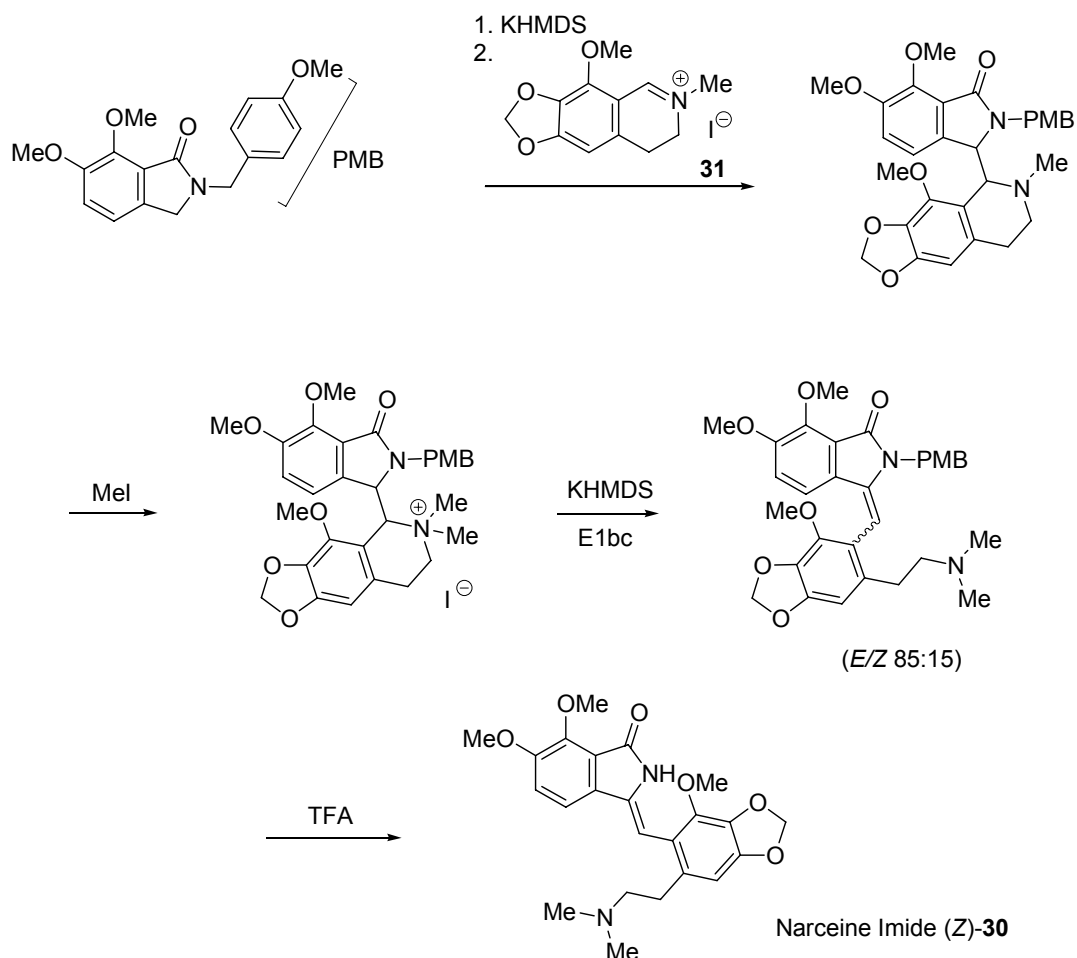


Schéma 15. Première synthèse totale du narcéine imide.

Cas des aristolactames substitués en position 3 par un groupe méthoxy

Un certain nombre d'aristolactames tels que le pipérolactame C (**32**), la goniopédaline (**33**) et le stigmalactame (**34**) ont en commun de posséder un groupement méthoxy en position 3 ce qui se révèle problématique lors de la construction initiale du noyau isoindolinone, problème déjà rencontré notamment lors de la synthèse de la lennoxamine, de la fumaridine ou du narcéine imide. L'exploitation du principe de Parham appliqué à un dérivé d'*ortho*-bromobenzylamine préalablement protégé par le groupe *para*-méthoxybenzyle et converti en méthyl carbamate a permis une élaboration

efficace de l'isoindoline servant de base à ces divers modèles. La synthèse totale [69, 70] se déroule ensuite suivant un schéma identique à celui décrit précédemment pour d'autres éléments de cette famille (Schéma 16).

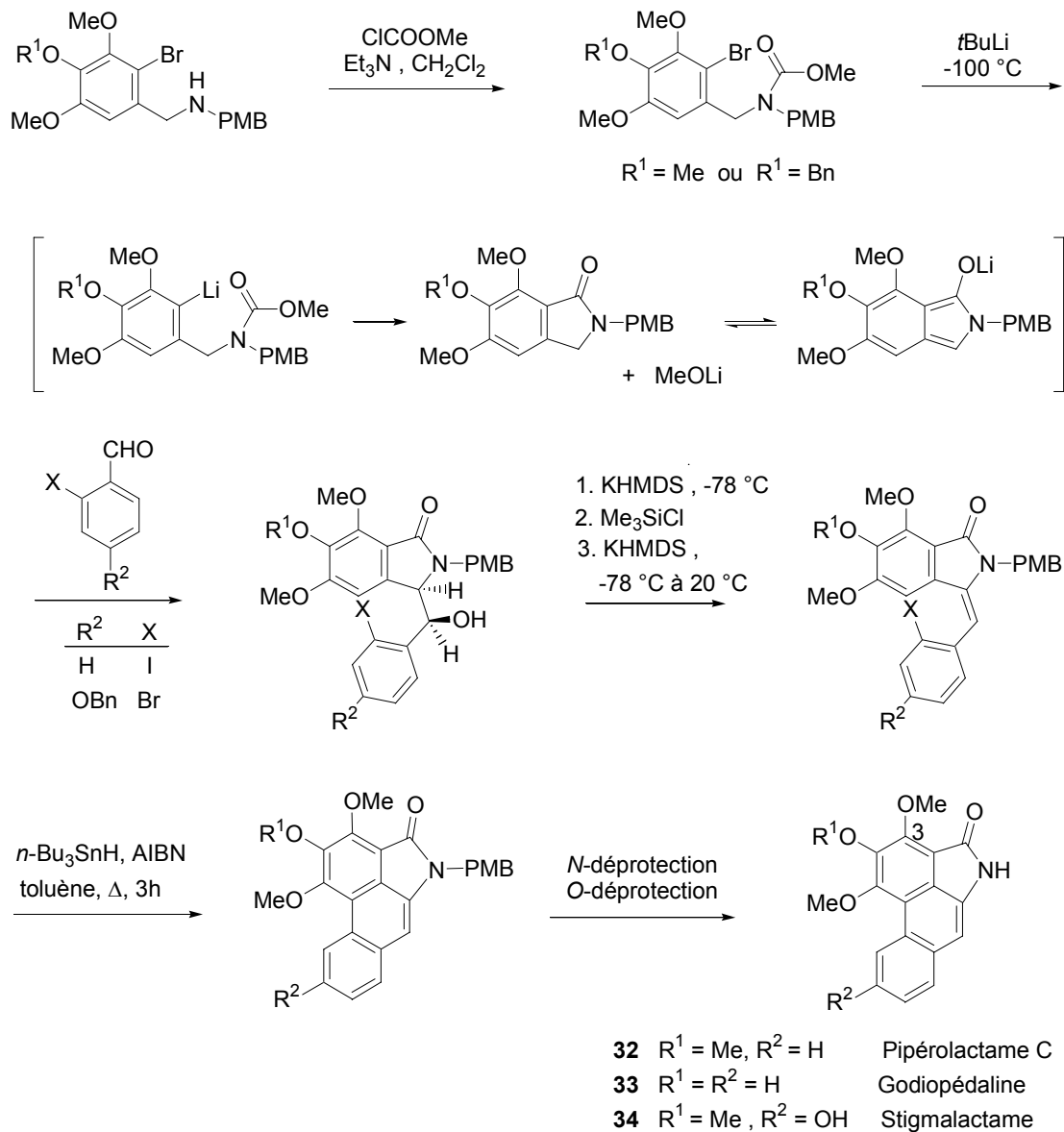
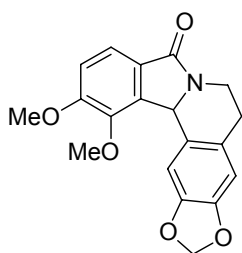


Schéma 16. Synthèse totale des pipérolactame C, goniopédaline, stigmalactame.

Synthèse d'isoindoloisoquinolinones. Synthèse totale de la nuevamine

L'élaboration de ces alcaloïdes tétracycliques exploite la combinaison du protocole de Parham assurant la construction de l'unité lactamique et une cyclisation arynique pour la création de l'entité pipéridinique [71, 72]. L'un des principaux défis a donc été le choix des deux halogènes X^1 et X^2 , intégrant le modèle **36**, impliqués dans ces deux processus (Schéma 17).



Nuévamine (37)

L'incorporation différenciée du brome et du fluor dans les modèles ouverts **36** et les différents types d'annélation conduisant à diverses isoindoloisoquinolines **35a-c**, dont le plus beau fleuron la nuévamine (**37**), apparaissent sur le Schéma 17.

