

Université de Montréal

**Synthèse et fonctionnalisation sur support solide
des aminopyrroles carboxylates**

Par

Yann Brouillette

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

Août 2005

© Yann Brouillette, 2005



Q1

3

U54

2006

V.005

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
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse et fonctionnalisation sur support solide des aminopyrroles carboxylates

Présenté par :

Yann Brouillette

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président Rapporteur : Prof. Richard Giasson, *Ph.D.*

Membre du Jury : Prof. Joëlle N. Pelletier, *Ph.D.*

Directeur de recherche : Prof. William D. Lubell, *Ph.D.*

Accepté le :

19/12/05

À mon père, ma mère et mon frère, Pierre, Francine et Michel.

RÉSUMÉ

Une stratégie efficace a été développée pour la synthèse en parallèle sur support solide d'analogues de 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates. Une chimiothèque de vingt-neuf pyrroles 2,3,5-trisubstitués a été synthétisée sur résine de Wang par un procédé de 5 et 6 étapes. L'attachement du sel de césium de la (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-*N*-(PhF)proline (PhF = 9-(9-phenylfluorenyl)) à la résine bromée de Wang, suivi par l'oxydation de l'alcool, a permis d'obtenir la 4-oxo-*N*-(PhF)proline liée à la résine comme précurseur du pyrrole. Les 3-aminopyrroles liés à la résine ont été synthétisés par traitement de l'oxo-*N*-(PhF)proline liée à la résine avec différentes amines secondaires et diversifiés à la position 2 par acylation avec le chlorure de trichloroacétyle suivi d'une réaction haloforme avec des amines primaires. Les 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates ont été isolés avec des puretés de 81-99% et des rendements de 51-99% après clivage de la résine utilisant le TFA ou le méthoxyde de sodium. La bromation de la position 4 de l'acide 2-benzylcarbamoyle-3-morpholino-1*H*-pyrrole-5-carboxylique lié à la résine a aussi été accomplie, ce qui complète la diversification sélective de tous les carbones de l'unité pyrrole.

Les résultats préliminaires d'une stratégie similaire extrapolée vers la synthèse en parallèle sur support solide de pyrrolopyrimidines ont été obtenus. Un pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine a été synthétisé sur résine de Wang par un procédé à 7 étapes. Les 3-aminopyrroles liés à la résine ont été synthétisés en traitant la 4-oxo-*N*-(PhF)proline liée à la résine avec les benzyl- et isopropylamines et ont ensuite été traités avec les tolyl- et éthylisocyanates pour obtenir les uréidopyrroles liés à la résine. La pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine liée à la résine a été synthétisée par acylation utilisant le chlorure de trichloroacétyle et la triéthylamine dans le dioxane, suivie d'un traitement avec le Cs₂CO₃ dans le DMF. La pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine a été obtenue avec une pureté de 66% et un rendement de 20% après clivage de la résine utilisant le TFA.

MOTS CLÉS

Hydroxyproline, 4-oxoproline, pyrrole, aminopyrrole, pyrrole carboxylate, 4-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate, bromopyrrole, pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine, 9-(9-phenylfluorenyl), support solide, résine de Wang, réaction haloforme, lamellarine, lukianol, ningaline, storniamide, polycitone, netropsine, distamycine, rigidine

ABSTRACT

An efficient strategy has been developed for the solid-phase parallel synthesis of 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate analogs. A library of twenty-nine 2,3,5-trisubstituted pyrroles has been synthesized on Wang resin by a 5 to 6 step process. Attachment of (*2S,4R*)-4-hydroxy-*N*-(PhF)proline cesium salt (PhF = 9-(9-phenylfluorenyl)) to Wang bromide resin, followed by alcohol oxidation afforded the resin-bound 4-oxo-*N*-(PhF)prolinate as the pyrrole precursor. Resin-bound 3-aminopyrroles were synthesized by treatment of the oxo-*N*-(PhF)prolinate resin with different secondary amines and diversified at the 2-position by acylation with trichloroacetyl chloride and haloform reactions with primary amines. 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylates were isolated in 81-99% purity and 51-99% yields after cleavage from the resin using TFA or sodium methoxide. Bromination of the 4-position of resin-bound 2-benzylcarbamoyl-3-morpholino-1*H*-pyrrole-5-carboxylic acid also has been achieved which completes the diversification of all carbons on the pyrrole core.

Preliminary results of a similar strategy for the solid-phase parallel synthesis of pyrrolopyrimidines have been obtained. A pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine has been synthesized on Wang resin by a 7-step process. Resin-bound 3-aminopyrroles were synthesized by treatment of the 4-oxo-*N*-(PhF)prolinate resin with different primary amines and was treated with tosyl- and ethyl isocyanates to furnish resin-bound ureidopyrroles. Resin-bound pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine was then obtained by acylation using trichloroacetyl chloride and triethylamine in dioxane followed by treatment with Cs₂CO₃ in DMF. Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine was obtained after cleavage from the resin using TFA in 66% purity.

KEY WORDS

Hydroxyproline, 4-oxoproline, pyrrole, aminopyrrole, pyrrole carboxylate, 4-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate, bromopyrrole, pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine, 9-(9-phenylfluorenyl), solid support, Wang resin, haloform reaction, lamellarin, lukianol, ningalin, storniamide, polycitone, netropsin, distamycin, rigidin

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	i
MOTS CLÉS	ii
ABSTRACT	iii
KEY WORDS	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES SCHÉMAS	x
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES	xii
REMERCIEMENTS	xvi
CHAPITRE 1	
Introduction	1
1.1 Aminopyrrole carboxylates	2
1.1.1 Pyrroles	2
1.1.2 Pyrrole monocarboxylates et dicarboxylates	4
1.1.3 Aminopyrroles	7
1.1.4 Aminopyrrole carboxylates	8
1.2 Synthèse de pyrroles et de dérivés sur support solide	10
1.2.1 Support solide	10
1.2.2 Synthèse de pyrroles sur support solide	13
1.2.3 Synthèse de polypyrroles sur support solide	14
1.3 Pyrrolopyrimidines	17
1.3.1 Nomenclature des pyrrolopyrimidines	17
1.3.2 Rôles des pyrrolopyrimidines	18
1.4 Synthèse de pyrroles par attachement du carboxylate de la <i>N</i> -(PhF)-4-hydroxy- proline au support solide	19
1.5 Références	21

CHAPITRE 2**Article 1 :**

Solid-Phase Synthesis of 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylate	27
2.1 Abstract	28
2.2 Introduction	29
2.3 Results and Discussion	32
2.4 Conclusion	41
2.5 Experimental Section	41
2.6 Acknowledgment	55
2.7 References	55
2.8 Contribution du co-auteur pour l'article	59
2.9 Autorisation du co-auteur	60

CHAPITRE 3

Diversification sur support solide des aminopyrroles, vers la formation de pyrrolopyrimidines par la fermeture du cycle pyrimidine sur le pyrrole, ainsi que vers la tétrasubstitution	61
3.1 Introduction	62
3.1.1 Pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidines	62
3.1.2 Halogénopyrroles	64
3.2 Synthèse sur support solide de pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidines	66
3.2.1 Synthèse de pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidines sur support solide utilisant un ancrage de cystéamine	66
3.2.2 Synthèse de pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidines sur support solide utilisant une liaison ester	68
3.3 Fonctionnalisation de la position 3 des 4-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates sur support solide	74
3.4 Conclusions	76
3.5 Section expérimentale	78
3.6 Références	85

CHAPITRE 4

Conclusion et travaux futurs	88
4.1 Conclusions	89
4.2 Références	92

ANNEXES

Annexe A : Spectres RMN ^1H , ^{13}C , LCMS et IR importants des molécules du chapitre 2	Ai
Annexe B : Spectres RMN ^1H , ^{13}C , LCMS et IR importants des molécules du chapitre 3	Bi
Annexe C : Article 2 : <i>Selective tert-Butyl Ester Deprotection in the Presence of Acid Labile Protecting Groups with Use of ZnBr_2</i> ; Kaul, R.; Brouillette, Y.; Sajjadi, Z.; Hansford, K. A.; Lubell, W. D. <i>J. Org. Chem.</i> 2004 , <i>69</i> , 6131-6133	Ci

