

A NEW AND CONCISE SYNTHESIS OF 3-HYDROXYLATED 3-ARYLISOINDOLINONES

NOUVELLE TECHNIQUE D'ASSEMBLAGE DE 3-ARYLISOINDOLINONES HYDROXYLEES EN POSITION 3

Magali Lorion^{1,2}, Axel Couture^{1,3}, Pierre Grandclaoudon^{1,2*}

¹*Université Lille Nord de France, F-59000 Lille, France*

²*USTL, Laboratoire de Chimie Organique Physique, EA CMF 4478,
Bâtiment C3(2), F-59655 Villeneuve d'Ascq, France*

³*CNRS, UMR 8181 'UCCS', F-59655 Villeneuve d'Ascq, France*

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

Received: July, 17, 2014

Accepted: October, 30, 2014

Abstract: A new technique for the assembly of diversely substituted 3-hydroxy(alkoxy)-3-arylisoindolinones has been developed. This new synthetic route is based upon the anionic cyclization of suitably substituted halogenoaryl acylamines as the key step and gives access to a variety of highly functionalized models.

Keywords: *diacylamines, metal-halogen conversion, anionic cyclization, Parham type cyclization, isoindolinones*

INTRODUCTION

Les 3-aryl-3-hydroxyisoindolinones représentent une catégorie de composés possédant diverses propriétés biologiques reconnues. Celles-ci sont non seulement liées à la structure hétérocyclique des composés mais également à la nature des substituants présents sur le groupe aryle fixé en position 3 et sur l'azote lactamique. Ainsi la 3-hydroxy-2-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2,3-dihydroisoindol-1-one (**1**, Figure 1) a fait l'objet d'un brevet pour son activité en tant qu'anti-inflammatoire et anticonvulsivant [1]. Elle a également été étudiée dans le cadre des relations structure-activité analgésique d'analogues du nefopam [2]. La 3-(4-chlorophényl)-2-(2-diéthylaminoéthyl)-3-hydroxy-2,3-dihydroisoindol-1-one (**2**, Figure 1) quant à elle a été testée pour le traitement de l'hypertension [3, 4] ou en tant qu'agent anti-arythmique [5]. Des travaux récents ont montré que des composés diversement substitués au niveau du groupement hydroxy présent en position 3, tels que **3** (Figure 1), possédaient des propriétés anticancéreuses originales par inhibition de l'interaction protéine-protéine MDM2-p53 [6 - 11].

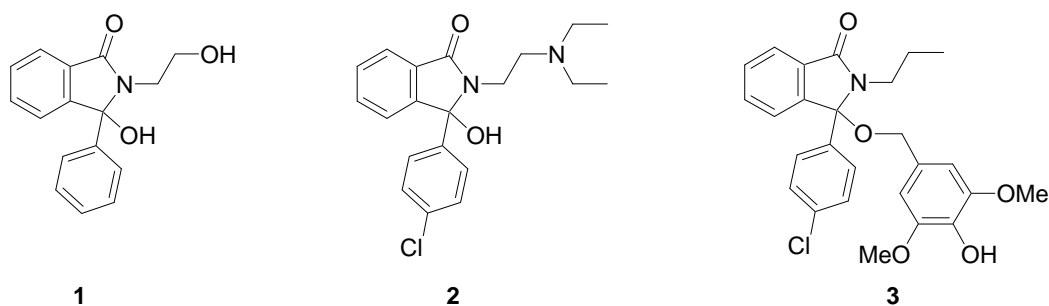


Figure 1. Exemples de 3-aryl-3-hydroxyisoindolinones

En règle générale deux stratégies de synthèse sont utilisées pour élaborer ce type de composés. La première utilise la conversion des acides 2-benzoylbenzoïques en pseudo chlorures d'acide qui sont condensés par la suite avec des aminoalcools ou des diamines [12 - 14]. La deuxième, initiée par Sachs et Ludwig [15] consiste à introduire le groupe aryle en position 3 par condensation de l'arylmagnésium correspondant sur un phthalimide N-substitué préalablement préparé par condensation de l'anhydride phthalique avec un aminoalcool ou une diamine [16, 17]. Une troisième stratégie, utilisée de manière plus confidentielle, exploite l'*ortho*-métallation de benzamidures suivie de la condensation de benzoates sur dianion ainsi généré [11, 18, 19]. Une autre, enfin, propose l'oxydation de 3-aryl-2,3-dihydroisoindol-1-ones préalablement bâties afin d'introduire le groupe hydroxy en position 3 [20].

Cependant ces diverses stratégies souffrent d'une même limitation: elles ne sont pas applicables à la synthèse d'isoindolinones substituées sur la partie benzénique de l'hétérocycle. Cette carence tient essentiellement aux difficultés liées à la construction d'acides 2-benzoylbenzoïques ou d'anhydrides phthaliques substitués qui devraient servir de précurseurs. A notre connaissance un seul exemple de synthèse de phthalimides substitués sur le noyau aromatique en vue de leur conversion en 3-aryl-3-hydroxyisoindolinones apparaît dans la littérature [21].

