

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse et fonctionnalisation des 4-aminopyrrole-2-carboxylates

Présenté par :

Félix-Antoine Marcotte

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Joelle Pelletier

Shawn Collins

Directeur de recherche :

William W. Lubell



QD

3

U54

2004

V.01T

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Synthèse et fonctionnalisation des 4-aminopyrrole-2-carboxylates

Par

Félix-Antoine Marcotte

Département de chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maîtrise ès science (M. Sc.)

**En Chimie**

Mars 2004

© Félix-Antoine Marcotte, 2004

À ma mère, Céline

## Sommaire

On retrouve les pyrroles dans plusieurs produits naturels. Ils représentent d'importantes molécules tant par leurs propriétés pharmaceutiques que leur importance dans la science des polymères et des matériaux. Depuis les dix dernières années, différents pyrroles ont donné lieu à la commercialisation de médicaments. À cause de leur usage multiple et de leurs grandes variétés d'activités biologiques, la synthèse de cet hétérocycle a grandement été étudiée. Les méthodes classiques de préparation des pyrroles sont la synthèse de Knorr (1884)<sup>1</sup>, de Paal-Knorr (1885)<sup>2</sup> et de Hantzsch (1890)<sup>3</sup>, qui remonte à la fin du dix-neuvième siècle.

Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire consistent, en premier lieu, au développement d'une méthodologie efficace de synthèse des 4-hydroxy et 4-aminopyrroles dans de bons rendements.

En second lieu, nous présenterons une stratégie efficace de synthèse des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines. Ces molécules représentent une classe de déazapurine qui montre des propriétés biologiques intéressantes. Nous avons concentré nos efforts dans l'élaboration d'une nouvelle voie de synthèse de ces molécules à partir de notre méthodologie de synthèse des 4-aminopyrroles.

Finalement, le dernier chapitre consiste en la synthèse et la fonctionnalisation des 4-hydroxypyrrroles et des 4-aminopyrroles afin de construire une nouvelle voie de synthèse

totale de produits naturels. Les produits naturels ciblés sont Ningalin A et Storniamide A. Ces alcaloïdes marins sont des molécules intéressantes au niveau de leurs propriétés biologiques.

## **Mots clés**

4-Oxoproline, 4-Aminopyrrole-2-carboxylate, 4-Hydroxypyrrole-2-carboxylate, Élimination bêta, Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines, Réaction haloforme, Couplage de Suzuki, Produits naturels, 4-Arylpyrrole-2-carboxylate.

## Abstract

Pyrroles are found in several natural products. They represent important molecules considering their pharmaceutical properties and their importance to the science of polymers and materials. In the past ten years, different pyrroles have been commercialized as medications. Their versatility and the variety of their biological activity have inspired many syntheses of this heterocycle. The classical methods of pyrrole synthesis include Knorr's (1884)<sup>1</sup>, Paal-Knorr's (1885)<sup>2</sup> and Hantzsch's (1890)<sup>3</sup> syntheses that date back to the end of the 19th century.

The research presented in this thesis consists firstly in the development of an efficient methodology for the synthesis of 4-hydroxy and 4-aminopyrroles. Secondly, we present an efficient strategy for the synthesis of pyrrolo[3,2-d]pyrimidines, a class of deazapurines that demonstrate interesting biological properties. Finally, the last chapter consists of the development of new methods for modifying 4-hydroxy and 4-aminopyrroles. Products from this methodology may serve as building block in natural product synthesis, such as for targets such as Ningalin A and Storniamide A, marine alkaloids possessing interesting biological properties.



## Key words

4-Oxoproline, 4-Aminopyrrole-2-carboxylate, 4-Hydroxypyrrole-2-carboxylate, Beta elimination, Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines, Haloform reaction, Suzuki coupling, Naturals products, 4-Arylpyrrole-2-carboxylate.

## Remerciements

J'aimerais souligner la qualité exceptionnelle de l'enseignement de la part de tous les professeurs du département de chimie de l'université de Montréal. Je crois que l'ensemble du personnel enseignant contribue grandement au développement et à l'avancement de la science. Je remercie en premier lieu le professeur W. D. Lubell pour son apport et son soutien à mes années de recherche au sein de son groupe. Avec ses qualités de chercheur et de directeur il a su bien diriger mes travaux de recherche. Avec ses qualités personnelles, il a aussi contribué à améliorer mes compétences professionnelles et morales.

Je dois remercier le professeur André B. Charrette pour son appui lors de ma formation au baccalauréat. Il m'a permis d'effectuer un stage chez Merck & Co. au États-Unis sous la supervision du Dr Jean-François Marcoux.

Je remercie aussi tous les membres du groupe de recherche, notamment Jérôme Cluzeau et Frédérik J.R. Rombouts pour leur apport scientifique. Je remercie aussi la faculté des études supérieures de me permettre de déposer un mémoire de maîtrise et d'accéder à l'obtention du diplôme malgré les incidents survenus lors de la session d'hiver 2003.

Finalement, je remercie le CRSNG (Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada) pour les bourses de recherche de premier, deuxième et troisième cycle.

## Listes des abréviations

Ac	: Acétyle
Anal. Cald.	: Analyse élémentaire
Boc	: <i>tert</i> -Butoxycarbone
<i>t</i> -Bu	: <i>tert</i> -Butyle
Bz	: Benzoyle
°C	: Degré Celsius
COX	: Cyclooxygénase
d	: Doublet
DMAP	: Diméthylaminopyridine
DMF	: Diméthylformamide
Et	: Éthyle
h	: Heure
HMQC	: <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HRMS	: <i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
Hz	: Hertz
IR	: Infrarouge
<i>J</i>	: Constante de couplage
m	: Multiplet
M	: Molaire
MDR	: <i>MultiDrug Resistance</i>
Me	: Méthyl
mg	: Milligramme
min	: Minute
mL	: Millilitre
mmol	: Millimole
mol %	: Pourcentage par mole
m.p.	: <i>Melting point</i>
NBS	: <i>N</i> -Bromosuccinimide

NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
Pf	: Point de fusion
PhF	: 9-(9-Phenylfluorenyl)
ppm	: Partie par million
rt	: <i>Room temperature</i>
s	: Singulet
t	: Triplet
TFA	: Acide trifluoroacétique
THF	: Tétrahydrofurane
Ts	: <i>p</i> -Toluènesulfonyl

# Table des matières

Sommaire	IV
Mots Clés	V
Abstract	VI
Key Words	VII
Remerciements	VIII
Liste des abréviations	IX
Table des matières	XI
Liste des schémas	XIII
Liste des tableaux	XV
Liste des figures	XVI
Chapitre 1 : Introduction.....	P.1
1.1 Les aminopyrroles.....	P.4
1.2 Développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse des 4-aminopyrrole et mécanisme de réaction.....	P.6
1.3 Les pyrrolo[3,2-d]pyrrolopyrimidines.....	P.12
1.4 Fonctionnalisation des 4-amino et 4-hydroxypyrroles.....	P.13
1.5 Références.....	P.14
Chapitre 2 : <b>Article 1: An effective new synthesis of 4-aminopyrrole-2-carboxylates.....</b>	<b>P.18</b>
2.1 Références.....	P.25
2.2 Section expérimentale.....	P.27
2.3 Contribution du co-auteur pour l'article 1.....	P.35

Chapitre 3 :	<b>Article 2: Diversity Oriented Synthesis of Functionalized Pyrrolo[3,2-d]pyrimidines with Variation of the Pyrimidine Ring Nitrogen</b>	
	Substituents.....	P.36
	3.1 Références.....	P.44
	3.2 Section expérimentale.....	P.46
	3.3 Contribution des co-auteurs pour l'article 2.....	P.56
Chapitre 4 :	<b>Fonctionnalisation des 4-amino et 4-hydroxypyrrole-2-carboxylates, vers une voie de synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A</b>	
	4.1 Introduction.....	P.57
	4.1.2 Stratégie de formation d'un intermédiaire utilisé dans la synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A par couplage croisé de Suzuki à partir du 4-hydroxypyrrole.....	P.62
	4.1.3 Couplage croisé de type Suzuki sur les pyrroles.....	P.64
	4.2 Synthèse des 4-arylpvrrole-2-carboxylates.....	P.67
	4.3 Utilisation du 4-diméthylaminopyrrole pour la formation d'un intermédiaire utilisé dans la synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A.....	P.71
	4.4 Vers une voie de formation d'un intermédiaire utilisé dans la synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A.....	P.73
	4.5 Références.....	P.78
	4.6 Section expérimentale.....	P.80
Chapitre 5 :	<b>Conclusion et travaux futurs.....</b>	P.92
Annexe :	<b>Spectre RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des molécules du chapitre 4.....</b>	P.94

# Liste des schémas

## Chapitre 1

- Schéma 1 : Méthodes de synthèse existantes des aminopyrroles.....P.6  
Schéma 2 : Fonctionnalisation de la position C-4 de la didéshydroproline.....P.7  
Schéma 3 : Utilisation de l'enaminoproline pour l'alkylation de la position C-3 du 4-oxo-N-(Bz)prolinate.....P.8  
Schéma 4 : Conversion du 4-oxo-N-(PhF)prolinate vers des analogues 3,4-didéshydroproline.....P.9  
Schéma 5 : Formation du 4-pyrrolidinopyrrole-2-carboxylate benzyle ester.....P.9  
Schéma 6 : Mécanisme de formation des 4-aminopyrroles.....P.10  
Schéma 7 : Processus d'aromatisation en compétition.....P.11

## Chapitre 2

- Scheme 1.....P.20  
Scheme 2.....P.22  
Scheme 3.....P.23  
Scheme 4.....P.23

## Chapitre 3

- Scheme 1 : Preparations of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines from 4-aminopyrrole-2-carboxylates.....P.39  
Scheme 2 : Synthesis of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines.....P.40

## Chapitre 4

- Schéma 1 : Rétrosynthèse de l'intermédiaire de Boger.....P.59  
Schéma 2 : Voie de synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A par couplage de Suzuki.....P.59  
Schéma 3 : Voie de synthèse du 3,4-diarylpyrrole par cycloaddition avec glycine méthyle ester.....P.60  
Schéma 4 : Synthèse des 3,4-diarylpyrroles par cycloaddition 2 + 3.....P.60

Schéma 5 : Stratégie proposée de synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A à l'aide du 4-hydroxypyrrrole.....	P.63
Schéma 6 : Exemples de couplages de Suzuki sur les positions 3 ou 4 des pyrroles.....	P.65
Schéma 7 : Exemples de couplages de Suzuki sur les positions 2 ou 5 des pyrroles.....	P.66
Schéma 8 : Synthèse des 4-trifluorométhanesulfonyloxypyrrroles <i>N</i> -protégés.....	P.67
Schéma 9 : Couplage de Suzuki du 4-trifluorométhanepyrrrole <b>33</b> avec différents acides boroniques.....	P.69
Schéma 10 : <i>N</i> -Alkylation des 4-arylpyrroles.....	P.70
Schéma 11 : Vers une voie de formation de l'intermédiaire utilisé dans la synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A à l'aide du 4-diméthylaminopyrrrole.....	P.72
Schéma 12 : Synthèse des acides 2-amido-3-morpholinopyrrrole-5-carboxylique benzyle ester.....	P.73
Schéma 13 : Synthèse de l'acide 3-morpholinopyrrrole-2,5-dicarboxylique diméthyle ester.....	P.74
Schéma 14 : Synthèse de l'acide 4-diméthylamino-5-(2,2,2-trichloroacetyl)-1 <i>H</i> -pyrrrole-2-carboxylique benzyle ester.....	P.74
Schéma 15 : Synthèse de l'acide 3-diméthylamino-1 <i>H</i> -pyrrrole-2,5-dicarboxylique diméthyle ester.....	P.75
Schéma 16 : Étapes-clés de la synthèse de l'intermédiaire, travaux futurs.....	P.76



## Liste des tableaux

### Chapitre 2

Tableau 1 : Synthesis of 4-Aminopyrrole 1.....P.21

### Chapitre 3

Tableau 1 : Isolated yields of ureidopyrroles and pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines.....P.41

### Chapitre 4

Tableau 1 : Variation du groupe protecteur pour le couplage croisé de type Suzuki.....P.68

# Liste des figures

## Chapitre 1

- Figure 1 : Structure de différents alcaloïdes marins comportant un pyrrole.....P.2
- Figure 2 : Exemples de molécules importantes comportant un pyrrole.....P.3
- Figure 3 : 3-Morpholinopyrrole, un agent régulateur des canaux de sodium.....P.4
- Figure 4 : Structure des pyrrolopolyamides.....P.5
- Figure 5 : Intermédiaire de la synthèse des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines..... P.12
- Figure 6 : Fonctionnalisation des 4-amino et 4-hydroxypyrroles.....P.14

## Chapitre 3

- Figure 1 : Representative examples of biologically active pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines.....P.38

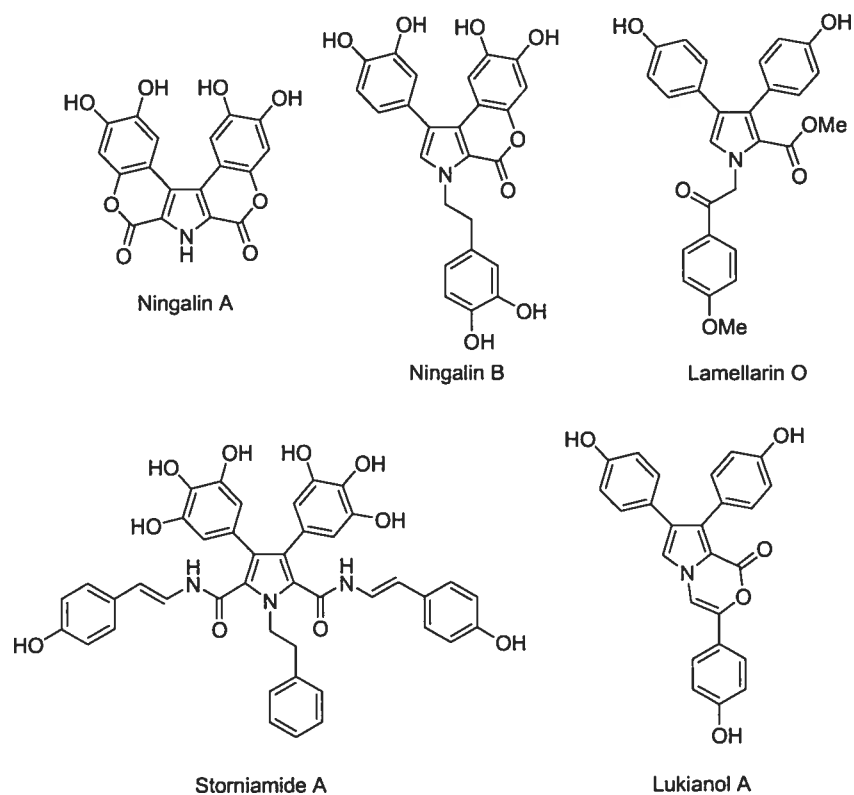
## Chapitre 4

- Figure 1 : Exemples de produits naturels cibles.....P.58

## Chapitre 1 : Introduction

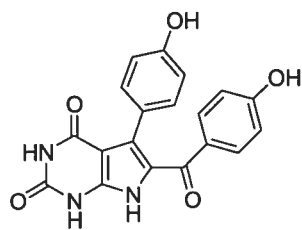
Les pyrroles représentent d'importantes molécules tant par leur présence dans plusieurs produits naturels, leurs propriétés pharmaceutiques que par leurs importances dans la science des polymères et des matériaux.<sup>4</sup> Depuis les dix dernières années, différents pyrroles ont donné lieu à la commercialisation de médicaments. Ces médicaments sont des agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens,<sup>5a</sup> des agents antiulcères<sup>5b</sup>, ils sont utilisés en chimiothérapie<sup>5c</sup> aussi Atorvastatin (figure 2) est un pyrrole penta substitué qui représente un médicament efficace pour contrôler le taux de cholestérol sanguin.<sup>6</sup>

Les pyrroles sont présents dans la structure de produits naturels. Récemment, une série d'arylpurroles ont été isolés à partir de végétaux marins. Ningalin A, Lamellarin O, Storniamide A et Lukaniol A (figure 1) sont des exemples de ces composés dont la structure est constituée d'un pyrrole substitué. Ces molécules ont notamment la propriété d'inhiber la cyclooxygénase-2 (COX-2), une enzyme responsable des troubles inflammatoires.<sup>7</sup> Ils ont la propriété de contrer la résistance aux médicaments. Cette résistance est la raison principale qui explique l'échec du traitement clinique du cancer par la chimiothérapie. L'expression d'une enzyme, la P-glycoprotéine, qui rejette les médicaments hors de la cellule est la cause de cette résistance (multidrug-resistant, MDR). Les dérivés de la Ningalin A et B sont reconnus pour inhiber l'enzyme P-glycoprotéine et contrer l'effet de résistance.<sup>8</sup>

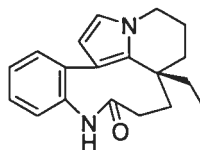


**Figure 1 :** Structure de différents alcaloïdes marins comportant un pyrrole.

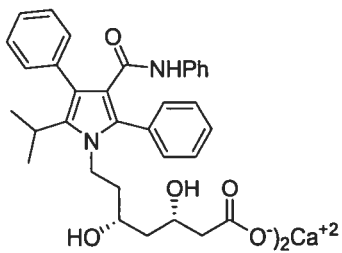
La Rigidin<sup>9</sup>, un pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine, le Rhazinilame<sup>10</sup> et la Roseophilin<sup>11</sup> sont des exemples de produits naturels comportant une unité pyrrole (figure 2) qui montrent respectivement des activités antibiotiques, antimitotiques et antitumorales.



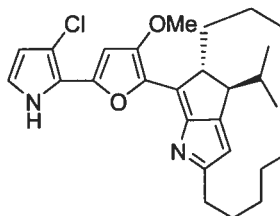
Rigidin



Rhazinilame



Atorvastatin

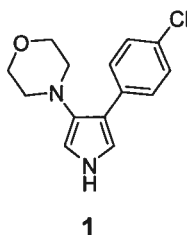


Roseophilin

**Figure 2.** Exemples de molécules importantes comportant un pyrrole.

## 1.1 Les aminopyrroles

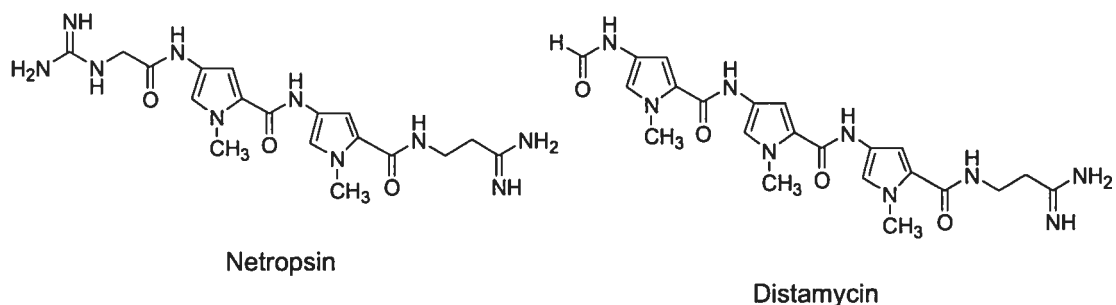
Les aminopyrroles, pour leur part, apparaissent dans les structures de certains produits ayant des activités biologiques intéressantes. Par exemple, le composé 3-morpholinopyrrole **1** (figure 3) est un agent régulateur des canaux de sodium.<sup>12</sup>



**Figure 3.** 3-Morpholinopyrrole, un agent régulateur des canaux de sodium.<sup>12</sup>

Les pyrrolopolyamides tels que Netropsin et Distamycin (figure 4), contenant des unités 4-amino-*N*-méthylpyrrole-2-carboxyle, sont des agents antiviraux possédant des propriétés oncolitiques et antibiotiques.<sup>13</sup> Une méthodologie de synthèse des 4-aminopyrroles s'avère donc utile pour les applications possibles en chimie médicinale.

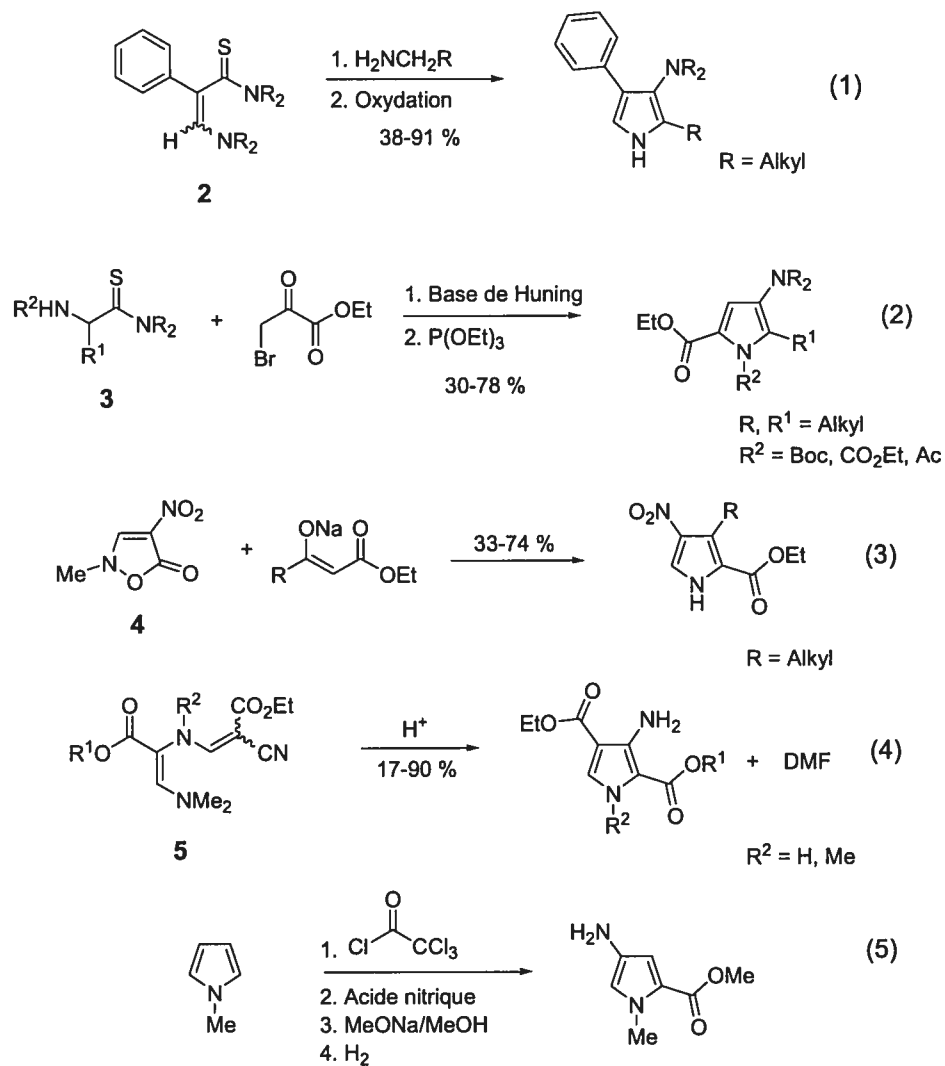
La difficulté dans la synthèse des aminopyrroles réside dans la fonctionnalisation de la fonction exo amine de l'hétérocycle. Les voies de synthèses existantes sont restreintes et les rendements de réaction ne sont généralement pas élevés.<sup>14</sup>



**Figure 4.** Structures des pyrrolopolyamides.

Parmi les méthodes de synthèse des aminopyrroles, nous retrouvons par exemple, la réaction du 3-amino-2-arylthioacrylamide **2** (Équation 1, schéma 1) avec une variété d'amines primaires suivi d'une oxydation de l'intermédiaire par extraction du soufre permettant de synthétiser une gamme de 3-amino-4-arylpyrroles dans des rendements de 38 à 91 %.<sup>12</sup> Des pyrroles 1,2,3,5-tétrasubstitués sont synthétisés par réaction de l'acide 3-bromo-2-oxo-propionique éthyle ester avec une variété de *N*-acyl- $\alpha$ -amino thioamides **3** sous des conditions d'extraction de soufre (Équation 2, schéma 1) dans des rendements de 30 à 78 %.<sup>14a</sup> La réaction du 2-méthyl-4-nitroisoxazolin-5(2*H*)-one **4** avec différents énolates de  $\beta$ -cétoesters permet de générer les 4-nitropyrroles dans des rendements de 33 à 74 % (Équation 3, schéma 1).<sup>14b</sup> Une autre méthode de synthèse des aminopyrrole-2-carboxylates consiste en la cyclisation d'un intermédiaire linéaire **5** sous des conditions acides (Équation 4, schéma 1). Les rendements varient de 17 à 90 % selon le type d'acide utilisé pour la cyclisation vers le pyrrole.<sup>14c</sup> Dans sa synthèse sur support solide des pyrrolopolyamides, Dervan (1996) montre une méthode de synthèse des 4-aminopyrrole-2-carboxylates à partir du *N*-méthylpyrrole. La première étape consiste à l'acylation de la position 2 suivie par la nitration de la position 4. L'addition de MeONa dans le méthanol permet de générer le méthyle ester et l'hydrogénation permet de réduire la fonction 4-

nitropyrrole vers la fonction 4-aminopyrrole. Cette méthode nécessite quatre étapes et représente un rendement global de 20% (Équation 5, schéma 1).<sup>13f</sup>



**Schéma 1** : Méthodes de synthèse existantes des aminopyrroles.<sup>14,13f</sup>

En somme, il existe quelques bonnes méthodes de formation des aminopyrroles. Les rendements de réactions ne sont généralement pas très élevés. La fonctionnalisation du groupe amine est restreinte et la synthèse des intermédiaires nécessite souvent plusieurs étapes.



## 1.2 Développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse des 4-aminopyrrole-2-carboxylates et mécanisme de réaction

Dans les travaux de la synthèse des analogues de la proline<sup>15,16</sup>, les énoiltriflates et les enamines ont été utilisés pour fonctionnaliser les positions C-4<sup>15</sup> et C-3<sup>16</sup> respectivement de la proline. Le couplage croisé de type Suzuki du composé **6** permet l'insertion d'une fonction aryle à la position C-4 et de générer le composé **7** dans un excellent rendement de 92 % (Équation 1, schéma 2).<sup>15a</sup> L'énoiltriflate **8** permet d'insérer des groupements alkyles à la position C-4 par couplage croisé avec un organocuprate et de générer le composé **9** dans un rendement de 70 % (Équation 2, schéma 2).<sup>15b</sup> Le couplage croisé du composé **10** avec des métaux de Pd(II) utilisé en quantité catalytique ou de Sn(IV) utilisé en quantité stoechiométrique permet d'insérer, sur le composé **11**, une fonction carboxyle (A), aryle (B) et alkyle (c) (Équation 3, schéma 2).<sup>15c</sup>

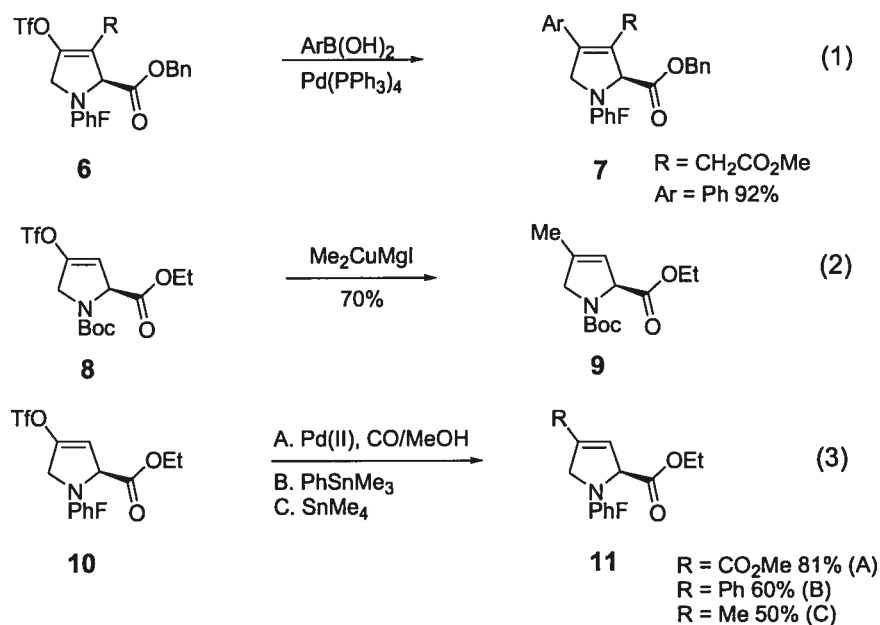
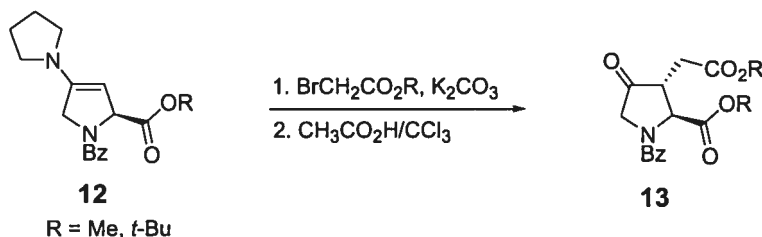


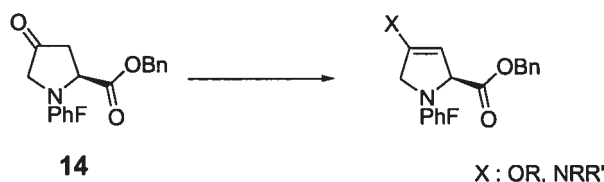
Schéma 2. Fonctionnalisation de la position C-4 des 3,4-didéshydroprolines.

Holladay (1991) a rapporté la première synthèse du composé **12** pour l'alkylation de la position 3.<sup>16a</sup> Or, le groupe protecteur sur l'azote de la proline est un benzoyle et l'acide est protégé sous forme d'ester méthylique. Les conditions pour la conversion du 4-oxo-*N*-(Bz)prolinate vers l'enamine **12** nécessitent seulement la pyrrolidine dans le benzène à reflux. L'utilisation de l'enaminoproline **12** permet d'effectuer l'alkylation de la position C-3 de l'oxoproline **13** (Schéma 3). Il est important de souligner que le composé **12** a été synthétisé seulement avec les groupes protecteurs *tert*-butoxycarbonyl<sup>16a</sup> ou benzoyl<sup>16b-d</sup> sur l'azote de la proline.



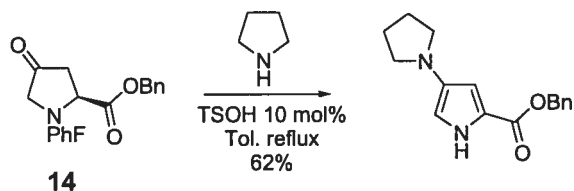
**Schéma 3.** Utilisation de l'enaminoproline pour l'alkylation de la position C-3 du 4-oxo-*N*-(Bz)prolinate.<sup>16b-d</sup>

Le but premier du projet de recherche fut d'explorer la conversion du 4-oxo-*N*-(PhF)prolinate **14** (PhF = 9-(9-phénylfluorényle)) en analogues vinyliques afin d'explorer leur chimie (schéma 4).