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1

Figure 1	Exemples d'importantes molécules comportant un pyrrole	3
Figure 2	Structures de molécules isolées de différentes familles d'alcaloïdes marins	5
Figure 3	Exemples de pyrroles mono- et dicarboxylates se liant aux peptides dans l'eau	6
Figure 4	Structure d'un récepteur artificiel se liant aux glucides dans l'eau	6
Figure 5	Exemples de 3-aminopyrroles comme agents régulateurs des canaux de sodium	7
Figure 6	Exemples de 4-aminopyrroles comme agents analgésiques et anti-inflammatoires	7
Figure 7	Exemples de produits naturels renfermant des aminopyrroles carboxylates	8
Figure 8	Exemples de polyamides inhibant l'activité catalytique des intégrases du VIH-1 et VIH-2	9
Figure 9	Différents maniements de résines	12
Figure 10	Exemples de différents assemblages de pyrrolopyrimidines	17
Figure 11	Structures de pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines naturelles biologiquement actives	18
Figure 12	Structure de la résine de Wang	20

CHAPITRE 2

Figure 13	Representative examples of bioactive pyrrole 2-carboxylate analogs	30
Figure 14	Methods for pyrrole library synthesis on solid support	31

Figure 15 Observed nOe upon saturation of pyrrole protons of 2-allylcarbamoyl-3-dimethylamino-1 <i>H</i> -pyrrole-5-carboxylic acid (31Ad), as well as structures of 2-trichloromethyl ketone-3-dimethylamino-1 <i>H</i> -pyrrole-5-carboxylic acid (34) and 2,4-di(methoxyethylcarbamoyl)-3-dimethylamino-1 <i>H</i> -pyrrole-5-carboxylic acid (35)	38
Figure 16 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylate analogs	40
CHAPITRE 3	
Figure 17 Structures de pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidines biologiquement actives	63
Figure 18 Structures de produits naturels marins contenant une unité pyrrole bromée	64
Figure 19 Structures d'halogénopyrroles biologiquement actifs	65
Figure 20 Composés 53 et 54 synthétisés en solution pour évaluer leur stabilité dans des solutions de TFA/DCM (1 :3) et (19 :1)	68
Figure 21 Structures de la mono- et di-acylation de l'isocyanate sur l'aminopyrrole	72

LISTE DES SCHÉMAS

CHAPITRE 1

- Schéma 1** Synthèse totale sur support solide des lamellarins Q et O 13
- Schéma 2** Synthèse sur support solide de polyamides constitués d'unités pyrroles, le ImPyPy- γ -PyPyPy- β -Dp, exemplifiant la stratégie Boc 15
- Schéma 3** Synthèse sur support solide de polyamides constitués d'unités pyrroles, le ImPyPyPy- γ -ImPyPyPy- β -Dp, exemplifiant la stratégie Fmoc 16

CHAPITRE 2

- Schéma 4** Synthesis of 4-aminopyrrole carboxylate resin 27 34
- Schéma 5** Solid-phase synthesis of 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates 36

CHAPITRE 3

- Schéma 6** Synthèse de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines sur support solide utilisant un ancrage de cystéamine 67
- Schéma 7** Synthèse sur support solide d'uréidopyrroles 57 et de la pyrrolopyrimidine 61 utilisant un lien ester 69
- Schéma 8** Bromation du 3-amiopyrrole-2,5-dicarboxylate 30Ba en position 4 sur support solide 75

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE 2

Table 1	Yields of isolated PhFH from treatment of 4-oxoproline resin 26 with secondary amines A-F	35
----------------	--	----

CHAPITRE 3

Tableau 2	Diminution de la formation de 62 par rapport à la quantité d'isocyanate impliquée	72
------------------	--	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

[α]	: Rotation spécifique [en (deg·mL) / (g·dm)]
Å	: Angstrom
aa	: Acide aminé
Ac	: Acétyle
Anal.	: Analyse élémentaire
Ar	: Aryle
atm	: Atmosphère
Bn	: Benzyle
Boc	: <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
bp	: <i>Boiling point</i> (point d'ébullition)
br	: <i>Broad</i> (large)
Bz	: Benzoyle
<i>c</i>	: Concentration
°C	: Degré Celcius
calcd	: <i>Calculated</i> (calculé)
CCM	: Chromatographie sur couches minces
COSY	: <i>Correlated spectroscopy</i>
COX	: Cyclooxygénase
δ	: Déplacement chimique en partie par million
d	: Doublet
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[4.5.0]undec-7-ène
DCC	: <i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	: Dichlorométhane
dd	: Doublet de doublet
DIEA	: <i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	: 4-Diméthylaminopyridine
DMF	: <i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	: Diméthylsulfoxyde

DVB	: Divinylbenzène
Et	: Éthyle
Fmoc	: 9-Fluorénylmethylcarbamate
FTIR	: Infrarouge à transformé de Fourier
g	: Gramme
h	: Heure
HATU	: Hexafluorophosphate <i>de O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
HBTU	: Hexafluorophosphate <i>de O</i> -(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium
HMPA	: Hexamethylphosphoramide
HOAt	: 1-Hydro-7-azabenzotriazole
HOBt	: Hydroxybenzotriazole
HPLC	: <i>High performance liquid chromatography</i> (Chromatographie liquide à haute performance)
HRMS	: <i>High resolution mass spectrometry</i> (Spectrométrie de masse à haute résolution)
Hz	: Hertz
IR	: Infra-rouge
<i>J</i>	: Constante de couplage (Hertz)
LCMS	: <i>Liquid chromatography mass spectrometry</i> (Spectrométrie de masse d'une chromatographie liquide)
LDA	: Diisopropylamidure de lithium
LRMS	: <i>Low resolution mass spectrometry</i> (Spectrométrie de masse à basse résolution)
μ	: Micro (10 ⁻⁶)
m	: Multiplet
M	: Mole par litre
Me	: Méthyle
mg	: Milligramme

MHz	: Mégahertz
min	: Minute
mL	: Millilitre
mmol	: Millimole
Mol	: Mole
mol %	: Pourcentage par mole
mp	: <i>Melting point</i> (point de fusion)
MS	: <i>Mass spectrometry</i> (Spectrométrie de masse)
NBS	: <i>N</i> -bromosuccinimide
NMP	: <i>N</i> -méthylpyrrolidinone
NMR	: <i>Nuclear magnetic resonance</i> (Résonance magnétique nucléaire)
NOE	: <i>Nuclear Overhauser effect</i> (Effet nucléaire d'Overhauser)
NOESY	: <i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> (Spectroscopie selon l'effet nucléaire d'Overhauser)
pf	: Point de fusion
Ph	: Phényle
PhF	: Phénylfluorényle
ppm	: Partie par million
q	: Quadruplet
R_f	: <i>Retention flow</i> (Rapport frontal)
RMN	: Résonance magnétique nucléaire
rt	: <i>Room temperature</i> (température ambiante)
R_t	: <i>Retention time</i> (temps de rétention)
s	: Singulet
SS	: Support solide
SPOS	: <i>Solid phase organic synthesis</i> (Synthèse organique sur phase solide)
SPPS	: <i>Solid phase peptides synthesis</i> (Synthèse de peptide sur phase solide)
t	: Triplet
TBTU	: Tétrahydroborate de <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium

TFA	: Acide trifluoroacétique
THF	: Tétrahydrofurane
TIC	: <i>Total Ion Current</i> (Courant d'ions total)
TIPS	: Triisopropylsilyl
TLC	: <i>Thin layer chromatography</i> (Chromatographie sur couches minces)
TMS	: Triméthylsilyle
tp	: Température de la pièce
T_R	: Temps de rétention
<i>p</i> -TsOH	: Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
UV	: Ultraviolet

REMERCIEMENTS

Ce travail de maîtrise a été réalisé dans les laboratoires de chimie organique de l'Université de Montréal, sous la direction du Professeur William D. Lubell. Je tiens à le remercier très sincèrement de m'avoir donné l'opportunité d'approfondir ma formation au sein de son groupe. Son attention assidue, sa disponibilité constante, son dynamisme communicatif, ses compétences distinctes et son respect des étudiants m'ont permis d'acquérir une excellente formation scientifique. En plus, il m'a permis de participer activement à l'élaboration et la rédaction d'une autre publication (*Selective tert-Butyl Ester Deprotection in the Presence of Acid Labile Protecting Groups with Use of ZnBr₂*; Kaul, R.; Brouillette, Y.; Sajjadi, Z.; Hansford, K. A.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6131-6133), qui n'est pas sujet de discussion dans ce mémoire, mais que nous pouvons retrouver à l'annexe C.