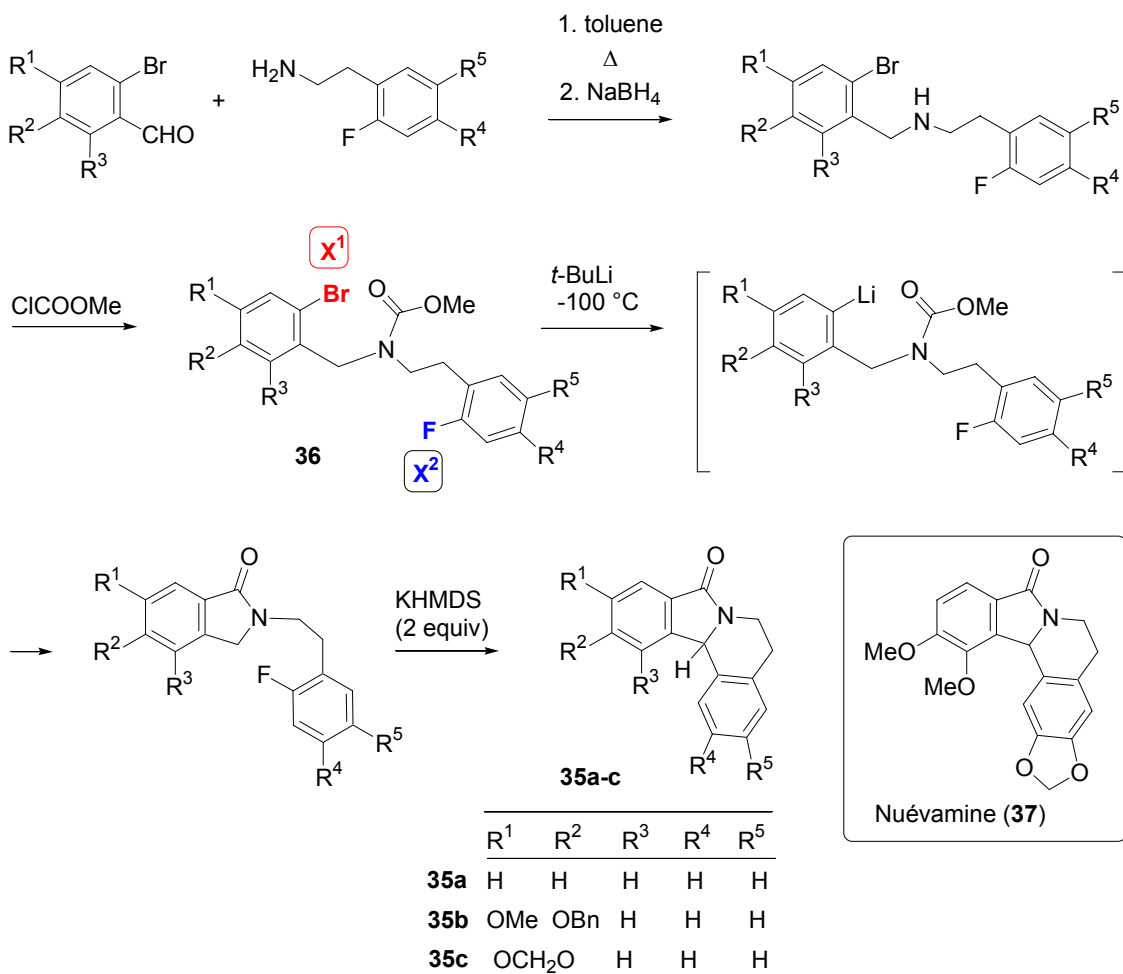


Schéma 17. Synthèse d'isoindoloisoquinolines

Synthèse totale de phytotoxines

Le protocole de Parham s'adapte parfaitement à la synthèse totale des cichorine (**38**), zinnimidine (**39**) et porritoxine (**40**), phytotoxines impliquées dans la dégénérescence des plantes à haute valeur commerciale (laitue, oignons, poireaux). Toutes ces isoindolinones possèdent une partie benzénique pentasubstituée par des groupements extrêmement diversifiés; la porritoxine étant, de plus, substituée à l'azote lactamique par une chaîne hydroxyéthyle. La synthèse totale de la cichorine et de la zinnimidine [73,

74] relèvent du même schéma réactionnel: la zinnimidine étant obtenue en étape ultime par prénylation du phénol libre de la cichorine (Schéma 18).

La synthèse totale de la porritoxine implique le remplacement du groupe protecteur *para*-méthylbenzyle (PMB) par une chaîne éthyle portant la fonction hydroxy sous une forme masquée (acétal dans les intermédiaires **41** et **42**) pouvant résister aux conditions basiques du protocole de Parham [75] (Schéma 19).

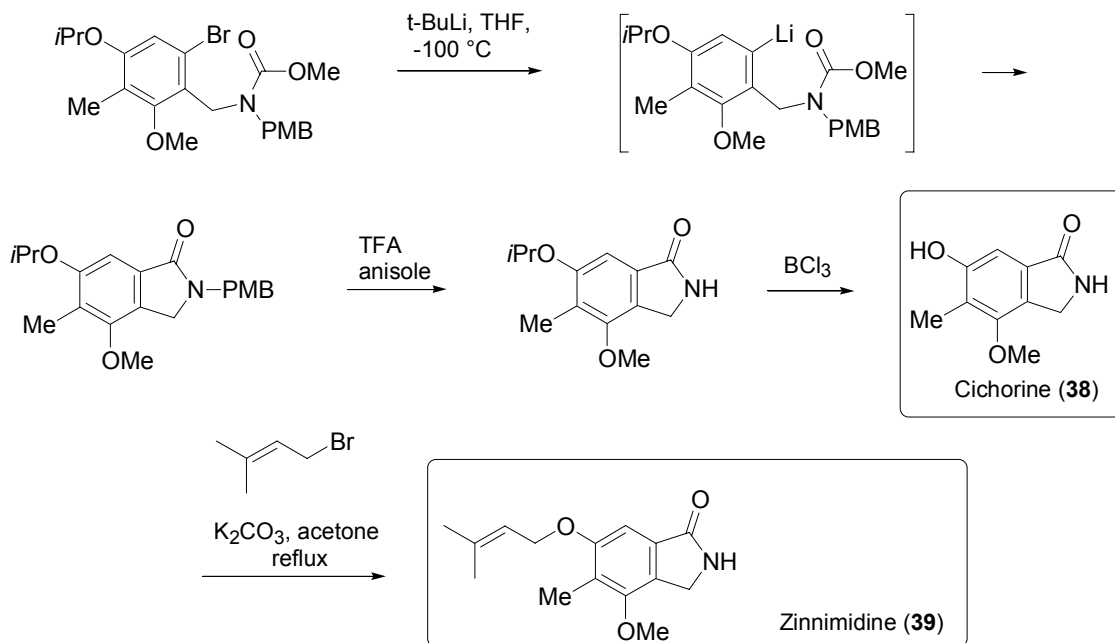


Schéma 18. Synthèse de la cichorine et de la zinnimidine

Développements du protocole de Parham. Application aux carbamates cycliques

Un des aspects négligé jusqu'alors dans l'utilisation de carbamates au cours du protocole de Parham est l'exploitation du groupe partant. Il s'agit généralement d'un méthoxylate dont seules les propriétés basiques ont été utilisées. Une stratégie originale a été mise au point utilisant un carbamate cyclique et permettant, de ce fait, de conserver la partie hydroxyalkyl dans l'isoindolinone sous forme d'un substituant à l'azote lactamique.

Synthèse d'isoindolinones *N*-fonctionnalisées. Développement

Ce concept qui s'appuie sur l'ouverture d'une unité hétérocyclique, jouant le rôle d'électrophile interne, a permis de maîtriser la taille du cycle formé - ce qui a autorisé la synthèse d'isoindolinones comme celle d'isoquinolones - la longueur de chaîne carbonée substituant l'azote lactamique ainsi que la nature du groupe fonctionnel terminal - hydroxy, mercapto (Schéma 20) [76 – 78].

La stratégie a été étendue aux urées cycliques avec toutefois une légère perte d'efficacité liée à la faible réactivité de ce type de fonction (Schéma 21) [79].