Dans le cadre de nos études sur la synthèse totale de la nuevamine, alcaloïde d'architecture complexe [22], ou sur la synthèse d'isoindolinones substituées en position 3, énanti enrichies et polysubstituées sur la partie benzénique [23] nous avons montré

l'intérêt de l'adaptation du protocole de Parham aux diacylamines pour la construction de la partie 3-hydroxyisoindolinone [24]. Nous avons également testé cette méthodologie, qui repose sur la création d'une espèce aryllithiée suivie d'une attaque intra sur une entité électrophile portée par un carbone vicinal [25], pour la construction du dérivé **1** et d'une 3-aryl-2-(2-diéthylaminoéthyl)-3-hydroxy-2,3-dihydroisoindol-1-one (**4**) substituée sur les deux noyaux aromatiques présents dans le modèle.

RESULTATS ET DISCUSSION

Afin de valider notre stratégie nous avons choisi, dans un premier temps, de l'appliquer à la synthèse de la 3-hydroxy-2-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2,3-dihydroisoindol-1-one (**1**). Le chemin réactionnel est détaillé dans la Figure 2.

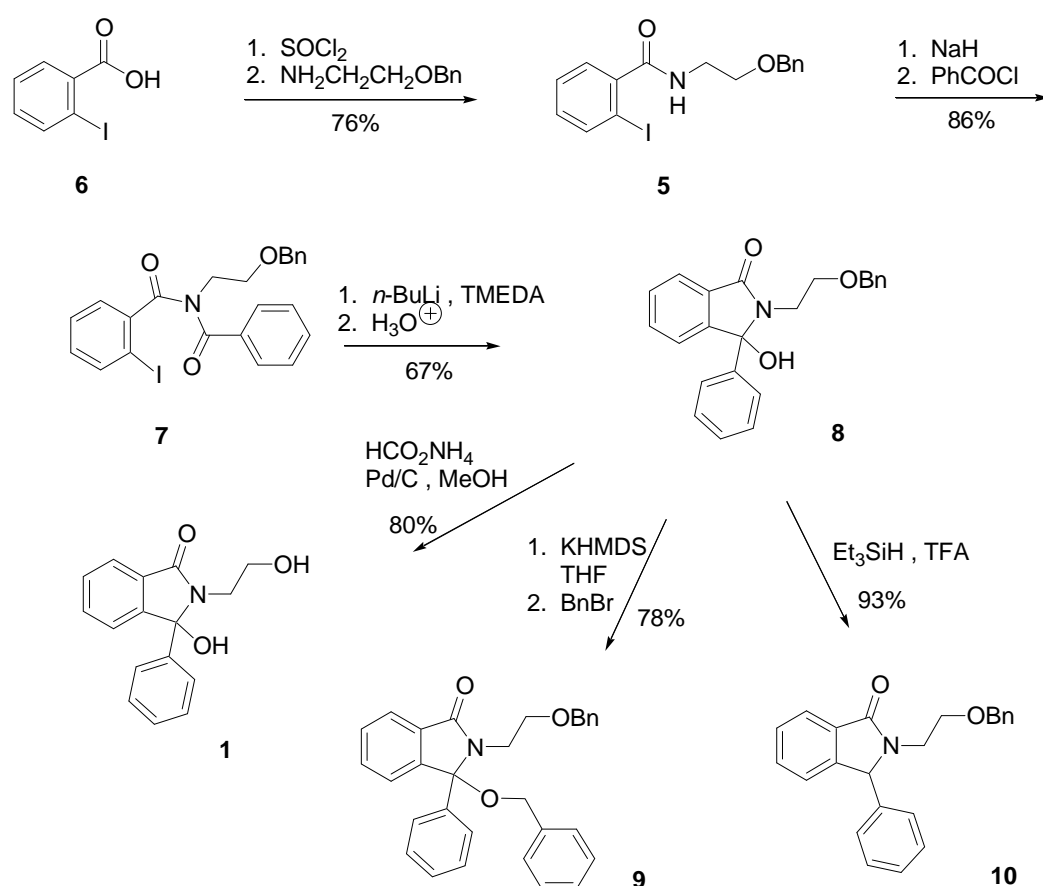


Figure 2. Application du protocole de Parham à la synthèse de la dihydroxyisoindolinone **1** et conversion en isoindolinones dérivées **9**, **10**

Le *N*-(2-benzyloxyéthyl)-2-iodobenzamide (**5**) est obtenu *via* une réaction d'acylation de type Schotten-Baumann entre le chlorure de 2-iodobenzoyl, généré à partir de l'acide 2-iodobenzoyl commercial (**6**) par traitement au chlorure de thionyle, et la 2-benzyloxyéthylamine. L'*ortho*-iodobenzamide **5** est ensuite acylé par le chlorure de benzoyl après déprotonation à l'hydruide de sodium pour fournir la diacylamine **7**

(Figure 2). L'application du protocole de Parham à ce dérivé a conduit à l'isoindolinone **8** hydroxylée sur la position benzylique. Une déprotection de l'alcool localisé au bout de la chaîne alkyle est finalement réalisée pour conduire au composé ciblé **1** (Figure 2).