Je remercie également tous les membres de l'institut de Chimie Organique et particulièrement ceux du groupe Lubell, qui grâce à leur connaissance, leur temps et leur aide, m'ont permis de progresser scientifiquement. Un énorme merci à Simon Surprenant, pour avoir les réponses à tout, à prendre le temps de m'expliquer, d'arranger, de veiller au bon fonctionnement du groupe, d'être un idéal scientifique et un ami. Merci à Gil Fridkin pour son écoute continue et ses conseils. Merci à Eryk Thouin et Karine Gingras de m'avoir accueillis dans mon premier labo. Merci à tous les membres du groupe, anciens et présents, qui ont contribué à ma formation : James Dettwiler, Ramesh Kaul, Karl A. Hansford, Damien Boeglin, Guillaume Jeanotte, Jérôme Cluzeau, Fabrice Galaud, John Blankenship, Félix-Antoine Marcotte,

Frederik J. R. Rombouts, Mallem H. V. Ramana Rao, Mandar Bodas, Benoît Jolicoeur, Susan Seaman, Eulàlia Pinyol Ollé, Hassan Iden, Christophe Pardin, Juntao Luo et Mildred Bien-Aimé.

Je remercie également Sylvie Bilodeau et Minh Tan Phan Viet du laboratoire de résonance magnétique nucléaire, Dalbir Sekhon pour les analyses et purifications par HPLC-MS ainsi que Louis Beaumont, Julien Del Testa, Robert Hartshorn, Martin Lambert, Jean-François Myre et François Vaillancourt de l'atelier mécanique et électronique pour leur grande efficacité, rapidité et ingénierie dans leurs conseils, réparations et montages.

Enfin, je tiens à remercier de tout cœur mes parents pour leur appui moral, physique, gastronomique et financier, ainsi que mon frère et Pomme pour leur patience, compréhension et amour.

CHAPITRE 1

Introduction

1.1 Aminopyrroles carboxylates

1.1.1 Pyrroles

Les pyrroles sont de remarquables molécules apparaissant dans les structures d'agents pharmaceutiques, de polymères conducteurs,¹⁻³ d'insecticides,⁴ de chromophores optiques non-linéaires,^{5,6} d'électroniques moléculaires⁷ et de capteurs de gaz pour solvants organiques volatiles.⁸ Cet important hétérocycle se retrouve aussi dans la structure de plusieurs produits naturels physiologiquement importants tels que les globules rouges (hème), les pigments de la bile, la chlorophylle et la vitamine B₁₂.

Parmi les produits naturels renfermant un pyrrole et présentant des activités biologiques intéressantes, nous notons la roseophiline (Figure 1), extraite des fluides de la culture de *Streptomyces griseoviridis*, qui démontre des activités anti-tumorales et antibiotiques.^{9,10} Le rhazinilame (Figure 1), isolé de plusieurs espèces d'apocynacées, notamment *Rhazia stricta*, quant à lui, montre une activité antimitotique.¹¹

L'étude et la synthèse d'une série de 1-phényl-3-(aminométhyl)pyrroles, tel que le composé 1 (Figure 1), ont démontré que ces substrats présentaient une affinité pour les récepteurs de dopamine D2, D3 et D4, hypothétiquement impliqués dans les symptômes de schizophrénie.¹²⁻¹⁴ Des recherches sur une série de 1,2-diarylpyrroles, tout comme le composé 2 (Figure 1), ont aussi démontré que ces molécules étaient des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme cyclooxygénase-2 (COX-2) humaine, responsable de troubles inflammatoires.¹⁵

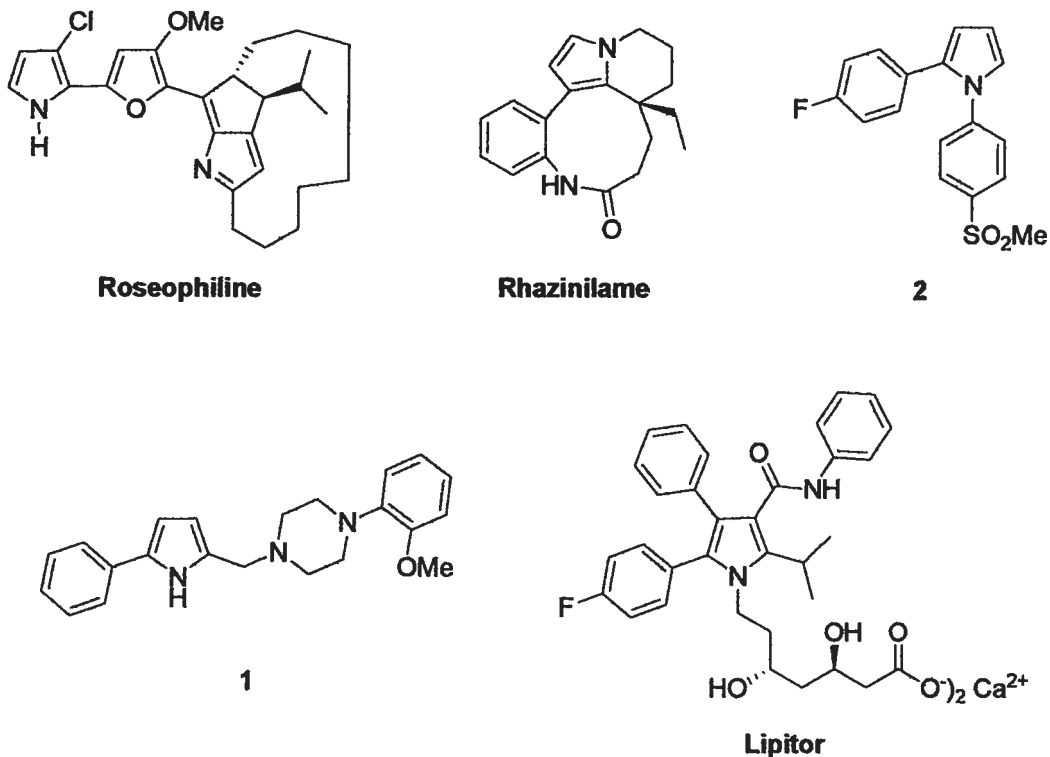


Figure 1 Exemples d'importantes molécules comportant un pyrrole

Plusieurs pyrroles substitués synthétiques ont démontré d'importantes propriétés pharmacologiques. En plus du sel calcique d'atorvastatin (Lipitor, Figure 1), qui a connu des ventes supérieures à un milliard de dollars dans sa première année sur le marché comme médicament contrôlant le taux de cholestérol sanguin,¹⁶ d'autres médicaments constitués de pyrroles ont révélé des propriétés anti-inflammatoires,^{17,18} anti-ulcères,¹⁹ antipsychotiques,²⁰ radio-protectrices,²¹ spasmolytiques²² et chimiothérapeutiques.²³