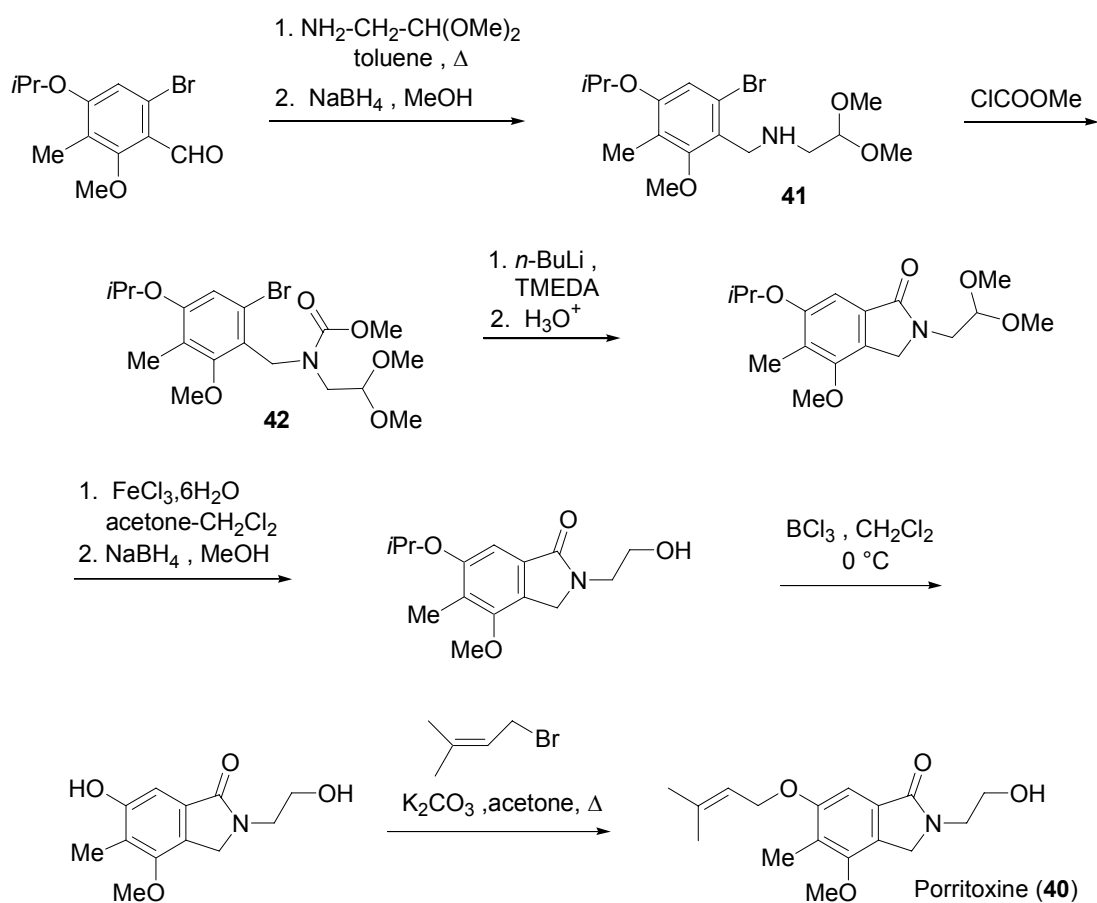


Schéma 19. Synthèse totale de la porritoxine.

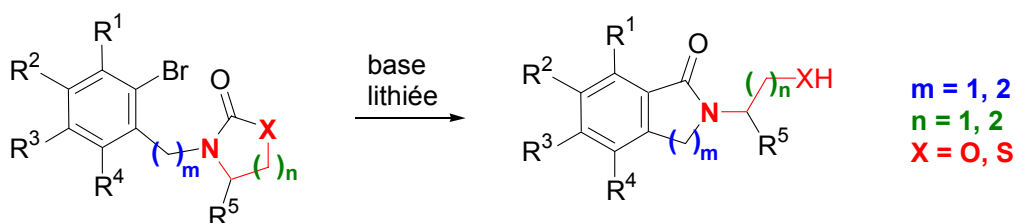


Schéma 20. Application du protocole de Parham aux carbamates cycliques.

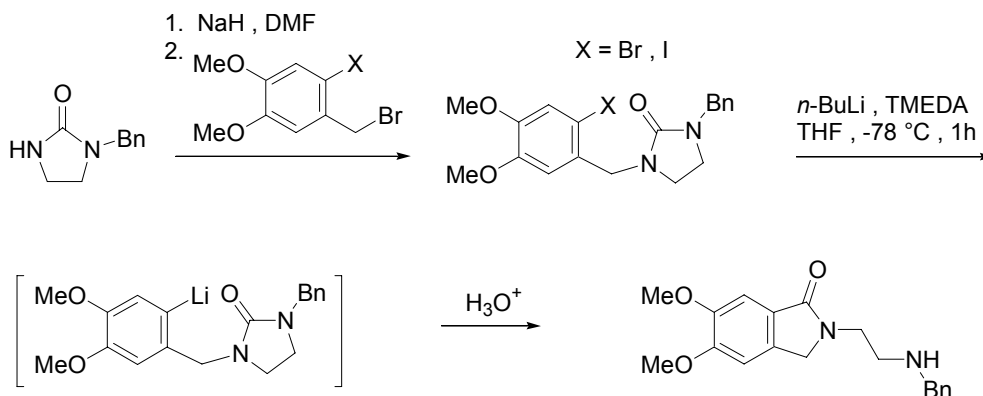


Schéma 21. Extension du protocole de Parham aux urées cycliques.

Les isoindolinones *N*-hydroxyalkylées, maintenant aisément accessibles, représentent une excellente source pour la synthèse de composés biologiquement actifs par manipulation de la fonction alcool en vue du greffage notamment d'unités aminées complexes. Le falipamil (**43**), composé utilisé dans le traitement de maladies cardiovasculaires en raison de son activité bradycardique spécifique, en est un exemple représentatif. Sa synthèse peut être réalisée par conversion du groupe hydroxy en chlorure pour permettre la fixation, par substitution nucléophile, d'un groupement amino {Schéma 22, voie a, synthèse du falipamil (**43**)}. L'oxydation de l'alcool en aldéhyde autorise des variations, en particulier le greffage d'une α -méthylbenzylamine encombrée, pour conduire à la synthèse de l'analogue ramifié du falipamil (**44**) inconnu jusqu'alors (Schéma 22, voie b) [79, 80].

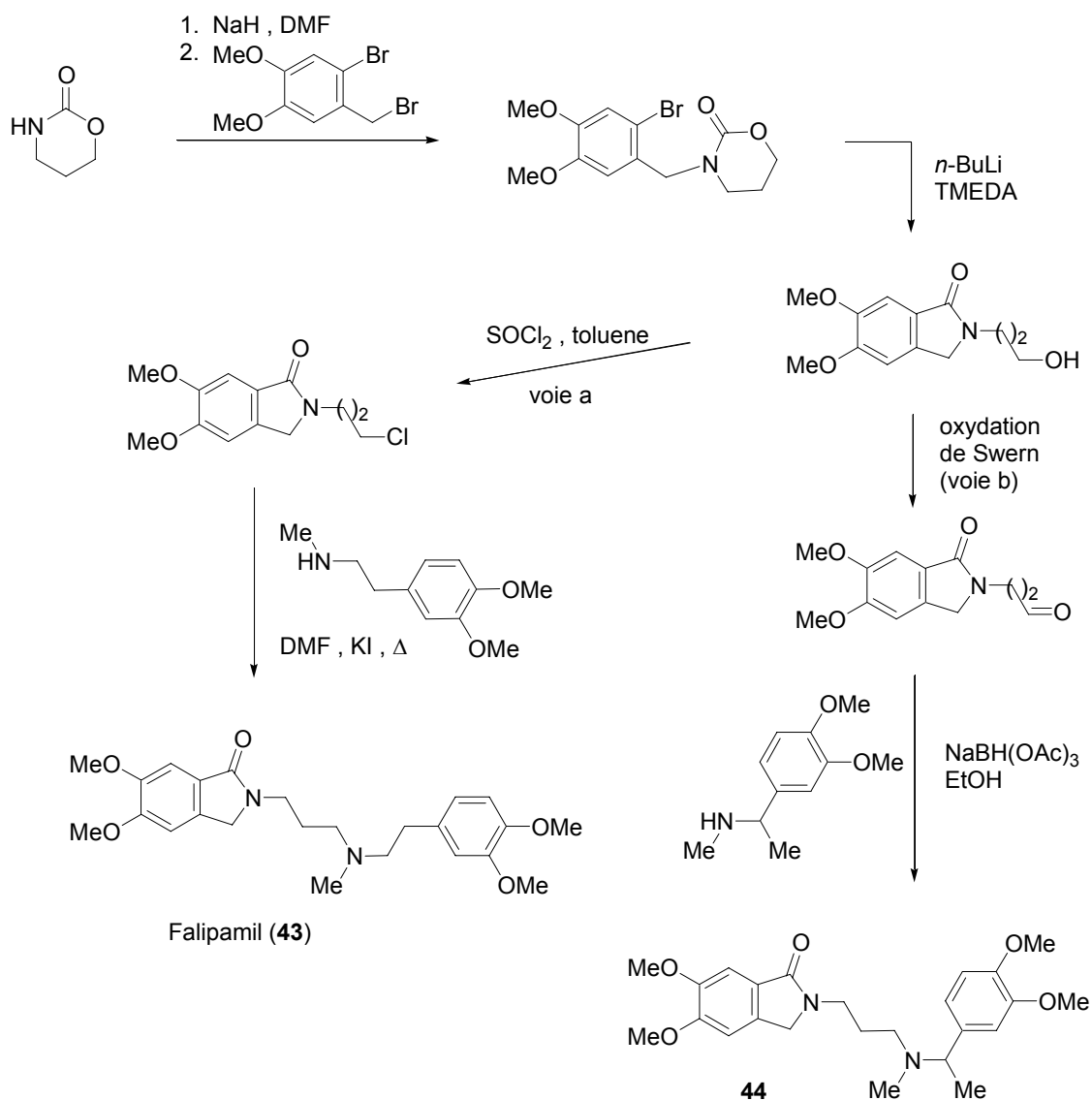


Schéma 22. Synthèse du falipamil et de son analogue ramifié.