Avec l'isoindolinone intermédiaire **8** en main il nous a semblé judicieux de tester diverses manipulations synthétiques sur ce composé permettant d'accéder à d'autres dérivés potentiellement intéressants (Figure 2).

Dans le but d'approcher des structures proches de celle du composé **3**, l'alkylation du groupement hydroxy présent en position benzylique sur l'isoindolinone **8** a été effectuée sur l'alcoolate généré par traitement au KHMDS (*bis*-(triméthylsilyl)amidure de potassium) suivie de l'attaque par du bromure de benzyle pour engendrer le produit de *O*-alkylation **9** avec un rendement tout à fait correct.

Enfin, l'emploi de triéthylsilane dans l'acide trifluoroacétique a permis non seulement la déshydratation de l'aminol en sel d'imonium suivie de sa réduction qui s'est également accompagnée de la coupure de l'éther benzylique avec régénération de l'alcool terminal. Cette opération a permis d'accéder, avec un rendement de 41% sur quatre étapes, à l'isoindolinone **10** [13, 26] que nous avons précédemment préparée par un autre type d'extension du protocole de Parham [27].

Afin de tester les limites de notre stratégie nous avons défini une seconde cible, le composé **4**. Ce modèle possède un substituant méthoxy sur la partie benzénique de l'isoindolinone, ce qui justifie de l'emploi du protocole proposé, notamment pour sa régiosélectivité. D'autre part il inclut deux éléments pouvant limiter la réaction de cyclisation:

- un groupement diéthylaminoéthyle connecté sur l'azote lactamique du fait de son encombrement stérique;
- un substituant phényle en position 3 lui-même substitué en *para* par un groupe sulfonyl méthyle. Si d'une part la présence de ce type de groupe aryle représente un élément important dans la constitution d'inhibiteurs sélectifs COX-2 dérivés du celecoxib [28], nous avons constaté, d'autre part, que la fonction sulfone fixée sur la position *para* d'une partie benzénique liée à un dérivé de type acyle provoque une forte diminution de sa réactivité.

La synthèse est décrite dans la Figure 3. La conversion de l'acide benzoïque **11**, convenablement substitué, en benzamide **12** par réaction de type Schotten-Baumann s'effectue sans difficulté particulière. Les limites de la stratégie appliquée à ce cas particulier apparaissent ensuite à deux niveaux. Tout d'abord la réaction d'acylation du benzamide **12** par le chlorure de 4-méthanesulfonylbenzoyle **13**, conduite dans les conditions précédemment définies, s'effectue avec un faible rendement de 28% pour donner la diacylamine **14**. Enfin la réaction d'annélation dans les conditions du protocole de Parham conduit bien à l'isoindolinone ciblée **4** avec un rendement de 40% mais s'accompagne de la formation de l'amide **15**, résultant d'une coupure de la partie 4-méthanesulfonylbenzoyle, avec un rendement équivalent (41 %).

Néanmoins cette stratégie reste opérationnelle puisqu'elle permet bien l'introduction, sur la position prédéterminée, de substituants sur la partie benzénique de l'isoindolinone et autorise l'accès à la structure ciblée malgré un rendement faible et l'obligation de procéder à des opérations de séparation.