1.1.2 Pyrroles monocarboxylates et dicarboxylates

Les lamellarines A-Z,²⁴⁻²⁹ les storniamides A-D,³⁰ les ningalines A-D,³¹ les lukianols A-B³² et la polycytone A³³ sont des produits naturels marins possédant tous une unité 3,4-diarylpyrrole 2- ou 2,5-carboxylique ester, cétone ou amide comme motif structural commun (Figure 2). Ces composés ont été isolés à partir de plusieurs organismes marins (mollusques, tuniciers, éponges) retrouvés à différents endroits dans le monde, et un grand nombre d'entre eux possèdent d'intéressantes propriétés biologiques.³⁴ Par exemple, la lukianol-A (Figure 2) manifeste une activité contre une lignée cellulaire dérivée de carcinome (tumeur cancéreuse) épidermoïde humaine.³² Le dérivé penta-*O*-méthyl de la polycytone A, quant à lui, inhibe la croissance de cellules fibroblastes transformées SV 40 à des concentrations de 10 µg/mL.³³ L'inhibition de l'intégrase VIH-1 par la lamellarine α 20-sulfate, de la topoisomérase 1 humaine par la lamellarine D et de la topoisomérase virale *Molluscum contagiosum* par la lamellarine H (Figure 2), figurent parmi les propriétés assignées jusqu'à ce jour à cette nombreuse famille de composés. En plus, les lamellarines démontrent pour la plupart, une activité cytotoxique contre les cellules tumorales *in vitro*.²⁹ La storniamide A (Figure 2) démontre une activité antibiotique contre des bactéries Gram-positives.³⁵

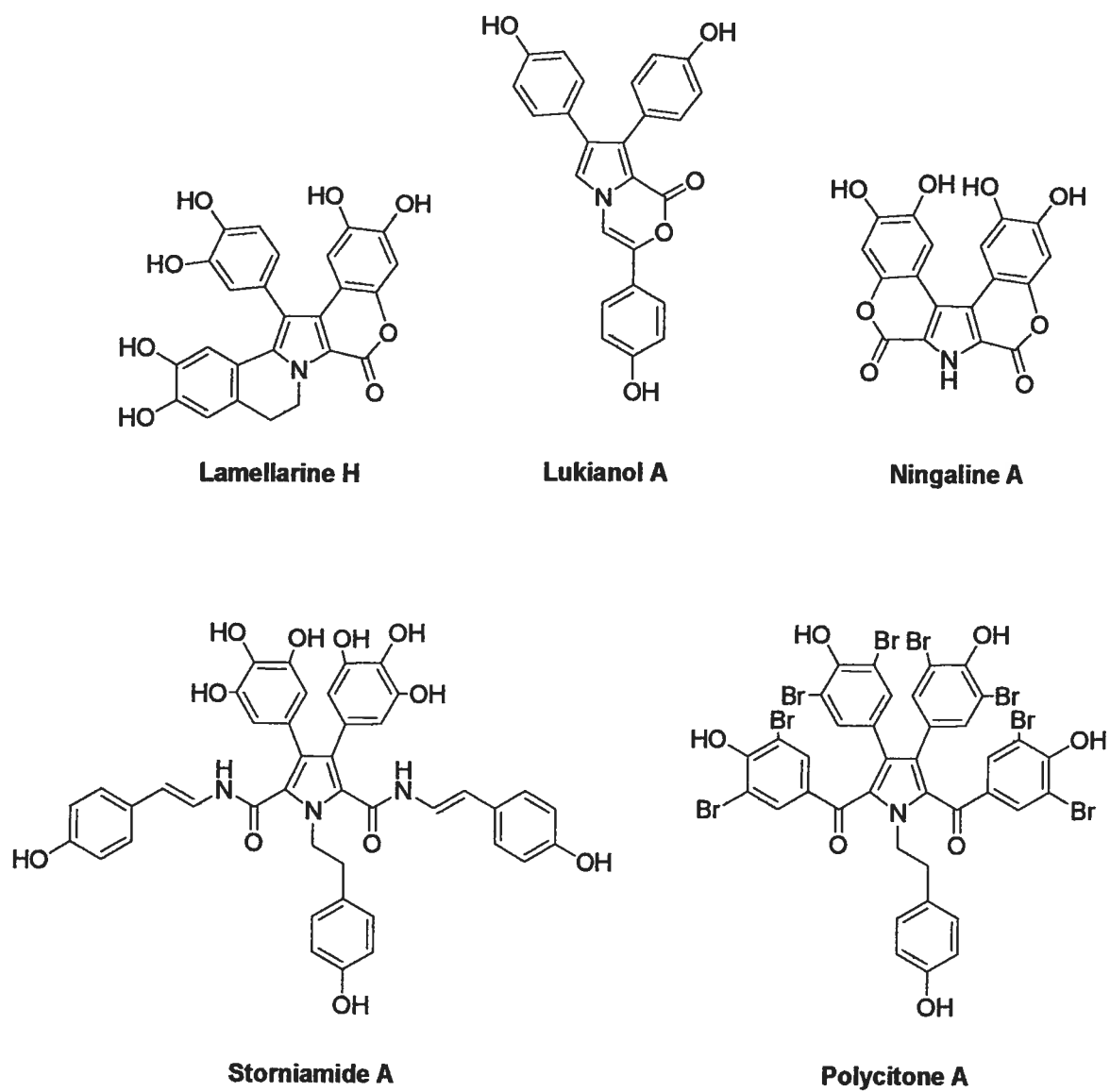


Figure 2 Structures de molécules isolées de différentes familles d'alcaloïdes marins

Encore aujourd'hui, il existe peu de récepteurs artificiels permettant la complexation de substrats peptidiques dans l'eau. Récemment, des récepteurs cationiques se liant aux dipeptides dans l'eau avec une constante d'association $K_{\text{ass}} > 10^4 \text{ M}^{-1}$ ont été synthétisés à partir de pyrroles mono- et dicarboxylates (Figure 3).³⁶⁻³⁹ La synthèse et l'évaluation d'un récepteur artificiel tri-cationique, constitué de pyrroles dicarboxylates (Figure 4) qui se lie efficacement à des glucides anioniques dans des solutions aqueuses avec une constante d'association $K_{\text{ass}} > 10^3 \text{ M}^{-1}$, viennent tout juste d'être rapportées.⁴⁰

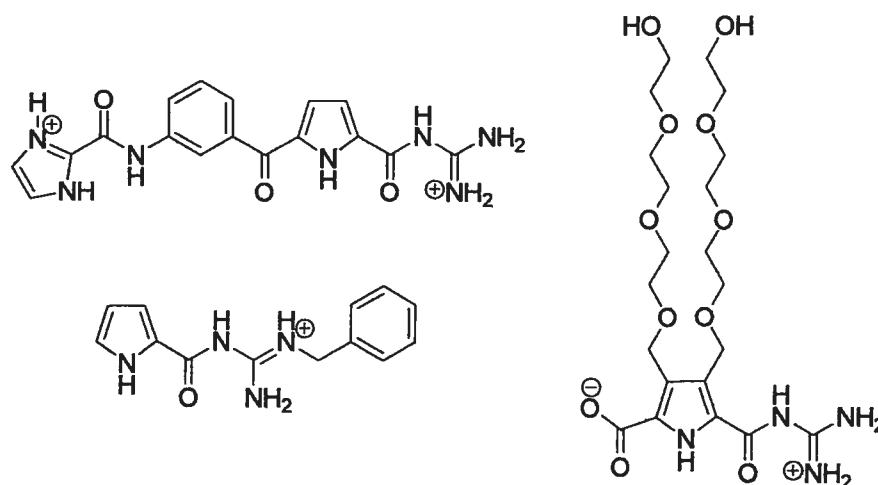


Figure 3 Exemples de pyrroles mono- et dicarboxylates se liant aux peptides dans l'eau

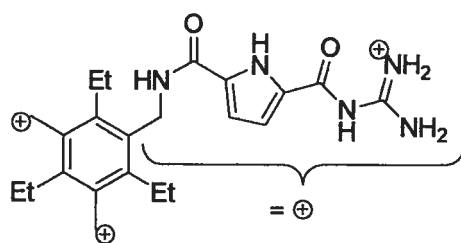


Figure 4 Structure d'un récepteur artificiel se liant aux glucides dans l'eau

1.1.3 Aminopyrroles

Nous retrouvons les aminopyrroles dans les structures de quelques composés biologiquement actifs. Plusieurs de ces composés exhibent une activité anti-convulsante et un très bas niveau de toxicité dans plusieurs modèles de crises épileptiques animales. Par exemple, les composés **3** et **4** (Figure 5) sont des agents régulateurs des canaux de sodium.⁴¹

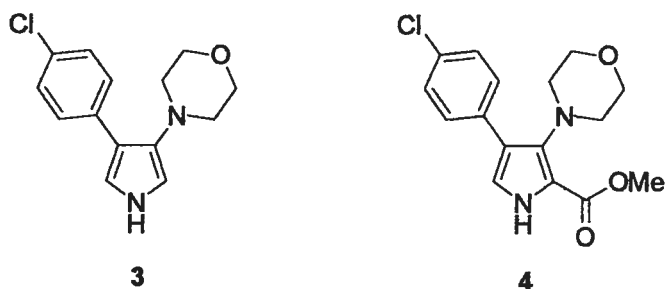


Figure 5 Exemples de 3-aminopyrroles comme agents régulateurs des canaux de sodium

Une étude comparative de la relation entre la structure et l'activité d'une série de 4-aminopyrroles synthétiques a démontré que la plupart de ces composés possédaient une activité pharmacologique avec un faible degré ulcératif et toxique.⁴² Par exemple, **5** et isoprazone (Figure 6) sont des agents analgésiques et anti-inflammatoires.