Application à la synthèse de la porritoxine

Parmi toutes les phytotoxines libérées par les *fungi* de type *Alternaria*, la porritoxine (**40**) constitue à l'évidence le modèle de choix pour confronter notre stratégie à la construction d'un produit naturel particulièrement sophistiqué. Ce composé intègre en effet un squelette isoindolinone équipé d'une chaîne hydroxyéthyle fixée à l'azote lactamique et son élaboration est à même d'illustrer notre concept. Cette opération dispense de la protection préalable de la fonction alcool (intermédiaires **41** et **42**, Schéma 19) puisqu'elle est générée **après** la fermeture de l'isoindolinone. Le véritable défi représenté par sa partie benzénique trisubstituée avec une dissymétrie née à la fois de la position et de la diversité dans la nature des substituants est facilement surmonté par notre stratégie (Schéma 23) [81].

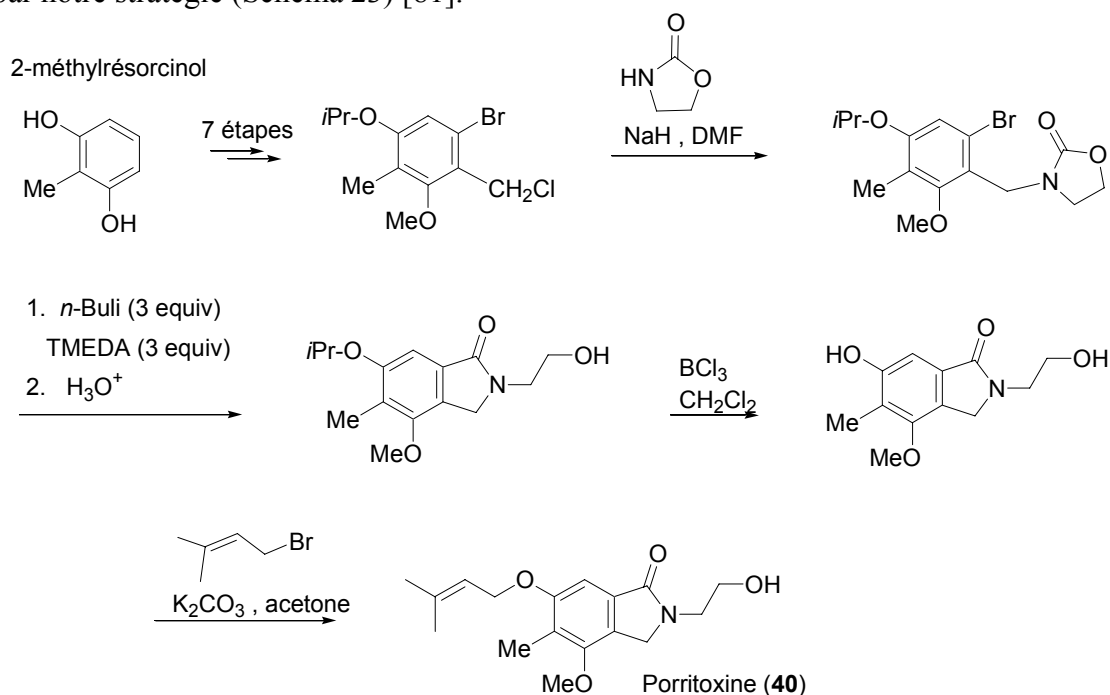


Schéma 23. Nouvelle synthèse totale de la phytotoxine porritoxine.

Développements du protocole de Parham. Application aux iminodicarboxylates

L'objectif principal correspond à l'exploitation de l'un des groupements carboxylates pour la fermeture du cycle lactamique de l'isoindolinone (protocole de Parham) et à la conservation du second comme groupe protecteur labile de l'azote lactamique. Cette technique représente alors un accès aux isoindolinones NH "libres" (Schéma 24) [77].

Cette technique a notamment permis de réaliser l'assemblage de la charpente de la vitédoamine A, alcaloïde de type lignane à activité analgésique et antioxydative établie (Schéma 25) [81].

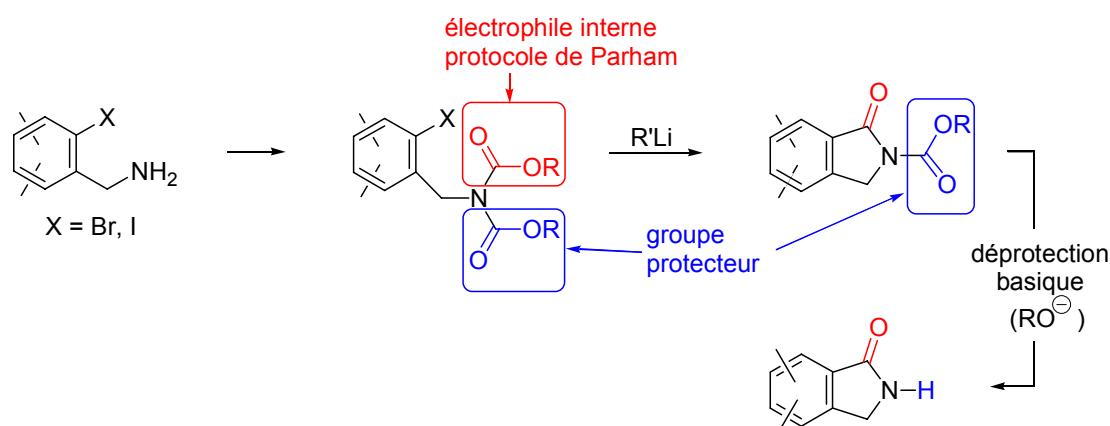


Schéma 24. Rôle différentié des groupes carboxylates

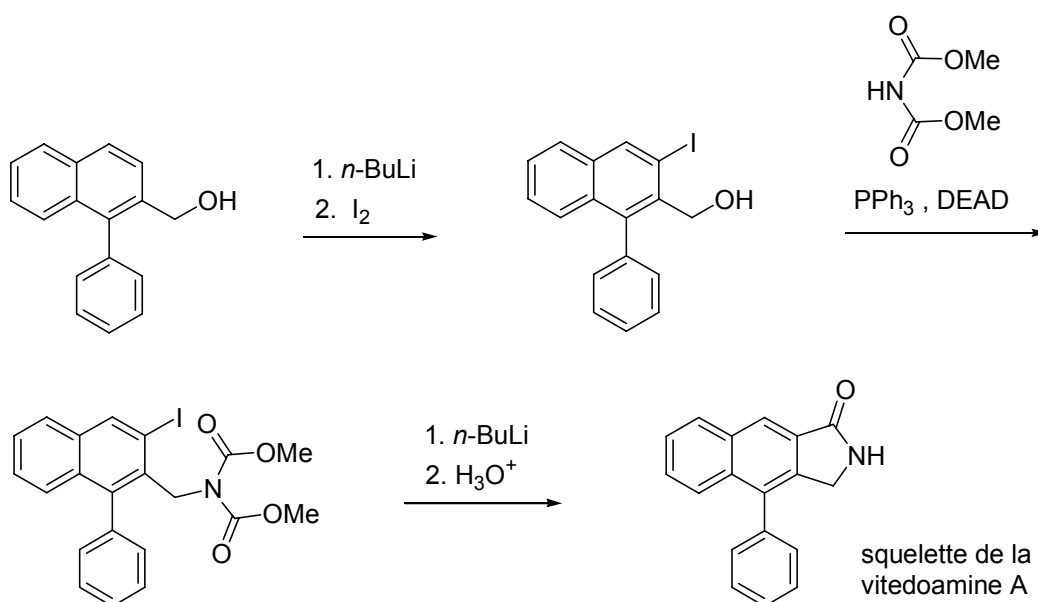


Schéma 25. Construction du squelette de la vitedoamine A.

Il a également été montré qu'une benzylamine chirale pouvait être utilisée comme entité de départ. La double oxyacylation de cette amine suivie d'une bromation régiosélective permet de construire l'isoindolinone NH libre mais substituée sur le carbone benzylique avec conservation de la chiralité (Schéma 26) [82, 83].

Néanmoins l'intérêt majeur de cette opération a été mis en évidence dans l'exploitation simultanée de la déprotection et de la condensation stéréosélective d'un groupe aryl(alkyl)méthylène *exo* de stéréochimie Z. Dans ce cas le groupe carboxylate résiduel participe à la formation d'un intermédiaire cyclique **45**, ouvert stéréosélectivement par élimination E1bc (Schéma 27) [84].