**Schéma 4.** Conversion du 4-oxo-*N*-(PhF)prolinate vers des analogues 3,4-didéshydroproline.

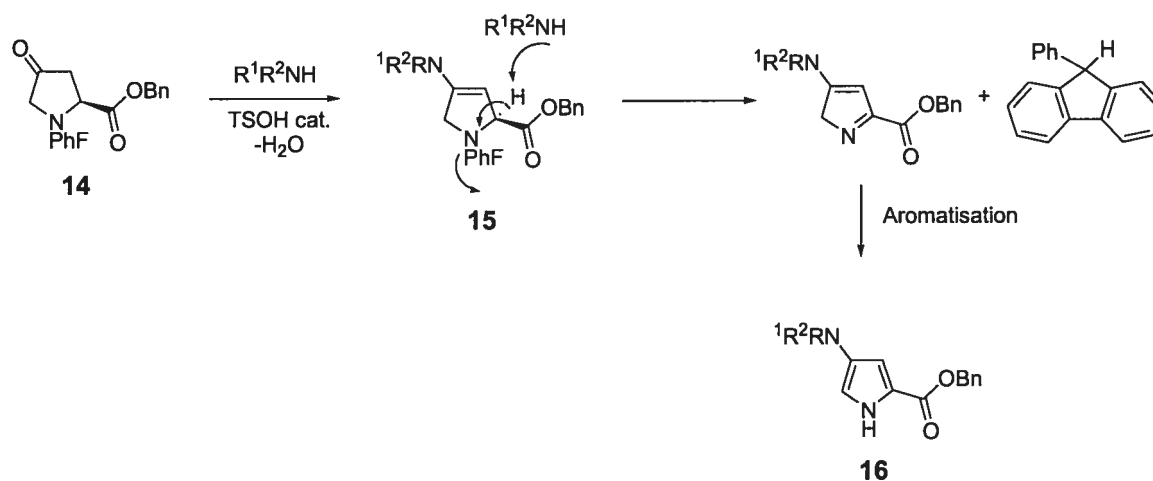
Le composé **14** est formé à partir du 4-hydroxyproline. La première étape consiste en la protection de l'acide sous forme d'ester benzyle suivi de la protection de l'azote par le groupement phénylfluorényle. L'oxydation de Swern de la fonction alcool vers la cétone permet de générer le composé **14** dans un bon rendement.<sup>17</sup> Lors du traitement de la 4-oxo-*N*-(PhF)proline **14** sous des conditions de formation d'énamine, en utilisant pyrrolidine (120 mol %) et TsOH (10 mol %) dans le toluène à reflux, le 4-pyrrolidinopyrrole-2-carboxylate benzyle ester est isolé dans un rendement de 62 % (schéma 5).



**Schéma 5.** Formation du 4-pyrrolidinopyrrole-2-carboxylate benzyle ester.

L'approche utilisée dans la synthèse de cet 4-aminopyrrole consiste à exploiter une élimination bêta du groupement *N*-PhF. La première étape du mécanisme serait la formation de l'énamine **15** catalysée par TsOH, dans le THF à 50 °C suivi de l'élimination du groupement PhF et de l'aromatisation vers le pyrrole **16** (schéma 6). Il est démontré que si la réaction est effectuée à

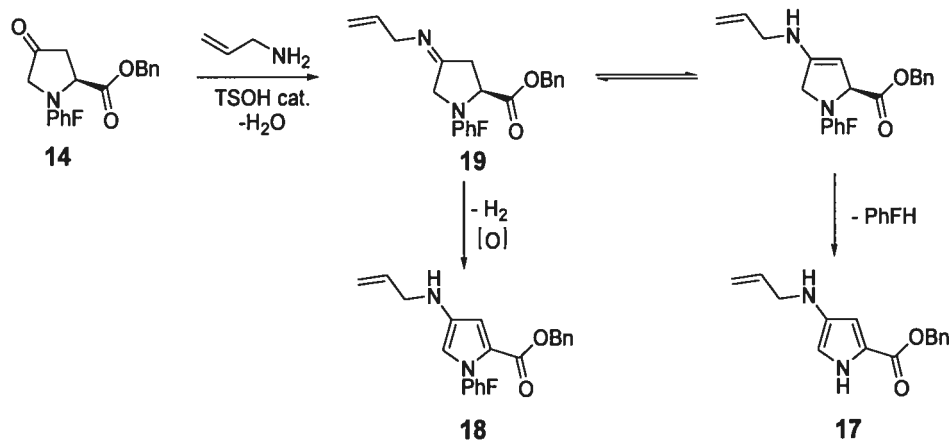
température ambiante le rendement de la réaction chute considérablement. Si la quantité d'acide *p*-toluènesulfonique dépasse 10 mol%, le rendement de la réaction est plus faible. Le meilleur solvant pour effectuer la synthèse des aminopyrroles a été le THF. L'acétonitrile et le toluène permettent d'isoler l'hétérocycle mais dans des rendements inférieurs, sauf dans le cas où allylamine est utilisé. En effet, l'acétonitrile augmente le rendement de formation du 4-allylaminopyrrole (Schéma 7).



**Schéma 6.** Mécanisme de formation des 4-aminopyrroles.

Il est démontré que lorsque allylamine est utilisé dans la formation des aminopyrroles, un autre mode d'aromatisation entre en compétition avec le processus d'aromatisation. Lors du traitement de l'oxoproline **14** avec allylamine, en plus d'isoler le *N*-(H)allylaminopyrrole **17**, le *N*-(PhF)pyrrole **18** est aussi isolé comme produit mineur dans des ratio de 2.5 : 1 (**17/18**) dans le THF et de 4 :1 (**17/18**) dans l'acétonitrile. La justification de ce résultat proviendrait de la formation d'une *exo*-imine **19** qui favoriserait l'aromatisation par la perte d'hydrogène

moléculaire (Schéma 7). Cette aromatisation nécessite un agent oxydant tel l'oxygène moléculaire présent dans les solvants.

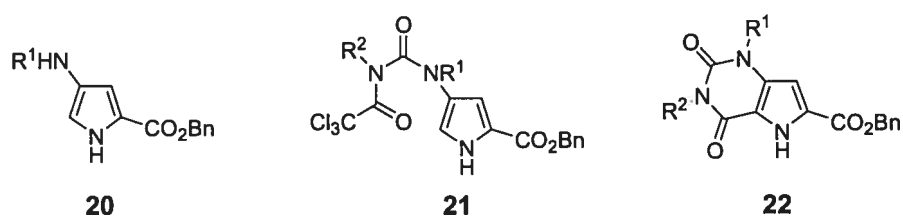


**Schéma 7.** Processus d'aromatisation en compétition.

En somme, le chapitre 2, présenté sous forme d'article, montre les résultats de la synthèse des 4-aminopyrroles. Voici alors une méthode de synthèse des pyrroles permettant de fonctionnaliser la position 4. L'article démontre l'utilité et la versatilité de la méthodologie mise au point. Une série de 4-aminopyrrole-2-carboxylates ont été synthétisés dans des rendements variant de 61-84 % et une série de 4-hydroxypyrrrole-2-carboxylates ont été synthétisés dans des rendements de 59-70 %.

### 1.3 Les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines

Nous avons élaboré une méthode de synthèse de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines en quatre étapes simples à partir de l'oxoproline **14**. Nous avons exploité la méthodologie mise au point pour la synthèse des 4-aminopyrroles pour construire les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines **22**. Le chapitre 3, présenté sous forme d'article scientifique, traite de l'élaboration de cette méthodologie mise au point pour la formation des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines. Ce chapitre traite aussi d'autres voies de synthèses existantes ainsi que des différents rôles des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines. Les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines **22** sont construits à partir des 4-aminopyrroles **20**. La stratégie de formation du bicyclic consiste en la construction de l'intermédiaire **21**, suivi d'une cyclisation par une attaque nucléophile du carbone de la position 5 du pyrrole en milieu basique (Figure 5). Les fonctions de la position R<sup>1</sup> sont benzyle, allyle et isopropyle, les fonctions de la position R<sup>2</sup> varient entre phényle, éthyle et allyle. Neuf exemples ont donc été rapportés dans des rendements de 37 à 55 % après quatre étapes.

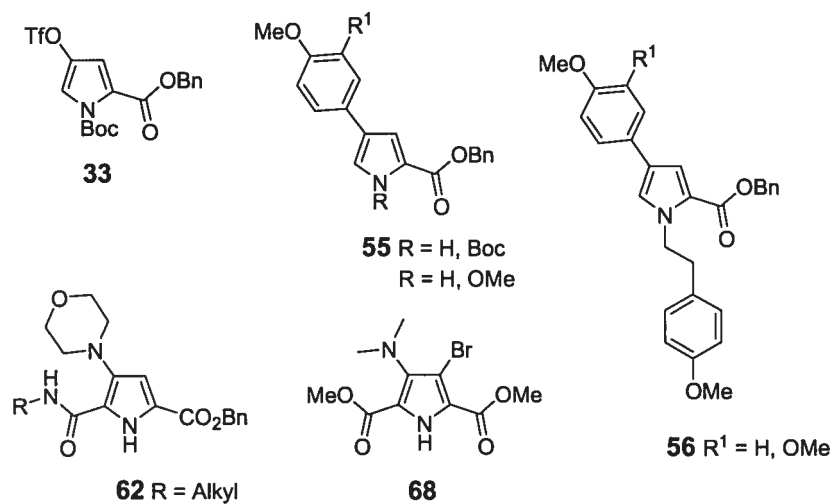


**Figure 5.** Intermédiaires de la synthèse des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines.

## 1.4 Fonctionnalisation des 4-amino et 4-hydroxypyrroles

Dans le chapitre 4, nous présentons différentes méthodes pour fonctionnaliser les 4-amino et 4-hydroxypyrrole. Nous montrons, en premier lieu, une méthode de synthèse des 4-arylpyrrole-2-carboxylates **55** à partir du composé **33**. En second lieu, une série d'alkylations de la position 1 des 4-arylpyrroles menant aux composés **56** est présentée. Par la suite, nous démontrons une stratégie de fonctionnalisation de la position 5 des 4-aminopyrrole-2-carboxylates, ce qui permet d'isoler les composés **62**. Finalement, la position 3 des 4-aminopyrroles-2,5-dicarboxylates est fonctionnalisée par insertion d'un atome de brome **68** (Figure 6).

Le but des travaux présentés au chapitre 4 consiste à établir une méthodologie de fonctionnalisation afin de construire une bibliothèque de composés qui auraient des activités biologiques intéressantes et ainsi pouvoir établir un lien entre la structure et l'activité de chaque composé. De plus, nous présentons une tentative de synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A (Figure 1).



**Figure 6.** Fonctionnalisation des 4-amino et 4-hydroxypyrroles.

En somme, nous présentons dans ce mémoire, une méthodologie de synthèse des 4-amino et 4-hydroxypyrroles. Ils représentent d'importantes molécules tant par leur présence dans plusieurs produits naturels, leurs propriétés pharmaceutiques que par leur importance dans la science des polymères et des matériaux.



## 1.5 Références

1. Knorr, L. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 546.
2. Pall, C. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 367.
3. Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 1474.
4. Kelvin, A. V.; A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074, et les références 2 et 3 citées.
5. a) Cheng, X.-M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1994**, *29*, 332. b) Cheng, X.-M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1995**, *30*, 307. c) Gaudillière, B.; Bernardelli, P.; Berna, P. *Ann. Rep. Med. Chem.* **2001**, *36*, 332.
6. Zhao S. P.; Zhang D. Q.; *Clinica Chimica Acta.* **2004**, *339*, 189-194.
7. Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Collins, P. W.; Miyashiro, J. M.; Koboldt, C. M.; Veenhuizen A. W.; Currie, J. L.; Seibert, K.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1619.
8. (a) Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2479. (b) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Schon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54.
9. (a) Sakamoto, T.; Kando, Y.; Sato, S.; Yamanaka, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1996**, 459-464. (b) Sakamoto, T.; Kando, Y.; Sato, S.; Yamanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2919-2920.
10. Alazard, J.-P.; Millet-Paillusson, C.; Guénard, D.; Thal, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 251-266.
11. Trost, B. M.; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801-3810.

12. Unverferth, K.; Engel, J.; Höfgen, N.; Rostock, A.; Günther, R.; Lankau, H.-J.; Menzer, M.; Rolfs, A.; Liebscher, J.; Müller, B.; Hofmann, H.-J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 63.
13. (a) Wang, C. C. C.; Dervan P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8657. (b) Woods, C. R.; Ishii, T.; Bair, K. W.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2148. (c) Wellenzohn, B.; Wolfgang, F.; Winger, R. H.; Hallbrucker, A.; Mayer, E.; Liedl, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5044. et les références 1-33 dans cet article. (d) Sharma, S. K.; Tandon M.; Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1030. (e) Wurtz, N. R.; Turner, J. M.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1201. (f) Baird, E. E.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6141. (g) Dyatkina, N. B.; Roberts, C. D.; Keicher, J. D.; Dai, Y.; Nadherny, J. P.; Zhang, W.; Schmitz, I.; Kongpachith, A.; Fung, K.; Nokikov, A. A.; Lou, L.; Velligan, M.; Khorlin, A. A.; Chen, M. S. *J. Med Chem.* **2002**, *45*, 805.
14. (a) Sauvé, G.; Mansour, T. S. *Heterocycles* **1988**, *27*, 315. (b) Nishiwaki, N.; Nakanishi, M.; Hida, T.; Miwa, Y.; Tamura, M.; Hori, K.; Tohda, Y.; Ariga, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7535. (c) Selic, L.; Stanovnik, B. *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 1634.
15. (a) Gill, P.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2658-2659. (b) Oba, M.; Terauchi, T.; Miyakawa, A.; Kamo, H.; Nishiyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1595-1598. (c) Koskinen, A. M. P.; Schwerdtfeger, J.; Edmonds, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5399-5402. (d) Rondeau, D.; Gill, P.; Chan, M.; Curry, K.; Lubell, W. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 771-773.
16. (a) Holladay, M. W.; Lin, C. W.; May, C. S.; Garvey, D. S.; Witte, D. G.; Miller, T. R.; Wolfram, C. A. W.; Nadzan, A. M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 455-457. (b) Baldwin, J. E.; Bamford, S. J.; Fryer, A. M.; Rudolph, M. P. W.; Wood, M. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5233-5254.

- (c) Baldwin, J. E.; Bamford, S. J.; Fryer, A. M.; Wood, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4869-4872. (d) Baldwin, J. E.; Rudolph, M.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6163-6166.
17. Shama, R.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 202.

## Chapitre 2: An effective new synthesis of 4-aminopyrrole-2-carboxylates

*Félix-Antoine Marcotte and William D. Lubell*

*Organic Letters*, 2002, 4, 2601-2603.

### **Abstract**

A series of 4-amino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl esters has been synthesized in 61-84 % yields on treatment of *N*-PhF-4-oxoproline benzyl ester and its 3-alkyl substituted derivatives with different primary and secondary amines and a catalytic amount of TsOH in THF. 4-Hydroxy-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl esters were prepared in 59-70 % yields by treatment of *N*-PhF-4-oxoproline benzyl esters with ammonium hydroxide in THF.

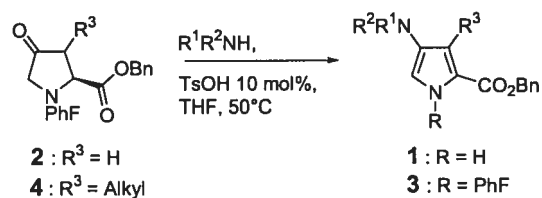
### **Introduction**

Constituents of cytotoxic drugs, such as netropsin and distamycin, 4-aminopyrrole-2-carboxylates have served as principle components for constructing a diverse series of DNA-binding ligands exhibiting antibiotic, antiviral and oncolytic properties.<sup>1</sup> The related 3-aminopyrroles have also exhibited anticonvulsant activity, blocking sodium ion channels.<sup>2</sup> Effective methodology for synthesizing 3- and 4-aminopyrroles is thus essential for furthering their application in medicinal and biological chemistry. Drawbacks inherent in previous routes for their preparation have, however, limited the molecular diversity produced by existing aminopyrrole synthesis methods.<sup>2,3</sup>

The most commonly used method for the synthesis of 4-aminopyrrole 2-carboxylates involves Friedel-Crafts acylation of *N*-methylpyrrole with trichloroacetyl chloride followed by nitration and subsequent reduction of the nitro group.<sup>1f</sup> This route has furnished *N*-methyl 4-aminopyrrole-2-carboxylate in suitably protected form for oligomer synthesis.<sup>1e,f</sup> However, the harsh reaction conditions for installing the amine and carboxylate limits greatly the introduction of diverse functional groups. Alternative methods for aminopyrrole synthesis have recently been reviewed,<sup>2</sup> and do not provide easy access for adding functionality to the 1- and 3-positions as well as onto the 4-amino substituent.

## Results and discussion

We have developed effective syntheses of enantiopure pyrrolidine-2-carboxylates from 4-hydroxyproline as an inexpensive chiral educt.<sup>4</sup> In particular, alkylation and triflation of enolates of 4-oxo-*N*-(PhF)prolinates **2** and **4** have provided effective means for introducing substituents at the proline 3- and 4-positions (PhF = 9-(9-phenylfluorenyl)).<sup>4,5</sup> Enolization and alkylation of *N*-PhF protected 4-oxoproline **2** is complementary to the alkylation of enamines derived from the corresponding *N*-acyl 4-oxoprolines.<sup>6</sup> We now report that reaction with pyrrolidine and *p*-toluenesulfonic acid in benzene at reflux did not produce the respective enamine. Instead, benzyl 4-pyrrolidino-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **1a** was isolated in 62% yield after purification by chromatography (Scheme 1). The formation of **1a** provided a novel entry into the 4-aminopyrrole system and was clearly demonstrated by a dramatic transformation of the aromatic region of the <sup>1</sup>H NMR spectrum in which the signals for the PhF protons were lost and new pyrrole protons at 6.4 and 6.5 ppm were detected.<sup>7</sup> Heating the reaction to 50°C in THF increased the yield of **1a** and diminished the reaction time. TsOH (10 mol%) catalyzed the generation of **1a**. Excess amine (400 mol%) was necessary for reaction completion.

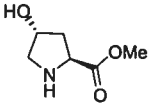
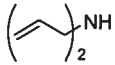
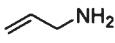
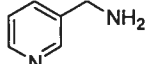
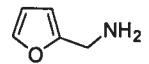
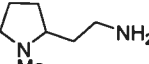
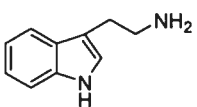


### Scheme 1

The influence of a 3-position substituent was examined by similarly treating 3-methyl and 3-allyl-4-oxoproline derivatives **4a** and **4b** with pyrrolidine, which produced respectively 3-alkyl pyrroles **1n** and **1o** in 73 % and 61 % yields. No double bond migration was observed during the synthesis of 3-allylated analog **1o**.

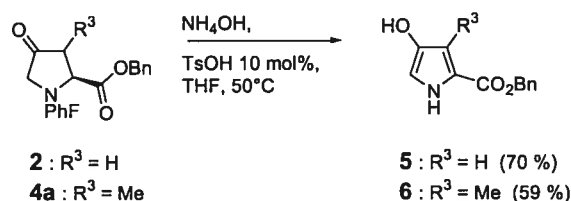
Best conditions were employed with a variety of amines and **2** to provide a series of pyrroles **1** in 61-84 % (Table 1).<sup>7</sup> The sterically hindered diisopropylamine failed to yield 4-aminopyrrole after 12 h and aside from some loss of the PhF group, **2** was recovered unchanged. Treatment of **2** with amines bearing remote amine and carboxylate functionality was well tolerated (entries d,j-m).

**Table 1.** Synthesis of 4-Aminopyrrole **1**.

Entry	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NH	R <sup>3</sup>	Isolated yield %
a	Pyrrolidine	H	79
b	Piperidine	H	79
c	Morpholine	H	81
d		H	62
e		H	76
f	BnNH <sub>2</sub>	H	84
g	EtNH <sub>2</sub>	H	69
h	n-PrNH <sub>2</sub>	H	62
i		H	75 <sup>a</sup>
j		H	72
k		H	64
l		H	82
m		H	78
n	Pyrrolidine	Me	73
o	Pyrrolidine	Allyl	61

<sup>a</sup> Reaction performed in MeCN at room temperature.

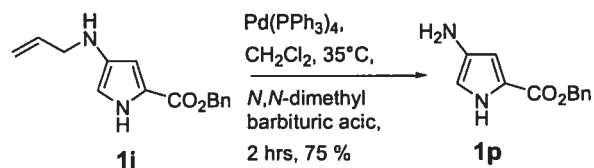
Allylamine reacted by two different oxydation pathways undergoing either loss of phenylfluorene to give 1*H*-pyrrole **1** or hydrogen to provide the *N*-(PhF)pyrrole counterpart **3**. *N*-(PhF)Pyrrole **3i** could be minimized by using acetonitrile as solvent. For example, allylamine reacted with proline **2** in THF at 50°C to give a 1:1 ratio of *N*-(PhF)pyrrole **3i** and 1*H*-pyrrole **1i**. In acetonitrile at 50°C, this ratio was reduced to 1:2.5; at room temperature, after 8 h, a 1:4 ratio of **3i** and **1i** was obtained, and 4-allylamino-1*H*-pyrrole **1i** was isolated in 75 % yield after chromatography.



## Scheme 2

Attempts to synthesize 4-aminopyrrole **1p** by reacting **2** and TsOH in THF with aqueous ammonium hydroxide, and in THF and in dioxane with ammonia, all provided 4-hydroxypyrrole 2-benzyl ester **5** (Scheme 2). Similarly, treatment of 3-methyl-4-oxoproline **4a** with TsOH and ammonium hydroxide in THF furnished the corresponding 3-methyl-4-hydroxypyrrole **6** in 59 % yield. 4-Aminopyrrole-2-carboxylate **1p** could be isolated in 75 % yield after deprotection of allylaminopyrrole **1i** (Scheme 3).

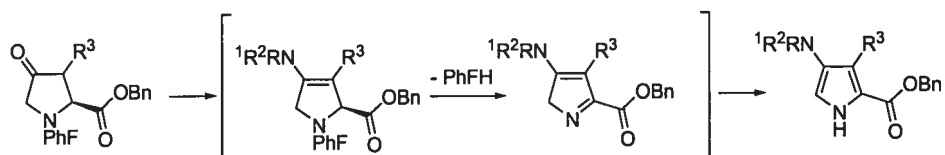




### Scheme 3

When the importance of the 2-carboxylate substituent was explored using *N*-(PhF)pyrrolidin-3-one, the corresponding 3-aminopyrrole was not isolated from the reaction with pyrrolidine and TsOH in THF at  $50^\circ\text{C}$ . Instead, enamine formation was identified by the presence of vinylic protons at  $\delta$  6.51 (m,  $J = 7.6$  Hz, 1H) and 5.90 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H) ppm in the crude  $^1\text{H}$  NMR spectrum.

A plausible mechanism for the formation of 4-aminopyrrole 2-carboxylate may thus involve condensation of the amine with the ketone to form an imminium ion that tautomerizes towards the 3-position to provide an enamine,<sup>8</sup> that loses the aromatic phenylfluorenyl anion<sup>9</sup> to form an azadiene intermediate that aromatizes to pyrrole **1** (Scheme 4).



### Scheme 4

### Conclusion

A series of 4-amino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl esters have been synthesized in 61-84% yields on treatment of *N*-PhF-4-oxoproline benzyl esters **2** and **4** with different primary and

secondary amines and a catalytic amount of TsOH in THF. 4-Hydroxy-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl esters **5** and **6** were respectively prepared in 70 and 59 % yields by treatment of **2** and **4a** with ammonium hydroxide in THF. In light of their importance as components of drugs, polymers and materials, this new synthesis of pyrrole analogs should provide a practical means for making novel libraries of these valuable compounds.

**Acknowledgment.** This research was supported in part by the NSERC of Canada and the FCAR of Québec. F.-A.M. thanks NSERC for a postgraduate scholarship.

## 2.1 Références

1. (a) Wang, C. C. C.; Dervan P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8657. (b) Woods, C. R.; Ishii, T.; Bair, K. W.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2148. (c) Wellenzohn, B.; Wolfgang, F.; Winger, R. H.; Hallbrucker, A.; Mayer, E.; Liedl, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5044. and references 1-33 therein. (d) Sharma, S. K.; Tandon M.; Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1030. (e) Wurtz, N. R.; Turner, J. M.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1201. (f) Baird, E. E.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6141. (g) Dyatkina, N. B.; Roberts, C. D.; Keicher, J. D.; Dai, Y.; Nadherny, J. P.; Zhang, W.; Schmitz, I.; Kongpachith, A.; Fung, K.; Nokikov, A. A.; Lou, L.; Velligan, M.; Khorlin, A. A.; Chen, M. S. *J. Med Chem.* **2002**, *45*, 805.
2. Unverferth, K.; Engel, J.; Höfgen, N.; Rostock, A.; Günther, R.; Lankau, H.-J.; Menzer, M.; Rolfs, A.; Liebscher, J.; Müller, B.; Hofmann, H.-J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 63.
3. (a) Sauvé, G.; Mansour, T. S. *Heterocycles* **1988**, *27*, 315. (b) Nishiwaki, N.; Nakanishi, M.; Hida, T.; Miwa, Y.; Tamura, M.; Hori, K.; Tohda, Y.; Ariga, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7535. (c) Selic, L.; Stanovnik, B. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1634. (d) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O.; Ferreira, L. G. *Org. Prep. Proc.* **2001**, *33*, 411.
4. (a) Shama, R.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 202. (b) Rondeau, D.; Gill, P.; Chan, M.; Curry, K.; Lubell, W. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 771. (c) Gill, P.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2658.
5. For related methods see (a) Blanco, M.-J.; Paleo, R. P.; Penide, C.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8786. (b) Koskinen, A. M. P.; Schwerdtfeger, J.; Edmonds, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5399.

6. (a) Holladay, M. W.; Lin, C. W.; May, C. S.; Garvey, D. S.; Witte, D. G.; Miller, T. R.; Wolfram, C. A. W.; Nadzan, A. M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 457. (b) Baldwin, J. E.; Rudolph, M.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6163. (c) Baldwin, J. E.; Bamford, S.; Fryer, A. M.; Rudolph, M. P. W., Wood, M. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5233.

7. A stirred solution of benzyl *N*-PhF-4-oxo-prolinate (**2**, 300 mg, 0.653 mmol) in 30 mL of THF was treated with pyrrolidine (185 mg, 2.61 mmol) followed by TsOH (12 mg, 0.07 mmol), heated to 50°C, stirred 4 h, and treated with a solution of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl followed by 30 mL of EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel using 10% ethyl acetate in hexanes as eluant. Evaporation of the collected fractions yielded pyrrole **1a** (139 mg, 0.514 mmol, 79%) as a green solid: mp 105-107 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 1.96 (t, *J* = 3.1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 140.1, 136.7, 129.0, 128.6, 128.5, 121.0, 107.2, 103.4, 66.3, 51.1, 25.2. HRMS: Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 270.1371; found: 270.1368. Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36; found: C, 70.79; H, 6.77; N, 10.17.

8. Enolization of *N*-alkylpyrrolidin-3-one occurs predominantly away from the nitrogen-bearing carbon: Garst, M. E.; Bonfiglio, J. N.; Grudoski, D. A.; Marks, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2307.

9. Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236.

## 2.2 Section expérimentale

**General :** All reactions were performed under an atmosphere of dry argon. THF was distilled from sodium/benzophenone; acetonitrile and Et<sub>3</sub>N were distilled from CaH<sub>2</sub>. Chromatography was carried out using 230-400 mesh silica gel. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were taken in CDCl<sub>3</sub> on Bruker AV400 and referenced to internal tetramethylsilane.

**Typical procedure: 4-Pyrrolidino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1a).** A stirred solution of benzyl *N*-PhF-4-oxo-prolinate (**2**, 300 mg, 0.653 mmol) in 30 mL of THF was treated with pyrrolidine (185 mg, 2.61 mmol) followed by *p*-toluenesulfonic acid (12 mg, 0.0653 mmol), heated to 50°C, stirred 4 hours and treated with a solution of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl followed by 30 mL of EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel using 10% ethyl acetate in hexanes as eluant. Evaporation of the collected fractions yielded pyrrole **1a** (139 mg, 0.514 mmol, 79%) as a green solid mp 105-107 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 1.96 (t, *J* = 3.1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 140.1, 136.7, 129.0, 128.6, 128.5, 121.0, 107.2, 103.4, 66.3, 51.1, 25.2. HRMS: Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 270.1371; found: 270.1368. Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36; found: C, 70.79; H, 6.77; N, 10.17.

**4-Piperidino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1b).** Pale brown solid, mp 113-115 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.4, 142.5, 136.6, 129.0, 128.6, 128.5, 121.2, 109.5, 105.2, 66.3, 52.6, 30.1, 25.9. HRMS: Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 284.1526; found: 284.1525.

**4-Morpholino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1c).** Pale beige solid, mp 158-162 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.62 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.95 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 141.7, 136.5, 129.0, 128.7, 128.6, 121.5, 109.1, 104.6, 67.0, 66.5, 51.6. HRMS: Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 286.1323; found: 286.1317. Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78; found: C, 67.01; H, 6.55; N, 9.57.

**4-Hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1'*H*-[1,3']bipyrrolyl-2,5'-dicarboxylic acid 5'-benzyl ester 2-methyl ester (1d).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0, 161.3, 137.9, 136.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 121.1, 103.1, 71.0, 66.3, 62.4, 59.8, 52.5, 40.0. HRMS: Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 344.1372; found: 344.1372.

**4-Diallylamino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1e).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.88-5.82 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.20 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 5.15 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 140.0, 136.7, 135.2, 129.0, 128.6, 128.5, 121.0, 117.4, 109.1, 104.5, 66.3, 55.3.

HRMS: Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 296.1516; found: 296.1525.

**4-Benzylamino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1f).** Dark green solid, mp 98-101 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 10H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.19 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 139.4, 136.4, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 127.8, 120.2, 109.4, 105.2, 66.4, 52.2. HRMS: Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 306.1372; found: 306.1368.

**4-Ethylamino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1g).** Dark green solid, mp 73-76 °C. A stoichiometric amount of Et<sub>3</sub>N was added to neutralize EtNH<sub>2</sub>•HCl. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 137.8, 136.7, 129.0, 128.6, 128.5, 121.1, 108.8, 105.0, 66.3, 42.3, 15.5. HRMS: Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 244.1216; found: 244.1212.

**4-Propylamino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1h).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 137.8, 136.8, 128.9, 128.5, 128.4, 121.0, 108.9, 105.0, 66.3, 49.8, 23.3, 12.0. HRMS: Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 258.1364; found: 258.1368.

**4-Allylamino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1i).** The reaction was performed in acetonitrile at room temperature for 8 hrs. The precipitate was filtered and worked-up described as the typical procedure. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 6.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 1.4, 8.9 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 137.4, 136.7, 136.5, 129.0, 128.9, 128.5, 121.1, 116.5, 109.1, 105.1, 66.3, 50.4. HRMS: Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 256.1209; found: 256.1212.

**4-[(Pyridin-3'-ylmethyl)-amino]-1*H*-pyrrole-2-carboxylic benzyl ester (1j).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.24 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.33 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 149.7, 149.1, 137.0, 136.6, 135.8, 135.5, 129.0, 128.6, 128.5, 123.9, 121.3, 108.9, 105.0, 66.3, 49.4. HRMS: Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 305.1164; found: 305.1164.

**4-[(Furan-2'-ylmethyl)-amino]-1*H*-pyrrole-2-carboxylic benzyl ester (1k).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 6H), 6.54 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 2.0, 3.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.28 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 153.5, 142.3, 136.8, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 121.1, 110.7, 109.3, 107.4, 105.4, 66.3, 44.9. HRMS: Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 296.1166; found: 296.1161.



**4-[2-(1'-Methylpyrrolidin-2-yl)ethylamino]-1*H*-pyrrole-2-carboxylic benzyl ester (1l).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.14 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.20-2.96 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 137.8, 136.7, 129.0, 128.5, 121.0, 108.7, 104.9, 66.2, 65.0, 57.6, 45.3, 40.9, 33.4, 30.8, 22.4. HRMS: Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 327.1944; found: 327.1947.

**4-[2-(1'*H*-Indol-3'-yl)ethylamino]-1*H*-pyrrole-2-carboxylic benzyl ester (1m).** Pale green solid, mp 127-130 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 6H), 7.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 137.6, 136.8, 136.6, 129.0, 128.6, 128.5, 127.8, 122.5, 121.1, 119.8, 119.3, 113.8, 111.6, 108.8, 105.1, 66.3, 47.7, 25.6. HRMS: Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 359.1633; found: 359.1634.

**4-Pyrrolidino-3-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1n).** From 4a (which was synthesized according to ref. 4a). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (s, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 136.5, 128.9, 128.6, 128.4, 127.4, 119.7, 119.2, 66.2, 53.7, 24.6, 11.4. HRMS: Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 284.1520; found: 284.1525.

**4-Pyrrolidino-3-allyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1o).** From **4b** (which was synthesized according to ref. 4a). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 1.7, 6.5 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 4H), 1.92 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 137.9, 136.5, 128.9, 128.6, 128.5, 127.4, 121.1, 119.0, 114.9, 66.2, 53.4, 30.1, 29.5, 24.7. HRMS: Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 310.1673; found: 310.1681.

**4-Amino-1H-pyrrole-2-carboxylic benzyl ester (1p).** A solution of allylaminopyrrole (**1i**, 420 mg, 1.64 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added with a syringe through a rubber septum to a round-bottomed flask containing tetrakis(triphenylphosphine)palladium (75 mg, 0.0655 mmol) and *N,N'*-dimethylbarbituric acid (768 mg, 4.92 mmol) under argon. The mixture was stirred at 35°C for 2 hours, Pd was removed by filtration through Celite<sup>TM</sup> which was washed with 20 ml of EtOAc, the solvent was evaporated and the residue was directly purified by flash chromatography with 80% ethyl acetate/hexanes to give aminopyrrole (267 mg, 75 %) as a yellow foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.44 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.46 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.4, 136.7, 132.4, 129.0, 128.6, 128.5, 120.9, 111.7, 107.3, 66.3. HRMS: Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 216.0895; found: 216.0899.