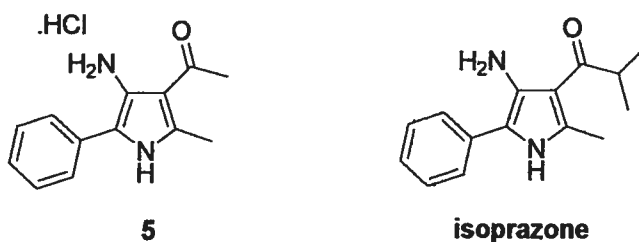


Figure 6 Exemples de 4-aminopyrroles comme agents analgésiques et anti-inflammatoires

1.1.4 Aminopyrroles carboxylates

Les aminopyrroles carboxylates sont des monomères que nous retrouvons dans la structure de plusieurs polyamides. Netropsine⁴³ et distamycine⁴⁴ sont des produits naturels renfermant des unités 5-aminopyrrole-2-carboxylates (Figure 7). Ces antibiotiques oligopeptidiques ont la propriété de se lier fortement et spécifiquement à des régions de l'ADN.⁴⁵ Ces ligands ont le potentiel d'être perméables à la cellule et peuvent inhiber la transcription de gènes spécifiques.⁴⁶

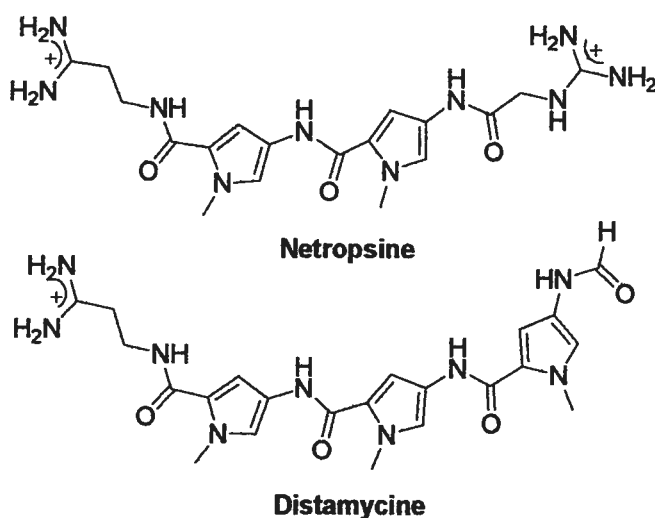
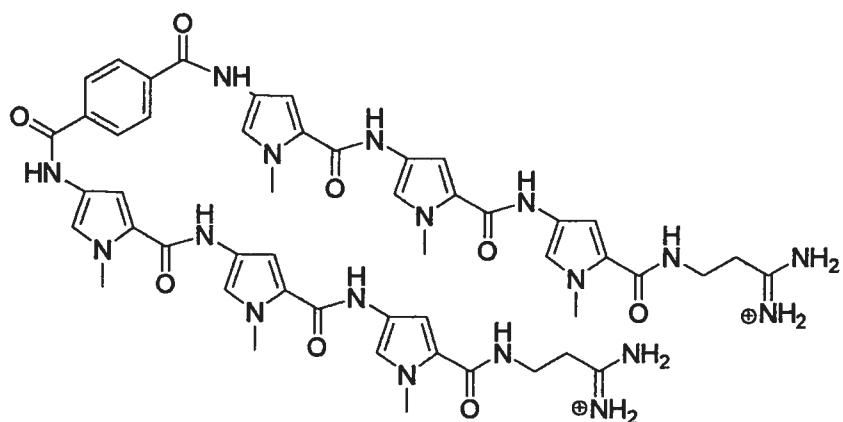


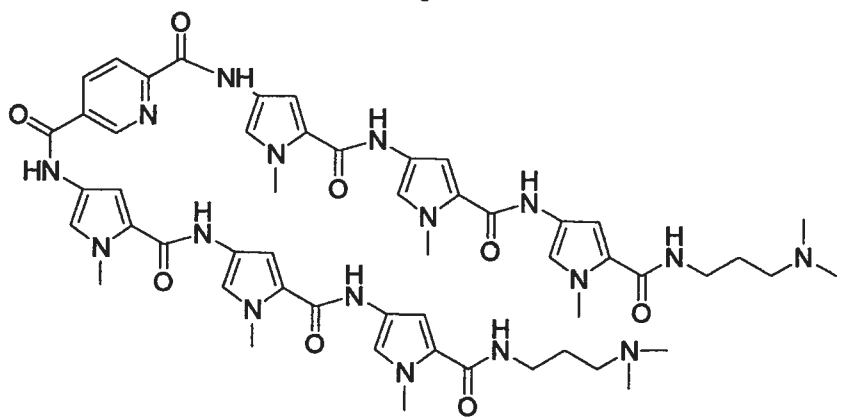
Figure 7 Exemples de produits naturels renfermant des aminopyrroles carboxylates

Des polyamides synthétiques contenant des unités *N*-méthylpyrroles sont des ligands qui montrent une affinité pour l'ADN comparable à celle de protéines naturelles. La spécificité de ces petites molécules est induite, en partie, par la séquence linéaire de pyrroles et/ou d'imidazoles dans la chaîne. Par exemple, certains d'entre eux sont des inhibiteurs actifs de l'intégrase VIH-1 et VIH-2 (bisdistamycin 6 et lexitropsin 7, Figure 8).⁴⁷ D'autres ligands synthétiques ayant le

potentiel de contrôler la transcription ont démontré des activités anti-tumorales, antivirales et antimicrobiennes.⁴⁸



6



7

Figure 8 Exemples de polyamides inhibant l'activité catalytique des intégrases du VIH-1 et VIH-2

1.2 Synthèse de pyrroles et de dérivés sur support solide

1.2.1 Support solide

En 1963, Merrifield introduit pour la première fois une nouvelle approche en synthèse chimique qu'il nomma la synthèse peptidique sur phase solide (Solid Phase Peptide Synthesis, SPPS).⁴⁹ Cette nouvelle méthode implique l'addition répétée d'acides aminés protégés à une chaîne peptidique grandissante qui est attachée à une résine solide par un lien covalent. Cette approche permet une procédure où les réactifs et les produits secondaires sont éliminés par filtration, et où les étapes de purification des intermédiaires sont éliminées. Le double avantage de cette méthode est d'abord la vitesse et la simplicité des opérations. En outre, les réactifs peuvent aussi être utilisés en grand excès molaire pour atteindre une plus grande conversion et l'utilisation de solvants à hauts points d'ébullition est accessible. Finalement, le procédé peut facilement être automatisé et les produits finaux sont obtenus relativement purs suite à un clivage.