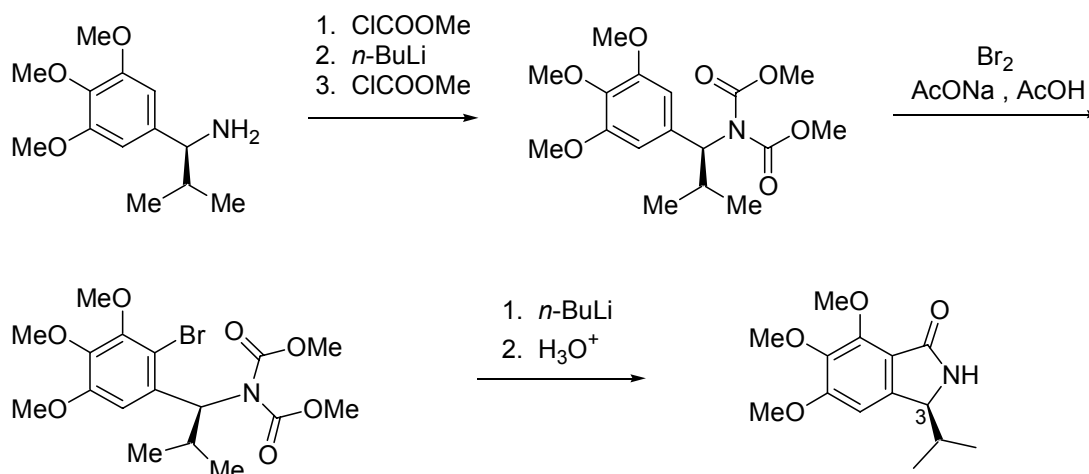


Schéma 26. Construction d'une isoindolinone chirale substituée en C3.

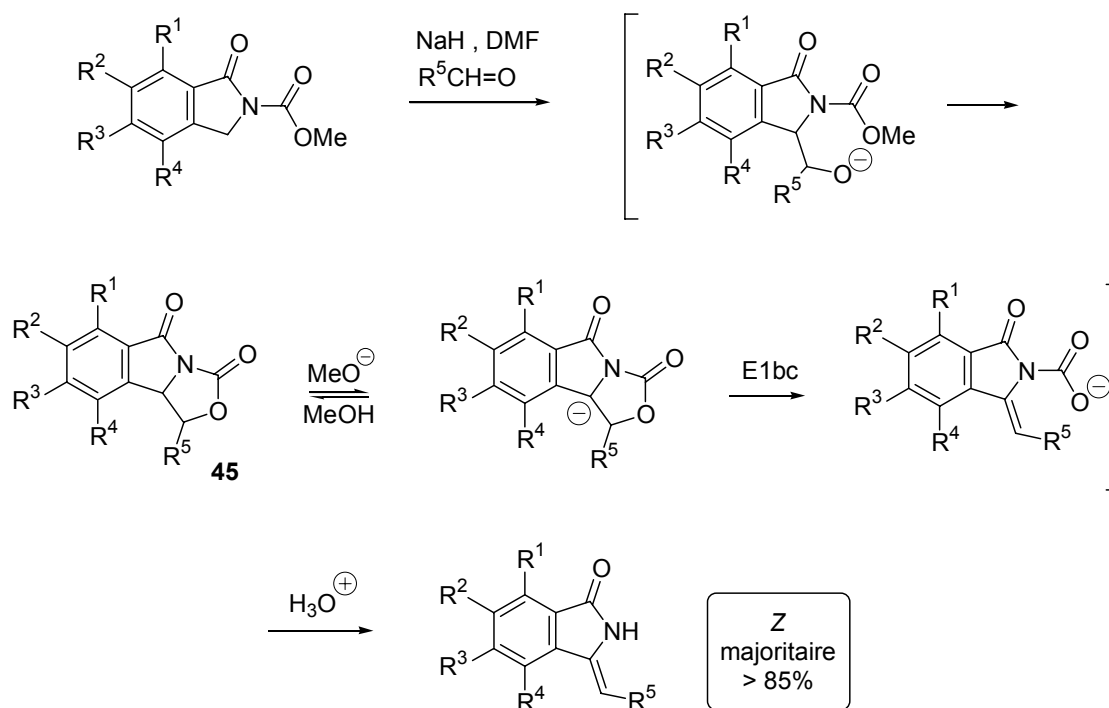


Schéma 27. Synthèse stéréosélective d'aryl(alkyl)méthylèneisoindolinones (Z)

Développements du protocole de Parham. Application aux diacylamines

L'application du protocole de Parham aux diacylamines conduit à la formation d'isoindolinones disubstituées en C3 par fermeture de la liaison (a). L'un des substituants est le groupe hydroxy qui peut être conservé [85] ou éliminé et réduit [72, 86, 87] suivant le type de synthèse dans laquelle l'isoindolinone sera impliquée (Schéma 28).

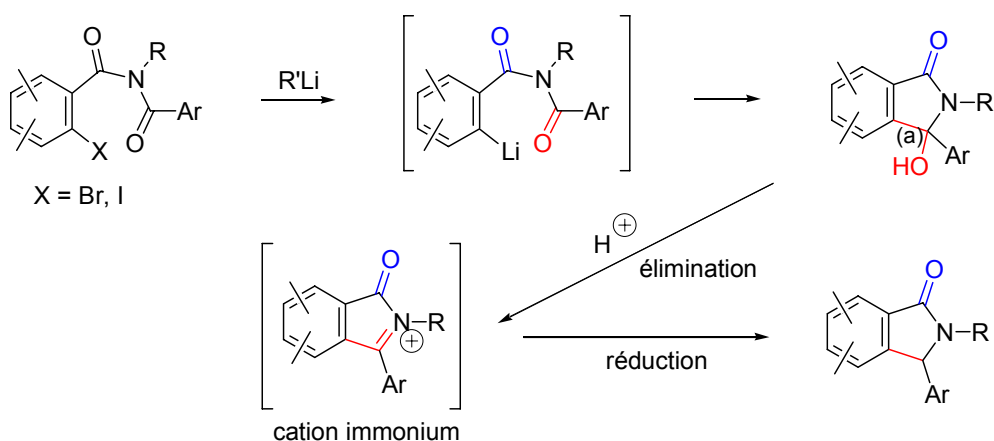


Schéma 28. Application du protocole de Parham aux diacylaminones.

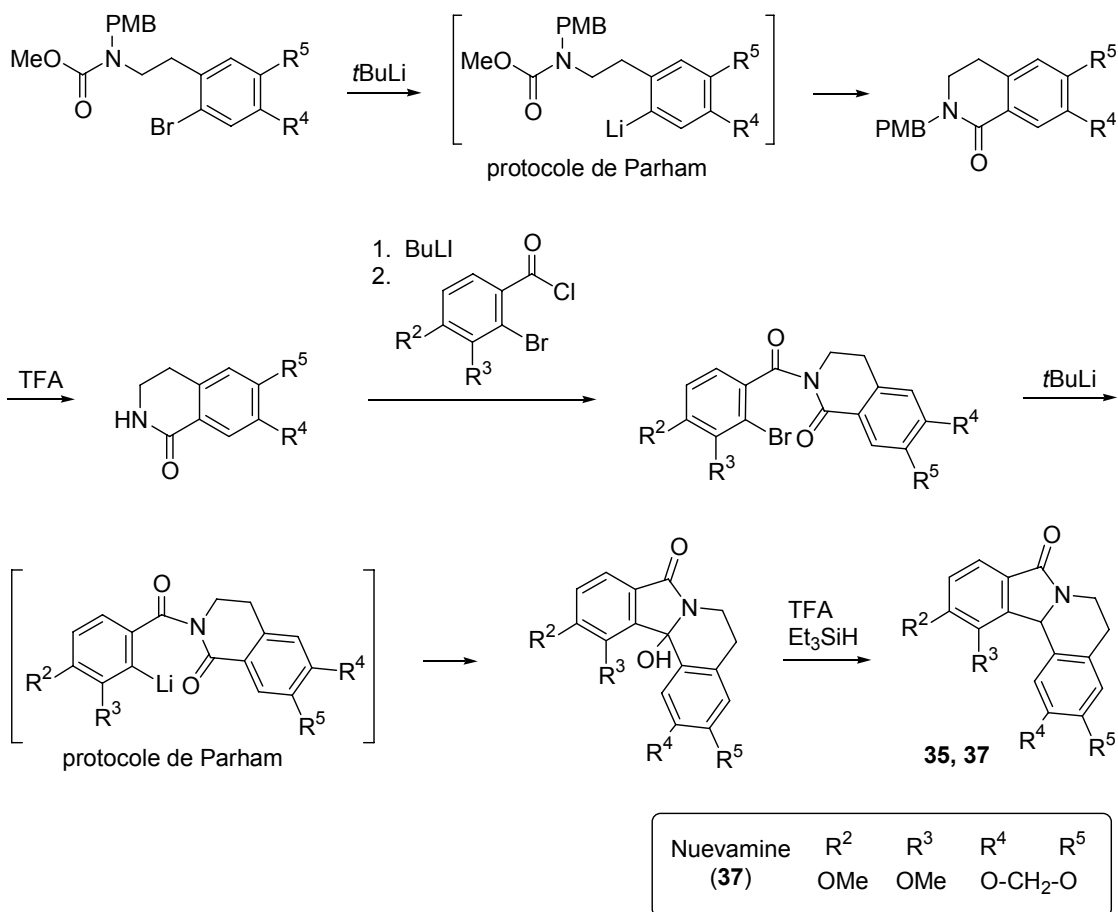


Schéma 29. Synthèse totale de la nuevamine

Nouvelle synthèse totale de la nuevamine

Une deuxième synthèse totale de la nuevamine (37), seule isoindoloquinolinone naturelle connue à ce jour et dont la structure avait fait l'objet de controverse, a été réalisée de manière originale en assurant la création de deux unités lactamiques à 6 et 5

chaînon selon le protocole de Parham (Schéma 29) [72, 86]. Cette synthèse est adaptable à d'autres structures de type isoindoloisoquinolinone (**35**).