**4-Hydroxy-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (5).** A stirred solution of benzyl *N*-PhF-4-oxo-prolinate (**2**, 2.00 g, 4.35 mmol) in 50 mL of THF was treated with a solution of aqueous NH<sub>4</sub>OH (87.0 mmol, 14.3 M) followed by *p*-toluenesulfonic acid (83 mg, 0.435 mmol) and stirred overnight at 50°C in a sealed reactor. The reaction was treated with a solution of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl followed by 75 mL of EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel using 10% ethyl acetate in hexanes as eluant. Evaporation of the collected fractions yielded pyrrole (658 mg, 70%,). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.57 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.60 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 144.2, 136.5, 129.0, 128.7, 128.6, 119.8, 109.4, 105.1, 66.6. HRMS: Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: 217.0737; found: 217.0739. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45; found: C, 66.32; H, 5.19; N, 6.30.

**4-Hydroxy-3-methyl-1*H*-pyrrole-2carboxylic acid benzyl ester (6).** A stirred solution of benzyl 3-methyl-*N*-PhF-4-oxo-prolinate (**4a** (prepared according to ref. 4a), 90.0 mg, 0.190 mmol) in 50 mL of THF was treated with a solution of aqueous NH<sub>4</sub>OH (3.8 mmol, 14.3 M) followed by *p*-toluenesulfonic acid (3.6 mg, 0.019 mmol) and stirred overnight at 50°C in a sealed reactor. The reaction was treated with a solution of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl followed by 25 mL of EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel using 10% ethyl acetate in hexanes as eluant. Evaporation of the collected fractions yielded pyrrole (26 mg,

59%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.55 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.27 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.7, 142.9, 136.6, 129.0, 128.6, 128.5, 117.0, 116.1, 108.6, 66.3, 8.83. HRMS: Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : 231.0894; found: 231.0895.

## 2.3 Contribution du co-auteur pour l'article 1

J'ai découvert la nouvelle voie de synthèse des 4-aminopyrrole-2-carboxylates. J'ai effectué l'ensemble des réactions et de la caractérisation des molécules présentées dans cet article. J'ai aussi écrit la majeure partie du manuscrit. La contribution du professeur W. D. Lubell pour l'article 1 (An effective new synthesis of 4-aminopyrrole-2-carboxylates, *Org. Lett.* **2002**, *15*, 2601-2603) se situe au niveau de la supervision de la recherche et de la rédaction de l'article.

# Chapitre 3: Diversity Oriented Synthesis of Functionalized Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines with Variation of the Pyrimidine Ring Nitrogen Substituents

*Félix-Antoine Marcotte, Frederik J.R. Rombouts, William D. Lubell*

*Journal of Organic Chemistry, 2003, 68, 6984-6987.*

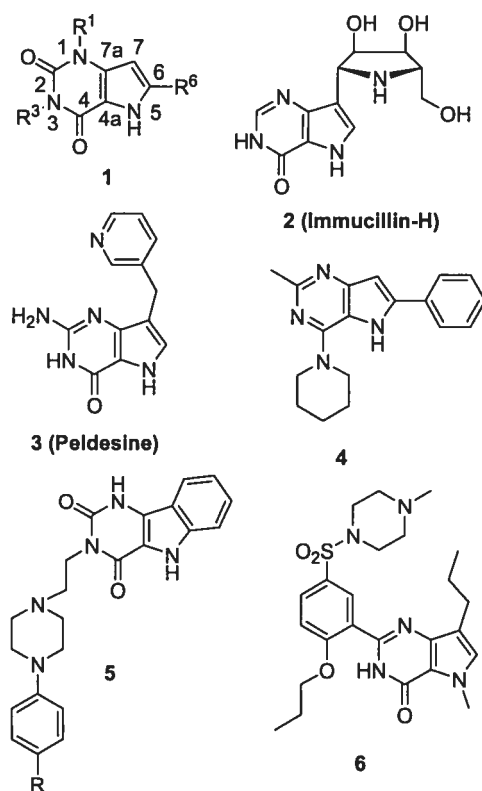
## Abstract

Nine 2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl esters **12** were synthesized in four steps from 4-oxo-*N*-(PhF)proline benzyl ester **7** by a general method in which elements of molecular diversity were readily added onto the pyrimidine nitrogens. Conversion of 4-oxoproline **7** into the corresponding aminopyrrole **8** using benzyl-, allyl- and isopropylamine followed by treatment with phenyl-, allyl- and ethyl isocyanate gave nine different ureas **9**. 4-Ureido-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl esters **9** were then converted into the respective pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines **12** using trichloroacetyl chloride in acetonitrile followed by treatment with Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Crystallization from toluene gave the desired deazapurines in 37-55% overall yield from proline **7**.

## Introduction

Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines form a class of deazapurine analogues with interesting biological activity. For example, phenyl-substituted deazaxanthines **1** (R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = Alkyl, R<sup>6</sup> = Ph, Figure 1) exhibit antagonistic activity, but moderate selectivity for the A<sub>1</sub>- and A<sub>2</sub>-adenosine receptors, in

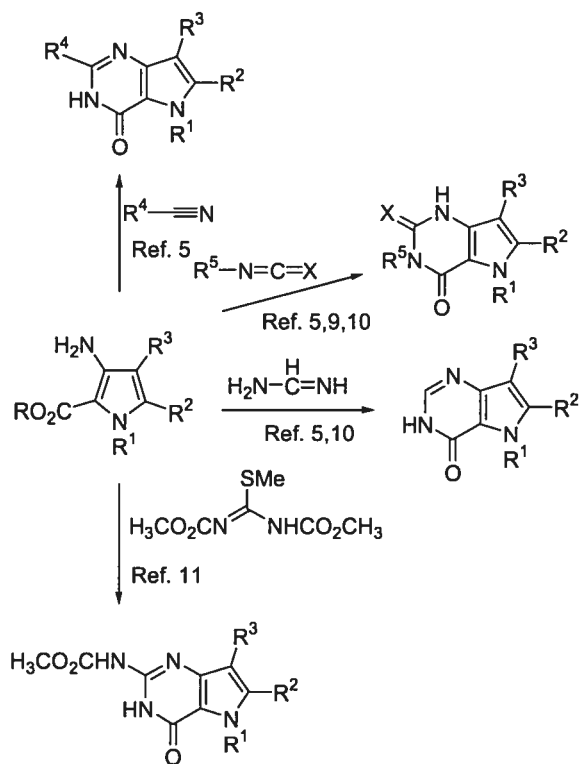
accordance with their structural resemblance to natural  $A_1/A_2$  receptor antagonists such as the xanthines caffeine and theophylline.<sup>1,2</sup> Deazapurine-based C-nucleosides, such as Immucilin-H (2), as well as the pyridinylmethyl deazapurine Peldesine (3) are potent purine nucleoside phosphorylase (PNP) inhibitors that exhibit potential for the treatment of T-cell dependent diseases, such as T-cell leukemia.<sup>3</sup> C-Nucleosides containing pyrazolo[3,2-*d*]pyrimidine and pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine moieties have also shown antibiotic and antiviral activity.<sup>4</sup> 6-Piperidyl-8-phenyl-9-deazapurine (4) was identified from a high through-put screen as a potent neuropeptide Y5 receptor antagonist and lead compound for the development of novel anti-obesity drugs.<sup>5</sup> In search of potential antihypertensive drugs, several pyrimido[5,4-*b*]indole-2,4-diones 5 have shown antagonist activity at the  $\alpha_1$ -adrenoreceptors, some exhibiting selectivity for the  $\alpha_{1D}$ -subtype.<sup>6</sup> In addition, pyrrolopyrimidinone 6 inhibited phosphodiesterase with subnanomolar activity.<sup>7</sup>



**FIGURE 1.** Representative examples of biologically active pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines

Among the reported syntheses of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines, most start from pyrimidines possessing reactive functional groups at positions 4 and 5.<sup>8</sup> Although it may be more advantageous to build the pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine from an appropriately substituted pyrrole in order to generate greater diversity at the pyrimidine core, few syntheses of deazapurines have used this strategy.<sup>5,6,9-12</sup> These strategies have all relied on the synthesis of an appropriately substituted 3-aminopyrrole-2-carboxylate intermediate which has been subsequently reacted with nitrile,<sup>5</sup> isothiocyanate,<sup>5,9,10</sup> isocyanate,<sup>5,9</sup> imidate,<sup>5,10</sup> and isothiurea<sup>11</sup> reagents to form the pyrimidine (Scheme 1). Because of difficulties in synthesizing suitably *N*-alkylated 3-aminopyrrole-2-carboxylates, these approaches generally fail to provide pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines with *N*<sup>*l*</sup>-substituents.



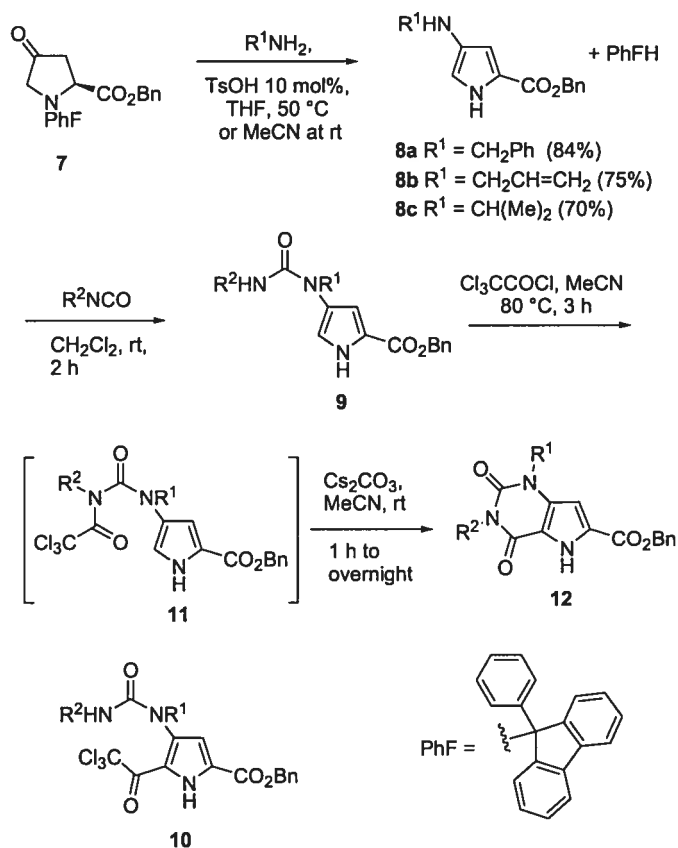


**SCHEME 1.** Preparations of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines from 3-aminopyrrole-2-carboxylates.

Recently, we demonstrated that 4-aminopyrroles can be effectively obtained by reacting 4-oxo-*N*-(PhF)prolinate **7** with primary and secondary amines and catalytic acid in a polar solvent (PhF = 9-(9-phenylfluorenyl), Scheme 2).<sup>13</sup> This method has provided various 4-aminopyrrole-2-carboxylates possessing diverse substituents at the 4-position. In light of the growing interest in deazapurines as biologically active leads for drug development, we have begun to explore the elaboration of 4-aminopyrrole-2-carboxylates **8** into deazapurines by a general approach for introducing diversity at various positions around the heterocycle. This study has now led to an effective means for preparing pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines possessing various substituents at the pyrimidine nitrogens.

## Results and Discussion

Previously, we reported that treatment of a 50 °C solution of 4-oxo-*N*-(PhF)prolinate **7** and 10 mol% of TsOH with respectively benzylamine in THF and allylamine in acetonitrile generated the corresponding 4-benzyl- and 4-allylaminopyrrole-2-carboxylates **8a** and **8b** in 84% and 75% respective yields.<sup>13</sup> *iso*-Propylamine was found to react similarly with **7** in THF at 50 °C to give 4-isopropylaminopyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester **8c** in 70% yield after chromatographic purification (Scheme 2). 4-Aminopyrroles **8** were then found to react selectively on the exocyclic amine with isocyanates in dichloromethane at room temperature to furnish a series of 4-ureidopyrroles **9** in 88-99% yields (Table 1).



**SCHEME 2.** Synthesis of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines

**TABLE 1.** Isolated yields of ureidopyrroles and pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines.

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	
			9	12
A	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	88	75 <sup>a</sup>
B	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	92	70 <sup>a</sup>
C	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94	59 <sup>a</sup>
D	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	93	67 <sup>a</sup>
e	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	94	66 <sup>a</sup>
f	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	99	53 <sup>b</sup>
g	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	88	79 <sup>c</sup>
h	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	91	76 <sup>c</sup>
i	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92	69 <sup>c</sup>

a: Procedure A. b: Procedure B. c: Procedure B without crystallization.

Trichloroacetyl chloride had been previously used to acetylate the 2-position of pyrrole in order to generate reactive ketone analogs<sup>14</sup> that have been converted into different amides<sup>15</sup> and esters<sup>16</sup> via haloform reactions involving nucleophilic attack at the ketone carbonyl and expulsion of chloroform anion as leaving group. However, to the best of our knowledge, no corresponding intramolecular cyclization of a ureidopyrrole to deazapurine has been reported. The analogous acylation of 4-ureidopyrrole-2-carboxylates **9** was thus considered as a means for preparing a similarly reactive intermediate **10** (Figure 2) which could be converted to the desired pyrimidine by an intramolecular haloform reaction. Intramolecular cyclizations with trichloroacetyl chloride have previously been used to make cyclic carbamates, cyclic ureas, hydroxypyrrazoles and

isoxazolones.<sup>17</sup> Acylation of 4-ureidopyrrole **9** was effectively performed using 1000 mol% of trichloroacetyl chloride in acetonitrile at reflux for 3 hours. Acylation at the pyrrole 5-position was not observed; instead, the proton NMR spectra of the product from treatment of **9** with trichloroacetyl chloride indicated a disappearance of the urea proton, which was either a triplet between 4.36 and 4.79 ppm or a singlet between 6.38 and 6.64 ppm for the *N*-alkyl and *N*-aryl ureidopyrroles **9**, respectively. Additional proof that ketone **10** was not produced, and *N*-acylurea **11** was formed instead,<sup>18</sup> came from heterocorrelation NMR experiments. In the HMQC NMR spectra of ureas **11a-e**, a correlation was seen respectively between the signals of the pyrrole hydrogens (6.43-6.84 ppm) and their adjacent carbons (112.6-121.5 ppm). Although, intermolecular acylation had taken place at the urea nitrogen instead of at the pyrrole 5-position, ring closure with displacement of chloroform anion could still be affected by intramolecular pyrrole acylation.

The cyclization of **11** to the corresponding pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines was initially performed using 1000 mol% of cesium carbonate in acetonitrile at room temperature. The corresponding pyrimidines **12a-e** were isolated in 59-75% overall yields (Table 1) after this two-step procedure (A) and recrystallization. Excess of trichloroacetyl chloride was destroyed in procedure A by a brief washing of the reaction mixture with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. Treatments of acylurea **11a** with ammonium hydroxide, as well as with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> overnight caused deacetylation and urea **9a** was recovered. A more expedient procedure (B) was later developed in which acylurea **11** was not isolated; instead, it was treated directly with Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Product from this two-step one-pot process could not usually be crystallized and a chromatography on silica gel was necessary for isolating pure deazapurine **12f-i**. Cyclization of 3-phenyl ureas **11c,f,i**

proceeded significantly faster than their 3-alkyl counterparts. Reactions of the former were usually complete after 1 h; on the other hand, those with the later required stirring overnight.

## Conclusions

In summary, we have developed a novel method for synthesizing pyrimidine-functionalized deazapurines. 2,4-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl esters **12** were prepared in four steps in 37-55% isolated overall yields from 4-oxo-*N*-(PhF)proline benzyl ester **7**. In light of the potential to further modify the pyrrole core of deazapurine **12** by transformations of the carboxylate as well as nitrogen alkylation, our route should serve as a general method for preparing libraries of structurally diverse pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines, that may exhibit interesting biological activity.

**Acknowledgment.** This research was supported in part by the NSERC of Canada, the Ministère de l'Éducation du Québec (FQRNT) and Valorisation-Recherche Québec. F.-A.M. thanks NSERC for a postgraduate scholarship.

**Supporting Information Available:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectra for compound **8c**, **9a-i**, **11a-e**, **12a-i** and HMQC NMR spectra of ureas **11a-e**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

### 3.1 Références

1. (a) For a review on purine/pyrimidine receptors see: Ralevic, V.; Burnstock, G. *Pharmacol. Rev.* **1998**, *50*, 413-492. (b) For a review on adenosine receptors see: Fredholm, B. B.; Ijzerman, A. P.; Jacobson, K. A.; Koltz, K.-N., Linden, J. *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 527-552.
2. Grahner, B.; Winiwarter, S.; Lanzner, W.; Müller, C. E. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1526-1534.
3. (a) Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Hanson, J. C.; Kicska, G. A.; Sauvé, A. A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 155-160. (b) Basso, L. A.; Santos, D. S.; Shi, W.; Furneaux, R. H.; Tyler, P. C.; Schramm, V. L.; Blanchard, J. S. *Biochemistry*, **2001**, *40*, 8196-8203. (c) Pathak, V. P. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 129-130.
4. Girgis, N. S.; Michael, M. A.; Smee, D. F.; Alaghamandan, H. A.; Robins, R. K.; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2750-2755.
5. Norman, M. H.; Chen, N.; Chen, Z.; Fotsch, C.; Hale, C.; Han, N.; Hurt, R.; Jenkins, T.; Kincaid, J.; Liu, L.; Lu, Y.; Moreno, O.; Santora, V. J.; Sonnenberg, J. D.; Karbon, W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4288-4312.
6. Romeo, G.; Russo, F.; De Blasi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 391-395.
7. Stamford, A. W. *Ann. Rep. Med. Chem.* **2002**, *37*, 53-64.
8. Amarnath, V.; Madhav, R. *Synthesis* **1974**, 837-859.
9. Selic, L.; Stanovnik, B. *Heterocycle* **1999**, *51*, 1087-1092.
10. Lim, Mu-I.; Ren, Wu-Y.; Otter, B. A.; Klein, R. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 780-788.
11. Elliott, A. J.; Montgomery, J. A.; Walsh, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4339-4340.
12. Garcia-López, M. T.; de las Heras, F. G.; Stud, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1978**, 483-487.

13. Marcotte, F.-A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2601-2603.
14. Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Syntheses.* **1971**, *51*, 100-102.
15. (a) Lindel, T.; Hochgürtel, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2806-2809. (b) Donohoe, T. J.; Guyo, P. M.; Beddoes, R. L.; Helliwell, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 667-676. (c) Little, T. L.; Webber, S. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299-7305. (d) Dumas, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4650-4653.
16. Namba, K.; Shinada, T.; Teramoto, T.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10708-10709.
17. (a) Ogawa, H.; Tamada, S.; Fujioka, T.; Teramoto, S.; Kondo, K.; Yamashita, S.; Yabuuchi, Y.; Tominaga, M.; Nakagawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2401-2409. (b) Yamamoto, M.; Yamamoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2135-2156. (c) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005-5008. (d) Friesen, R. W.; Kolaczewska, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4888-4895.
18. An alternative approach for synthesizing *N*-trichloroacetyl ureas is reported in: Knapp, S.; Shieh, W.-C.; Jaramillo, C.; Trilles, R. V.; Nandan, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 946-948 and ref. 30 there-in.

## 3.2 Section expérimentale

**General :** All reactions were performed under an inert atmosphere. Trichloroacetyl chloride was distilled from quinoline,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was distilled from  $\text{P}_2\text{O}_5$  and THF was distilled from sodium/benzophenone. Chromatography was carried out using 230-400 mesh silica gel.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were measured in  $\text{CDCl}_3$  at 400/300 and 100/75 MHz respectively and referenced to internal tetramethylsilane or residual  $\text{CHCl}_3$  (77 ppm).

**4-Iso-propylamino-1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (8c).** A stirred solution of benzyl *N*-PhF-4-oxoprolinate (**7**, 1.50 g, 3.26 mmol) in 30 mL of THF was treated with *iso*-propylamine (1.11 mL, 13.04 mmol) followed by TsOH (62 mg, 0.33 mmol), heated to 50 °C, stirred for 8 h, and treated with 100 mL of a solution of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  followed by 100 mL of EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel using 30% ethyl acetate in hexanes as eluant. Evaporation of the collected fractions yielded pyrrole **8c** (593 mg, 2.28 mmol, 70%) as a green oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4, 136.7, 136.2, 129.0, 128.6, 128.5, 120.9, 110.6, 106.3, 66.3, 48.5, 23.5. HRMS: Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : 258.1368; found: 258.1368.



**Typical procedure for urea synthesis: 4-(1-benzyl-3-ethyl-ureido)-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9a).** A stirred solution of pyrrole **8** (**8a**, 317 mg, 1.04 mmol, prepared as described in ref. 10) in 20 mL of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was treated with ethyl isocyanate (90 μL, 1.10 mmol) and stirred for 2 h at rt. Solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified on a short column of silica gel using 20% ethyl acetate in hexanes as eluant. Evaporation of the collected fractions yielded urea **9a** (345 mg, 0.915 mmol, 88%) as a white powder, m.p. 165.3-166.0 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.98 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.21-7.26 (m, 5H), 6.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.64 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.9, 158.1, 139.3, 136.2, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.5, 127.3, 122.3, 121.4, 114.0, 66.7, 53.5, 36.1, 15.9. HRMS: Calcd. for [M + H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 378.1818; found: 378.1800.

**4-(3-Allyl-1-benzyl-ureido)-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9b):** 92% yield, as a white solid : m.p. 144.1-145.3 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.74 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 5H), 7.22-7.27 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.05 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.74 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9, 157.9, 139.2, 136.1, 136.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 127.5, 127.1, 122.4, 121.3, 115.7, 114.0, 66.8, 53.6, 43.7. HRMS: Calcd. for [M + H<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 390.1818; found: 390.1803.

**4-(1-Benzyl-3-phenylureido)-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9c):** 94% yield, as a white solid : m.p. 140.9-142.0 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 7.24-7.41 (m,

14H), 7.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 1.7, 3.1$  Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.83 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 155.4, 139.2, 138.8, 136.1, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 127.7, 126.6, 123.5, 122.7, 121.6, 120.0, 114.0, 66.9, 53.6. HRMS: Calcd. for  $[\text{M} + \text{H}^+]$   $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ : 426.1817; found: 426.1798.

**4-(3-Ethyl-1-*iso*-propyl-ureido)-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9d)**: 93% yield, as a white solid : m.p. 158.2-159.6 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.66 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.36 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.17 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.00 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 158.1, 136.3, 129.0, 128.8, 128.7, 123.7, 122.4, 122.3, 116.7, 66.8, 45.7, 35.8, 21.7, 16.0. HRMS: Calcd. for  $[\text{M} + \text{H}^+]$   $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ : 330.1818; found: 330.1832.

**4-(3-Allyl-1-*iso*-propyl-ureido)-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9e)**: 94% yield, as a white solid : m.p. 150.0-151.0 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.56 (s, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.00 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.49 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 157.9, 136.2, 136.1, 129.0, 128.8, 128.7, 123.6, 122.4, 122.2, 116.6, 115.4, 66.8, 45.9, 43.4, 21.7. HRMS: Calcd. for  $[\text{M} + \text{H}^+]$   $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ : 342.1818; found: 342.1822.

**4-(1-*Iso*-propyl-3-phenyl-ureido)-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9f)**: 99% yield, as a white solid : m.p. 155.0-156.7 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.15 (s, 1H), 7.20-7.47 (m, 9H), 6.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.91 (m, 1H), 1.07 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.1, 155.2,

139.3, 136.1, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 123.4, 122.8, 122.0, 120.0, 116.4, 67.0, 46.1, 21.7. HRMS: Calcd. for  $[M + H^+]$   $C_{22}H_{24}N_3O_3$ : 378.1818; found: 378.1834.

**4-(1-Allyl-3-ethyl-ureido)-1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9g)**: 88% yield, as a white solid : m.p. 136.0-138.0 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.31 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.09 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.64 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.1, 157.8, 136.3, 135.2, 129.0, 128.8, 128.7, 127.5, 122.3, 121.4, 117.1, 114.0, 66.7, 52.6, 36.0, 16.0. HRMS: Calcd. for  $[M + H^+]$   $C_{18}H_{22}N_3O_3$ : 328.1661; found: 328.1661.

**4-(1,3-Diallyl-ureido)-1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9h)**: 91% yield, as a white solid : m.p. 145.1-147.4 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H), 6.90 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.76-5.84 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.01-5.10 (m, 4H), 4.75 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.1, 158.0, 136.0, 135.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 127.2, 122.3, 121.4, 117.2, 115.6, 114.0, 66.8, 52.8, 43.6. HRMS: Calcd. for  $[M + H^+]$   $C_{19}H_{22}N_3O_3$ : 340.1661; found: 340.1669.

**4-(1-Allyl-3-phenyl-ureido)-1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (9i)**: 92% yield, as a white solid : m.p. 129.2-130.0 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.15 (s, 1H), 7.33-7.46 (m, 7H), 7.23 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.00 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.17 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.25 (d,  $J$

= 6.0 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 155.0, 139.1, 136.1, 134.6, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 126.9, 123.4, 122.7, 121.5, 119.9, 117.7, 114.0, 67.0, 52.8. HRMS: Calcd. for  $[\text{M} + \text{H}^+]$   $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ : 376.1661; found: 376.1646.

**Synthesis of 1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines 12.** *Procedure A:* A solution of 100 mg of urea **9** (100 mol %) in 10 mL of dry acetonitrile was treated with 1000 mol % of distilled trichloroacetyl chloride, stirred with heating at reflux for 3 h, cooled to rt and quenched with 25 mL of a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$ . Extraction of the aqueous phase with ethyl acetate (3 x 20 mL), followed by washing of the combined organic layers with brine, drying on anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and removal of the solvent yielded the crude acetylated compound **11**. Peaks listings for the proton NMR data of **11a-e** have been reported in the Supporting Information. This residue was dissolved in 10 mL of dry acetonitrile, treated with 1000 mol % of  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  and stirred for 1 h in the case of 3-phenylureas or overnight in the case of 3-alkylureas. The reaction was quenched with 25 mL of a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the aqueous phase was extracted with 3 x 20 mL of ethyl acetate. Washing of the combined organic layers with brine followed by drying on anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and removal of the solvent yielded the crude deazapurine, which was crystallized from toluene; an additional crop may be obtained on addition of hexanes. *Procedure B:* A solution of 100 mg of urea **9** (100 mol %) in 10 mL of dry acetonitrile was treated with 1000 mol % of distilled trichloroacetyl chloride, stirred at reflux for 3 h, cooled to rt, treated with 1000 mol % of  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , stirred for 12 h and quenched with 25 mL of a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous phase was separated and extracted with 3 x 20 mL of ethyl acetate. Washing of the combined organic layers with brine, drying on anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and removal of the solvent yielded the crude deazapurine, which was purified by flash column chromatography

on silica gel using a gradient of 20% to 50% EtOAc in hexanes. Evaporation of the collected fractions gave a residue that was crystallized from toluene with added hexanes.

**1-Benzyl-3-ethyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12a).** Procedure: A. 75% yield, as a crystalline white solid : m.p. 190.8-191.8 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3214.3 (NH), 1725.3, 1696.2, 1648.2 (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.98 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 10H), 6.58 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.7, 155.3, 151.1, 135.6, 135.0, 133.8, 128.8, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 127.3, 113.8, 99.9, 67.3, 48.9, 37.0, 13.3. HRMS: Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ : 403.1532, found: 403.1513. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 68.47; H, 5.25; N, 10.42, found: C, 68.07; H, 5.45; N, 10.19.

**4-[1-Benzyl-3-ethyl-3-(2,2,2-trichloro-acetyl)-ureido]-1*H*-pyrrolo-2-carboxylic acid benzyl ester (11a).**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.25 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 10H), 6.65 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.64 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7$  Hz, 3H).

**4-[3-Allyl-1-benzyl-3-(2,2,2-trichloro-acetyl)-ureido]-1*H*-pyrrolo-2-carboxylic acid benzyl ester (11b).**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 10H), 6.64 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H).

**4-[1-Benzyl-3-phenyl-3-(2,2,2-trichloro-acetyl)-ureido]-1*H*-pyrrolo-2-carboxylic acid benzyl ester (11c).** <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.26 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 13H), 7.06 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.79 (s, 2H).

**4-[3-Ethyl-1-isopropyl-3-(2,2,2-trichloro-acetyl)-ureido]-1*H*-pyrrolo-2-carboxylic acid benzyl ester (11d).** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.22 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 6.84 (dd, *J* = 1.7, 3.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.65 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

**4-[3-Allyl-1-isopropyl-3-(2,2,2-trichloro-acetyl)-ureido]-1*H*-pyrrolo-2-carboxylic acid benzyl ester (11e).** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.52 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.25-5.16 (m, 4H), 4.66 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

**3-Allyl-1-benzyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12b).** Procedure: A. 70 % yield, as a white crystalline solid : m.p. 174.7-175.7 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3184.3 (NH), 1730.2, 1702.2, 1652.1 (C=O). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.38 (s, 1H), 7.38-7.19 (m, 10H), 6.58 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.95 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.7, 155.2, 151.1, 135.6, 135.0, 134.0, 132.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 127.3, 117.7, 113.7, 99.8, 67.2, 48.9, 43.6. HRMS: Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 415.1532, found: 415.1513.

**1-Benzyl-3-phenyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12c).** Procedure: A. 59% yield, as a white crystalline solid : m.p. 250.2 °C. (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3267.1 (NH), 1724.1, 1697.8, 1674.9 (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.60 (s, 1H), 7.44-7.19 (m, 15H), 6.60 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.07 (s, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.5, 155.4, 151.6, 135.5, 135.3, 134.9, 134.3, 129.4, 128.9, 128.8, 128.76, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.7, 113.7, 100.2, 67.4, 49.2. HRMS: Calcd. for  $[\text{M} + \text{H}^+]$   $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ : 452.1610, found: 452.1603.

**3-Ethyl-1-iso-propyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12d).** Procedure: A. 67% yield, as a white crystalline solid : m.p. 164.8-165.0 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3242.3 (NH), 1723.3, 1687.2, 1644.1 (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.83 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 5H), 6.77 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.10 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 1.52 (d,  $J = 7$  Hz, 6H), 1.26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.8, 155.2, 150.5, 135.0, 131.8, 128.7, 128.6, 127.2, 114.6, 100.7, 67.3, 48.8, 36.8, 19.6, 12.2. HRMS: Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ : 355.1532, found: 355.1526. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 64.21; H, 5.96; N, 11.82, found: C, 64.44; H, 6.00; N, 11.84.

**3-Allyl-1-iso-propyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12e).** Procedure: A. 66% yield, as a white crystalline solid : m.p. 164.3 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3232.2 (NH), 1724.2, 1696.9, 1649.7 (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 6.78 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 5.95 (ddt,  $J = 17, 10, 5$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.26 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.67 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 1.52 (d,  $J = 7$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.9, 155.2, 150.4, 135.1, 132.2, 132.0, 128.7, 128.6,

127.6, 117.5, 114.5, 100.6, 67.2, 48.9, 43.6, 19.6. HRMS: Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 367.1532, found: 367.1524.

**1-Iso-propyl-3-phenyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12f).** Procedure: B. 53% yield, as a white solid, m.p. 184.0-184.9 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.94 (s, 1H), 7.53-7.24 (m, 10H), 6.82 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 7 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.7, 155.4, 150.8, 135.5, 135.0, 132.6, 129.3, 128.8, 128.73, 128.66, 128.63, 128.56, 127.8, 114.5, 100.8, 67.4, 49.4, 19.5. HRMS: Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 403.1532, found: 403.1531.

**1-Allyl-3-ethyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12g).** Procedure B, without crystallization. 79% yield, as a beige pale solid : m.p. 174.0-176.9 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.67 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 5H), 6.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.20-5.26 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.10 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.4, 156.0, 151.1, 135.5, 134.1, 131.5, 129.1, 129.0, 128.8, 128.5, 118.5, 114.3, 100.0, 67.7, 48.1, 37.4, 13.7. HRMS: Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 353.1376; found: 353.1384.