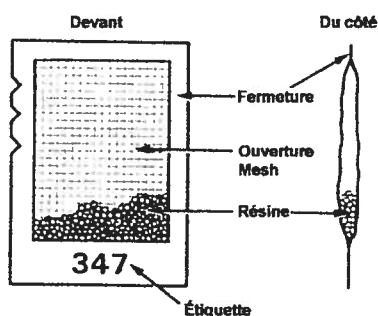
Avant le début des années '80, la découverte de nouveaux médicaments nécessitait la synthèse de milliers de composés et leurs évaluations biologiques un par un. Ce procédé fastidieux coûtait cher en temps et en argent. Depuis une vingtaine d'années, les nouvelles méthodes de synthèse et le criblage à grande capacité (High Throughput Screening, HTS) ont permis de faire émerger ce que l'on dénomme maintenant la chimie combinatoire. La chimie combinatoire moderne implique la synthèse et le criblage de grandes collections de composés, appelées chimiothèques. Ces dernières peuvent être constituées de composés sous formes pures ou de mélanges. Les méthodes de synthèses peuvent être classées de façon générale en deux

catégories. En premier lieu, la synthèse en parallèle, introduite par Geysen et ses collègues en 1984, implique que le nombre de composés synthétisés demeure constant au cours des étapes de couplages.⁵⁰ En deuxième lieu, la synthèse combinatoire (mieux connu sous le nom de « split-mix »), introduite indépendamment par Houghten et Furka en 1985, implique que le nombre de composés synthétisés augmente de façon exponentielle avec le nombre d'étapes de couplages.^{51,52}

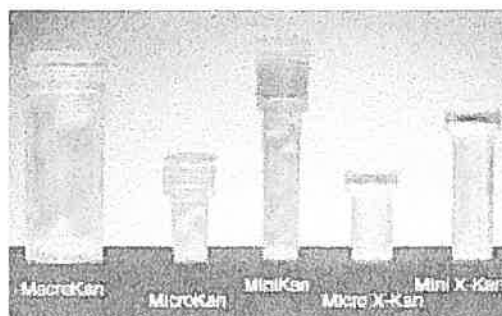
Ainsi, l'application de la chimie combinatoire sur support solide a révolutionné la recherche pharmaceutique. Les recherches orientées vers la découverte de nouveaux médicaments composés de petites molécules ont aussi fait appel à la chimie combinatoire sur support solide. De ces avancements est née la synthèse organique sur phase solide (Solid Phase Organic Synthesis, SPOS).

Le polystyrène est le cœur de résine le plus commun en chimie sur support solide, mais nous retrouvons aussi le polyacrylate, le polyacrylamide et le polyéthylène glycol. Le polystyrène linéaire non-réticulé (« uncrosslinked ») se dissout dans les solvants hydrophobes et précipite dans les solvants protiques.⁵³ Le polystyrène réticulé (« cross-linked ») par 1% ou 2% de divinylbenzène (DVB) est lui insoluble dans les solvants communs. Malgré l'insolubilité de ces résines dans les solvants organiques, elles sont solvatées et gonflées dans les solvants aprotiques tels le toluène, le diméthylformamide (DMF) et le dichlorométhane (DCM). Le gonflement des résines est important en SPOS parce que les cinétiques de réactions sont contrôlées par diffusion. Autrement dit, une résine qui gonfle mieux aura une diffusion plus rapide des réactifs vers le cœur de la résine, ce qui engendrera un temps de réaction plus court et une meilleure conversion chimique.

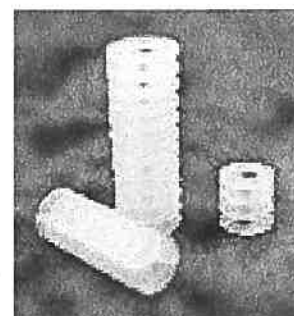
Sur le plan pratique, les tâches expérimentales peuvent être mises à exécution par l'entremise de différents intermédiaires. La résine libre (« loose resin ») est utilisée directement dans le milieu réactionnel, comme quelconque réactif qui sera filtré. Les poches de thé (« tea-bags », Figure 9), développés par Houghten, enferment les billes de résine dans des sachets de plastiques perméables qui sont placés dans les solutions contenant tous les réactifs.⁵¹ Les déprotections, couplages, lavages et le clivage sont tous effectués dans ces sachets. Ces derniers présentent en plus l'avantage de permettre l'utilisation de plusieurs sachets différents dans une même solution de réactifs. Les réacteurs « kan » d'Irori («IRORI kan™ », Figure 9), fonctionnent exactement suivant le même principe que les poches de thé, à l'exception qu'ils sont munis d'étiquettes à radio fréquences, lesquelles permettent de retracer chaque canette et son contenu. Les « lanternes » SynPhase™ de MIMOTOPES («MIMOTOPES SynPhase™ lanterns », Figure 9) sont aussi munie d'étiquettes à radio fréquences, mais les phases mobiles sont greffées seulement sur la surface d'un polymère rigide cylindrique, ce qui ne demande pas de gonflement ou d'agitation vigoureuse puisque ce n'est que la surface du polymère qui doit être trempée dans la solution de réactifs.



Sachets de thé de Houghten



Réacteurs Kan™ d'IRORI



Lanternes SynPhase™

Figure 9 Différents manières de résines

1.2.2 Synthèse de pyrroles sur support solide

La synthèse de pyrroles en solution est largement décrite dans la littérature.⁵⁴⁻⁶⁰ La synthèse de l'unité pyrrole sur support solide est quant à elle décrite en détails dans l'introduction du chapitre 2. Les méthodologies permettant la génération de bibliothèques (chimiothèques de plus de 5 composés) sont regroupées et traitées, elles aussi, dans l'introduction du chapitre 2.

La synthèse totale des lamellarines Q et O a été réalisée sur support solide. Par contre, cette méthode ne génère pas l'unité pyrrole, mais fait plutôt réagir le dérivé zinc du pyrrole **9** dans un couplage croisé de Negishi catalysé par le Pd(0) avec l'iodophénol attaché à la résine **8** (Schéma 1).⁶¹

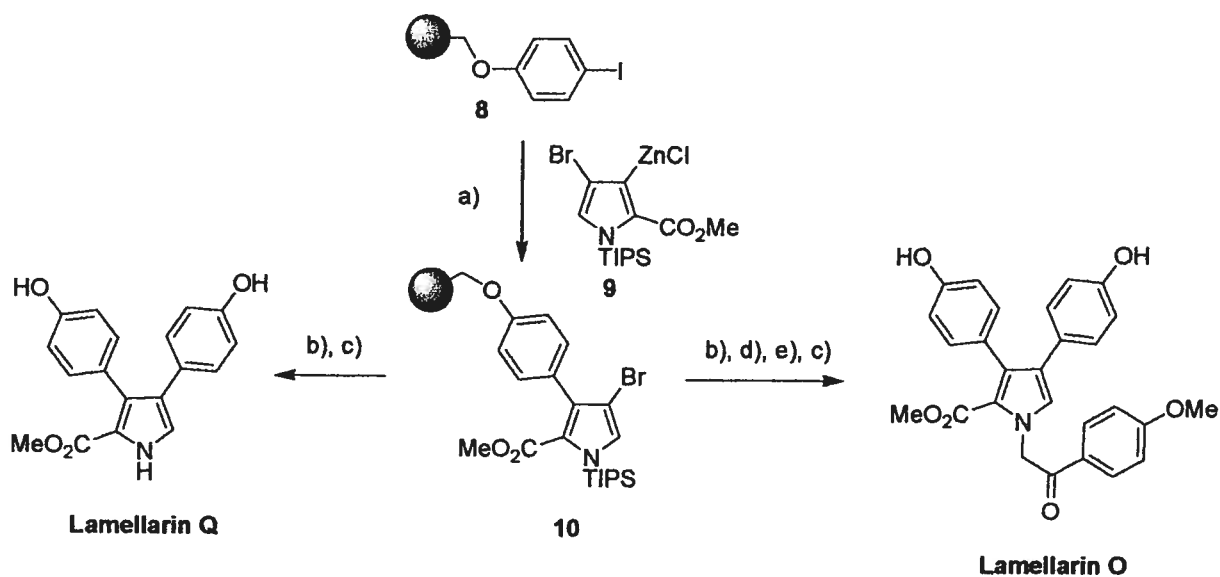


Schéma 1 Synthèse totale sur support solide des lamellarines Q et O : a) Pd(PPh₃)₄, THF, rt, 24h; b) (HO)₂B(*p*-OMe)C₆H₄, Na₂CO₃ 2M, Pd(PPh₃)₄, dioxane, reflux, 21-48h; c) AlCl₃, DCM, rt, 3h; d) NH₄F, DCM/MeOH (1 :1), reflux, 6h; e) BrCH₂CO(*p*-OMe)C₆H₄, NaH, THF, -78°C, 24h.