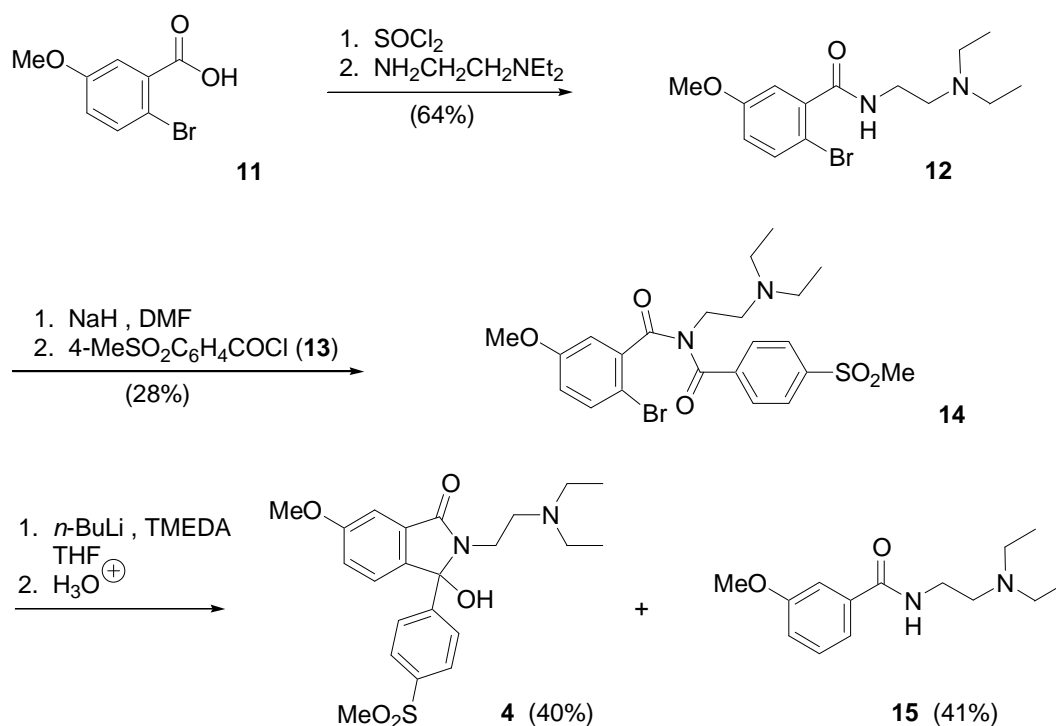


Figure 3. Application de la stratégie de synthèse au modèle **4**

CONCLUSION

Un nouveau développement du protocole de Parham appliqué à une diacylamine a permis de construire un certain nombre de modèles poly et diversement fonctionnalisés et portant notamment une chaîne fonctionnalisée sur l'azote lactamique, un groupement aromatique sur le chaînon méthylénique de cette unité et surtout un groupement hydroxy sur cette même position. Ce groupement peut être indifféremment éliminé ou servir de point d'ancrage pour d'autres développements synthétiques dont la *O*-alkylation. Cette stratégie reste efficace pour des modèles plus encombrés et comportant des substituants attracteurs mais avec une efficacité fortement réduite.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT THERMOPAN et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 WB (¹H à 300 MHz et ¹³C à 75 MHz) sur des solutions dans CDCl₃ (TMS en 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: acétone, acétate d'éthyle (EtOAc), hexanes, éther diéthylique (Et₂O), dichlorométhane (CH₂Cl₂). Le tétrahydrofurane (THF) pré-séché sur Na₂SO₄ a été distillé sur sodium/benzophénone et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. La verrerie, préalablement séchée, a été

maintenue sous atmosphère d'argon. Le transfert des réactifs a été effectué au travers de septums par le biais de seringues.

Produits de départ

Les acides benzoïques **11** [29] et **13** [30] préparés selon des méthodes décrites dans la littérature ont été convertis en chlorures d'acide dans les conditions habituelles [31].

Synthèse des amides **5** et **12**. Procédure générale

Une solution de 2-benzyloxyéthylamine ou de 2-diéthylaminoéthylamine (6,5 mmol) dans l'acétonitrile (5 mL) est additionnée goutte à goutte, sous agitation, à une solution de chlorure d'acide (6 mmol), dérivant de **6** et **11** respectivement, dans l'acétonitrile (35 mL). Le mélange est agité ensuite à température ambiante pendant 2 h. Après évaporation du solvant les amides bruts, **5** et **12** respectivement, sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (**5**, éluant: EtOAc-hexanes 50:50; **12**, éluant: hexanes-acétone-triéthylamine, 50:40:10).

N-(2-Benzyloxyethyl)-2-iodo-benzamide (**5**)

Cristaux jaune clair, 1,74 g (76 %), F = 68-69 °C. RMN ^1H , δ (ppm): 3,62-3,69 (m, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 4,54 (s, 2 H, OCH_2Ph), 6,38 (br. s, 1 H, NH), 7,05-7,10 (m, 2 H, H_{arom}), 7,28-7,35 (m, 5 H, H_{arom}), 7,83-7,85 (m, 2 H, H_{arom}). RMN ^{13}C , δ (ppm): 39,8 (CH_2), 68,7 (CH_2), 73,2 (CH_2), 92,6 (CI), 127,8 (CH), 127,9 ($2 \times \text{CH}$), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 128,5 ($2 \times \text{CH}$), 131,1 (CH), 139,8 (CH), 137,8 (C), 142,2 (C), 168,4 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{INO}_2$: C 50,41; H 4,23; N, 3,67 %. Trouvé: C 50,16; H 4,31; N 3,77 %.

2-Bromo-*N*-(2-diéthylamino)ethyl-5-methoxybenzamide (**12**)

Huile jaune clair, 1,26 g (64 %). RMN ^1H , δ (ppm): 0,93 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 2,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,56 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H, NCH_2), 3,38 (q, $J = 5,8$ Hz, 2 H, NCH_2), 3,69 (s, 3 H, OCH_3), 6,71 (dd, $J = 3,2, 8,7$ Hz, 1 H, H_{arom}), 6,81 (t, $J = 4,9$ Hz, 1 H, NH), 6,96 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H, H_{arom}), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H_{arom}). RMN ^{13}C , δ (ppm): 11,7 ($2 \times \text{CH}_3$), 37,4 (CH_2), 46,5 ($2 \times \text{CH}_2$), 51,0 (CH_2), 55,5 (CH_3), 109,4 (CBr), 114,5 (CH), 117,3 (CH), 134,0 (CH), 138,6 (C), 158,7 (C), 167,2 (CO). Analyse: calcul pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C 51,07; H 6,43; N, 8,51 %. Trouvé: C 50,89; H 6,51; N 8,38 %.