**1,3-Diallyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12h).** Procedure B, without crystallization. 76% yield, as beige pale solid : m.p. 151.4-153.6 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.98 (s, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 5.91 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.16-5.28 (m, 4H), 4.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.3, 155.8, 151.0, 136.0, 134.3, 133.0, 132.5, 131.4, 129.1,



129.0, 128.6, 118.6, 118.1, 114.1, 100.1, 67.7, 48.1, 44.0, 30.1. HRMS: Calcd. for  $[M + H^+]$   $C_{20}H_{20}N_3O_4$ : 366.1454; found: 366.1452.

**1-Allyl-2,4-dioxo-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (12i).** Procedure B, without crystallization. 69% yield, as a beige solid, m.p. 167.1-167.9 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.74 (s, 1H), 7.38-7.53 (m, 8H), 7.27 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 6.68 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (m, 2H), 4.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.0, 155.9, 151.5, 135.7, 135.3, 134.6, 131.4, 129.8, 129.5, 129.25, 129.2, 129.1, 129.0, 128.6, 119.2, 114.2, 100.4, 67.9, 48.3. HRMS: Calcd. for  $[M + H^+]$   $C_{23}H_{20}N_3O_4$ : 402.1454; found: 402.1458.

### 3.3 Contribution des co-auteurs pour l'article 2

J'ai élaboré la stratégie de synthèse des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines et prouvé qu'il était possible d'isoler ces molécules en trois étapes à partir des 4-aminopyrroles correspondants. J'ai maximisé les conditions réactionnelles pour chaque étape, établi le rendement de réaction et caractérisé les neuf 4-ureidopyrroles. J'ai aussi déterminé le rendement de cyclisation pour cinq exemples avec une purification par colonne chromatographique. J'ai de plus contribué à l'ensemble de la rédaction de l'article. La contribution de Frederik J.R. Rombouts dans l'élaboration de l'article 2 (Diversity Oriented Synthesis of Functionalized Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines with Variation of the Pyrimidine Ring Nitrogen Substituents, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6984-6987) fut essentiellement de mettre au point une méthode de purification des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines et d'établir le rendement de réaction de la moitié des exemples rapportés. De plus, M. Rombouts a contribué à la rédaction de l'introduction de l'article. La contribution du professeur W. D. Lubell se situe au niveau de la supervision de la recherche et de la rédaction de l'article.

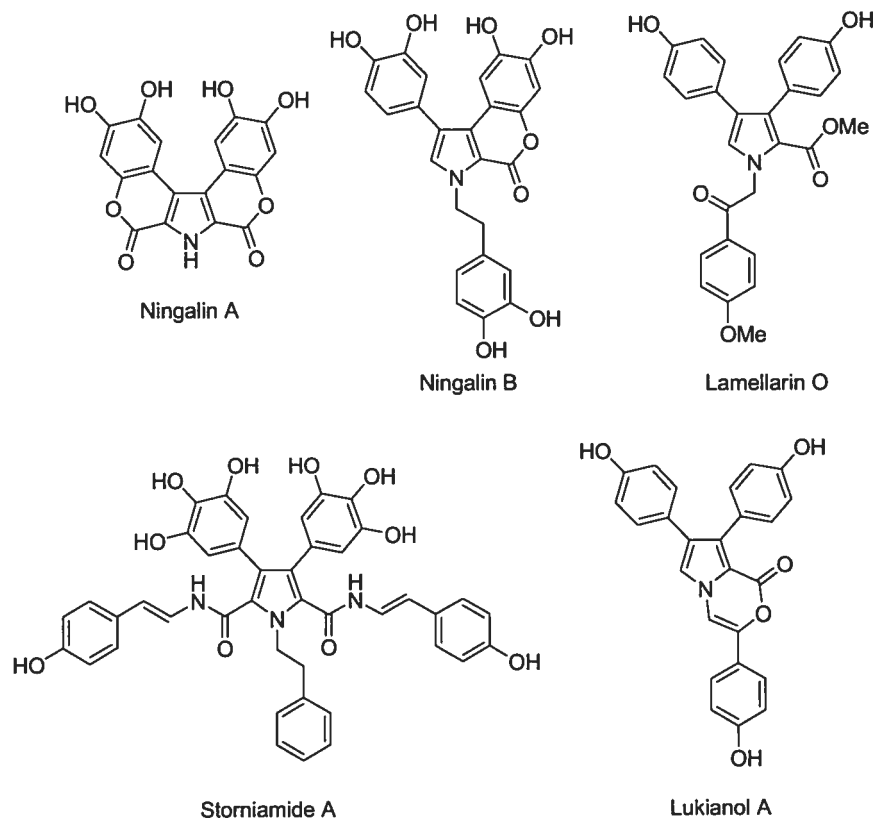
## Chapitre 4: Fonctionnalisation des 4-amino et 4-hydroxypyrrole-2-carboxylates, vers une voie de synthèse de la Ningalin A et de Storniamide A

### 4.1 Introduction

Il existe plusieurs produits naturels comportant un pyrrole polysubstitué. Les alcaloïdes marins tel que Ningalin A et B, Lamellarin O, Storniamide A et Lukianol A (Figure 1), qui ont été isolés lors des dernières années, sont des produits naturels intéressants vu leurs propriétés biologiques. Ningalin A est un composé qui a été isolé par Fenical (1997) à partir d'une plante marine ascendante au *Didemnum* provenant des côtes australiennes.<sup>1</sup> Lamellarin O, pour sa part, fut isolé aussi à partir d'une plante marine (*Dendrilla Cactos*) d'origine australienne par Capon (1994).<sup>2</sup> Storniamide A, isolé par Palermo (1996), est membre d'une nouvelle classe de métabolites secondaires provenant d'une éponge marine que l'on retrouve sur les côtes de l'Argentine.<sup>3</sup> Finalement, Lukianol A est un dérivé isolé d'une espèce marine provenant du Pacifique.<sup>4</sup>

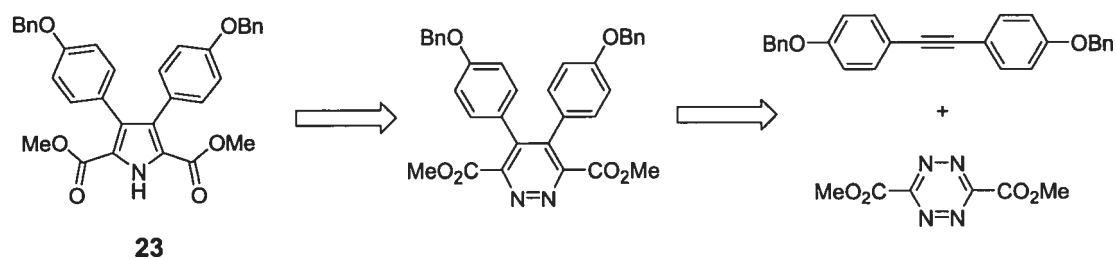
Ces alcaloïdes marins ont notamment la propriété d'inhiber la cyclooxygénase-2 (COX-2), une enzyme responsable de troubles inflammatoires.<sup>5</sup> Ils ont aussi la propriété de contrer la résistance aux médicaments lors du traitement en chimiothérapie. C'est d'ailleurs cette résistance aux médicaments qui explique l'échec du traitement clinique du cancer. L'expression d'une enzyme, la P-glycoprotéine, rejette les médicaments hors de la cellule et cause cet effet de

résistance (multidrug-resistant, MDR). Ces dérivés sont reconnus pour inhiber l'enzyme P-glycoprotéine et contrer l'effet de résistance.<sup>6</sup>



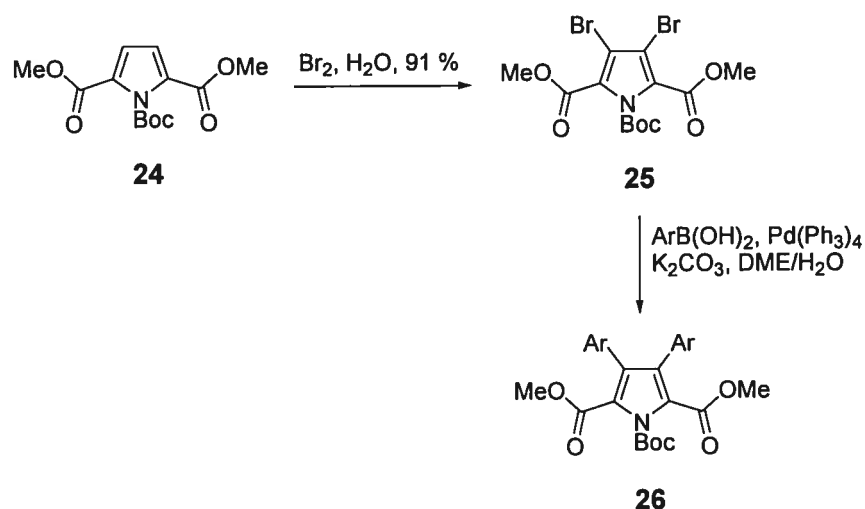
**Figure 1.** Exemples de produits naturels cibles.

La synthèse de ces molécules a notamment été rapportée par Dale L. Boger.<sup>6</sup> Dans sa synthèse, Boger utilise la tétrazine pour construire l'unité pyrrole par une réaction de Diels-Alder avec un alcyne qui est assemblé par un couplage de Sonogashira. La construction du 3,4-diarylpyrrole est efficace puisqu'il utilise une méthode symétrique de synthèse (Schéma 1). L'intermédiaire **23** permet la synthèse de la Lukianol A et de Lamellarin O.



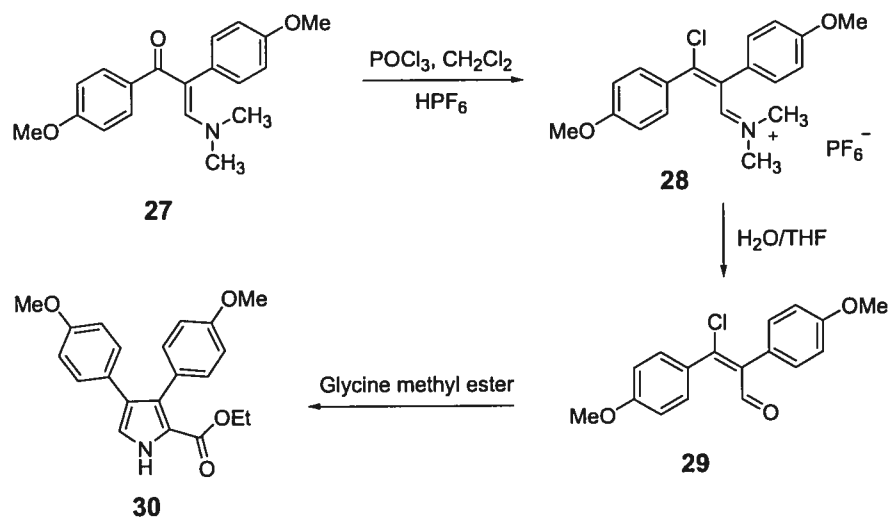
**Schéma 1.** Rétrosynthèse de l'intermédiaire de Boger.

D'autres groupes de recherches ont rapporté la synthèse de ces alcaloïdes marins. Une des stratégies utilisées dans la littérature consiste en un couplage croisé de Suzuki<sup>7-9</sup> ou de Stille<sup>8</sup> afin d'insérer les fonctions aryles en position 3 et 4 du pyrrole. Par exemple, Fürstner (2002) effectue une double bromation dans un rendement de 91% des positions 3 et 4 du pyrrole **24**. Le 3,4-dibromopyrrole **25** a été converti, par un double couplage de Suzuki, au 3,4-diarylpyrrole **26**. Différents acides boroniques sont utilisés selon la fonction aryle nécessaire pour la synthèse de la Ningalin A ou de la Storniamide A (schéma 2).<sup>9</sup>



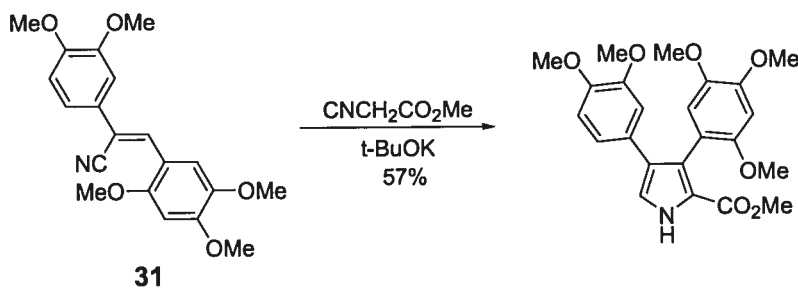
**Schéma 2.** Voie de synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A par couplage de Suzuki.

Une autre approche (Gupton and Sikorski) implique un sel de chloropropéniminium **28** formé par la réaction de l'intermédiaire **27** et de  $\text{POCl}_3$ . Le sel de chloropropéniminium est ensuite hydrolysé en  $\beta$ -chloroenal **29**, qu'ils utilisent pour former le 3,4-diarylpyrrole **30** par cycloaddition avec la glycine méthyle ester (Schéma 3). Cette approche leur permet de générer la Lukianol A.<sup>10</sup>



**Schéma 3.** Voie de synthèse du 3,4-diarylpyrrole par cycloaddition avec glycine méthyle ester.

Il est possible de générer les pyrroles 3,4-diaryles par cycloaddition 2 + 3 du méthylisocynoacétate avec un nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé **31** (Schéma 4). Bullington (2002) a démontré qu'il pouvait utiliser cette stratégie pour former la Ningalin B.<sup>11</sup>



**Schéma 4.** Synthèse des 3,4-diarylpyrroles par cycloaddition 2 + 3.

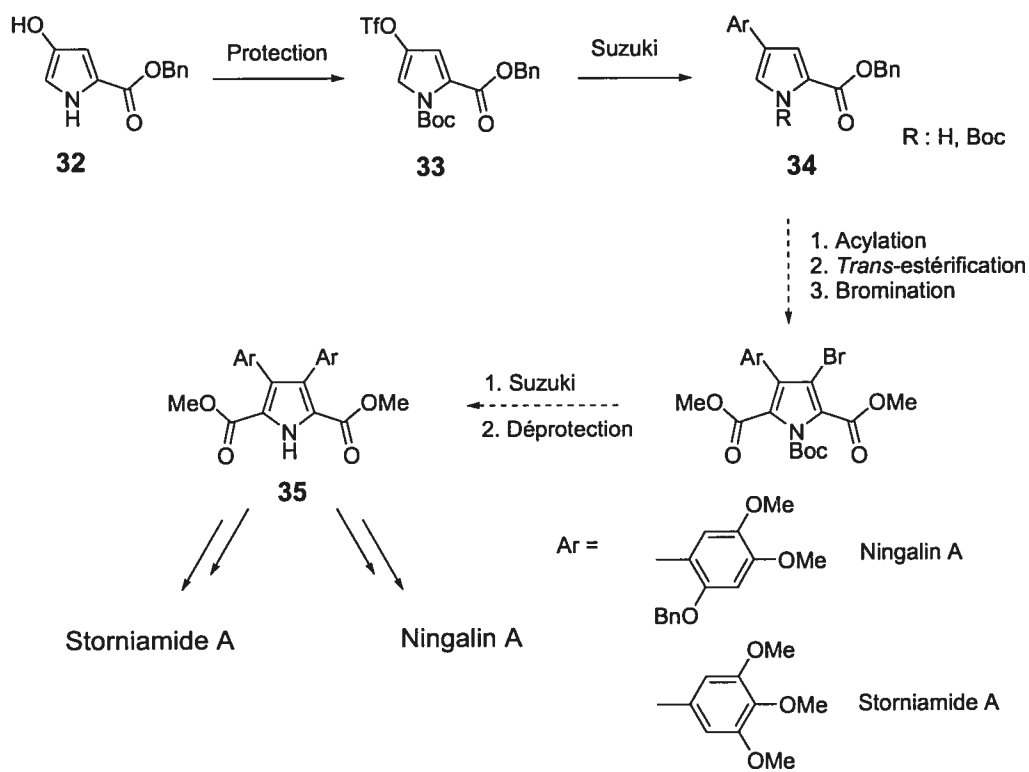
Il existe déjà plusieurs méthodes de synthèse des alcaloïdes marins présentés à la figure 1. Ces méthodes sont généralement simples et efficaces.<sup>6-11</sup> Nous présenterons dans ce chapitre une voie de synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A. Cette stratégie s'avère plus longue que toutes les synthèses existantes cependant, elle permet de fonctionnaliser toutes les positions différemment.

### **4.1.2 Stratégie de formation d'un intermédiaire utilisé dans la synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A par couplage croisé de Suzuki à partir du 4-hydroxypyrrole**

Au départ, nous avons exploité notre méthode de synthèse du 4-hydroxypyrrole **32**, pour former un intermédiaire important dans la synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A. Notre stratégie consiste à utiliser un couplage de Suzuki du dérivé 4-trifluorométhanesulfonate pyrrole **33** afin de générer le 4-arylpyrrole **34** et utiliser l'acylation de Friedel-Craft avec le chlorure de trichloacétyle pour introduire la fonction carbonyle en position 5 du pyrrole. Ensuite, la bromation de la position 3 permettrait l'insertion d'un second groupe aromatique par couplage croisé de type Suzuki. La formation de l'intermédiaire **35**, permet alors de former la Ningalin A et la Storniamide A après quelques étapes déjà publiées (Schéma 5).<sup>6</sup>

L'élaboration de la stratégie de synthèse des produits naturels tels que Ningalin A et Storniamide A semble efficace et intéressante vu la possibilité de fonctionnaliser différemment les positions 3 et 4 du cycle. Il serait intéressant de faire une étude en chimie médicinale sur l'effet de la résistance aux médicaments avec tous les intermédiaires de la synthèse. En effet, les intermédiaires de la synthèse ont des similitudes structurales avec les composés de la littérature montrant une activité pour contrer cet effet. Nous pourrions donc générer les intermédiaires avec différents cycles aromatiques en position 3 et 4 et mesurer les nouvelles activités contre la MDR.<sup>6b</sup>

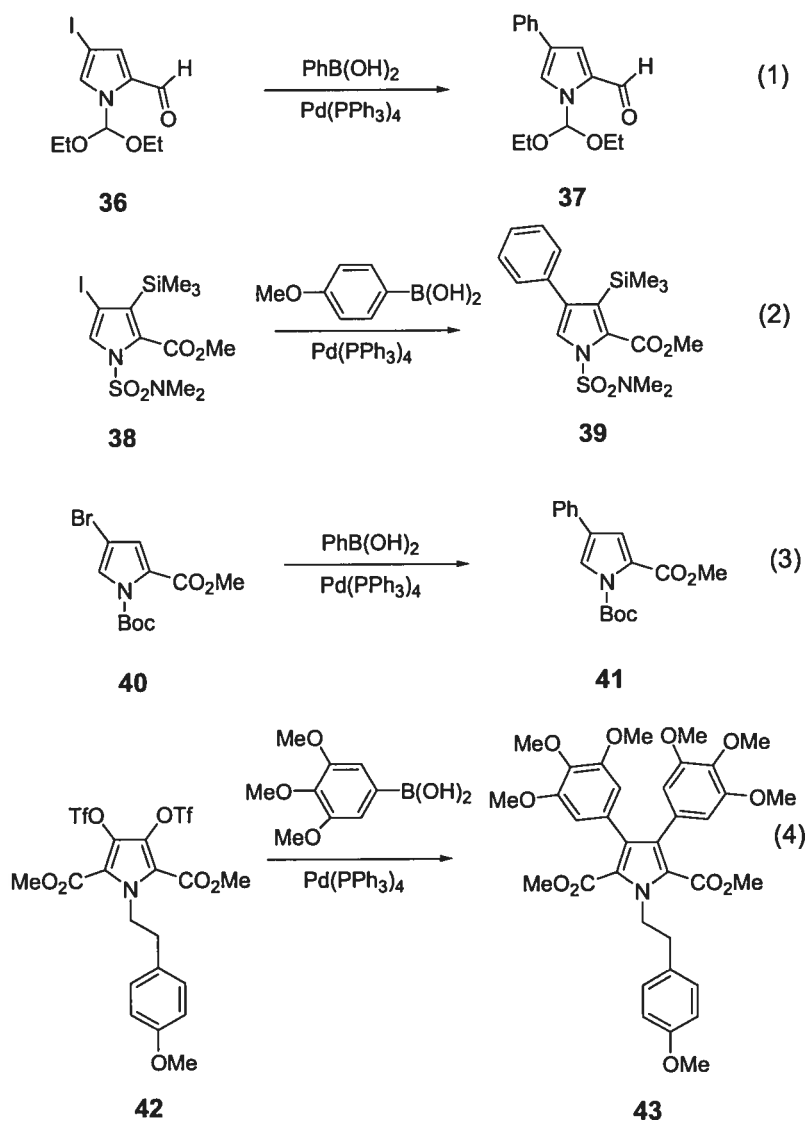




**Schéma 5.** Stratégie proposée de synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A à l'aide du 4-hydroxypyrrole.

### 4.1.3 Couplage croisé de type Suzuki sur les pyrroles

Il existe plusieurs exemples dans la littérature de couplages croisés sur des pyrroles. Le couplage croisé de type Suzuki entre un halogénure et un acide boronique est utile car il permet de former un lien carbone-carbone sur le pyrrole. Lors des dernières années, une série d'halogéno-pyrrole a été utilisée dans le couplage croisé de type Suzuki. Les exemples suivants montrent comment insérer une fonction aryle aux positions 3 et 4 des pyrroles. Premièrement, le 4-iodopyrrole **36** est traité avec l'acide phénylboronique et une quantité catalytique de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ce qui génère le 4-arylpyrrole **37** dans un bon rendement (Équation 1, schéma 6).<sup>12</sup> L'iodopyrrole **38** est utilisé dans le couplage croisé de type Suzuki permettant de générer l'intermédiaire **39** dans un bon rendement, cet intermédiaire est un précurseur d'une synthèse totale de la Lukianol A (Équation 2, schéma 6).<sup>7a,b</sup> Il est possible de générer le 4-phénylpyrrole **41** par couplage de Suzuki entre l'acide phénylboronique et le 4-bromopyrrole **40** (Équation 3, schéma 14).<sup>13</sup> Les dérivés trifluorométhanesulfonate pyrrole ont aussi été utilisés dans le couplage croisé avec des acides boroniques. Par exemple, le triflate **42** est impliqué dans un couplage croisé permettant de générer l'intermédiaire **43**, une molécule importante dans la synthèse de la Storniamide A (Équation 4, schéma 6).<sup>9</sup>



**Schéma 6.** Exemples de couplage de Suzuki sur les positions 3 ou 4 des pyrroles.

Voici maintenant des exemples de couplages croisés où l'on rapporte des exemples de couplage des positions 2 ou 5 des pyrroles. Le bromothiophène **44** réagit dans un couplage croisé avec l'acide pyrroloboronique **45** dans un rendement de 20 % afin de générer le composé **46** (Équation 1, schéma 7).<sup>14</sup> L'acide boronique **45** est utilisé dans un couplage croisé avec le bromopyridine **47** et génère le composé **48** dans un rendement de 75 % (Équation 2, schéma 7).<sup>15</sup> Le couplage

de Suzuki est utilisé dans la chimie des produits Prodigiosins.<sup>16</sup> Le triflate **49** réagit avec le 1-bromo-3-pent-4-enylbenzène en présence d'une quantité catalytique de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et génère le composé **50** (Équation 3, schéma 7).<sup>16</sup> Finalement, un autre exemple de couplage croisé entre un acide pyrroloboronique **45** et un 4-bromopyrrole **51** permet d'isoler dans un faible rendement de 23 % le bispyrrole **52** (Équation 4, schéma 7).<sup>17</sup>

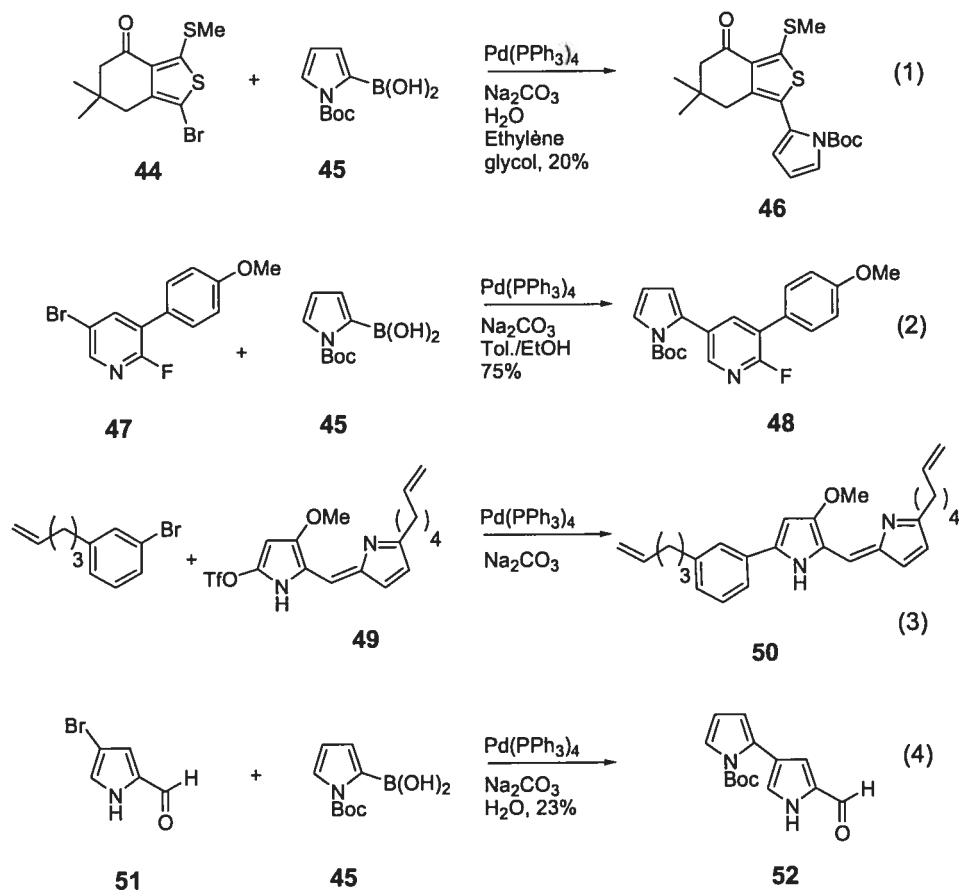


Schéma 7. Exemples de couplages de Suzuki sur les positions 2 ou 5 des pyrroles.

## 4.2 Synthèse des 4-arylpyrrole-2-carboxylates

La synthèse du 4-hydroxypyrrole **32** permet de fonctionnaliser la position 4 par formation de lien carbone-carbone dans un couplage croisé de type Suzuki. Il existe, comme présenté au chapitre 4.1.3 plusieurs exemples de couplage de Suzuki sur les pyrroles. Ce chapitre présente la synthèse des 4-arylpyrrole-2-carboxylates par couplage de Suzuki.

Le 4-trifluorométhanesulfonate pyrrole **33** est généré à partir du 4-hydroxypyrrole **32**, à l'aide du *N*-phényltrifluorométhanesulfonimide et de Et<sub>3</sub>N dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dans un rendement de 96 %. La déprotonation de l'azote du pyrrole par NaH dans le THF suivi de l'addition du chlorure de *p*-toluènesulfonyl permet d'isoler le sulfonamide **54** dans un rendement de 85 %. Le Boc-dérivé **53** est généré en deux étapes successives à partir du composé **32**. La première étape consiste à la trifluorométhanesulfonation de la fonction phénol avec le *N*-phényltrifluorométhanesulfonimide et de Et<sub>3</sub>N dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, suivie de la protection Boc de l'azote du pyrrole avec (Boc)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N et DMAP dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le rendement global des deux étapes est de 96 % après purification par chromatographie sur colonne (Schéma 8).

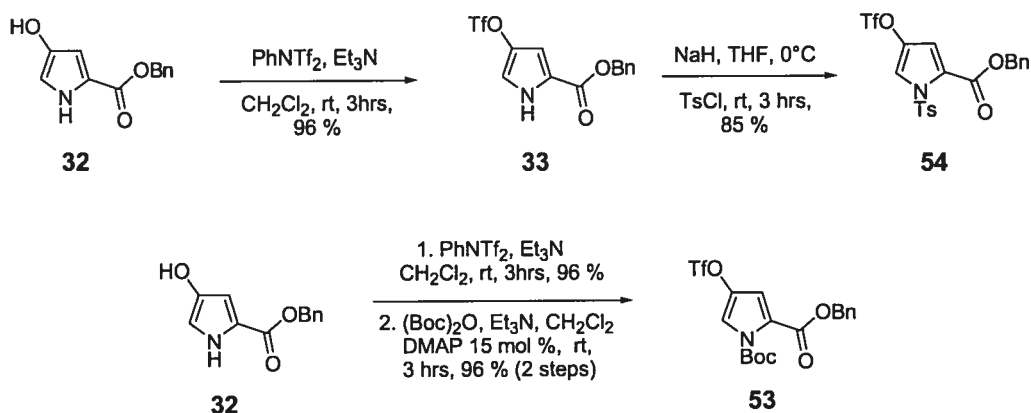
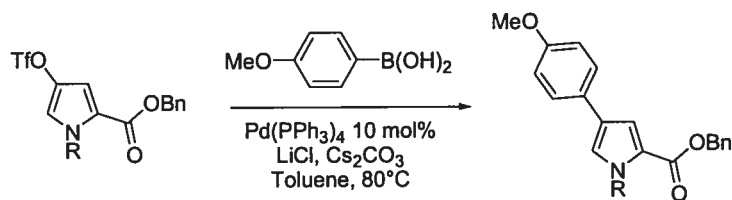


Schéma 8. Synthèse des 4-trifluorométhanesulfonyloxypyrroles *N*-protégés.

Le couplage de Suzuki des dérivés 4-trifluorométhanesulfonyloxypyrrole **33**, **53** et **54** a été effectué dans les mêmes conditions réactionnelles afin de déterminer l'influence du groupe protecteur sur ces substrats. Les conditions utilisées du couplage croisé consistent en l'utilisation de 10 mol % de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, dans le toluène à 80 °C et de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base en présence de LiCl et de 120 mol % d'acide boronique. Le couplage croisé du dérivé **53** génère le 4-arylpyrrole correspondant dans un faible rendement de 25 % après purification par colonne chromatographique. Si le *N*-(Ts)pyrrole **54** est soumis aux mêmes conditions de couplages croisés, la formation du lien carbone-carbone ne fonctionne pas, la déprotection de l'azote survient et le composé **33** est isolé quantitativement. Le meilleur rendement est rapporté avec le dérivé **53** où l'azote du pyrrole est protégé sous forme de *tert*-butylcarbamate. La déprotection avec TFA 20 % dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> permet d'isoler l'acide 4-méthoxyphényl-1*H*-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester **55a** dans un rendement 85 % après purification par chromatographie sur colonne.

**Tableau 1.** Variation du groupe protecteur pour le couplage croisé de type Suzuki

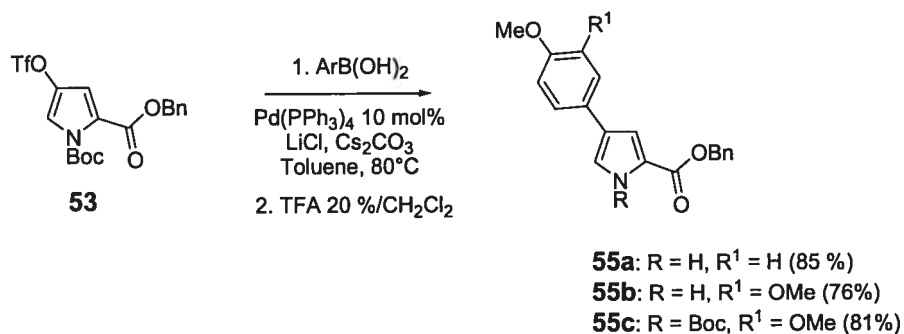


Produit de départ	R	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
<b>33</b>	H	10	25
<b>53</b>	Boc	24	85 <sup>a</sup>
<b>54</b>	Ts	4	0

a. Après déprotection avec TFA 20 % dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

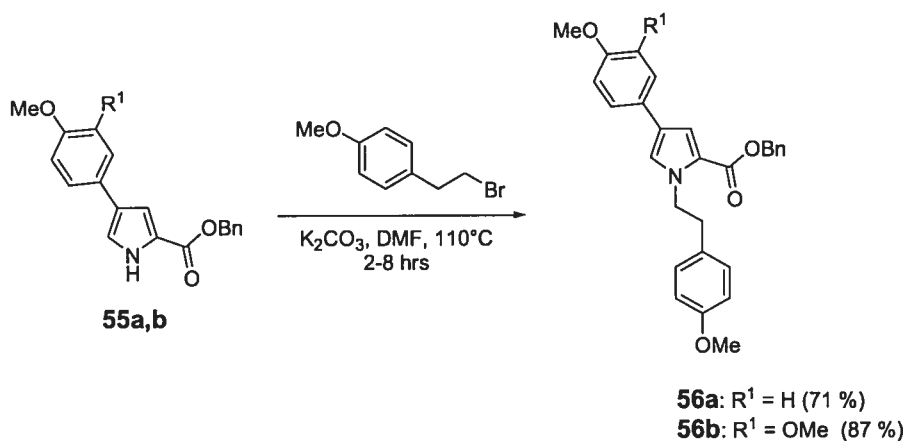
Les acides phénylboroniques, 4-méthoxyphénylboroniques et 3,4-diméthoxyphénylboroniques ont été utilisés pour montrer qu'il est possible d'incorporer différents groupes aryles à la position 4 du pyrrole par couplage croisé de type Suzuki. Le rendement du couplage de Suzuki du composé **53** avec l'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique est de 81 % et de 76 % après déprotection du Boc à l'aide de TFA (Schéma 9).