1.2.3 Synthèse de polypyrroles sur support solide

Le développement de ligands spécifiques à certaines séquences de l'ADN est un domaine de recherche en pleine croissance, considérant son importance dans la création de médicaments régulant la transcription.⁴⁸ La synthèse sur support solide de ces polyamides contenant une unité 4-aminopyrrole-2-carboxylate a réduit le temps de synthèse de quelques mois à quelques jours face à la méthodologie en solution. Les protocoles sont maintenant automatisés. Les procédures mises au point jusqu'à ce jour ne génèrent toujours pas le pyrrole sur support solide. Une unité 4-amino-*N*-méthylpyrrole-2-carboxylate protégée est synthétisée en solution et les polyamides sont synthétisés sur résine. De façon générale, deux méthodologies ont été élaborées.

La stratégie Boc (*tert*-butyloxycarbonyle), de son nom, emploie le groupe protecteur Boc sur la fonction amine-exo du dérivé pyrrole. La fonction amine-exo du dérivé pyrrole est déprotégée et couplée à une autre unité possédant une fonction amine-exo protégée par le groupement Boc.^{62,63} Le groupe protecteur Boc est largement utilisé en synthèse peptidique parce qu'il n'est pas hydrolysé sous condition basique et il est inerte face à plusieurs autres réactifs nucléophiles.⁶⁴ Le cycle des étapes du protocole standard d'une synthèse de polyamides de pyrroles sur support solide usant la stratégie Boc (Schéma 2)⁶⁵ consiste en 1) la déprotection de l'amine par clivage du groupe Boc en condition acide à l'aide de 80% TFA/DCM et lavage de la résine, 2) addition du monomère (où l'amine-exo est protégée d'un Boc et l'ester activé par le benzotriazole (OBt)) et de la base DIEA, couplage à la résine et lavage, 3) la répétition des étapes 1) et 2) comme désiré, et 4) le clivage du polyamide par aminolyse avec (*N,N*-diméthylamino)propylamine.

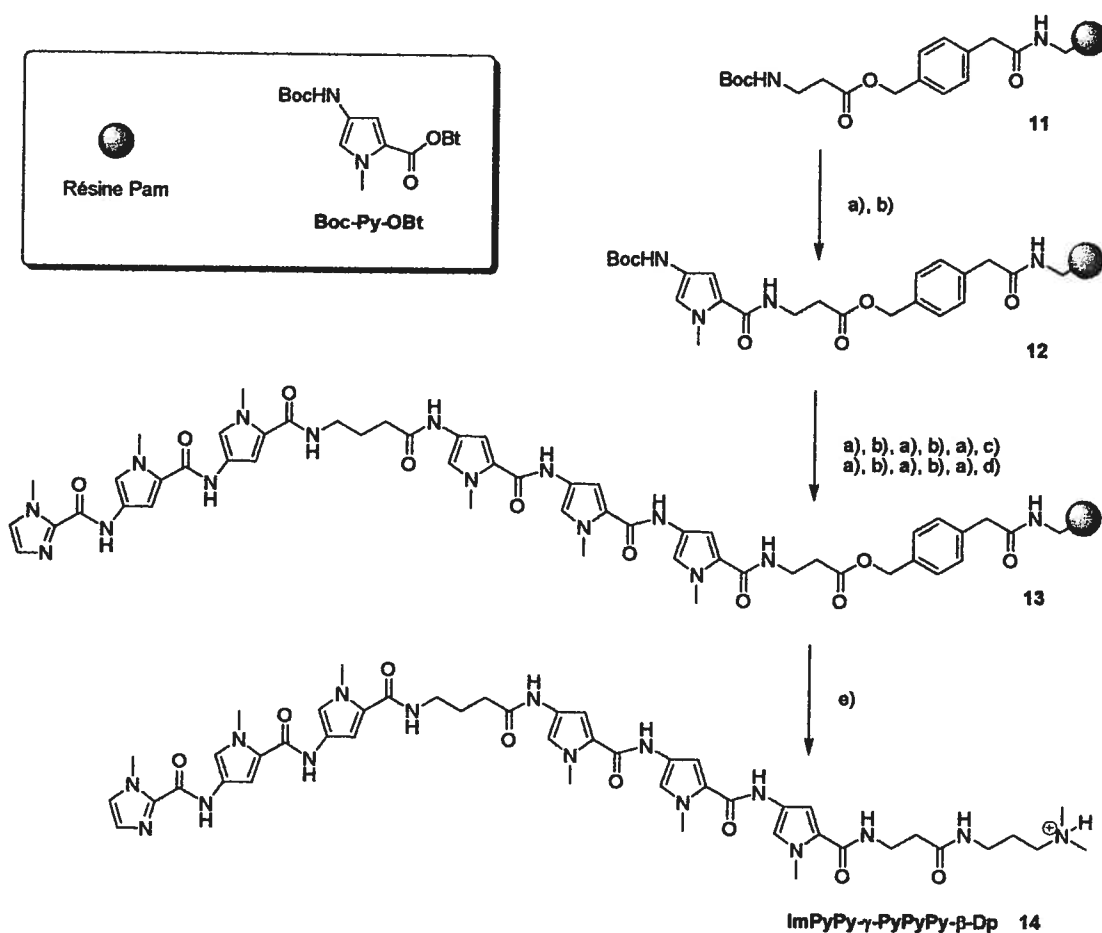


Schéma 2 Synthèse sur support solide de polyamides constitués d'unités pyrroles, le ImPyPy-γ-PyPyPy-β-Dp, exemplifiant la stratégie Boc, commençant par la résine Boc-β-Pam : a) 80% TFA/DCM, 0.4M PhSH; b) Boc-Py-OBt, DIEA, DMF; c) Boc-γ-aminobutyric acid (HBTU, DIEA); d) acide imidazole-2-carboxylique (HBTU/DIEA); e) (*N,N*-diméthylamino)propylamine, 55°C.

La stratégie Fmoc (9-Fluorénylméthylcarbamate) emploie le groupe protecteur Fmoc sur la fonction exo-amine du dérivé pyrrole. Ce groupe protecteur est stable en milieu acide et se clive facilement, de façon non-hydrolytique, par de simples amines.⁶⁶ Cette stratégie permet l'insertion d'une plus grande variété de dérivés, un rendement et une pureté supérieure ou identique à la stratégie Boc, et des temps de couplage inférieurs.⁶⁷ Le cycle des étapes du protocole standard

d'une synthèse de polyamides de pyrroles sur support solide usant la stratégie Fmoc (Schéma 3).⁶⁸ consiste en 1) la déprotection de l'amine-exo par clivage du groupe Fmoc à l'aide de 20% pipéridine/NMP et lavage de la résine, 2) l'addition du monomère (où l'amine-exo est protégée d'un Fmoc) activation par HBTU et DIEA, couplage à la résine et lavage, 3) la répétition des étapes 1) et 2) comme désiré, et 4) le clivage du polyamide par aminolyse avec (*N,N*-diméthylamino)propylamine.