Synthèse des diacylamines **7** et **14**. Procédure générale

Une solution de benzamide **5** ou **12** (3 mmol) dans le DMF (10 mL) est additionnée goutte à goutte à une suspension agitée de NaH (4,5 mmol, 0,110 g) dans le DMF (20 mL) à 0 °C sous atmosphère d'argon. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 2 h. Une solution de chlorure de benzoyle ou de chlorure de 4-méthanesulfonylbenzoyle (**13**) (3,5 mmol) dans le DMF (5 mL) est alors additionnée goutte à goutte à une température maintenue entre 4-7 °C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 h puis de l'eau (5 mL) est ajoutée lentement. La majeure partie du solvant est évaporée sous pression réduite, le résidu est

repris par de l'eau glacée (10 mL) et neutralisé (HCl) jusqu'à pH 6. Le mélange est extrait avec EtOAc (5 × 50 mL) et les extraits rassemblés sont lavés à la saumure (50 mL) puis séchés (Na₂SO₄). Après évaporation du solvant les produits bruts **7** et **14** sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (éluant: EtOAc-hexanes, 50:50)

***N*-(2-Benzoyloxyethyl)-*N*-(2-iodobenzoyl)benzamide (**7**)**

Huile incolore, 1,25 g (86 %). RMN ¹H, δ (ppm): 3,90 (t, *J* = 5,3 Hz, 2 H, CH₂), 4,33 (t, *J* = 5,3 Hz, 2 H, CH₂), 4,54 (s, 2 H, OCH₂), 6,79 (td, *J* = 1,6, 7,7 Hz, 1 H, H_{arom}), 7,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H, H_{arom}), 7,17-7,28 (m, 9 H, H_{arom}), 7,42-7,47 (m, 2 H, H_{arom}), 7,56-7,59 (m, 1 H, H_{arom}). RMN ¹³C, δ (ppm): 46,0 (CH₂), 68,0 (CH₂), 72,9 (CH₂), 94,7 (CI), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 127,8 (2 × CH), 128,3 (2 × CH), 128,4 (2 × CH), 128,6 (2 × CH), 129,3 (CH), 131,2 (CH), 131,7 (CH), 136,5 (C), 138,0 (C), 140,2 (CH), 141,1 (C), 172,1 (CO), 174,2 (CO). Analyse: calc. pour C₂₃H₂₀INO₃: C 56,92; H 4,15; N, 2,89 %. Trouvé: C 57,14; H 4,23; N 2,73 %.

***N*-(2-Bromo-5-methoxybenzoyl)-*N*-(2-diethylaminoethyl)-4-methanesulfonyl benzamide (**14**)**

Huile jaune, 0,43 g (28 %). RMN ¹H, δ (ppm): 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 6 H, 2 × CH₃), 2,50 (q, *J* = 7,1 Hz, 4 H, 2 × CH₂), 2,79 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H, CH₂), 2,94 (s, 3 H, SO₂CH₃), 3,66 (s, 3 H, OCH₃), 4,07 (t, *J* = 6,2, 2 H, CH₂), 6,57 (dd, *J* = 2,9, 8,8 Hz, 1 H, H_{arom}), 6,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H, H_{arom}), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H, H_{arom}), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H, H_{arom}), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H, H_{arom}). RMN ¹³C, δ (ppm): 11,3 (2 × CH₃), 44,1 (CH₂), 44,4 (CH₃), 46,5 (2 × CH₂), 55,7 (CH₃), 51,1 (CH₂), 110,5 (CBr), 115,9 (CH), 117,4 (CH), 127,0 (2 × CH), 128,9 (2 × CH), 134,0 (CH), 141,2 (C), 141,6 (C), 142,2 (C), 158,4 (C), 170,4 (CO), 172,2 (CO). Analyse: calc. pour C₂₂H₂₇BrN₂O₅S: C 51,67; H 5,32; N, 5,48 %. Trouvé: C 51,86; H 5,49; N 5,21 %.

Cyclisation anionique selon le protocole de Parham. Procédure générale

Une solution de diacylamine **7** ou **14** (2 mmol) et de *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (2,6 mmol, 302 mg) dans du THF (25 mL) est soigneusement dégazée lors de trois cycles de refroidissement à -78 °C et réchauffement à 20 °C puis agitée à -78 °C sous atmosphère d'argon sec et désaéré. Une solution de *n*-BuLi (2,6 mmol, 1,6 M dans l'hexane, 1,7 mL) est ensuite additionnée goutte à goutte, le mélange est encore agité pendant 30 mn à -78 °C puis laissé revenir à température ambiante. Après dilution (eau, 10 mL) puis acidification (solution aqueuse saturée de NH₄Cl, 5 mL), la majeure partie du THF est évaporée sous pression réduite et le résidu aqueux est extrait par CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄) et le solvant est évaporé sous pression réduite pour fournir un brut de réaction qui est purifié, dans le cas de l'isoindolinone **8**, par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CH₂Cl₂-hexanes-Et₂O, 50:30:20). Pour le brut issu de la cyclisation de **14**, le fractionnement par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CH₂Cl₂-hexanes-Et₂O, 50:30:20) fournit l'isoindolinone **4** et l'amide **15**.