La seconde étape de la stratégie de synthèse, présentée au schéma 5, est l'acylation de la position 5 par le chlorure de trichloroacétyle. L'acylation des acides 4-aryl-1-*H*-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester **55** par le chlorure de trichloroacétyle n'a pas fonctionné. Il semble que la fonction aryle désactive la position 5 du pyrrole. Différentes conditions telles que la variation du solvant ou l'ajout d'acides de Lewis tels que FeCl<sub>3</sub> et AlCl<sub>3</sub> ont été utilisées pour effectuer cette acylation cependant, aucune transformation du produit de départ n'a été observée. Une autre stratégie devait être utilisée pour insérer une fonction carboxylate en position 5 du pyrrole.



**Schéma 9.** Couplage de Suzuki du 4-trifluorométhanyrrole **53** avec différents acides boroniques.

La *N*-alkylation des 4-arylpyrroles a été effectuée à l'aide du 1-(2-bromo-éthyl)-4-méthoxyphényle et  $K_2CO_3$  dans DMF à  $110^\circ C$  et génère les produits **56** dans de bon rendements (Schéma 10). Ces analogues auraient le potentiel d'avoir une activité contre la résistance aux médicaments (MDR) puisqu'ils sont des analogues structuraux des alcaloïdes marins (Figure 1).<sup>6</sup>



**Schéma 10.** *N*-Alkylation des 4-arylpyrroles.

Le chapitre 4.3 discute d'une nouvelle voie de formation d'un intermédiaire utilisé dans la synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A.

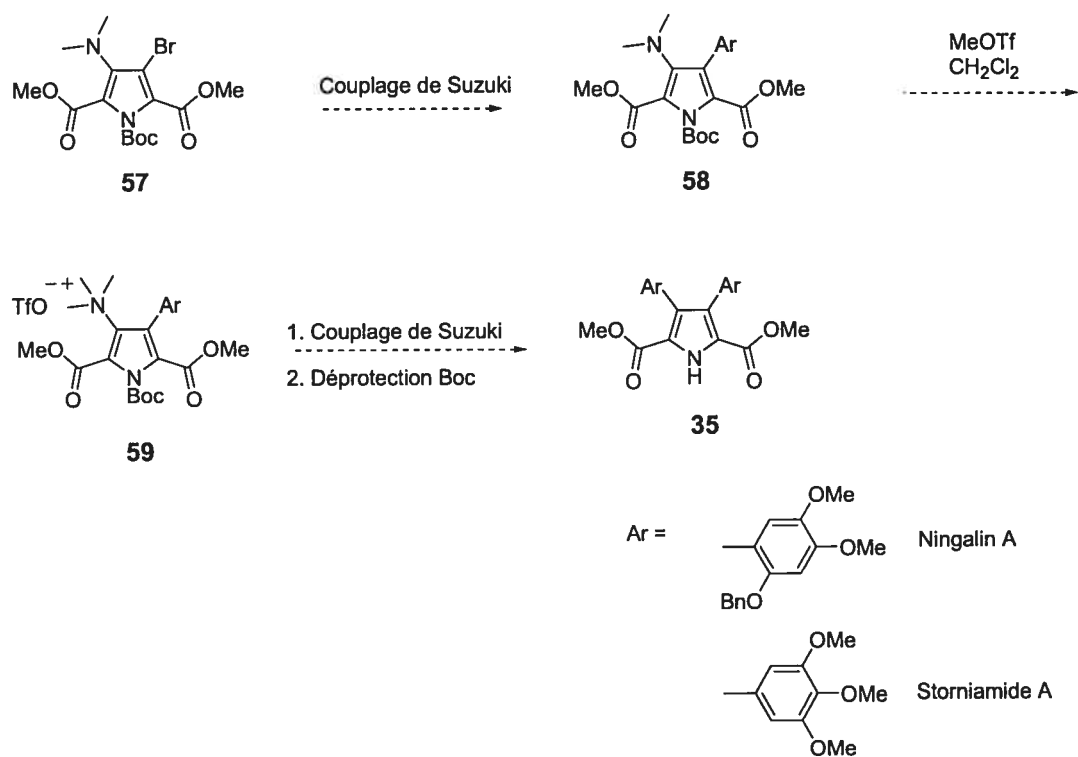


### **4.3 Utilisation du 4-diméthylaminopyrrole pour la formation d'un intermédiaire utilisé dans la synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A**

Puisque l'acylation de la position des 4-aryls pyrroles ne fonctionne pas, l'utilisation des aminopyrroles serait une méthode pratique et nouvelle pour générer les intermédiaires nécessaires à la synthèse totale de la Ningalin A et la Storniamide A. En effet, nous avons démontré que les 4-aminopyrroles réagissent facilement avec le chlorure de trichloroacétyle et permet donc l'acylation de la position 5 du pyrrole.

Les deux étape-clés de la stratégie sont des couplages de Suzuki. Le premier consiste au couplage entre le bromopyrrole **57** et un acide arylboronique et le second consiste au couplage entre le triméthylaniliumpyrrole **59** et un acide arylboronique. Le couplage croisé de Suzuki entre le composé **57** et l'acide 4-arylboronique permettrait de générer le composé **58**. Le 3-triméthylaniliumpyrrole **56** serait généré par addition de MeOTf dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. L'étape-clé de la synthèse serait la formation de lien carbone-carbone par un couplage croisé de type Suzuki du 3-triméthylaniliumpyrrole **59** et de l'acide arylboronique (Schéma 11).<sup>18</sup> Selon les fonctions aryles utilisées, il est possible de synthétiser les produits naturels Ningalin A et Storniamide A. Dans la synthèse de la Ningalin A, l'acide 2-benzyloxy-4,5-diméthoxyboronique est utilisé et dans le cas de la synthèse de la Storniamide A, l'acide 3,4,5-triméthoxyboronique est utilisé.<sup>6</sup>

Le prochain chapitre démontre comment nous avons tenté d'effectuer la formation de l'intermédiaire utilisé dans la synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A.



**Schéma 11.** Vers une voie de formation de l'intermédiaire utilisé dans la synthèse de la Ningalin

A et de la Storniamide A à l'aide du 4-diméthylaminopyrrole.

## 4.4 Vers une voie de formation de l'intermédiaire utilisé dans la synthèse de la Ningalin A et de la Storniamide A

L'acylation de la position 5 du 4-morpholinopyrrole **60** par le chlorure de trichloroacétyl permet de générer l'intermédiaire **61** dans un rendement de 78 %, après purification par chromatographie sur colonne. Il est possible de générer les composés acide 2-amido-3-aminopyrrole-2-carboxylique benzyle ester **62a-c** par addition d'amine primaire. En effet, les rendements de la réaction haloforme<sup>19</sup> par addition de benzylamine, allylamine et 3-aminopropionitrile sur l'intermédiaire **61** sont de 88%, 82% et 85% respectivement (Schéma 12).

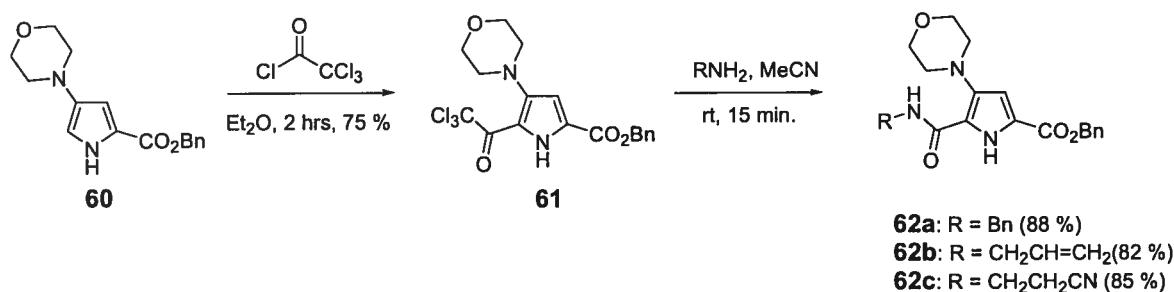
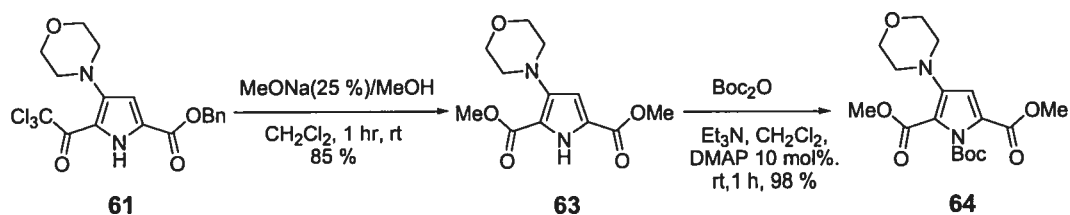


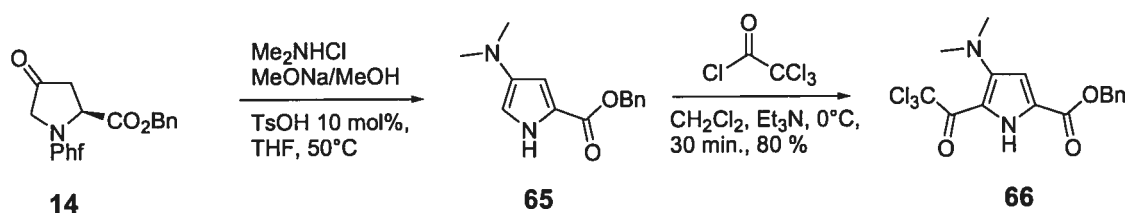
Schéma 12. Synthèse des acides 2-amido-3-morpholinopyrrole-5-carboxylique benzyle ester.

Le composé 3-morpholino-2,5-pyrrolo dicarboxyle méthyle ester **63** est généré à la suite d'une réaction haloforme et d'une *trans* estérification avec méthoxyde de sodium dans un rendement de 85 %. Il faut noter que la *trans* estérification de la fonction benzyl peut être évitée car il est tout aussi facile de générer l'oxoproline méthyle ester.<sup>20</sup> La protection de l'azote du pyrrole sous forme de *tert*-butyl carbamate **64** peut être effectuée dans un rendement de 98 % (Schéma 13).



**Schéma 13.** Synthèse de l'acide 3-morpholinopyrrole-2,5-dicarboxylique diméthyle ester.

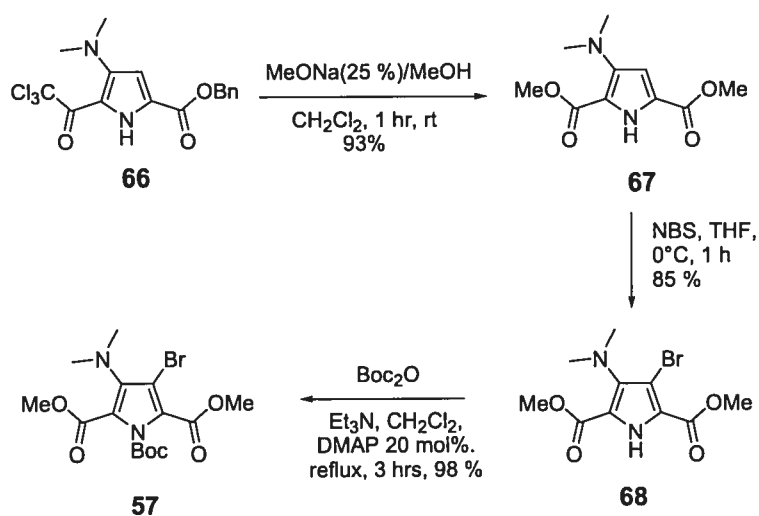
Les résultats préliminaires avec le composé 4-morpholinopyrrole **60** démontrent bien que la méthode est efficace pour fonctionnaliser les aminopyrroles. La conversion de l'oxoproline **14** vers le 4-diméthylaminopyrrole **65** s'effectue dans un rendement de 85 % après purification par chromatographie sur colonne. Le contre-ion de l'amine doit être neutralisé avec méthoxyde de sodium afin de rendre l'amine plus nucléophile. Par la suite, l'insertion du groupement trichloroacétyle à la position 5 du pyrrole **65** est générée par addition du chlorure de trichloroacétyle à une solution de pyrrole dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et de  $\text{Et}_3\text{N}$  à  $0^\circ\text{C}$  (Schéma 14).



**Schéma 14.** Synthèse de l'acide 4-diméthylamino-5-(2,2,2-trichloroacetyl)-1H-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester.

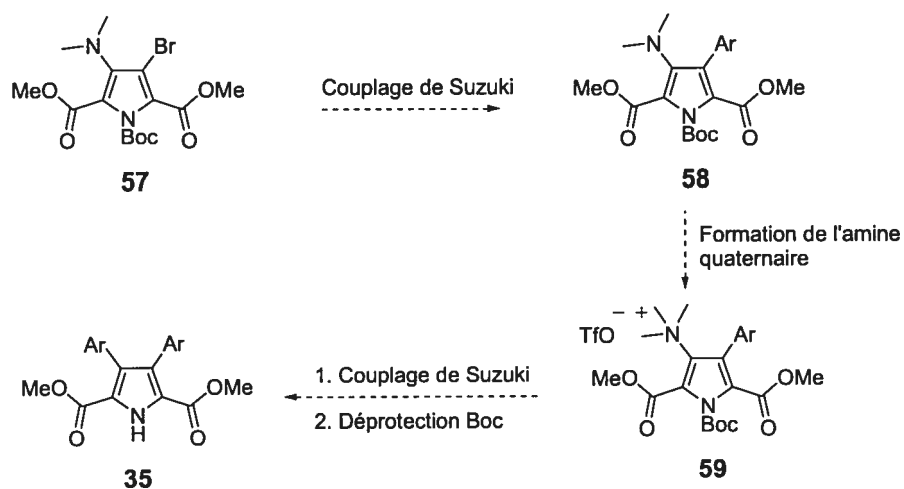
L'addition de méthoxyde de sodium sur l'intermédiaire **66** permet de générer le composé 2,5-diméthyle ester **67** dans un rendement de 93 %. L'insertion d'un atome de brome à la position 4

est effectuée à l'aide de NBS dans le THF à 0°C dans un rendement de 85 %. La disparition du pic à 6.46 ppm sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **68** montre bien l'insertion du brome à la position 3 du pyrrole. La protection de l'azote par  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , et DMAP 20 mol % dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à reflux permet d'isoler l'intermédiaire **57** dans un rendement de 98 % (Schéma 15). Le temps de réaction de la protection de l'intermédiaire **68** est plus long que la réaction de protection de l'intermédiaire **63**. Ceci est probablement dû à l'effet inductif du brome ce qui diminue le caractère nucléophile de l'azote du pyrrole. En portant à reflux la réaction de protection, le temps de réaction diminue et le rendement est supérieur. La caractérisation de l'intermédiaire **68** a été faite par spectre RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  seulement et la caractérisation du composé **57** a été faite par RMN  $^1\text{H}$  seulement. On note une disparition du signal N-H du pyrrole vers 9.6 ppm et l'apparition du groupement *tert*-butyle à 1.58 ppm sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  des composé **68** et **57** respectivement.



**Schéma 15.** Synthèse de l'acide 3-diméthylamino-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylique diméthyle ester.

Malheureusement, la synthèse s'arrête au composé **57**. Le couplage de Suzuki à l'aide du 3-bromopyrrole **57**, la formation de l'amine quaternaire et le couplage croisé de type Suzuki avec le sel de pyrrolotriméthylammonium **59** n'ont pas été effectués. Ces étapes représentent les travaux futurs de ce projet (Schéma 16). Le composé **35** permet de synthétiser la Ningalin A et la Storniamide A selon les méthodes déjà rapportées dans la littérature.<sup>6</sup>



**Schéma 16.** Étapes-clés de la synthèse de l'intermédiaire utilisé dans la synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A.

En somme, les couplages croisés de type Suzuki représentent les travaux futurs du projet. Ils permettraient d'élaborer une voie de synthèse de l'intermédiaire utilisé dans la formation des produits naturels et de construire une bibliothèque de composés biologiquement actifs contre l'effet de résistance aux médicaments.<sup>6</sup>

## 4.5 Références

1. Kang, H.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3254.
2. Urban, S.; Butler, M. S.; Capon, R. *J. Aust. Chem.* **1994**, *47*, 1919.
3. Palermo, J. A.; Brasco, M. F. R.; Seldes, A. M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2727.
4. Yoshida, W. Y.; Lee, K. K.; Carroll, A. R.; Scheuer, P. J. *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 1721.
5. Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Collins, P. W.; Miyashiro, J. M.; Koboldt, C. M.; Veenhuizen A. W.; Currie, J. L.; Seibert, K.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1619.
6. (a) Boger, D. L.; Sloenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2479-2483. (b) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Schon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.
7. (a) Liu, J.-H.; Yang, Q.-C.; Mak, T. C. W.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3587-3595. (b) Liu, J.-H.; Chan, H.-W.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3274-3283. (c) Edstrom, E. D.; Yu, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6985-6988.
8. Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; Hamel, E.; Hockless, D. C. R. *Chem. Commun.* **1997**, 207-208.
9. Fürstner, A.; Krause, H.; Thiel, O, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6373-6380.
10. Gupton, J. T.; Krumpe, K. E.; Burnham, B. S.; Webb, T. M.; Shuford, J. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14515-14522.
11. Bullington, J. L.; Wolff, R. R.; Jackson, P. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9439-9442.
12. Bergauer, M.; Hubner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1937-1940.
13. Handy, S. T.; Bregman, H.; Lewis, J.; Zhang, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 427-430.



14. Chambers, M. S.; Atack, J. R.; Broughton, H. B.; Collinson, N.; Cook, S.; Dawson, G. R.; Hobbs, S. C.; Marshall, G.; Maubach, K. A.; Pillai, G. V.; Reeve, A. J.; MacLeod, A. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2227-2240.
15. Sutherland, A.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3352-3355.
16. Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W.; Kataoka, T.; Nagai, K. *Chem. Bio. Chem.* **2001**, *2*, 60-68.
17. Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Quinn, R. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 789-794.
18. MacMillan, D. W. C.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6046-6047 et la référence 5 cité dans l'article. Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Quinn, R. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 789-794
19. (a) Lindel, T.; Hochgürtel, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2806-2809. (b) Donohoe, T. J.; Guyo, P. M.; Beddoes, R. L.; Helliwell, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 667-676. (c) Little, T. L.; Webber, S. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299-7305. (d) Dumas, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4650-4653. (d) Namba, K.; Shinada, T.; Teramoto, T.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10708-10709.
20. Makoto, T.; Guoxia, H.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3593-3596.

## 4.6 Section expérimentale

**Acide 4-trifluorométhanesulfonyloxy-1*H*-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (33).** Une solution de 4-hydroxypyrrole-1*H*-pyrrole (**32**, 2.75 g, 12.7 mmol) dans 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est traitée à 0 °C avec le *N*-phényltrifluorométhanesulfonimide (4.61 g, 12.9 mmol) suivi de Et<sub>3</sub>N (1.94 mL, 13.9 mmol). Après 20 minutes à 0 °C, le bain de glace est enlevé et la solution est agitée 1 heure à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et 60 mL d'AcOEt est ajouté suivi de 60 mL de HCl 10 %. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois avec 50 mL de HCl 10 %, lavée avec une solution de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **33** (4.23 g, 12.1 mmol, 96 %) sous forme d'un solide blanc : *pf* = 111-113°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.20 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 136.2, 135.8, 130.1, 129.1, 129.0, 128.7, 123.8, 115.0, 107.7, 67.4. HRMS: Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S: 349.0232; mesuré: 349.0243.

**Acide 4-trifluorométhanesulfonyloxypyrrole-1,2-dicarboxylique 2-benzyle ester 1-*tert*-butyle ester (53).** Une solution de 4-hydroxypyrrole-1*H*-pyrrole (**32**, 3.75 g, 17.3 mmol) dans 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est traitée à 0 °C avec le *N*-phényltrifluorométhanesulfonimide (6.47 g, 18.1 mmol) suivi de Et<sub>3</sub>N (2.60 mL, 19.0 mmol). Après 20 minutes à 0 °C, le bain de glace est enlevé et la solution est agitée 1 heure à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et 100 mL d'AcOEt sont ajoutés suivi de 100 mL de HCl 10 %. Les phases sont séparées

et la phase organique est lavée deux fois avec 75 mL de HCl 10 % et 50 mL d'une solution de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissout dans 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec et traité avec (Boc)<sub>2</sub>O (4.89 g, 22.4 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.89 mL, 20.7 mmol) suivi de DMAP (316 mg, 2.59 mmol). La solution est agitée 12 heures à température ambiante et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'éluion. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **53** (7.45 g, 16.6 mmol, 96 %) sous forme d'une huile jaune pâle. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.35 (m, 6H) 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.56 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 147.4, 135.8, 135.7, 128.9, 128.8 (2), 129.0, 124.2, 117.0, 112.8, 87.1, 67.7, 27.9. HRMS [M + H<sup>+</sup>]: Calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>F<sub>3</sub>S: 450.0834; mesuré: 450.0835.

**Acide 1-(toluène-4-sulfonyl)-4-trifluorométhanesulfonyloxypyrrole-2-carboxylique benzyle ester (54).** Une solution de 4-trifluorométhanesulfonyloxy-1*H*-pyrrole (**53**, 300 mg, 0.859 mmol) dans 20 mL de THF sous une atmosphère inerte d'argon est traitée à 0°C avec NaH (60 % masse/masse dans l'huile minérale, 86 mg, 2.15 mmol). Après 10 minutes à 0°C, la réaction est réchauffée à température ambiante et TsCl (327 mg, 1.72 mmol) est ajouté en une portion. Après 2 heures, la réaction est parachevée avec 25 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl suivi de 25 mL d'AcOEt. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (20 mL x 2). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'éluion. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **54** (367 mg, 0.730 mmol, 85 %)

sous forme d'un solide blanc : pf = 105-107 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 7H), 6.98 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0, 146.5, 135.5, 135.4, 134.9, 130.1, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8 (2), 123.7, 119.7, 115.4, 67.6, 22.2. HRMS [M + H<sup>+</sup>]: Calc. Pour C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>F<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 504.0399; mesuré: 504.0398.

**Procédure générale du couplage de Suzuki: Acide 4-(4-méthoxyphényl)-1H-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (55a).** Une solution de pyrrole **33** (870 mg, 1.94 mmol) dans 20 mL de toluène dégazé est traitée avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique (881 mg, 5.80 mmol) suivie de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (224 mg, 0.194 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.22 g, 3.74 mmol) et LiCl (246 mg, 5.80 mmol). La réaction est chauffée à 80°C et agitée 10 heures sous argon, refroidie à température ambiante et filtrée sur une couche de Célite®. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissout avec 30 mL d'une solution de 1 : 4 de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La réaction est agitée 2 heures à température ambiante et parachevée par addition inverse dans 100 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. Le mélange est traité avec 100 mL d'AcOEt et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (30 mL x 2). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 à 20 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le 4-aryl-NH-pyrrole **55a** (505 mg, 1.65 mmol, 85 %) sous forme d'un solide blanc : pf = 186-188 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 7H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 161.7, 158.7, 136.5, 129.1, 128.6, 127.7, 126.9, 123.5, 119.9, 116.5, 115.3, 114.6, 113.2, 66.7, 55.8.

**Acide 4-(3,4-diméthoxyphényl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (55b).** Préparé à l'aide de la procédure du composé **55a**, dans un rendement de 76% après purification par colonne chromatographique. Produit isolé sous forme d'un solide blanc : pf = 154-156 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5, 149.6, 148.2, 136.5, 129.0, 128.7, 128.6, 128.1, 127.3, 123.5, 119.9, 118.0, 113.2, 112.0, 109.4, 66.6, 56.4, 56.35. HRMS: Calc. Pour C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: 337.1314, mesuré: 337.1310. Anal. Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 71.20; H, 5.68; N, 4.15, mesuré: C, 70.94; H, 5.72; N, 4.06.

**Acide 4-phénylpyrrole-1,2-dicarboxylique 2-benzyl ester 1-*tert*-butyle ester (55c).** Préparé à l'aide de la procédure du composé **55a**, dans un rendement de 81% après purification par colonne chromatographique. Produit isolé sous forme d'une huile incolore. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (s, 1H), 7.53-7.37 (m, 10H), 7.21 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 1.59 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9, 148.7, 136.3, 133.5, 129.9, 129.3, 129.0, 128.7, 127.5, 126.4, 126.3, 126.0, 123.0, 119.6, 85.6, 67.2, 28.1. HRMS: Calc. pour C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: 377.1627; mesuré: 377.1627.

**Procédure d'alkylation de la position 1: Acide 4-(4-méthoxyphényl)-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (56a).** Une solution de 4-méthoxyphényl-NH-pyrrole (**55a**, 78.0 mg, 0.254 mmol) dans 10 mL de DMF est traitée avec le

bromure de *p*-méthoxyphényléthyle (273 mg, 1.27 mmol) suivi de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (176 mg, 1.27 mmol), chauffée à 115 °C durant 3 heures et traitée avec 20 mL d'eau suivi de 20 mL d'AcOEt. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (15 mL x 2). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est directement purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10% d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **56a** (79 mg, 0.180 mmol, 71 %) sous forme d'un solide blanc : pf = 116-117 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.36 (m, 7H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90-6.82 (m, 6H), 5.34 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 158.7, 158.6, 136.7, 130.8, 130.4, 129.0, 128.6, 128.5, 127.7, 126.7, 125.8, 124.2, 122.2, 115.9, 114.6, 114.3, 66.1, 55.7, 55.65, 51.7, 37.9.

**Acide 4-(3,4-diméthoxyphényl)-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (56b).** Préparé à l'aide de la procédure du composé **56a**, dans un rendement de 87% après purification par colonne chromatographique. Produit isolé sous forme d'une huile incolore. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.35 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99-6.80 (m, 6H), 5.32 (s, 2H), 4.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 158.7, 149.5, 148.0, 136.8, 130.8, 130.4, 129.0, 128.6, 128.5, 128.0, 125.9, 124.3, 122.1, 117.8, 115.9, 114.3, 111.9, 109.1, 66.1, 56.4, 56.3, 55.6, 51.7, 37.8. HRMS: Calc. pour C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>: 471.2046; mesuré: 471.2048.

**Acide 4-morpholino-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (61).**

Une solution de 4-morpholino-1*H*-pyrrole (**60**, 636 mg, 2.22 mmol) dans 30 mL de Et<sub>2</sub>O est traitée avec le chlorure de trichloroacétyl (248  $\mu$ L, 2.22 mmol), agitée 2 heures et partitionnée entre 30 mL d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de 30 mL d'AcOEt. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (30 mL x 2). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **61** (800 mg, 1.85 mmol, 84 %) sous forme d'une huile jaune pâle. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.55 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.84 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 4H), 3.12 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.6, 160.1, 153.5, 135.4, 129.2, 128.9, 127.3, 114.8, 104.7, 96.8, 67.9, 67.1, 52.1 (CCl<sub>3</sub> n'est pas visible). HRMS: Calc. Pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 430.0249; mesuré: 430.0254. Anal. Calc. Pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 50.08; H, 3.97; N, 6.49; mesuré: C, 49.50; H, 3.83; N, 6.32.

**Acide 5-benzylcarbamoyl-4-morpholino-1*H*-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (62a).**

Une solution de 4-morpholino-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1*H*-pyrrole (**61**, 60 mg, 0.139 mmol) dans 5 mL de CH<sub>3</sub>CN est traitée avec benzylamine (76  $\mu$ L, 0.694 mmol), agitée 5 minutes à température ambiante et partitionnée entre 20 mL d'AcOEt suivi par 20 mL de HCl 1N. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec HCl 1N (20 mL x 2). Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution de saumure, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le pyrrole **62a** (51 mg, 0.122 mmol, 88 %) est isolé sous forme d'un solide beige pâle,  $pf = 137-138$  °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.96 (s, 1H),

8.91 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 10H), 6.86 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.60 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.51 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 2.81 (t,  $J = 4.1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 160.3, 139.8, 138.4, 136.0, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 128.7, 128.2, 122.8, 122.7, 109.1, 67.4, 67.0, 54.6, 43.8. HRMS: Calc. pour  $[\text{M} + \text{H}^+]$   $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ : 420.1923; mesuré: 420.1943. Anal. Calc. pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 68.72; H, 6.01; N, 10.02; mesuré: C, 68.02; H, 6.05; N, 9.75.

**Acide 5-allylcarbamoyle-4-morpholino-1H-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (62b).** Le pyrrole **62b** a été préparé à l'aide de la procédure du composé **62a** en utilisant le 4-morpholino-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1H-pyrrole **61** et allylamine : **62b** (42 mg, 0.114 mmol, 82 %) sous forme d'un solide beige pâle,  $\text{pf} = 140\text{-}142$  °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 5H), 6.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.98-5.87, (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.21 (t,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 4.07 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.81 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 2.94 (t,  $J = 4.0$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  HRMS: Calc. pour  $[\text{M} + \text{H}^+]$   $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ : 370.1767; mesuré: 370.1756.

**Acide 5-(2-cyano-éthylcarbamoyle)-4-morpholino-1H-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (62c).** Le pyrrole **62c** a été préparé à l'aide de la procédure du composé **62a** en utilisant le 4-morpholino-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1H-pyrrole **61** et 3-aminopropionitrile : **62c** (22 mg, 0.059 mmol, 85 %) sous forme d'un solide beige pâle,  $\text{pf} = 164\text{-}165$  °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 9.21 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.90 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.86 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 3.71 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 2.71 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 160.4, 140.7, 135.9, 129.1, 128.9, 128.8, 123.4,



122.1, 118.8, 109.3, 67.8, 67.1, 54.7, 35.5, 19.4. HRMS: Calc. pour  $[M + H^+]$   $C_{20}H_{23}N_4O_4$ : 370.1719; mesuré: 370.1707.

**Acide 3-morpholino-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylique diméthyle ester (63).** Une solution de 4-morpholino-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1*H*-pyrrole (**61**, 450 mg, 1.04 mmol) dans 20 mL de  $CH_2Cl_2$  est traitée une solution de 25 % (p/p) de NaOMe dans MeOH (4.5 mL, 20.8 mmol), agitée 45 minutes à température ambiante et traitée avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée de  $NH_4Cl$  suivi par 30 mL d'AcOEt. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (30 mL x 2). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$  et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **63** (240 mg, 0.984 mmol, 86%) sous forme d'un solide beige pâle, pf = 101-103 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.55 (s, 1H), 6.50 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 10H), 3.06 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H).  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.8, 160.9, 146.4, 124.0, 114.4, 105.3, 67.1, 52.8, 52.6, 51.8. HRMS: Calc. Pour  $[M + H^+]$   $C_{12}H_{17}N_2O_5$ : 269.1137; mesuré: 269.1142.

**Acide 4-morpholinopyrrole-1,2,5-tricarboxylique 1-*tert*-butyle ester 2,5-diméthyle ester (64).** Une solution de 4-morpholino-1*H*-pyrrole (**63**, 92.0 mg, 0.343 mmol) dans 20 mL de  $CH_2Cl_2$  est traitée avec  $(Boc)_2O$  (90.0 mg, 0.411 mmol),  $Et_3N$  (60  $\mu$ L, 0.411 mmol) et DMAP (10 mg, 0.0819 mmol). Agitée 2 heures à température ambiante, évaporée sous pression réduite et purifiée par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le

pyrrole **64** (124.0 mg, 0.337 mmol, 98 %) sous forme d'une huile incolore.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.55 (s, 1H), 3.81 (m, 10H), 3.05 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 1.60 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.2, 159.8, 149.2, 146.3, 125.0, 116.3, 107.2, 86.3, 67.2, 53.2, 52.5, 52.1, 27.7. HRMS: Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ : 368.1584; mesuré: 368.1574.