Synthèse d'isoindolinones substituées en position 3 énantioenrichies

La synthèse énantiosélective décrite dans un paragraphe précédent (Schéma 7) utilise la réduction partielle d'un phthalimide pour créer l'unité isoindolinone (entrée 6, Table 1, [20]). Cette stratégie, particulièrement efficace dans l'élaboration d'isoindolinones présentant une partie benzénique dépouillée ou éventuellement substituée symétriquement, reste inadaptée à la synthèse de modèles dissymétriques, hautement et diversement substitués sur le noyau aromatique tels qu'ils se rencontrent notamment dans les produits naturels.

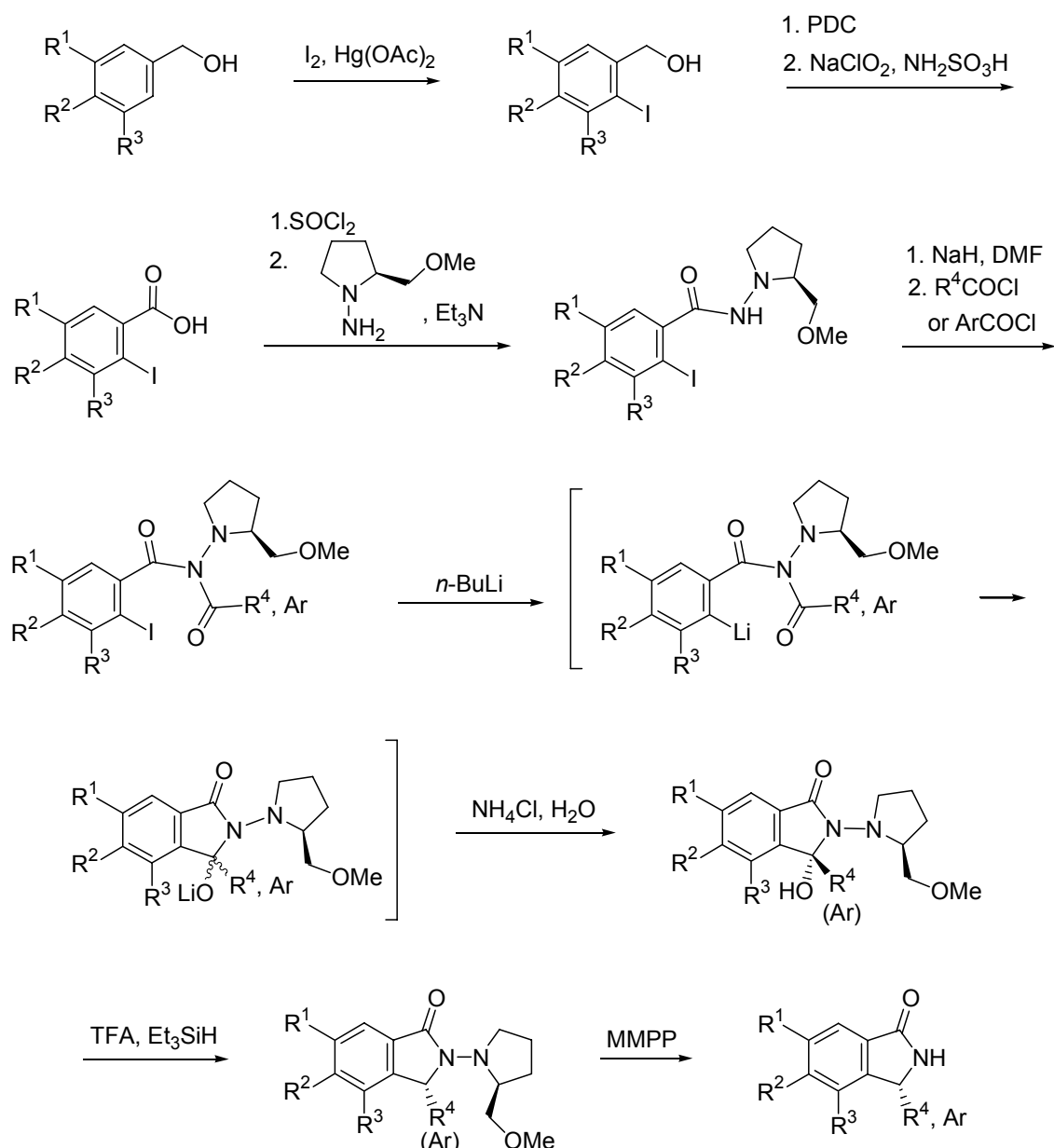


Schéma 30. Synthèse d'isoindolinones substituées en position 3, énantioenrichies, NH libres et polysubstituées sur la partie benzénique.

C'est la raison pour laquelle la synthèse a été réaménagée en adoptant le protocole de Parham pour la construction de la 3-hydroxyisoindolinone, incorporant l'auxiliaire chiral SMP, qui peut alors être diversement polysubstituée et de manière non symétrique sur la partie benzénique. L'élimination du groupe hydroxy suivie du largage de la copule chirale conduit aux isoindolinones chirales substituées en C3 possédant une unité lactame NH libre (Schéma 30) [87, 88].

CONCLUSION

En résumé, plusieurs techniques d'assemblage du noyau isoindolinone basées sur la création de l'unité lactamique ont été développées. Elles tolèrent la présence de substituants divers sur la partie benzénique comme sur le noyau hétérocyclique et respectent pour certaines d'entre elles les centres stéréogéniques intégrés dans les modèles. Surtout, ces techniques de synthèse permettent d'équiper les modèles de groupements fonctionnels divers qui autorisent de les engager dans toute une série de transformations chimiques, "à la carte", conditionnées par la nature de ces auxiliaires temporaires de synthèse. La souplesse, le potentiel, l'efficacité de ces stratégies ont pu être démontrés par la synthèse totale de modèles à haut degré de défi synthétique, dans le domaine des alcaloïdes naturels comme dans celui des composés à bioactivité démontrée.

REMERCIEMENTS

Cet article couvre les activités et les résultats de l'un des axes de recherche majeur du laboratoire, développé au cours de la décennie passée. Il reprend de ce fait tout ou partie des travaux de doctorat des Dr Éric Deniau, Patrice Woisel, Hélène Rybalko, Christophe Hoarau, Véronique Rys, Anne Moreau, Marc Lamblin et Magali Lorion.

Les auteurs tiennent à les remercier pour leur implication dans les sujets qui leur ont été confiés, leur contribution personnelle à ces études et pour les résultats obtenus.

RÉFÉRENCES

1. Priestap, H. A.: Seven aristolactams from *Aristolochia argentina*, *Phytochemistry* **1985**, 24(4), 849–852;
2. de la Parra, J. J.: Taliscanin and other aristolactams for treating neurological disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and impotence, U. S. Patent 1988, US 4782077; *Chemical Abstract*, **1988**, 111: 752;
3. Kawagishi, H. ; Ando, M.; Mizuno, T.: Hericenone A and B as cytotoxic principles from the mushroom *Herichium erinaceum*, *Tetrahedron Letters* **1990**, 31(3), 373–376;
4. Horiuchi, M.; Maoka, T.; Iwase, N.; Ohnishi, K.: Reinvestigation of Structure of Porritoxin, a Phytotoxin of *Alternaria porri*, *Journal of Natural Products*, **2002**, 65(8), 1204-1205;
5. Sugimoto, H.; Tsuchiya, Y.; Sugumi, H.; Higurashi, K.; Karibe, N.; Iimura, Y.; Sasaki, A.; Araki, S.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K.: Synthesis and structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: 1-benzyl-4-(2-phthalimidoethyl)piperidine, and related derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1992**, 35(24), 4542-4548;

6. Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C.: Effect of Linking Bridge Modifications on the Antipsychotic Profile of Some Phthalimide and Isoindolinone Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, 39(1), 149–157;
7. M. Reiffen, M.; Eberlein, W.; Müller, P.; Psiorz, M.; Noll, K.; Heider, J.; Lillie, C.; Kobinger, W.; Luger, P.: Specific Bradycardic Agents, 1. Chemistry, Pharmacology, and Structure-Activity Relationships of Substituted Benzazepinones, a New Class of Compounds Exerting Antiischemic Properties, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1990**, 33(5), 1496–1504;
8. Yeo, H.; Li, Y.; Fu, L.; Zhu, J.-L.; Gullen, E. A.; Dutschman, G. E.; Lee, Y.; Chung, R.; Huang, E.-S.; Austin, D. J.; Cheng, Y.-C.: Synthesis and Antiviral Activity of Helioxanthin Analogues, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, 48(2), 534–546;
9. Zeldis, J. B.: Methods and compositions using selective cytokine inhibitory drugs for treatment and management of cancers and other diseases, PTC Int. Appl., 2004, WO 043378; *Chemical Abstract*, **2004**, 140: 417925;
10. Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc., Japan Kokai Tokyo Koho, 1980, JP 55149257; *Chemical Abstract*, **1981**, 94: 174879;
11. Takahashi, I.; Hatanaka, M.: Recent progress of phthalimidine syntheses, *Heterocycles*, **1997**, 45(12), 2475–2500;
12. Kundu, N.; Khan, M. W.; Mukhopadhyay, R.: Isoindolinones (phthalimidines), *Journal of the Indian Chemical Society*, **2001**, 78(10–12), 671–688;
13. Csende, F.; Stájer, G.: Approaches to the formation of condensed isoindolinones, *Current Organic Chemistry*, **2005**, 9(13), 1261–1276;
14. Stájer, G.; Csende, F.: Advanced methods for the synthesis of 3-substituted 1H-isoindol-1-ones, *Current Organic Chemistry*, **2005**, 9(13), 1277–1286;
15. Anzini, M.; Cappelli, A.; Vomero, S.: Synthesis of 2-substituted 2,3-dihydro-9-phenyl-1H-pyrrolo[3,4-b]quinolin-3-ones as potential peripheral benzodiazepine-receptor ligands, *Heterocycles*, **1994**, 38(1), 103–111;
16. Tsuritani, T.; Kii, S.; Akao, A.; Sato, K.; Nonoyama, N.; Mase, T.; Yasuda, N.: A short and efficient synthesis of isoindolin-1-ones, *Synlett*, **2006**, (5), 801–803.
17. Späth, E.; Lintner, J.: Formation of lactams from lactones, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B*, **1936**, 69B, 2727–2731;
18. Kende, A. S.; Deng, W.-P.; Zhong, M.; Guo, X.-C.: Enantioselective Total Synthesis and Structure Revision of Spirodihydrobenzofuranlactam 1. Total Synthesis of Stachybotrylactam, *Organic Letters*, **2003**, 5(10), 1785–1588;
19. Deville, J. P.; Behar, V.: Tandem Conjugate Cyanide Addition-Dieckmann Condensation in the Synthesis of the ABCD-Ring System of Lactonamycin, *Organic Letters*, **2002**, 4(8), 1403–1405;
20. Pendergast, W.; S.; Dickerson, S. H.; Dev, I. K.; Ferone, R.; Duch, D. S.; Smith, G. K.: Benzo[f]quinazoline Inhibitors of Thymidylate Synthase: Methyleneamino-Linked Aroylglutamate Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1994**, 37(6), 838–844;
21. Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y.: Lewis Acid-Hexamethyldisilazane-Promoted Efficient Synthesis of N-Alkyl- and N-Arylimide Derivatives, *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, 62(8), 2652–2654;
22. Thiele, J.; Schneider, J.: Condensation products of o-phthalaldehyde. 10., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1909**, 369, 287–299;
23. I. Takahashi, I.; Kawakani, T.; Hirano, E.; Yokota, H.; Kitajima, H.: Novel phthalimidine synthesis. Mannich condensation of o-phthalaldehyde with primary amines using 1,2,3-1H-benzotriazole and 2-mercaptoethanol as dual synthetic auxiliaries, *Synlett*, **1996**, (4), 353–355;
24. Zhuang, Z.-P.; Kung, M.-P.; Mu, M.; Kung, H. F.: Isoindol-1-one Analogues of 4-(2'-methoxyphenyl)-1-[2'-[N-(2"-pyridyl)-p-iodobenzamido]ethyl]piperazine (p-MPPI) as 5-HT_{1A} Receptor Ligands, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, 41(2), 157–166;
25. Danishefsky, S.; Bryson, T. A.; Puthenpurayil, J.: Reactions of 3,4-benzopyrrolidinones with β -ketoesters, *Journal of Organic Chemistry*, **1975**, 40(6), 796–797;
26. Cappelli, A.; Anzini, M.; Vomero, S.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Doucet, E.; Hamon, M.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Giorgi, G.; Ghelardini, C.; Collina, S.: Novel Potent 5-HT₃ Receptor Ligands Based on the Pyrrolidone. Structure: Synthesis, Biological Evaluation, and Computational Rationalization of the Ligand–Receptor Interaction Modalities, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2002**, 10(3), 779–801;

27. Brunet, J. J.; Sidot, C.; Caubere, P.: Sunlamp-Irradiated Phase-Transfer Catalysis. 1. Cobalt Carbonyl Catalyzed $S_{RN}1$ Carbonylations of Aryl and Vinyl Halides *Journal of Organic Chemistry*, **1983**, 48(8), 1166–1171;
28. Anderson, J. C.; Flaherty, A.; Swarbrick, M. E.: The Aza-[2,3]-Wittig Sigmatropic Rearrangement of Acyclic Amines: Scope and Limitations of Silicon Assistance, *Journal of Organic Chemistry*, **2000**, 65(26), 9152–9156;
29. Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki T.; Tokuda, M.: Pd(OAc)₂-Catalyzed Carbonylation of Amines, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71(16), 5951–5958;
30. Lete, E.; Collado, I.; Sotomayor, N.; Vicente T.; Villa, M.-J.: Application of the ortho-lithiation-cyclization strategy to N-benzyl- and N-phenethylamine derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1995**, 32(6), 1751–1758;
31. Campbell, J. B.; Dedinas et R. F.; Trumbower-Walsh, S. A.: Addition of Transiently-Generated Methyl *o*-Lithiobenzoate to Imines. An Isoindolone Annulation, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, 61(18), 6205–6211;
32. R. Grigg, R.; Zhang, L.; Collard, S.; Keep, A.: Isoindolinones via a room temperature palladium nanoparticle-catalysed 3-component cyclative carbonylation–amination cascade, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44(37), 6979;
33. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.: A convenient synthesis of enamides and dienamides by Horner-Wittig and Wadsworth-Emmons reactions, *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34(9), 1479–1482;
34. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, 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;
35. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Woisel, P.: A Short and Efficient Synthesis of 3-Diphenyl and 3-Diethoxyphosphoryl(aza)Isoindolinones. Extension to the Sulfonylated Analogs, *Synthesis*, **1997**, (12), 1439–1445;
36. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.: A Convenient Synthesis of 4-Alkoxyated Isoindolin-1-ones, *Synthesis*, **2004**, (10), 1664–1670;
37. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.: First total synthesis of fumaridine, *Tetrahedron* **2003**, 59(34), 6615–6619;
38. Mix, D. B.; Guinaudeau, H.; Shamma, M.: The aristolochic acids and aristolactams., *Journal of Natural Products*, **1982**, 45(6), 657–666;
39. Kumar, V.; Poonam; Prasad, A. K.; Parmar, V. S.: Naturally occurring aristolactams, aristolochic acids and dioxaporphines and their biological activities, *Natural Product Reports*, **2003**, 20(6), 565–583;
40. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, 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;
41. Rybalko-Rosen, H.; Couture, A.; Grandclaoudon, P.: Approches synthétiques alternatives et complémentaires vers les aristolactames, *Studii și Cercetari Științifice: Chimie și Inginerie Chimică, Biotehnologii, Industrie Alimentară*, **2005**, 6(1), 5–23;
42. Rybalko-Rosen, H.; Couture, A.; Grandclaoudon, P.: Approches synthétiques vers les aristolactames – Partie II. Connexion à l'azote lactamique de segments hydrocarbonés aminés, *Studii și Cercetari Științifice: Chimie și Inginerie Chimică, Biotehnologii, Industrie Alimentară*, **2005**, 6(2), 119–143;
43. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Lebrun, S.: A New Approach to the Synthesis of Aristolactams. Total Synthesis of Cepharanone A and B, *Synlett* **1997**, (12), 1475–1477;
44. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Hoarau, C.: Total Syntheses of Taliscanine, Velutinam and Enterocarpam II, *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63(9), 3128–3132;
45. Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Hoarau, C.; Grandclaoudon, P.: An Expeditious Synthesis of Goniotalactam, *Natural Product Letters*, **1999**, 13(1), 33–40;
46. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Nowogrocki, G.: Crystal structure of 4-benzyloxy- and 4-hydroxy-3-(*Z*)-[(6-bromo-1,3-benzodioxol-5-yl)methylene]-2-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, *Journal of Chemical Research*, **2004**, (9), 628–629;
47. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaoudon, P.: Total synthesis of aristoyagonine a new method for access to aristocularines, in: *Actes du troisième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée, COFrRoCA – 2004*, (Editors: Gavrilă, L.; Fînar, A.;