***2*-(2-Benzoyloxyethyl)-3-hydroxy-3-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**8**)**

Cristaux incolores, 482 mg (67 %), F = 94-95 °C. RMN ¹H, δ (ppm): 3,02-3,11 (m, 1 H, CH₂), 3,51-3,57 (m, 1 H, CH₂), 3,63-3,78 (m, 1 H, CH₂), 4,01 (dt, *J* = 3,4, 14,9 Hz, 1 H,

CH₂), 4,46 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H, OCH₂), 4,53 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H, OCH₂), 5,97 (br. s, 1 H, OH), 7,23-7,47 (m, 13 H, H_{arom}), 7,78-7,80 (m, 1 H, H_{arom}). RMN ¹³C, δ (ppm): 39,3 (CH₂), 68,7 (CH₂), 73,4 (CH₂), 90,7 (C), 122,7 (CH), 123,3 (CH), 126,3 (2 \times CH), 128,0 (2 \times CH), 128,1 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (2 \times CH), 128,7 (2 \times CH), 129,1 (CH), 129,9 (C), 132,8 (CH), 136,9 (C), 139,6 (C), 149,3 (C), 168,2 (CO). Analyse: calc. pour C₂₃H₂₁NO₃: C 76,86; H 5,89; N, 3,90 %. Trouvé: C 77,03; H 6,06; N 3,74 %.

2-(2-(diethylamino)ethyl-3-hydroxy-(4-methanesulfonylphenyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (4)

Huile jaune foncé, 346 mg (40 %). RMN ¹H, δ (ppm): 1,03-1,08 (m, 6 H, 2 \times CH₃), 2,39-2,52 (m, 4 H, 2 \times CH₂), 2,62-2,70 (m, 2 H, CH₂), 2,79-2,88 (m, 2 H, CH₂), 3,08 (s, 3 H, SO₂CH₃), 3,88 (s, 3 H, OCH₃), 7,07 (m, 2 H, H_{arom}), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H, H_{arom}), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H, H_{arom}), 7,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H, H_{arom}). RMN ¹³C, δ (ppm): 10,1 (2 \times CH₃), 30,9 (CH₂), 44,4 (2 \times CH₂), 46,1 (CH₃), 51,9 (CH₂), 55,7 (CH₃), 106,7 (CH), 106,7 (C), 120,4 (CH), 123,3 (CH), 127,4 (2 \times CH), 127,8 (2 \times CH), 131,1 (C), 140,2 (C), 142,0 (C), 148,2 (C), 160,7 (C), 168,0 (CO). Analyse: calc. pour C₂₂H₂₈N₂O₅S: C 61,09; H 6,52; N, 6,48 %. Trouvé: C 61,31; H 6,41; N 6,64 %.

3-Hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)-3-phenyl-2,3-1H-dihydro-isoindol-1-one (1)

Une solution de HCOONH₄ (160 mg, 2,5 mmol) dans l'eau (2 mL) est additionnée lentement à une solution agitée de **8** (0,5 mmol, 180 mg) dans MeOH (10 mL) en présence de Pd/C (10 %, 10 mg). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 3 h puis filtré à chaud sur Celite. De l'eau (10 mL) est ajoutée et la solution est extraite avec CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄) et le solvant évaporé sous pression réduite. Le composé **1** est recristallisé dans MeOH: 108 mg (80 %), F = 125-126 °C (lit. [13] 124-126 °C).

3-Benzoyloxy-2-(2-benzoyloxyethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (9)

Une solution de KHMDS (0,6 mmol, 0,5 M dans le toluène, 1,2 mL) est additionnée goutte à goutte à une solution de **8** (0,198 g, 0,55 mmol) dans le THF (15 mL) à -78 °C sous argon. Le mélange est agité pendant 10 min puis laissé remonter à température ambiante. Une solution de bromure de benzyle (0,6 mmol, 103 mg) dans le THF (2 mL) est ajoutée goutte à goutte et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h. Après addition d'eau (5 mL), la majeure partie du THF est évaporée sous pression réduite et le résidu aqueux est extrait avec CH₂Cl₂ (2 \times 30 mL). Les phases organiques séchées (Na₂SO₄) sont concentrées sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CH₂Cl₂-hexanes-Et₂O, 50:30:20). Le composé **9** est obtenu sous forme d'une huile incolore: 214 mg (78 %). RMN ¹H, δ (ppm): 3,38-3,50 (m, 2 H, CH₂), 3,58-3,66 (m, 1 H, CH₂), 3,73-3,79 (m, 1 H, CH₂), 4,06 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, OCH₂), 4,37-4,46 (m, 3 H, OCH₂, 2 H + OCH₂, 1 H), 7,20-7,43 (m, 14 H, H_{arom}), 7,45-7,58 (m, 4 H, H_{arom}), 7,98-8,00 (m, 1 H, H_{arom}). RMN ¹³C, δ (ppm): 39,2 (CH₂), 64,7 (CH₂), 66,9 (CH₂), 72,8 (CH₂), 95,2 (C), 123,3 (CH), 123,5 (CH), 126,4 (2 \times CH₂), 127,3 (2 \times CH), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (2 \times CH), 128,4 (2 \times CH), 128,5 (2 \times CH), 128,6 (CH), 129,8 (CH), 131,6 (C), 132,7 (CH), 137,7 (C), 138,1 (C), 138,7 (C), 145,6 (C), 168,6 (CO). Analyse: calc. pour C₃₀H₂₇NO₃: C 80,15; H 6,05; N, 3,12 %. Trouvé: C 80,03; H 6,26; N 3,00 %.