**Acide 4-diméthylamino-1H-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (65).** Diméthylamine hydrochlorure (600 mg, 4.89 mmol) est dissout dans 20 ml de méthanol et traité avec une solution de méthoxyde de sodium dans le méthanol 25 % (p/p) (15.0 ml, 4.89 mmol). Le précipité est filtré sur un tapis de Célite® et le filtrat est ajouté à une solution de 100 mL de THF contenant le benzyle *N*-PhF-4-oxo-prolinate (**14**, 2.0 g, 4.35 mmol) et TsOH (12 mg, 0.07 mmol). La réaction est chauffée à 50 °C durant 6 heures et traitée avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  suivi par 50 mL d'AcOEt. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (50 mL x 2). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{MgSO}_4$  et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler pyrrole **65** (139 mg, 0.514 mmol, 79 %) sous forme d'un solide vert pâle,  $\text{pf} = 114\text{-}115$  °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.28 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 6.59 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.39 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.72 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.5, 142.6, 136.7, 129.0, 128.9, 128.6, 121.2, 108.9, 104.5, 66.4, 43.5. HRMS: Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : 244.1212; mesuré: 244.1225.

**Acide 4-diméthylamino-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1H-pyrrole-2-carboxylique benzyle ester (66).** Une solution de 4-diméthylamino-1H-pyrrole (**65**, 2.87 g, 11.8 mmol) dans 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contenant Et<sub>3</sub>N (1.63 mL, 12.4 mmol) est traitée avec le chlorure de trichloroacétyle (1.44 mL, 12.9 mmol), agitée pendant 30 minutes et traitée avec 30 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, suivi par 30 mL d'AcOEt. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (30 mL x 2). Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution de saumure, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler pyrrole **66** (3.57 g, 9.44 mmol, 80 %) sous forme d'une huile jaune. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.41 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.92 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 160.3, 154.7, 135.6, 129.2, 129.1, 128.9, 127.2, 113.6, 104.0, 96.8, 67.7, 44.3, 44.2. HRMS: Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 388.0148; mesuré: 388.0134.

**Acide 3-diméthylamino-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylique diméthyle ester (67).** Une solution de 4-diméthylamino-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1H-pyrrole (**66**, 268 mg, 0.688 mmol) dans 20 mL de MeOH est traitée avec une solution de méthoxyde de sodium 25 % (p/p) dans le méthanol (1.55 mL, 6.88 mmol), agitée 45 minutes à température ambiante et ajouter une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl suivi par 30 mL d'AcOEt. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (30 mL x 2). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler

le pyrrole **67** (144 mg, 0.640 mmol, 93 %) sous forme de solide beige pâle, pf = 98-99 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.82 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.7, 160.8, 146.4, 124.1, 114.2, 105.2, 52.8, 52.6, 44.9. HRMS: Calc. pour C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 226.0954; mesuré: 226.0953.

**Acide 3-bromo-4-diméthylamino-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylique diméthyle ester (68).** Une solution de 3-diméthylaminopyrrole (**67**, 300 mg, 1.32 mmol) dans 20 ml de THF à 0°C, est traitée à l'aide d'une canule par une solution de NBS (258 mg, 1.45 mmol) dans 10 ml de THF sous atmosphère d'argon pendant 3 minutes. La réaction est agitée sur une période de 30 minutes à 0 °C et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **68** (342 mg, 1.12 mmol, 85 %) sous forme d'un solide beige pâle, pf = 78-80°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.56 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.85 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.3, 159.6, 143.8, 121.2, 118.6, 103.2, 52.6, 52.4, 43.9.

**Acide 3-bromo-4-diméthylaminopyrrole-1,2,5-tricarboxylique-1-*tert*-butyl ester 2,5-diméthyle ester (57).** Une solution de 4-bromo-3-diméthylamino-1*H*-pyrrole (**68**, 200 mg, 0.655 mmol) dans 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est traitée avec (Boc)<sub>2</sub>O (186 mg, 0.852 mmol), Et<sub>3</sub>N (110 µL, 0.786 mmol) et DMAP (12.0 mg, 0.0983 mmol), agiter 1 heure à reflux, évaporée sous pression réduite et purifiée par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant 10 % d'AcOEt dans l'hexanes comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le

pyrrole **57** (259 mg, 0.642 mmol, 98 %) sous forme d'une huile incolore.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 1.58 (s, 9H).

## Chapitre 5 : Conclusion et Travaux futurs

Dans la première partie des travaux de recherche, une série d'acides 4-amino-1*H*-pyrrole-2-carboxylique benzyle esters a été générée par une réaction d'aromatisation par élimination  $\beta$  du groupement PhF. Il fut démontré que les conditions de réaction sont simples et efficaces vu les bons rendements de réaction. À la lumière de l'importance des pyrroles en chimie médicinale, en science des matériaux et pour la fabrication de nouveaux matériaux, nous pouvons conclure que notre méthode de synthèse a ouvert une belle alternative aux méthodes déjà existantes.

Dans la seconde partie des travaux de recherche, nous avons élaboré une méthode de synthèse des acides 2,4-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-6-carboxylique benzyle esters. Nous avons démontré que la méthode de cyclisation à partir du pyrrole vers le bicyclic est rapide et efficace et qu'il est possible d'isoler les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines dans de bons rendements. Ces pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines pourraient montrer de l'activité biologique intéressante à la lumière de la littérature existante.

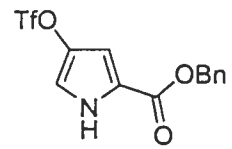
Finalement, dans la dernière partie de ce mémoire nous avons présenté une voie de synthèse d'un intermédiaire utilisé dans la synthèse totale de la Ningalin A et de la Storniamide A. Nous croyons que cette méthode pourrait être utile vu la possibilité de fonctionnaliser les différentes positions du pyrrole par une approche asymétrique de synthèse. Il ne reste qu'à démontrer la faisabilité des étapes-clés de couplage de Suzuki entre le bromopyrrole et de couplage carbone-azote (Schéma 16, chapitre 4).

L'élaboration de la stratégie de synthèse des produits naturels tels que Ningalin A et Storniamide A semble efficace et intéressante vu la possibilité de fonctionnaliser différemment les positions 3 et 4 du cycle. Il serait intéressant de faire une étude en chimie médicinale sur l'effet de la résistance aux médicaments avec tous les intermédiaires de la synthèse. En effet, les intermédiaires de la synthèse présentés au chapitre 4 ont des similitudes structurales avec les composés de la littérature montrant une activité pour contrer cet effet. Nous pourrions donc générer les intermédiaires avec différents cycles aromatiques en position 3 et 4, comme notre stratégie nous le permet et mesurer les nouvelles activités contre la MDR.

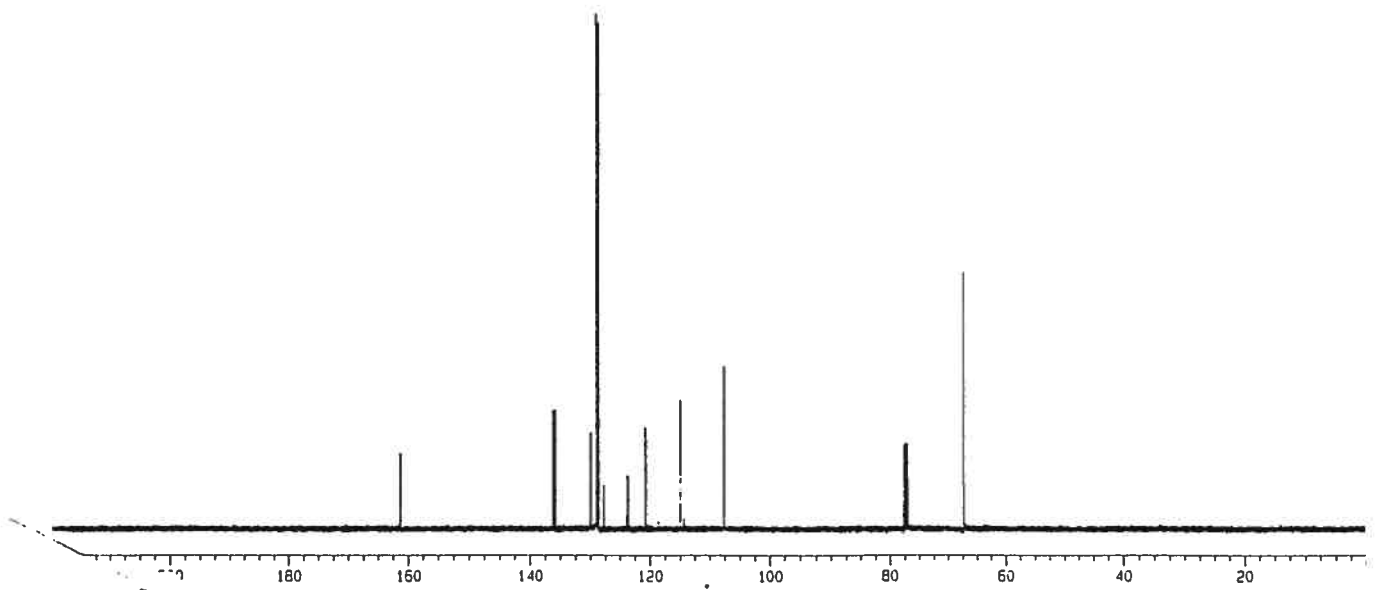
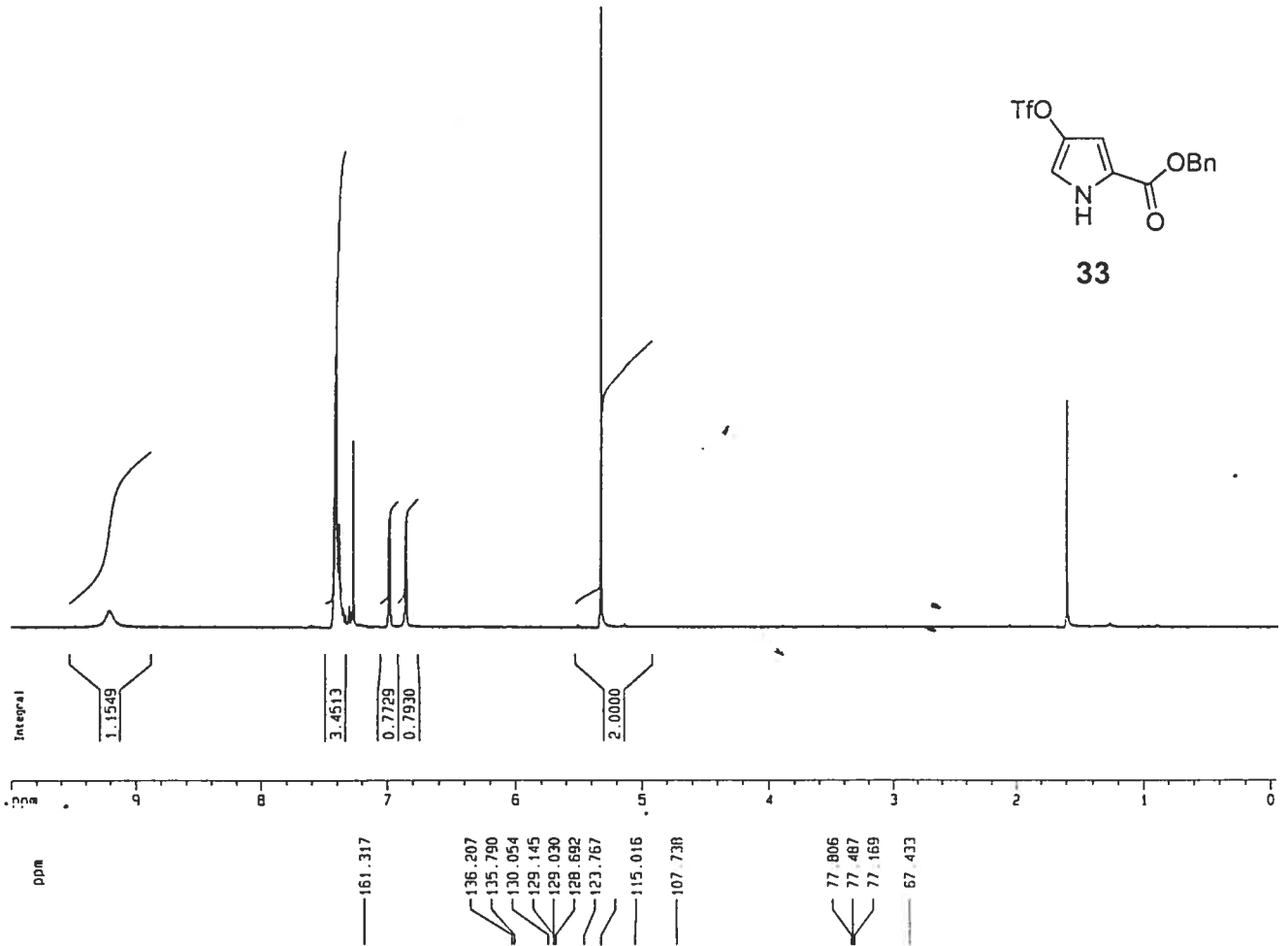
Dans l'avenir, il serait utile d'adapter la synthèse des 4-aminopyrrole-2-carboxylates sur support solide. Ceci permettrait de générer les bibliothèques d'aminopyrroles et de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines. Par exemple, en attachant l'oxoproline-*N*-PhF par la fonction carboxyle, une large gamme d'amines primaires et secondaires pourraient effectuer les transformations vers les pyrroles et les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines. Le clivage permettrait d'isoler des bibliothèques de molécules comportant des propriétés biologiques intéressantes et utiles en chimie médicinale.

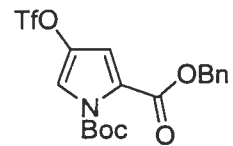
## **Annexe: Spectre RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ des molécules du chapitre 4**



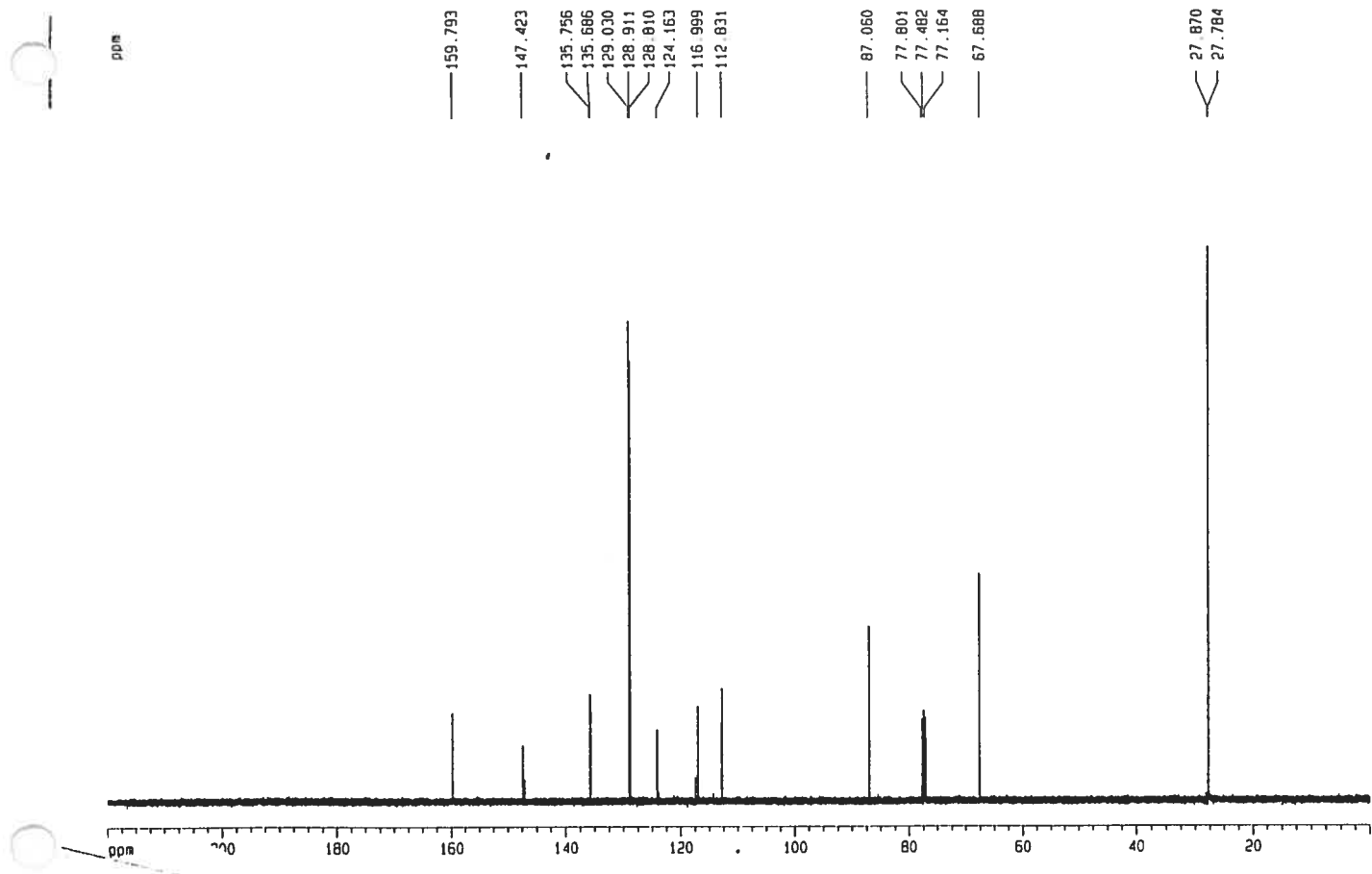
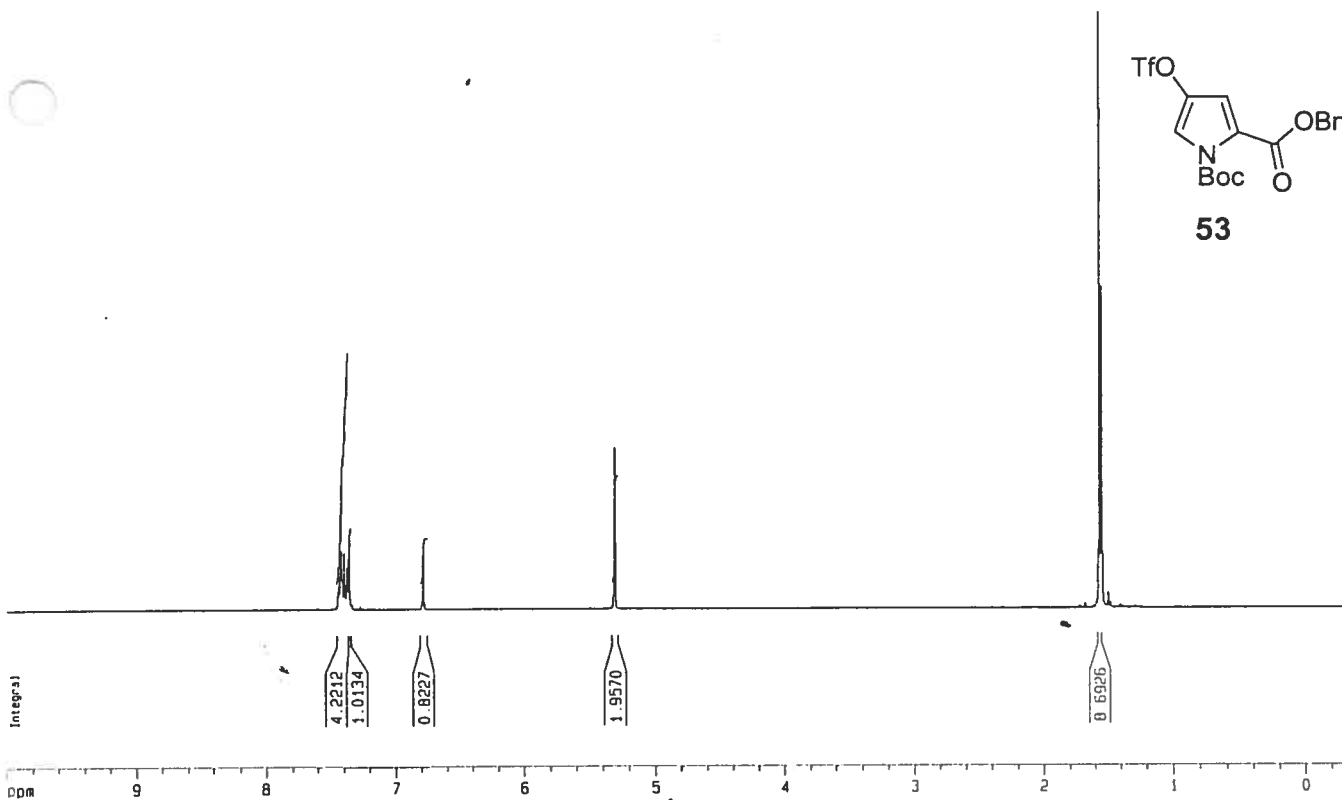


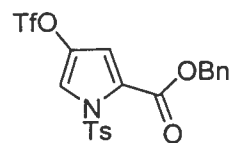
33



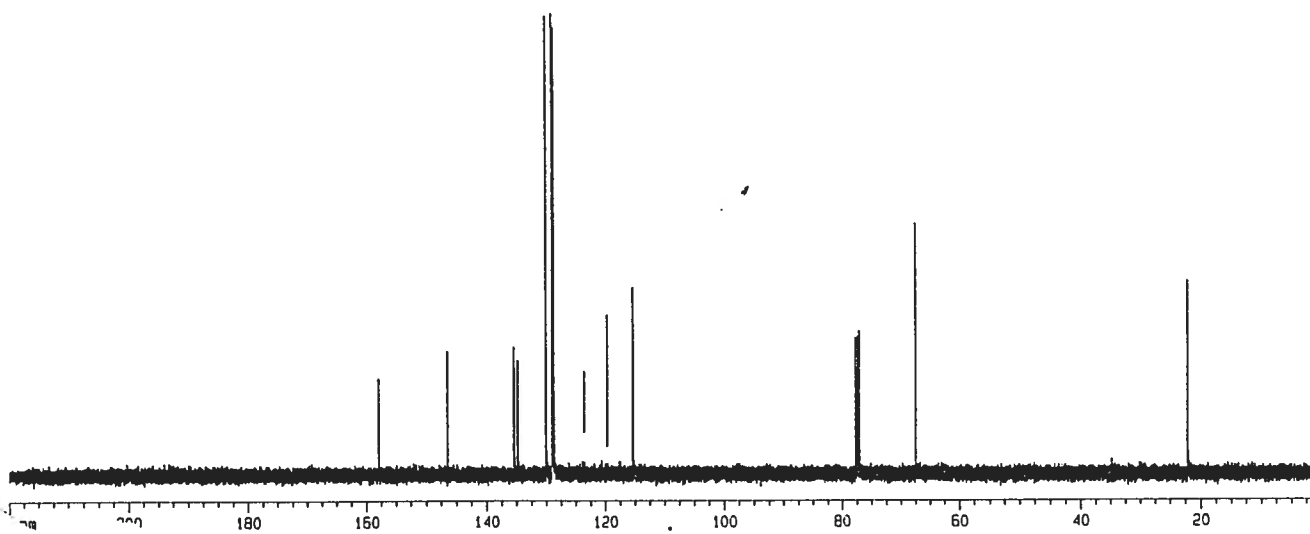
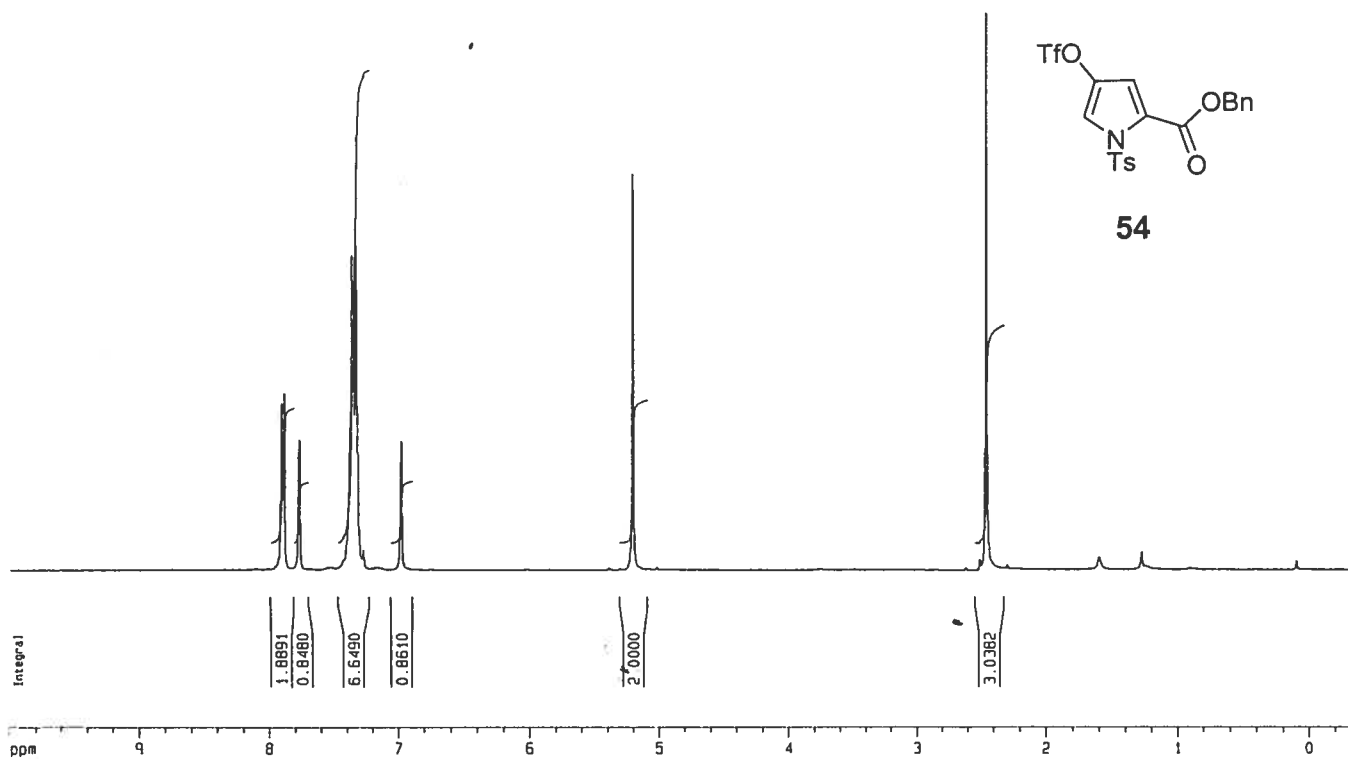


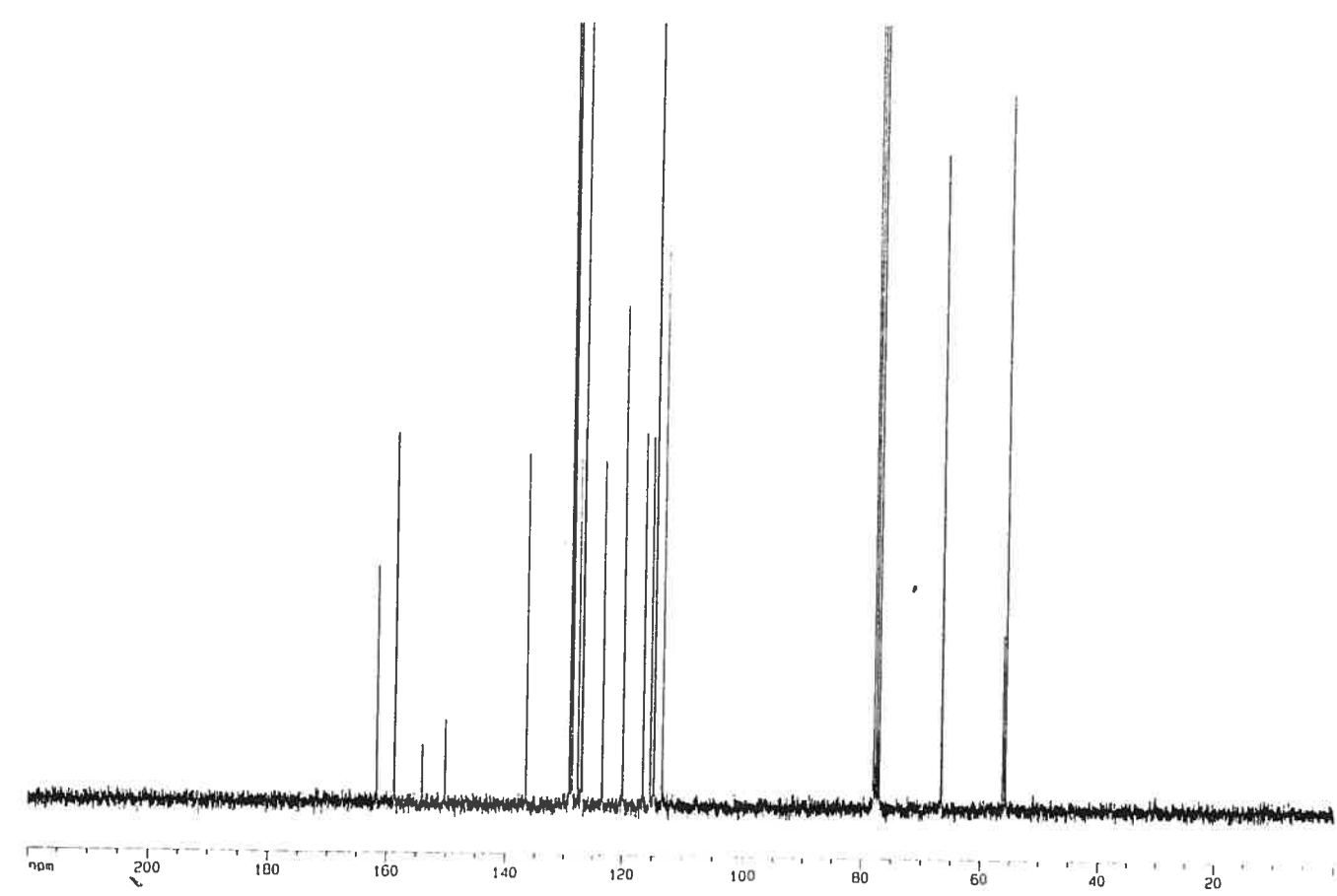
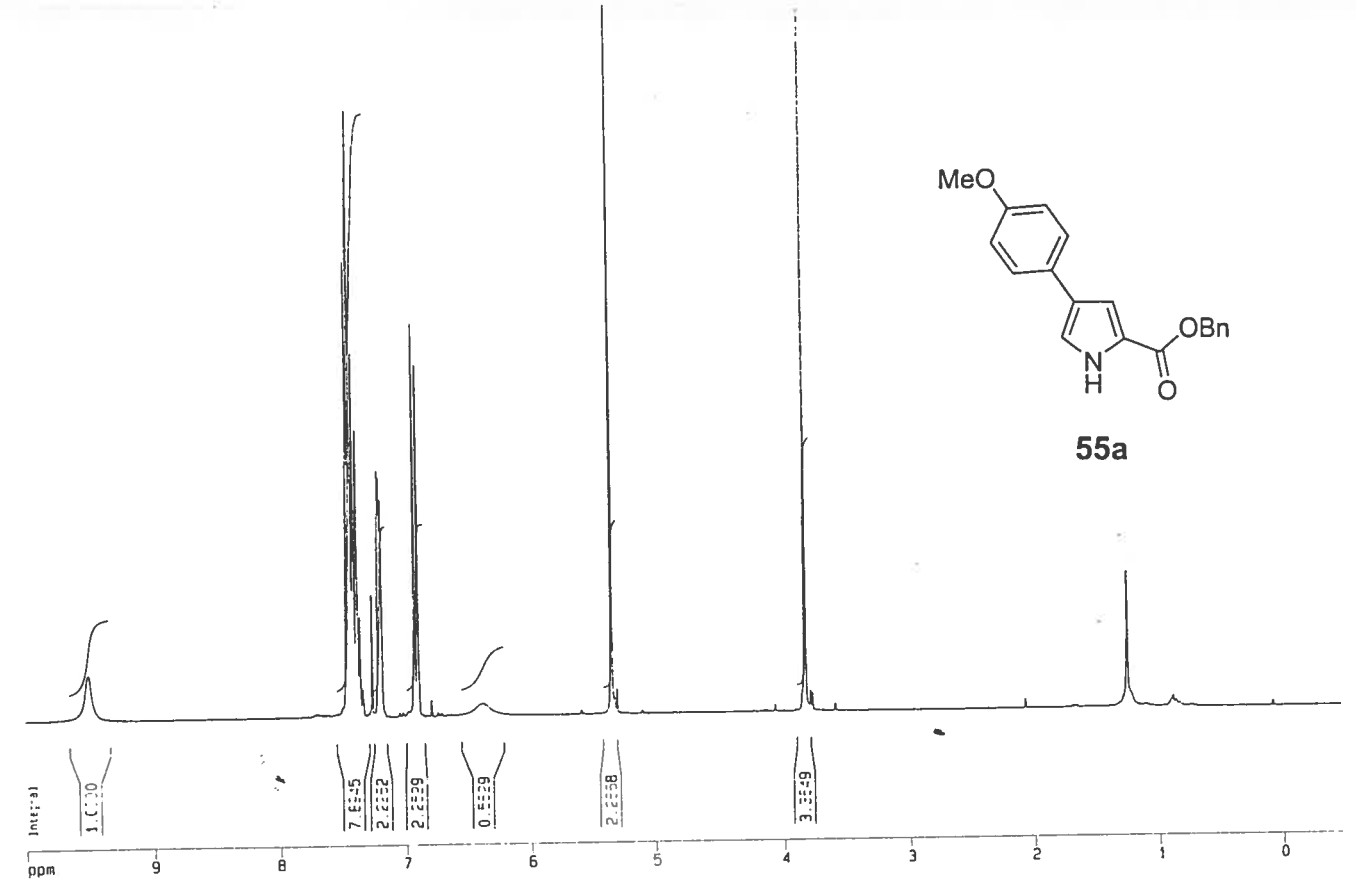
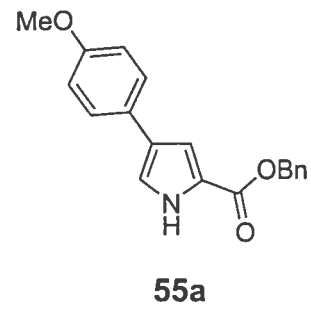
53