- Grandclaudon, P.), Ed; Alma Mater Bacau, Ed. Technica-Info Chisinau, **2004**, 86–89; *Chemical Abstract*, **2004**, 143: 60115;
48. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: A New Route to Aristoclarine Alkaloids. Total Synthesis of Aristoyagonine, *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 69(13), 4527–4530;
49. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Hoarau C.: New Approach to Isoindolobenzazepines. A Simple Synthesis of Lennoxamine, *Tetrahedron*, **2000**, 56(11), 1491–1499;
50. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: Total synthesis of eupolauramine and 9-methoxycepharanone A, in: *Actes du troisième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee, COFrRoCA – 2004*, (Editors: Gavrila, L.; Fînar, A.; Grandclaudon, P.), Ed; Alma Mater Bacau, Ed. Technica-Info Chisinau, **2004**, 136–137; *Chemical Abstract*, **2004**, 143: 60116;
51. 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;
52. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaudon, P.: A brief total synthesis of eupolauramine, *Synlett*, **2004**, (12), 2233–2235;
53. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: Synthesis of 1-deaza-eupolauramine, *Studii și Cercetări Științifice: Chimie și Inginerie Chimică, Biotehnologii, Industrie Alimentară*, **2007**, 8(3), 257–268;
54. Deniau, E.; Enders, D.; Couture, A.; Grandclaudon, P.: A new synthetic route to highly enantioenriched 3-substituted 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14(15), 2253–2258;
55. Deniau, E.; Couture, A.; Grandclaudon, P.; Nowogrocki, G., Synthesis and crystal structure of (3*S*)-3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)- and (3*S*)-3-benzenesulfonyl-2-[(2*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones. *Journal of Chemical Research-S*, **2005**, (5), 319–321;
56. Deniau, E.; Enders, D.; Couture, A.; Grandclaudon, P.: Asymmetric synthesis of 3-hetero-substituted 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, *Tetrahedron-Asymmetry*, **2005**, 16 (4), 875–881;
57. Couture, A.; Deniau, E.; Enders, D.; Grandclaudon, P.: New approach to the synthesis of chiral 3-substituted isoindolinones, in: *Actes du deuxième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee, COFrRoCA – 2002*, (Editors: Gavrila, L.; Fînar, A.; Grandclaudon, P.), Ed; Alma Mater Bacau, Ed. Technica-Info Chisinau, **2002**, 85–86; *Chemical Abstract*, **2003**, 140: 4908;
58. Couture, A.; Deniau, E.; Ionescu, D.; Grandclaudon, P.: LDA-induced metalation of isoindolinones. An efficient route to 3-substituted isoindoline derivatives, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39(16), 2319–2320;
59. Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: A Versatile Synthesis of Poly and Diversely Substituted Isoindol-1-ones, *Synthesis*, **2000**, (5), 655–660;
60. 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;
61. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Nowogrocki, G.: Crystal structure of (*R**,*S**)-3-(hydroxyphenylmethyl)-2-methyl- and -2-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydroisoindol-1-ones, *Journal of Chemical Research, Synopses*, **2002**, (1), 9–10;
62. 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;
63. Parham, W. E.; Bradsher, C. K.: Aromatic Groups. Organolithium Reagents Bearing Electrophilic Groups. Preparation by Halogen-Lithium Exchange, *Accounts of Chemical Research*, **1982**, 15(10), 300–305;
64. Couture, A.; Lamblin, M.; Moreau, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaudon, P.: New developments of the Parham cyclization process. Applications in natural products synthesis, *Proceedings of ECSOC-9, International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 9th, Nov. 1–30*, **2005**, a021/1–a021/6; *Chemical Abstract*, **2006**, 146: 359013;
65. Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.: A concise first total synthesis of narceine imide, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2007**, 5(9), 1466–1471;
66. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Lamblin, M.: First total synthesis of narceine imide, *Proceedings of ECSOC-10, International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 10th, Nov. 1–30*, **2006**, a014/1–a014/6; *Chemical Abstract*, **2007**, 148: 239390;
67. Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaudon, P.: Total synthesis of fumaramidine. New concept for elaborating Arylmethylene-isoindolinones, in: *Actes du troisième*

- Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee, COFrRoCA – 2004*, (Editors: Gavrilă, L.; Fînar, A.; Grandclaude, P.), Ed: Alma Mater Bacău, Ed. Technica-Info Chişinău, **2004**, 73–74; *Chemical Abstract*, **2004**, **143**: 267130;
68. Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: A brief total synthesis of fumaramidine, *Tetrahedron*, **2006**, **62**(12), 2917–2921;
69. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Rys, V.: Total synthesis of piperolactam C and goniopedaline. New synthetic approach of aristolactams, in: *Actes du deuxième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee, COFrRoCA – 2002*, (Editors: Gavrilă, L.; Fînar, A.; Grandclaude, P.), Ed: Alma Mater Bacău, Ed. Technica-Info Chişinău, **2002**, 85–86; *Chemical Abstract*, **2003**, **140**: 27949;
70. Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: A short total synthesis of the alkaloids piperolactam C, goniopedaline, and stigmalactam, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, (7), 1231–1237;
71. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Lebrun, S.: A new approach to isoindoloisoquinolinones. A simple synthesis of nuevamine, *Tetrahedron*, **2004**, **60**(29), 6169–6176;
72. Couture, A.; Moreau, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaude, P.: New different synthetic approaches to the isoindoloisoquinolone skeleton. Total synthesis of nuevamine, *Proceedings of ECSOC-9, International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 9th, Nov. 1-30*, **2005**, a030/1–a030/5; *Chemical Abstract*, **2006**, **146**: 380150;
73. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaude, P.: Total synthesis of cichorine and zinnimidine: a new use of Parham lactamization, in: *Actes du troisième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee, COFrRoCA – 2004*, (Editors: Gavrilă, L.; Fînar, A.; Grandclaude, P.), Ed: Alma Mater Bacău, Ed. Technica-Info Chişinău, **2004**, 90–91; *Chemical Abstract*, **2004**, **143**: 266736;
74. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Lebrun, S.: First total synthesis of cichorine and zinnimidine, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2005**, **3**(12), 2305–2309.
75. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: A new synthesis of the phytotoxin porritoxin, *Tetrahedron*, **2006**, **62**(24), 5787–5790;
76. Lorion, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: A Concise Synthesis of (Mono and Poly)Substituted and Diversely N-Functionalized Isoindolinones and Isoquinolones, *Synthesis* **2008**, (13), 2141–2147;
77. Lorion, M.; Deniau, E.; Couture, A.; Grandclaude, P.: A convenient synthesis of constitutionally diverse N-hydroxyphenylethyl-isoindolinones, *Studii şi Cercetări Ştiinţifice: Chimie şi Inginerie Chimică, Biotehnologii, Industrie Alimentară*, **2009**, **10**(2), 129–136;
77. Couture, A.; Deniau, E.; Lamblin, M.; Lorion, M.; Grandclaude, P.: Preparation of poly and diversely substituted N-alkylated and free-NH isoindolin-1-ones, *Synthesis*, **2007**, (9), 1434–1437.
78. Lorion, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: Complementary synthetic approaches to constitutionally diverse N-aminoalkylated isoindolinones. Application to the synthesis of falipamil and 5-HT_{1A} receptor ligands analogues, *Synthesis* **2009**, (11), 1897–1903;
79. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Lorion, M.: An expeditious synthesis of N-functionalized isoindolinones. Application to the synthesis of biologically active compounds, *Proceedings of ECSOC-10, International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 10th, Nov. 1-30*, **2006**, a015/1–a015/6; *Chemical Abstract*, **2007**, **148**: 426677;
80. Moreau, A.; Lorion, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: A New Total Synthesis of Porritoxin, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, **71**(8), 3303–3305;
81. Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: A concise and efficient synthesis of isoindolin-1-ones. New synthetic approach to the polycyclic framework of vitedoamine A, *Tetrahedron*, **2007**, **63**(12), 2664–2669;
82. Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.: Alternative and complementary approaches to the asymmetric synthesis of C3 substituted NH free or N-substituted isoindolin-1-ones, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, **19**(1), 111–123;
83. Couture, A.; Deniau, E.; Lorion, M.; Lamblin, M.; Grandclaude, P.: A versatile method for the elaboration of diversely substituted N-alkylated and free-NH isoindolinones. Application to the asymmetric synthesis of the C3-substituted models, *Proceedings of ECSOC-11, International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 11th, Nov. 1-30*, **2007**, a008/1–a008/9; *Chemical Abstract*, **2008**, **150**: 374219;

84. Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.: A stereoselective synthesis of (Z)-3-aryl and alkylmethylidene-1H-isoindolin-1-ones, *Synthesis*, **2006**, (8), 1333–1338;
85. Couture, A.; Cornet, H.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Lebrun, S.: Fluoride ion-induced cyclization of o-[bis(trimethylsilyl)methyl]-N-acylbenzamide derivatives. New efficient synthesis of 2,3-differentially substituted 1(2H)-isoquinolones, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1997**, (4), 469–476;
86. Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.: Construction of the six- and five-membered aza-heterocyclic units of the isoindoloisoquinolone nucleus by parham-type cyclization sequences - total synthesis of nuevamine, *European Journal of Organic Chemistry*, **2005**, (16), 3437–3442;
87. Deniau, E.; Couture, A.; Grandclaoudon, P.: A conceptually new approach to the asymmetric synthesis of 3-aryl and alkyl poly-substituted isoindolinones, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19(23), 2735–2740;
88. Deniau, E.; Lamblin, M.; Couture, A.; Grandclaoudon, P.: Alternative and Complementary Approaches to the Asymmetric Synthesis of 3-Aryl or Alkyl Substituted NH Free Isoindolinones, *Proceedings of ECSOC-12, International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 12th, Nov. 1-30*, **2008**, a0014-a0014/9.