2-(2-Hydroxyethyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (10)

Du triéthylsilane (4 mmol, 464 mg) est additionné goutte à goutte à une solution de **8** (1 mmol, 360 mg) dans CF₃COOH (10 mL) et le mélange est porté à reflux pendant 48 h. Après refroidissement et neutralisation par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ le mélange est extrait avec CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄) et le solvant évaporé sous pression réduite pour fournir un résidu qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: acétone-hexanes, 60:40). Cristaux jaune clair: 235 mg (93 %), F = 111-112 °C (lit. [27] 111-112 °C).

RÉFÉRENCES

- Houlihan, W.J.: 9b-Phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]iso-indol-5-ones, *U.S. Pat. US 3334113*, **1967** [*Chemical Abstracts*, **1968**, **68**, 59600];
- Rosamilia, A.E., Mayes, P.A., Papadopoulos, R., Campi, E.M., Jackson, W.R., Rash, L., Jarrott, B.: Synthesis of some nefopam analogues as potential analgesics, *Australian Journal of Chemistry*, **2002**, **55** (9), 577-585;
- Okazaki, K., Oshima, E., Obase, H., Oiji, Y., Nito, M., Kubo, K.: Preparation of 2-aminoalkyl-3-arylisoindolin-1-ones as antiarrhythmic agents, *Eur. Pat. Appl. EP 273401*, **1988** [*Chemical Abstracts*, **1988**, **109**: 170232];
- Topliss, J.G., Konzelman, L.M., Sperber, N., Roth, F.E.: Antihypertensive Agents. 111. 3-Hydroxy-3-phenylphthalimides, *Journal of Medicinal Chemistry* **1964**, **7** (4), 453-456.
- Sprague, J.M., Novello, F.C., Deana, A.A.: Treatment of hypertension, *U.S. Pat. US 3322631*, **1967** [*Chemical Abstracts*, **1968**, **68**: 114434];
- Hardcastle, I.R., Liu, J., Valeur, E., Watson, A., Ahmed, S.U., Blackburn, T.J., Bennaceur, K., Clegg, W., Drummond, C.J., Endicott, J.A., Golding, B.T., Griffin, R.J., Gruber, J., Haggerty, K., Harrington, R.W., Hutton, C., Kemp, S., Lu, X., McDonnell, J.M., Newell, D.R., Noble, M.E.M., Payne, S.L., Revill, C.H., Riedinger, C., Xu, Q., Lunec, J.: Isoindolinone Inhibitors of the Murine Double Minute 2 (MDM2)-p53 Protein-Protein Interaction. Structure-Activity Studies Leading to Improved Potency, *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, **54** (5), 1233-1243;
- Watson, A.F., Liu, J., Bennaceur, K., Drummond, C.J., Endicott, J.A., Golding, B.T., Griffin, R.J., Haggerty, K., Lu, X., McDonnell, J.M., Newell, D.R., Noble, M.E.M., Revill, C.H., Riedinger, C., Xu, Q., Zhao, Y., Lunec, J., Hardcastle, I.R.: MDM2-p53 protein-protein interaction inhibitors. A-ring substituted isoindolinones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, **21** (19), 5916-5919;
- Golding B.T., Riedinger, C., Griffin, R.J., Hardcastle I.R., Valeur, E., Watson A.F., Noble, M.: 2,3-Dihydroisoindol-1-one derivatives as inhibitors of the interaction of the MDM2 protein with p53 and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of cancer, *PCT Int. Appl. WO 2009156735*, **2009** [*Chemical Abstracts*, **2009**, **152**: 119417];
- Hardcastle, I.R., Ahmed, S.U., Atkins, H., Farnie, G., Golding, B.T., Griffin, R.J., Guyenne, S., Hutton, C., Kaellblad, P., Kemp, S.J., Kitching, M.S., Newell, D.R., Norbedo, S., Northen, J.S., Reid, R.J., Saravanan, K., Willems, H.M.G., Lunec, J.: Small-Molecule Inhibitors of the MDM2-p53 Protein-Protein Interaction Based on an Isoindolinone Scaffold, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, **49** (21), 6209-6221;
- Willems, H.M.G., Kallblad, P., Hardcastle, I.R., Griffin, R.J., Golding, B.T., Lunec, J., Nobel, M.E.M., Newell, D.R., Calvert, A.H.: Preparation of isoindolin-1-one derivatives that inhibit the MDM2-p53 interaction for use against cancer, *PCT Int. Appl. WO 2006024837*, **2006** [*Chemical Abstracts*, **2006**, **144**: 274134];
- Hardcastle, I.R., Ahmed, S.U., Atkins, H., Calvert, A.H., Curtin, N.J., Farnie, G., Golding, B.T., Griffin, R.J., Guyenne, S., Hutton, C., Kaellblad, P., Kemp, S.J., Kitching, M.S., Newell, D.R., Norbedo, S., Northen, J.S., Reid, R.J., Saravanan, K., Willems, H.M.G., Lunec, J.: Isoindolinone based inhibitors of the MDM2-p53 protein-protein interaction, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, **15** (5), 1515-1520;
- Metlesics, W., Anton, T., Sternbach, L.H.: Structure of the reaction product of o-benzoyl-benzoic acid with ethylenediamine, *Journal of Organic Chemistry* **1967**, **32** (7), 2185-2187;