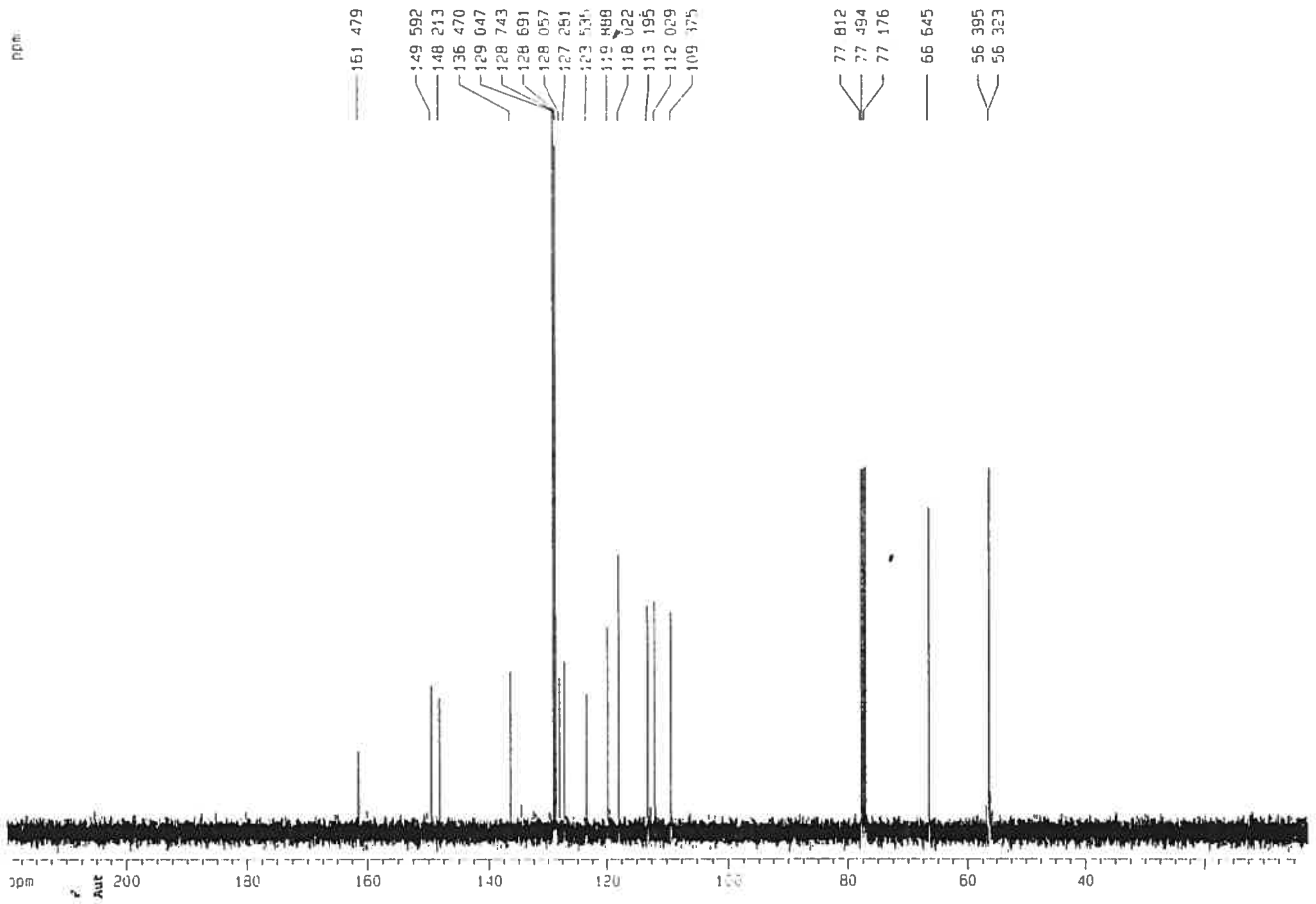
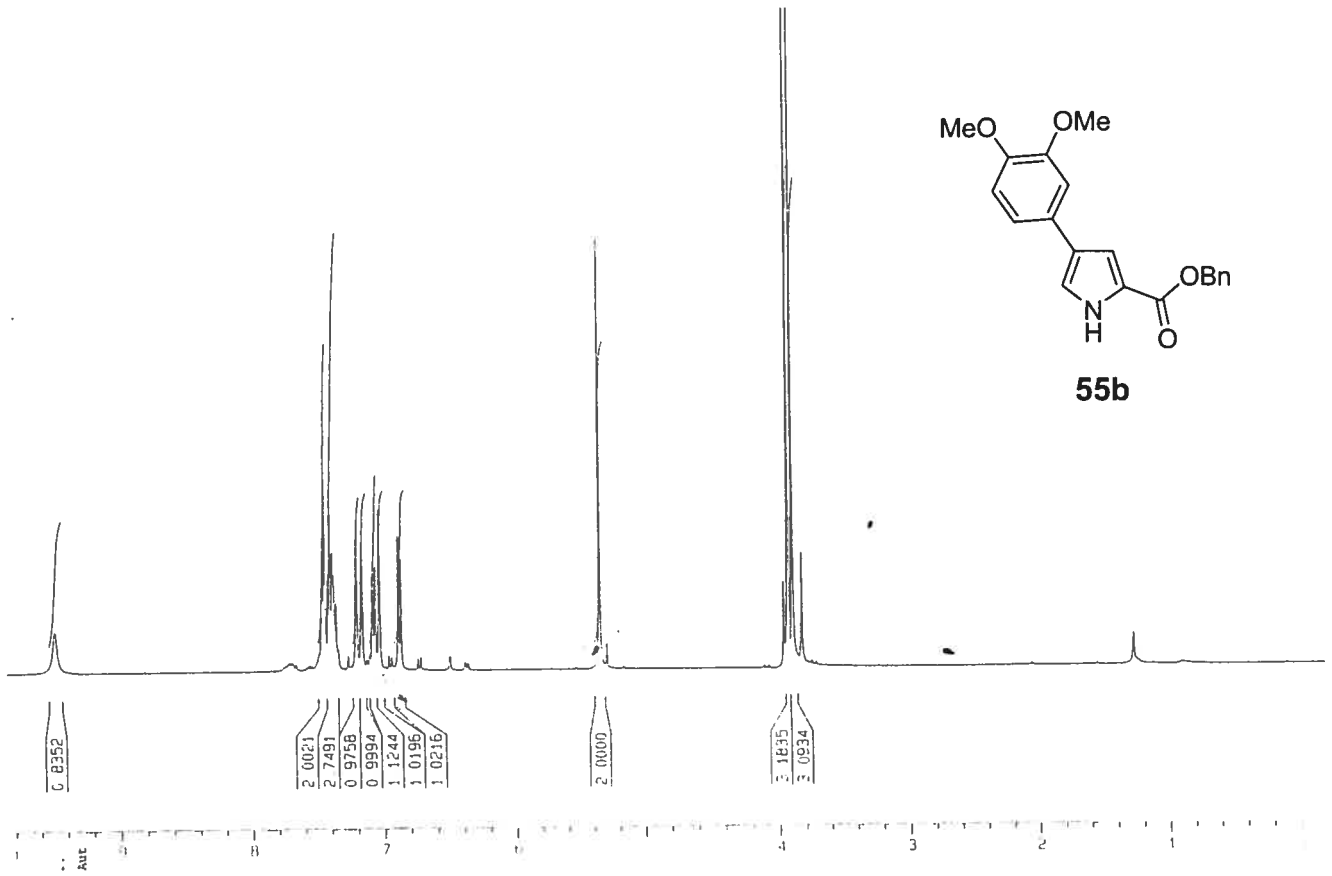
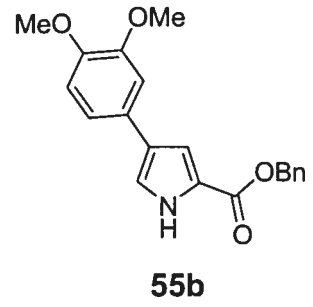


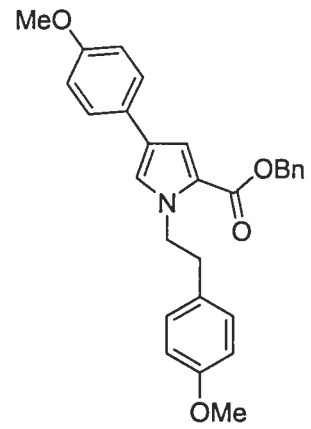


54

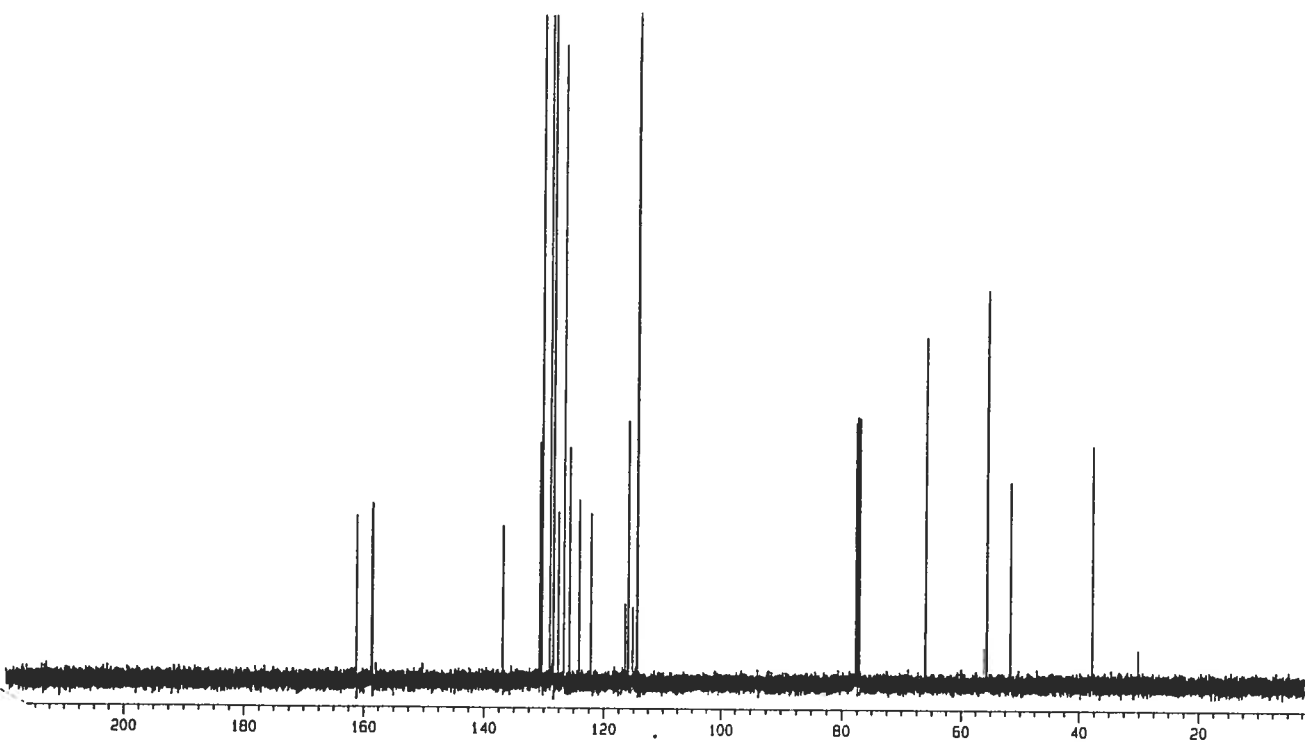
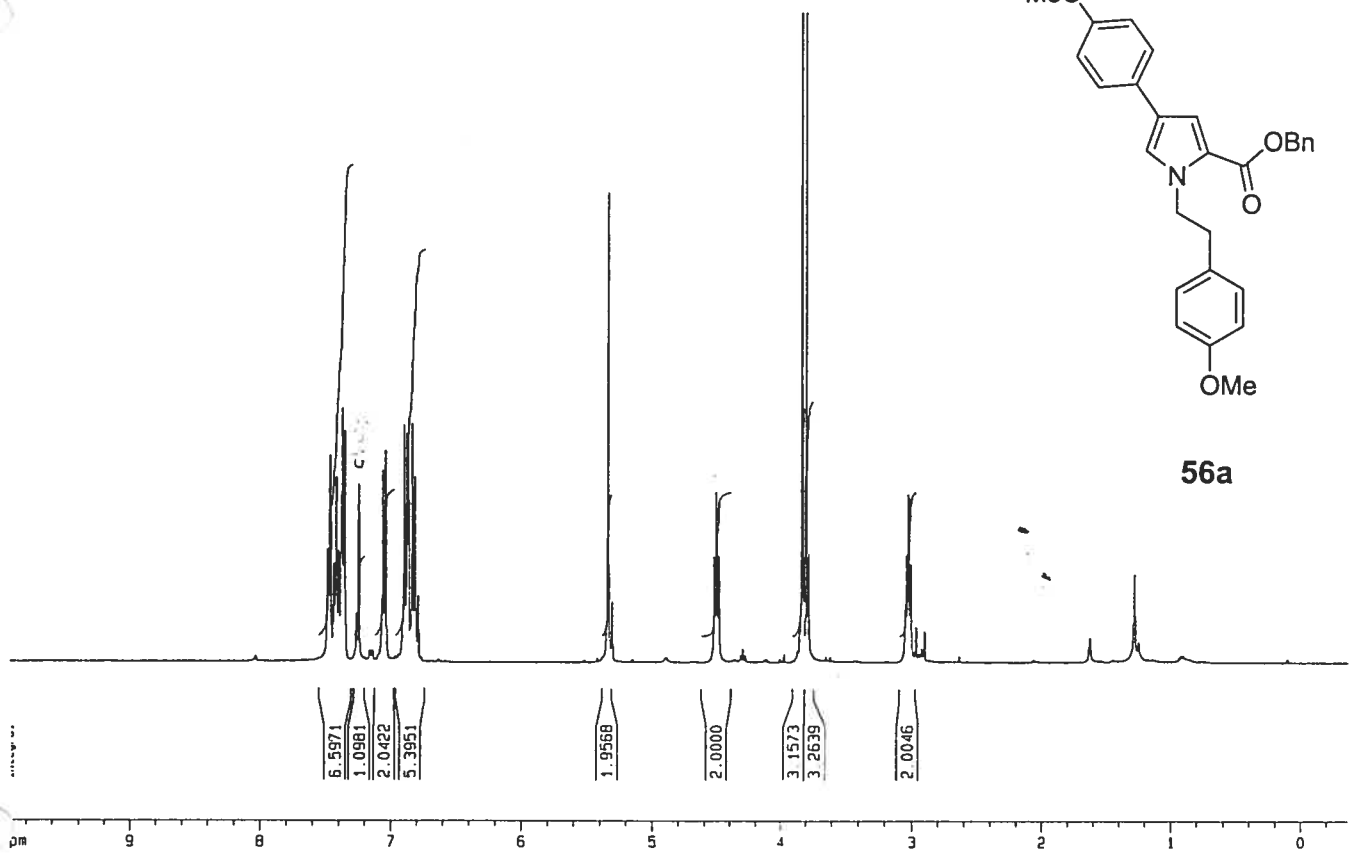


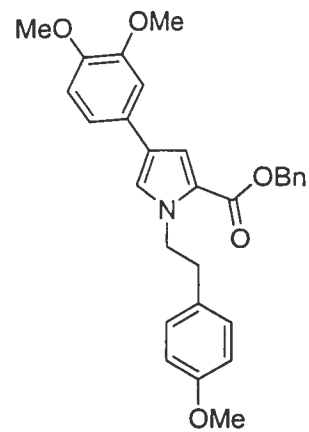




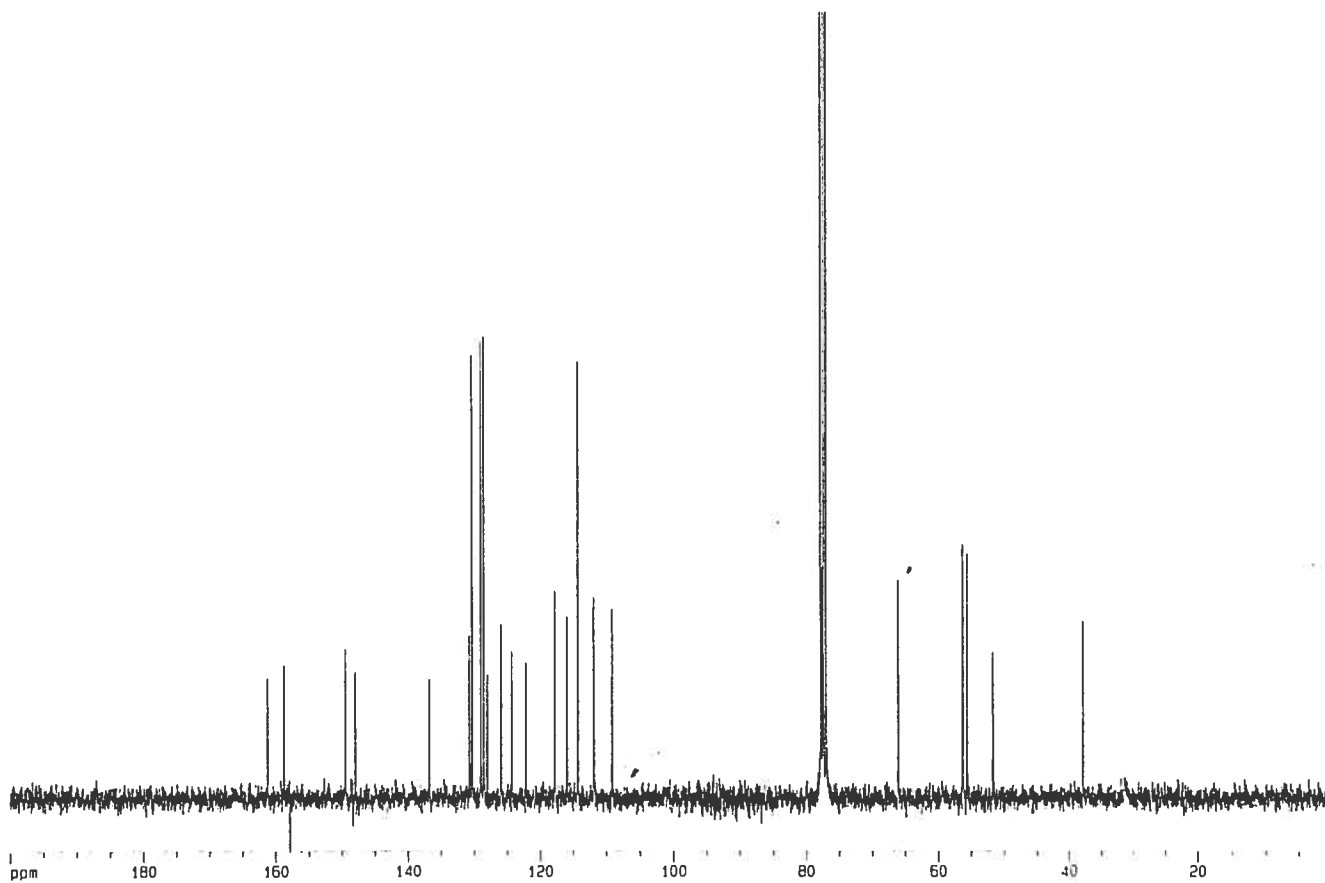
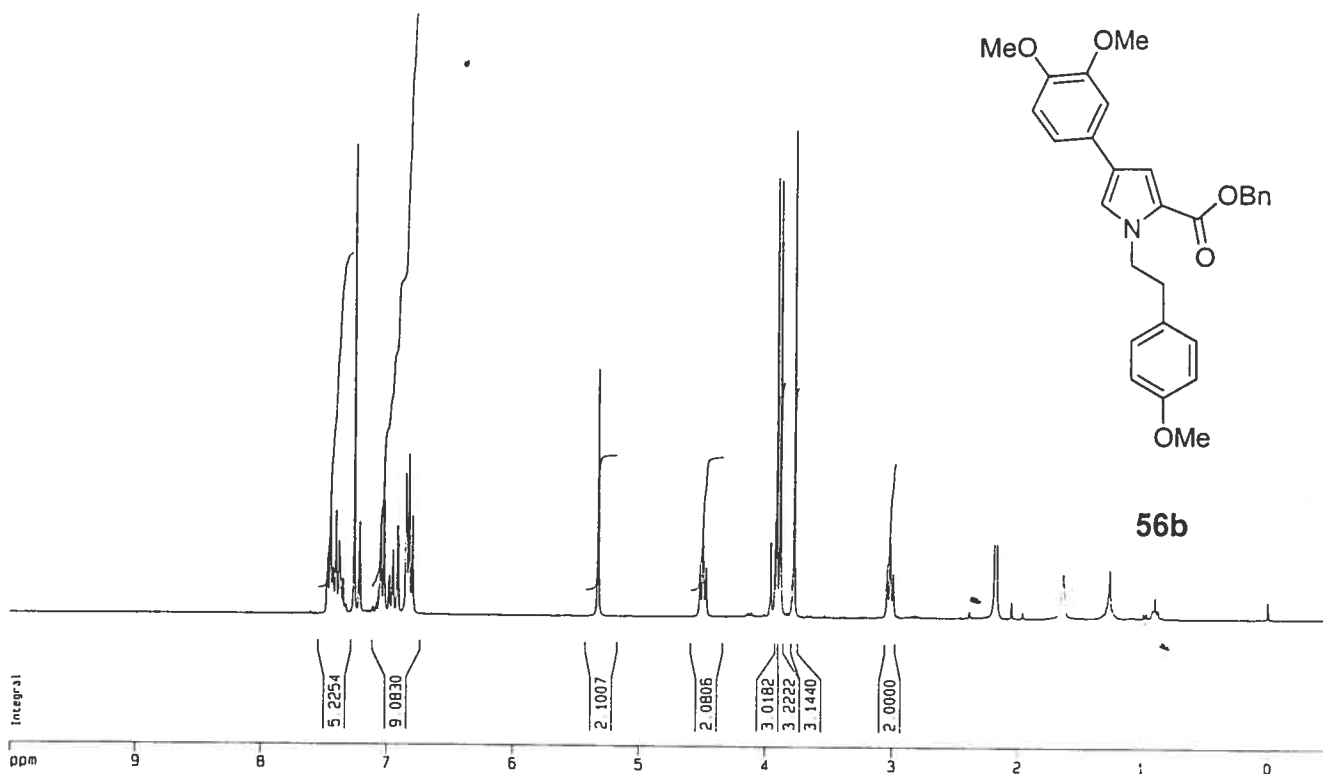


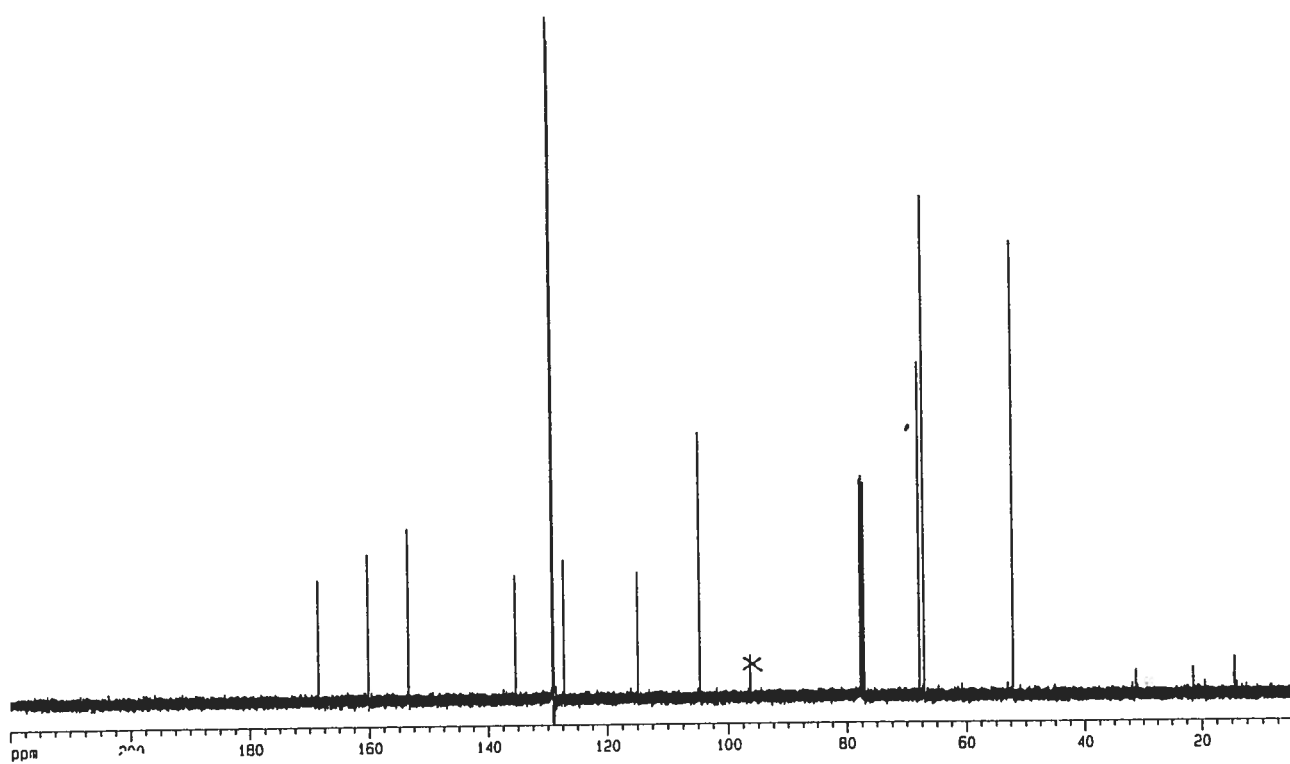
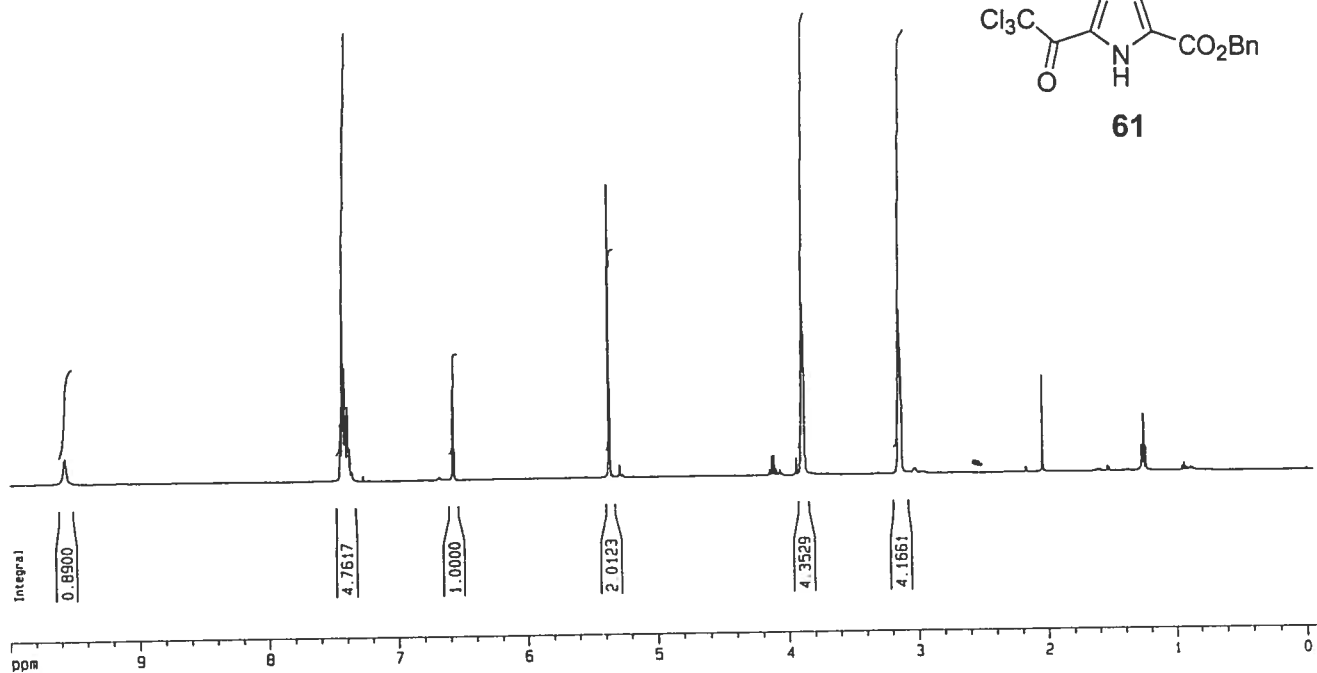
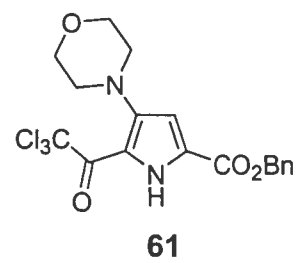
56a



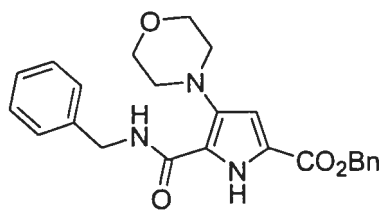


56b

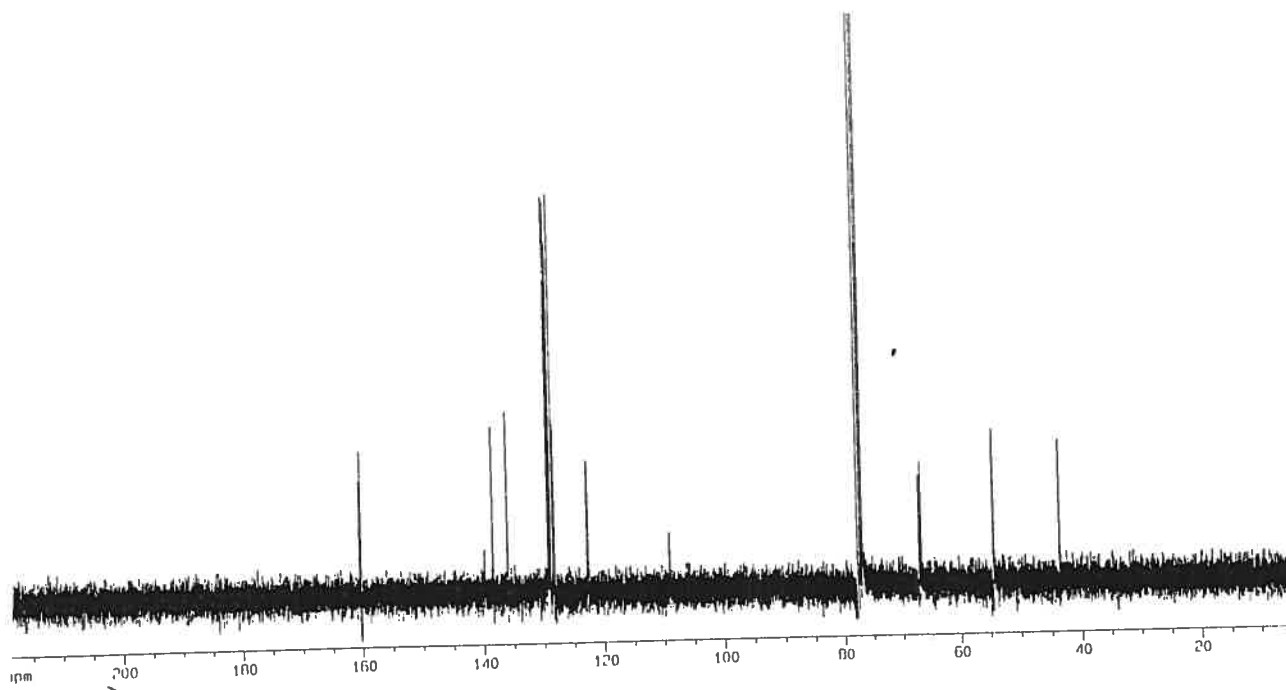
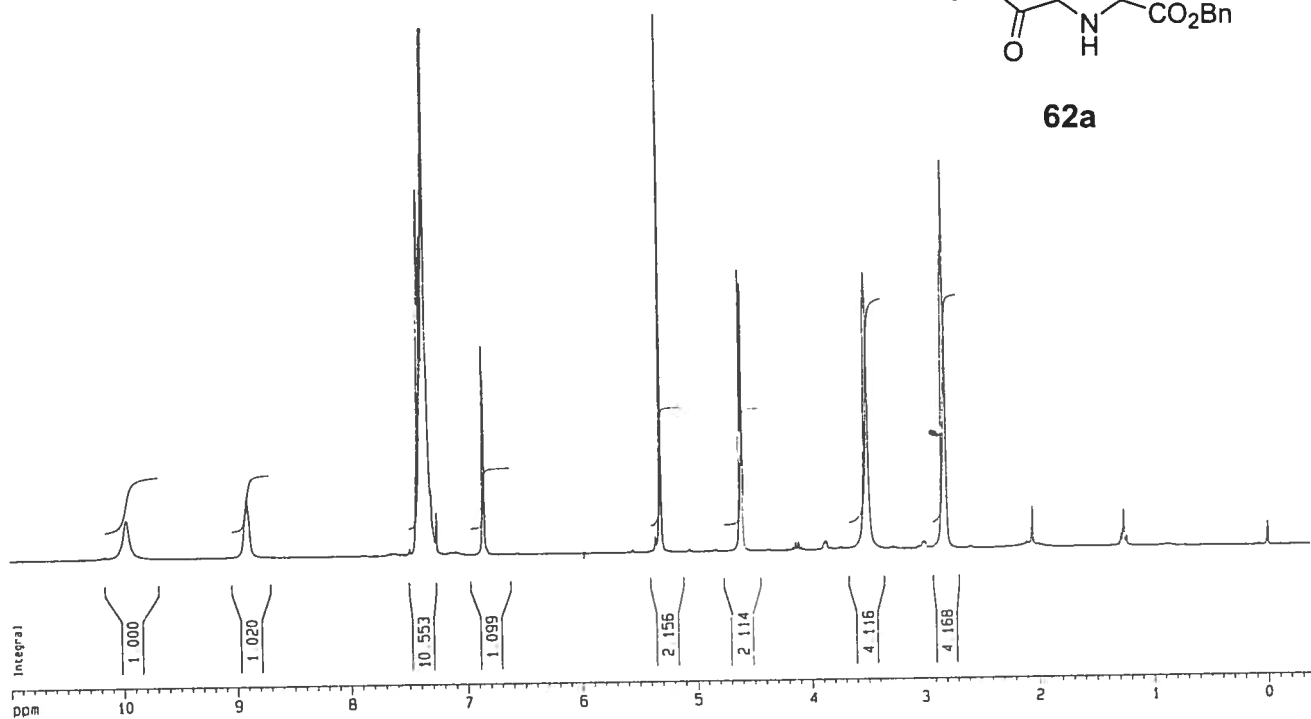


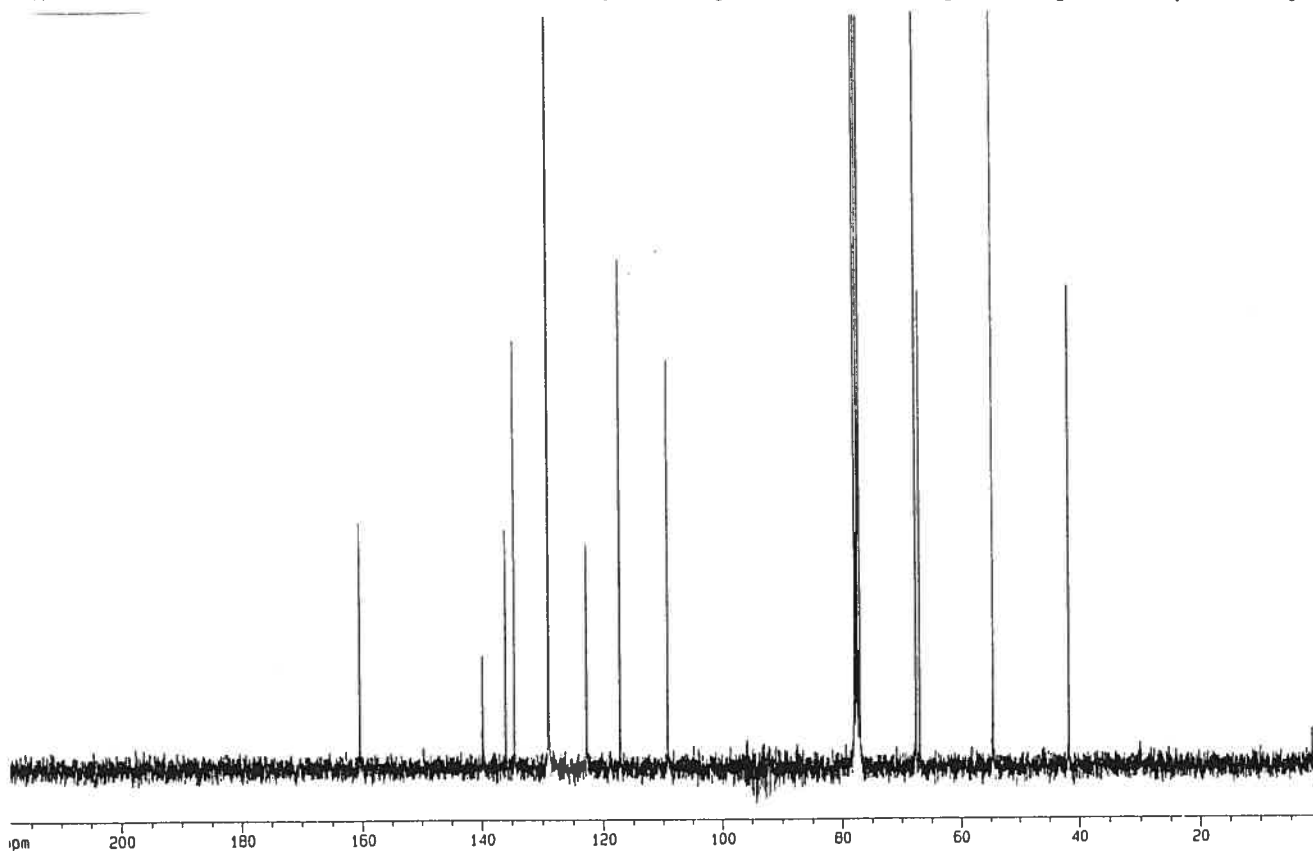
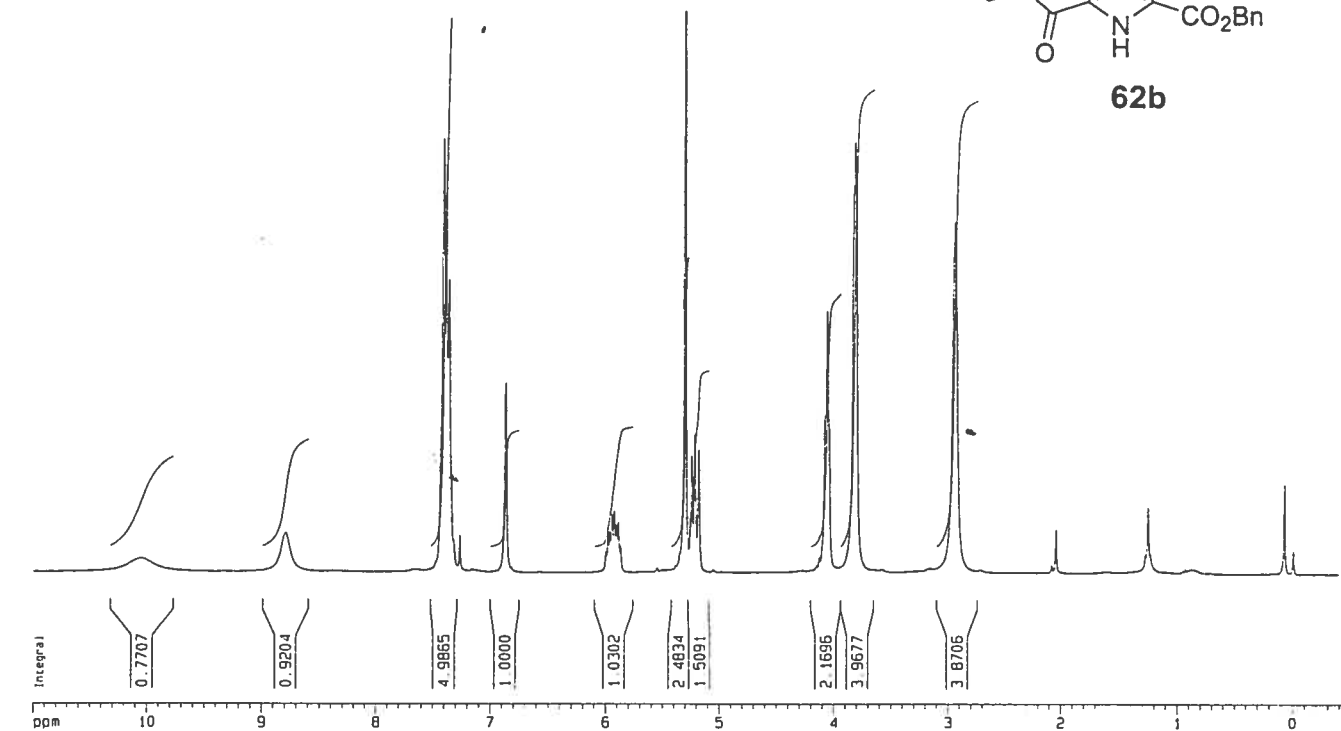
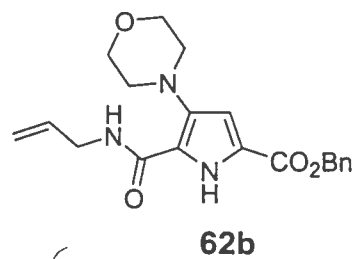


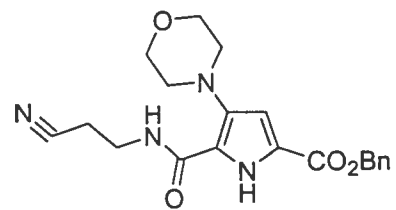




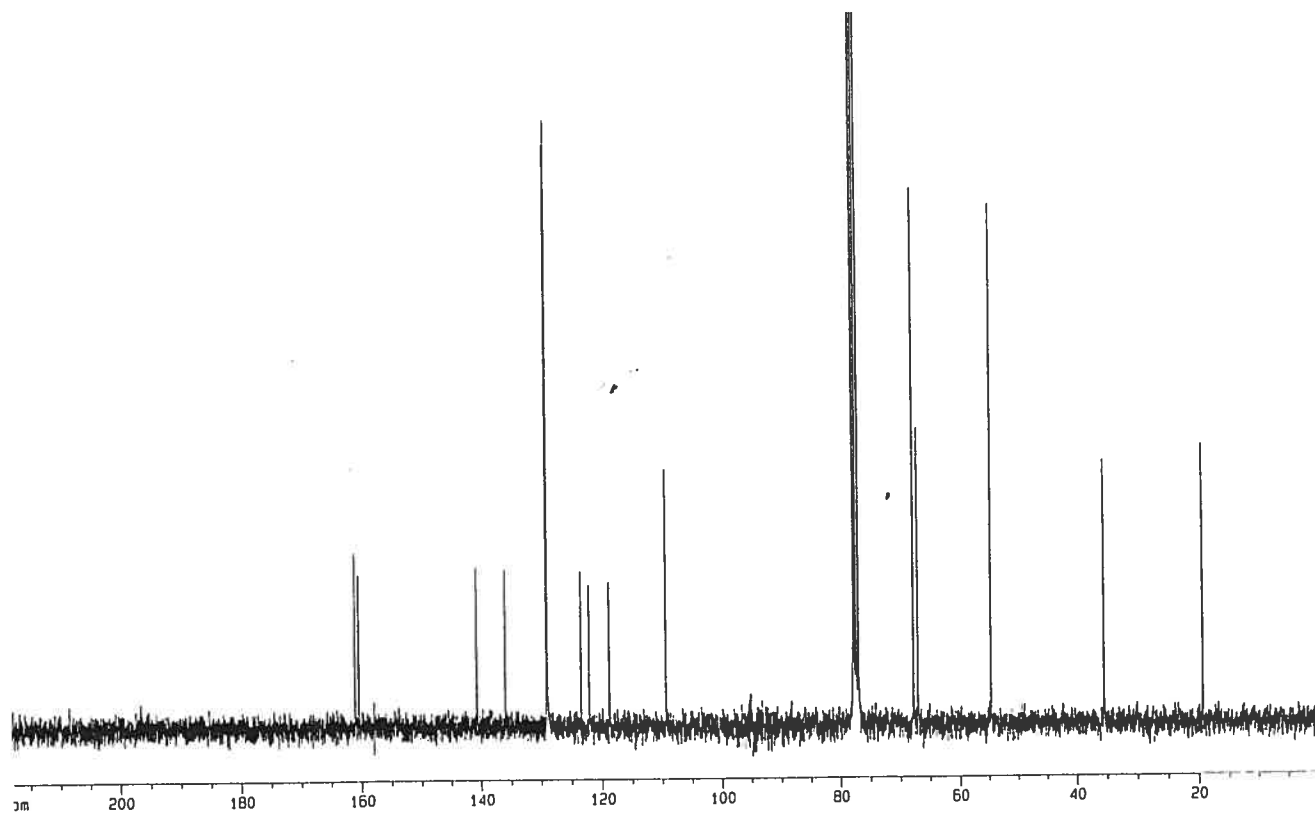
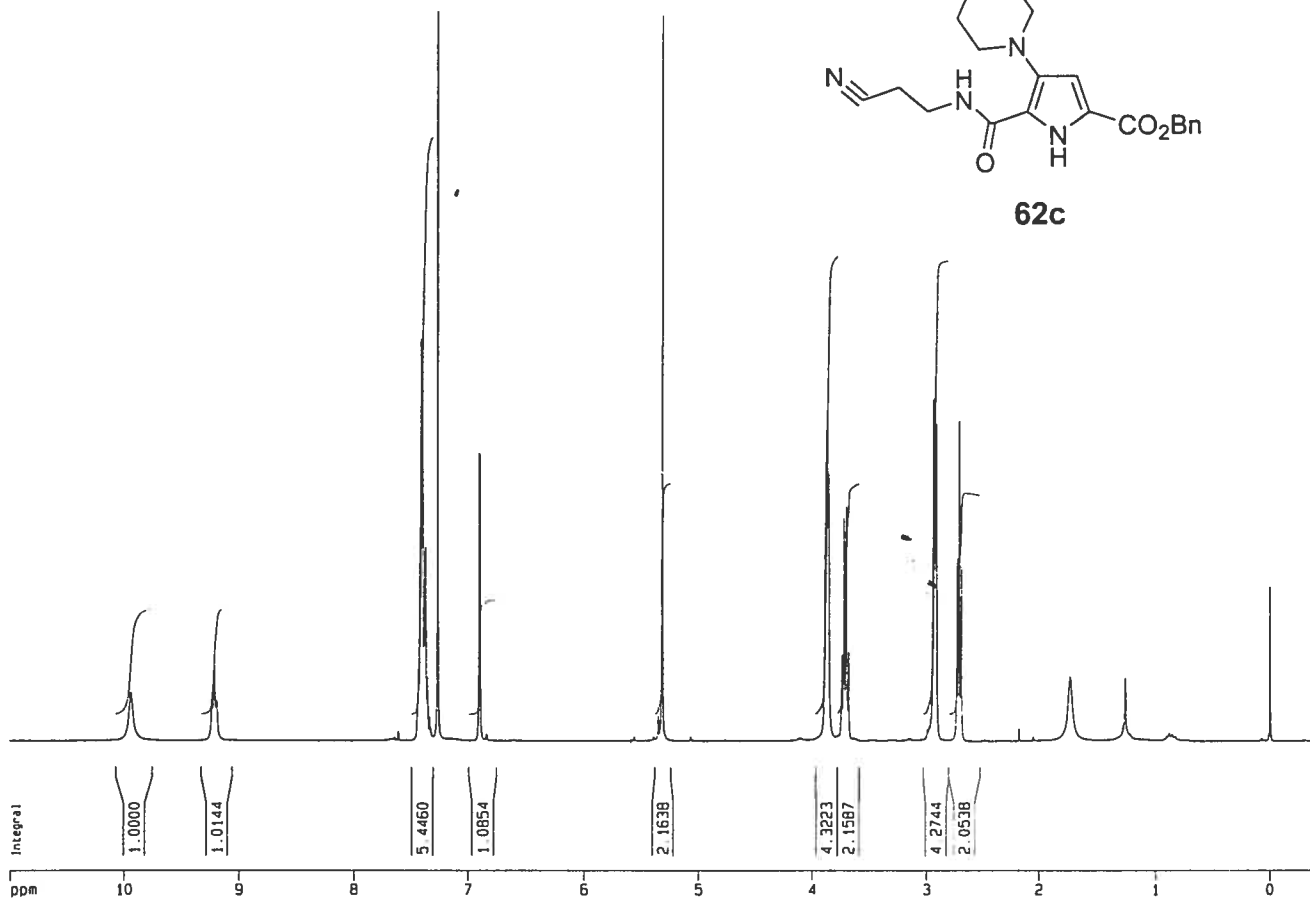
62a

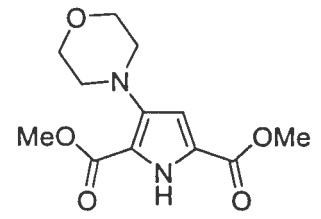




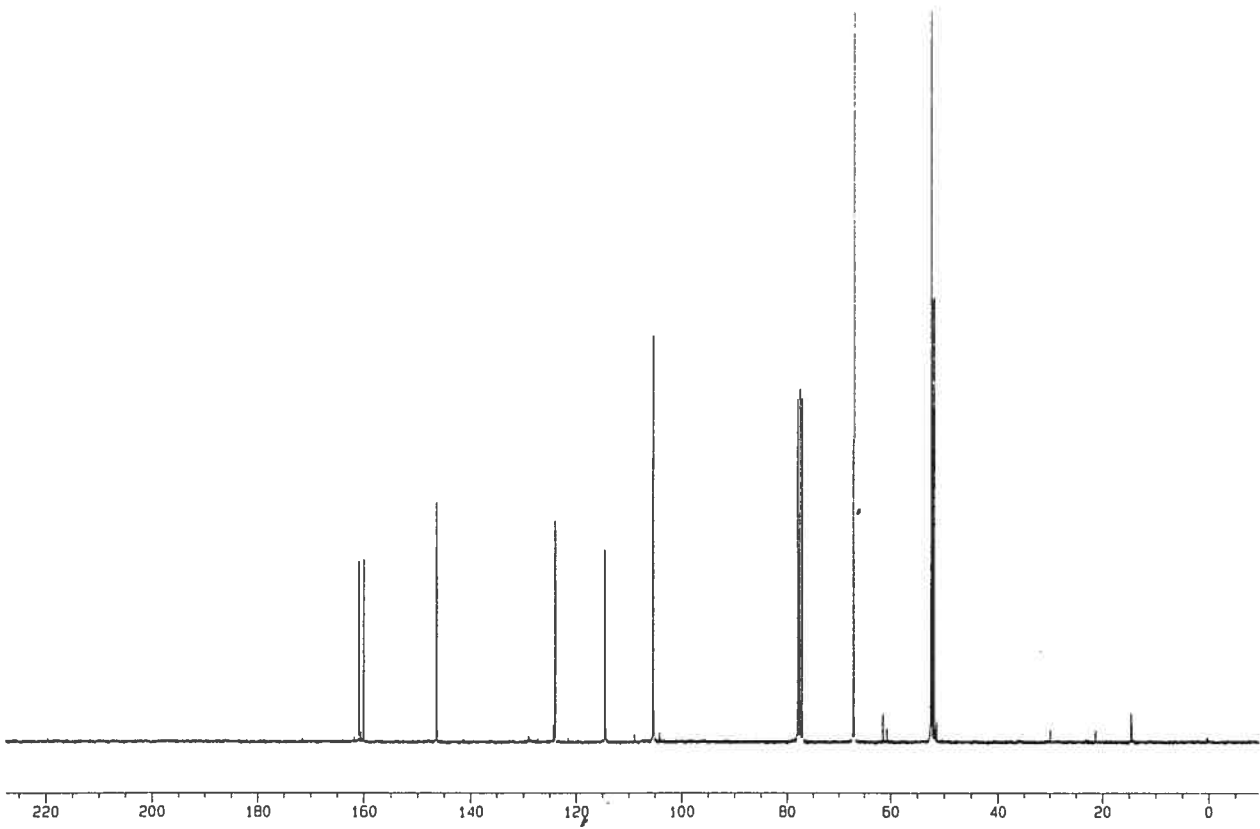
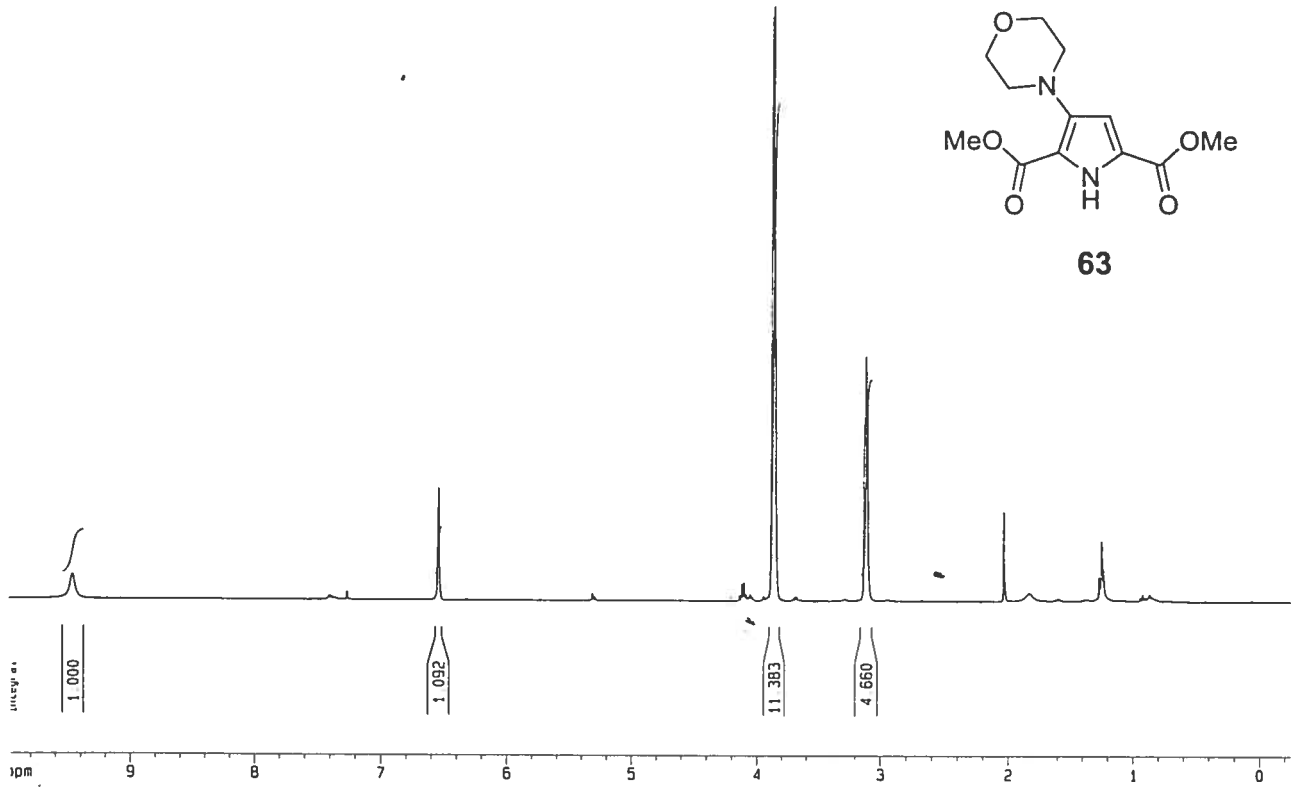


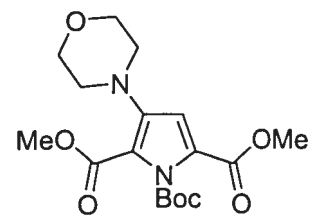
**62c**



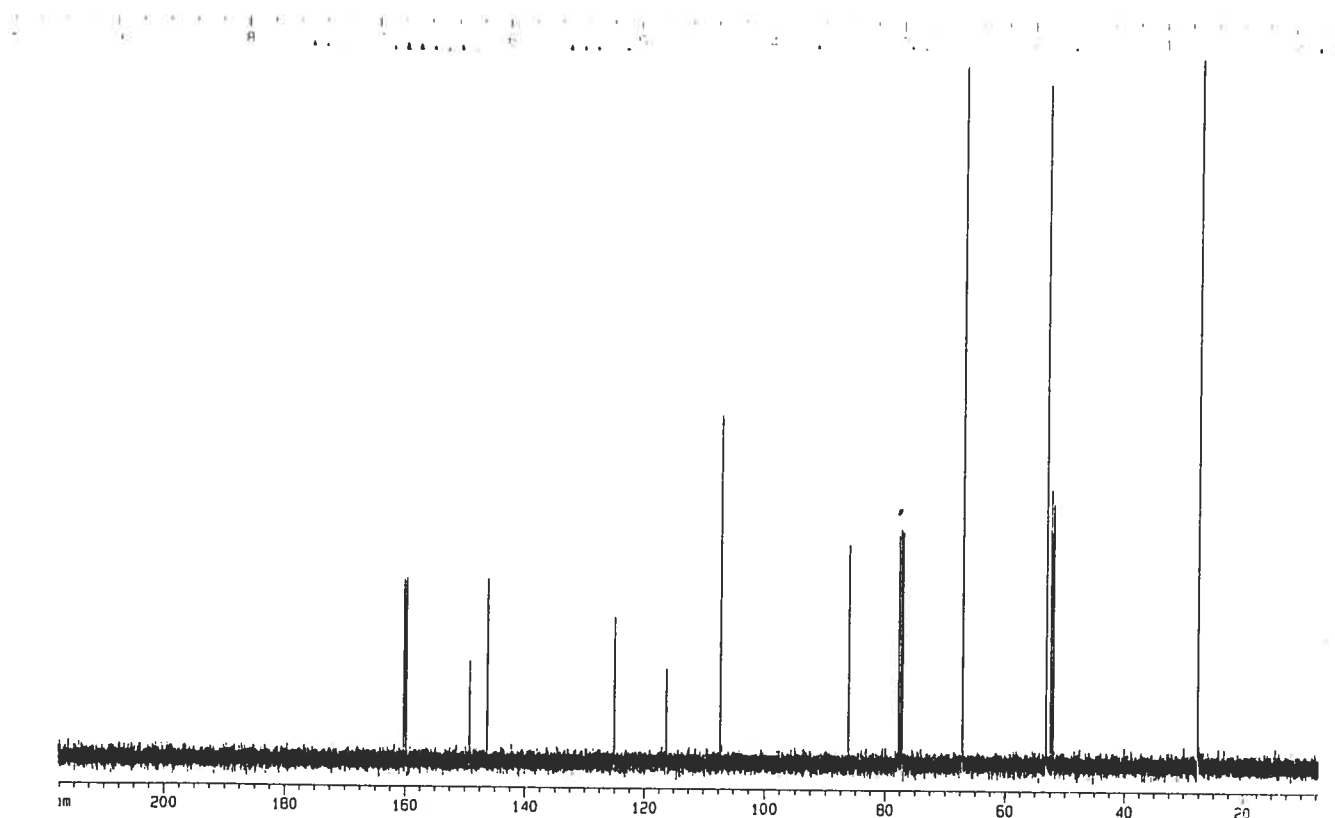
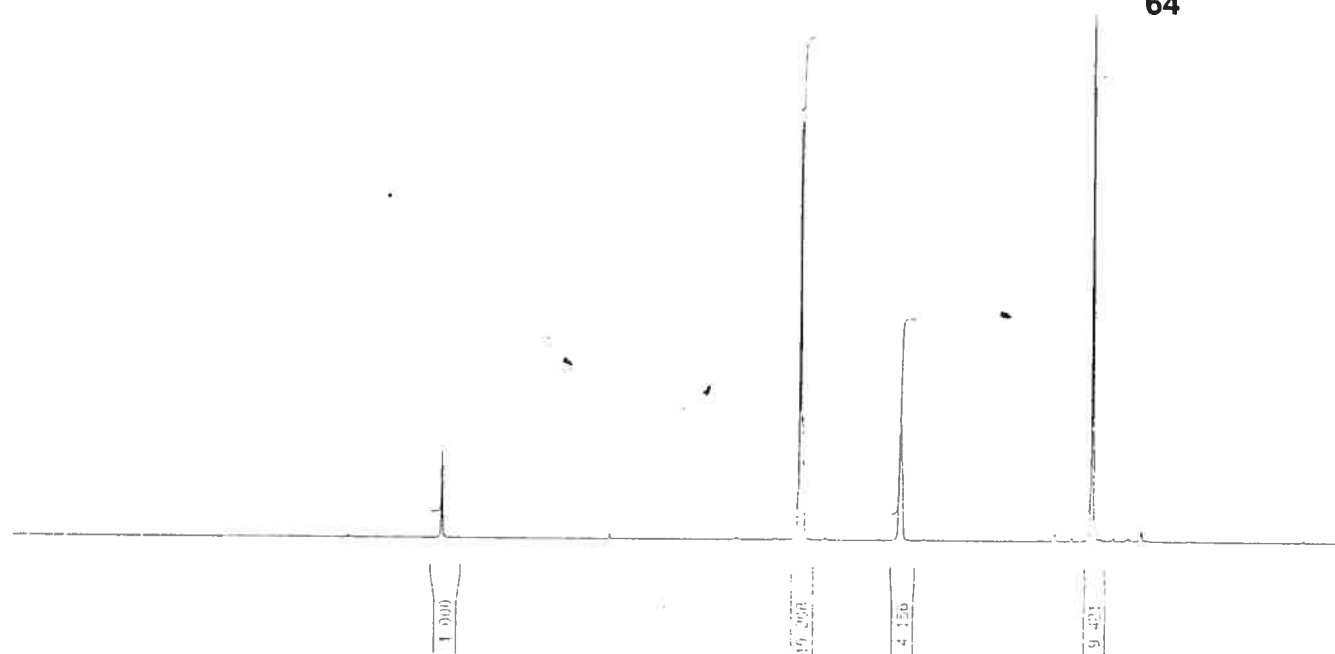


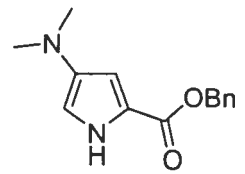
63





64





65