13. Aeberli, P., Houlihan, W.J.: Heterocycles from Keto Acids with Amino Alcohols, Diamines, and Mercaptoamines, *Journal of Organic Chemistry* **1969**, **34** (1), 165-170;
14. Kitching, M.S., Clegg, W., Elsegood, M.R.J., Griffin, R.J., Golding, B.T.: Synthesis of 3-Alkoxy- and 3-Alkylamino-2-alkyl-3-arylisoindolinones, *Synlett* **1999**, (Special Issue), 997-999.
15. Sachs, F., Ludwig, A.: The Effect of Magnesium-Organic Compounds on Alkylated Phtalimide, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1904**, **37**, 385-930 [*Chemical Abstracts*, **2006**, **144**: 274134];
16. Shklyayev, V.S., Veikhman, G.A., Chupina, Yu. M., Potemkin, K.D.: Syntheses and ionization constants of N-substituted 3-hydroxy-3-aryl-1-isoindolinones in sulfuric acid, *Zhurnal Obshchei Khimii* **1984**, **54** (4), 919-95 [*Chemical Abstracts*, **1984**, **101**: 110674];
17. Truitt, P., Brammer, L.R., Creagh, L.T.: *Journal of Medicinal Chemistry* **1965**, **8** (5), 731-732;
18. 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;
19. Epszajn, J., Jozwiak, A., Koluda, P., Sadokierska, I., Wilkowska, I.D.: Application of Organolithium and Related Reagents in Synthesis. Part 23. Synthetic Strategies Based on ortho-Aromatic Metalation. Synthesis of 4b-Arylisoindolo[2,1-a]quinoline derivatives, *Tetrahedron* **2000**, **56** (27), 4837-4844;
20. Dempster, R.K., Luzzio, F.A.: A direct arylation-oxidation route to 3-arylisoindolinone inhibitors of MDM2-p53 interaction, *Tetrahedron Letters* **2011**, **52** (39), 4992-4995;
21. Neumann, H., Struebing, D., Lalk, M., Klaus, S., Huebner, S., Spannenberg, A., Lindequist, U., Beller, M.: Synthesis and antimicrobial activity of N-analogous corollosporines, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, **4** (7), 1365-1375;
22. 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;
23. 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;
24. Couture, A., Grandclaoudon, P.: Synthetic methodologies to the assembly of constitutionally diverse isoindolinones. Developments and applications, *Studii și Cercetări Științifice: Chimie și Inginerie Chimică, Biotehnologii, Industrie Alimentară*, **2010**, **11** (1), 11-44;
25. 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;
26. Bousquet, T., Fleury, J.-F., Daich, A., Netchitail, P.: Oxidized isoquinolinoisoindolinone and benzazepinoisoindolinone alkaloids cores by convergent cyclisation processes: π -aromatic attack of thionium and oxonium species, *Tetrahedron* **2006**, **62** (4), 706-715;
27. Lorion, M., Couture, A., Deniau, E., Grandclaoudon, P.: Complementary synthetic approaches to constitutionally diverse N-amino-alkylated isoindolinones. Application to the synthesis of faliipamil and 5-HT1A receptor ligand analogues, *Synthesis* **2009**, (11), 1897-1903;
28. De Leval, X., Delarge, J., Somers, F., De Tullio, P., Henrotin, Y., Pirotte, B., Dogne, J.-M.: Recent advances in inducible cyclooxygenase (COX-2) inhibition, *Current Medicinal Chemistry* **2000**, **7** (10), 1041-1062;
29. Merour, J.Y., Coadou, J.Y., Tatibouet, F.: Syntheses of 2(5)-substituted 1-acetyl-3-oxo-2,3-dihydroindoles, 3-acetoxy-1-acetylindoles, and of 2-methyl-5-methoxyindole-3-acetic acid, *Synthesis* **1982**, (12), 1053-1056;
30. Brown, R.W.: A convenient method for the preparation of (alkylsulfonyl)benzoic acids, *Journal of Organic Chemistry* **1991**, **56** (16), 4974-4976;
31. Horton, W.J., Robertson, D.E.: Ultraviolet spectra of substituted acetophenones and benzoic acids, *Journal of Organic Chemistry*, **1960**, **25**, 1016-1020;