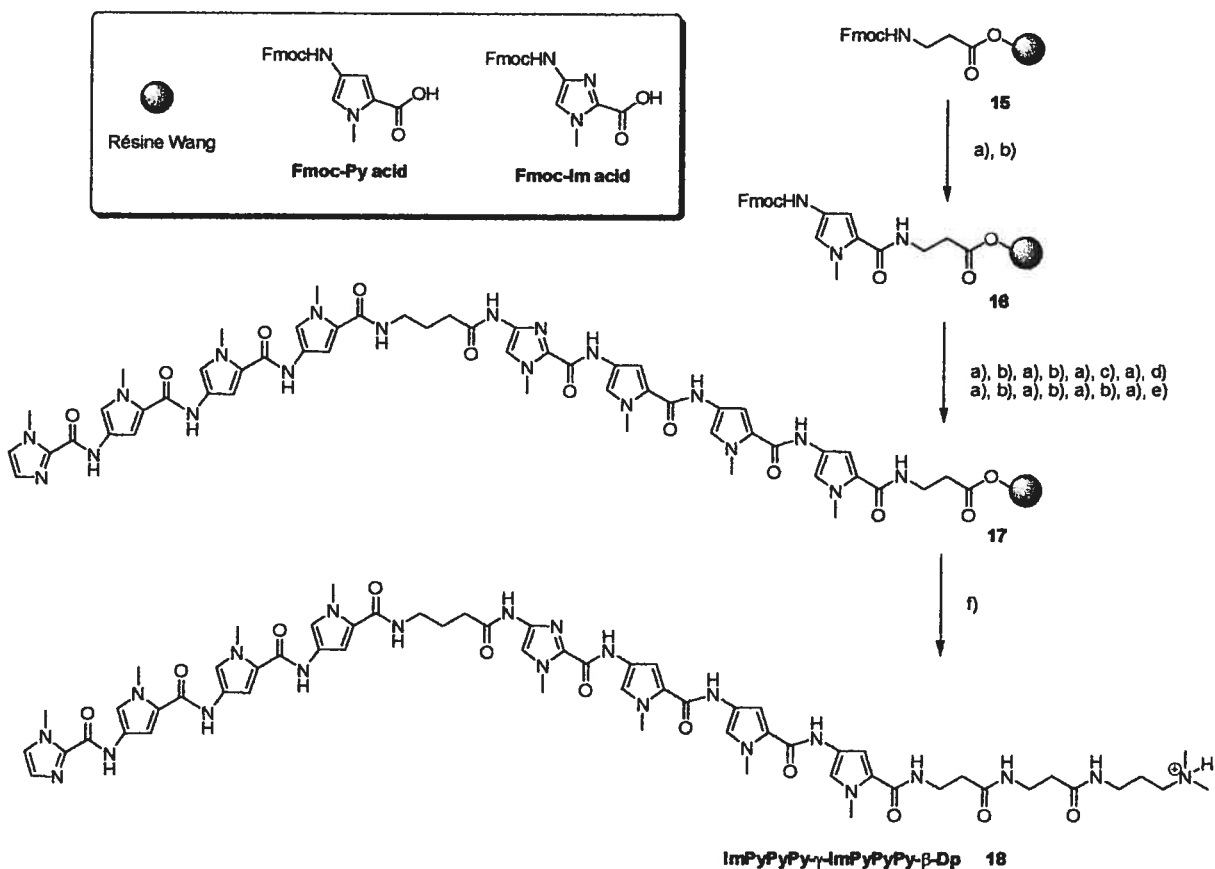


Schéma 3 Synthèse sur support solide de polyamides constitués d'unités pyrroles, le ImPyPyPy- γ -ImPyPyPy- β -Dp, exemplifiant la stratégie Fmoc, commençant par la résine Wang Fmoc- β -alanine : a) 20% pipéridine/NMP; b) Fmoc-py-acide, HBTU, DIEA; c) Fmoc-Im acide, HBTU, DIEA; d) Fmoc- γ -aminobutyric acide, HBTU/DIEA; e) acide imidazole-2-carboxylique, HBTU/DIEA; f) (*N,N*-diméthylamino)propylamine, 55°C.

1.3 Pyrrolopyrimidines

1.3.1 Nomenclature des pyrrolopyrimidines⁶⁹

La nomenclature qui accompagne les pyrrolopyrimidines confère la priorité à l'unité pyrimidine où chaque atome du cycle à six chaînon est identifié par un chiffre (1-6) et chaque lien par une lettre (*a-f*). Le pyrrole, quant à lui, est de seconde priorité, mais ce sont les chiffres représentant les atomes de son cycle qui seront mentionnés pour identifier la jonction entre le pyrrole et la pyrimidine. Les chiffres représentant la jonction appartiennent au pyrrole, mais sont énumérés selon l'ordre de priorité de la pyrimidine. Ces chiffres sont suivis de la lettre correspondant au lien de la pyrimidine étant partagé avec le pyrrole. Ainsi, les pyrrolopyrimidines sont classées selon les différentes possibilités de jonction entre l'unité pyrimidine et pyrrole (Figure 10). Les pyrrolopyrimidines sont aussi connues sous le nom de déazapurines.

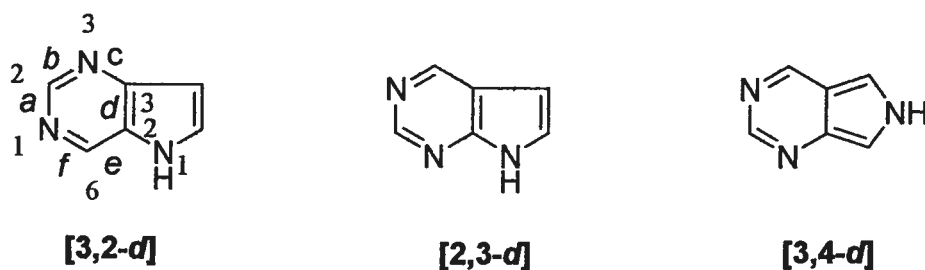
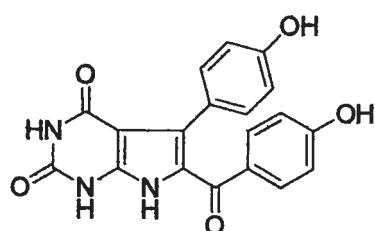


Figure 10 Exemples de différents assemblages de pyrrolopyrimidines

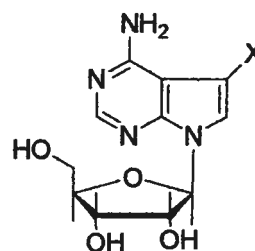
1.3.2 Rôles des pyrrolopyrimidines

La présence de pyrroles fonctionnalisés fusionnés à un hétérocycle de six chaînons est une unité structurale importante d'une grande variété de composés biologiquement actifs. Le squelette pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine est présent dans une variété d'analogues de nucléotides bioactifs⁷⁰ ainsi que dans des produits naturels présentant des activités antibactériennes et antitumorales.⁷¹

Rigidine⁷² (Figure 11), un pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine, a récemment été isolé du tunicier marin Okinawan *Eudistoma cf. rigida*. Il a été démontré que ce composé inhibait la phosphodiesterase cervicale activée par le calmodium avec un IC₅₀ de 5×10^{-5} M. La tubercidine,⁷³ isolée de *Streptomyces tubercidius*, la toyocamicine,⁷³ isolée de *Streptomyces toyocaensis* et la sangivamycine,⁷⁴ isolée d'une espèce inconnue de *Streptomyces*, (Figure 11) sont tous des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines nucléosides présentant des activités anti-tumorales et antibiotiques.⁷⁵



Rigidine



Tubercidine, X = H
Toyocamicine, X = CN
Sangivamycine, X = CONH₂

Figure 11 Structures de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines naturelles biologiquement actives

1.4 Synthèse de pyrroles par attachement du carboxylate de la *N*-PhF-4-hydroxyproline au support-solide

Compte tenu des nombreuses applications des pyrroles substitués dans le domaine médical, et la demande de production rapide de ces composés polyfonctionnalisés, nous sommes contraints de proposer une voie de synthèse et de fonctionnalisation sur support solide d'aminopyrrole-2,5-dicarboxylates.

Des travaux récents dans notre groupe de recherche ont démontré la synthèse de 4-amino-1H-pyrrole-2-carboxylate de benzyle en traitant l'ester benzylique de la 4-oxo-*N*-(PhF)proline avec une gamme d'amines primaires ou secondaires en présence d'acide *p*-TsOH en quantité catalytique dans le THF.⁷⁶ Quinze composés ont été rapportés dont les rendements varient de 61-84%. Une extrapolation de ces résultats a permis de mettre au point une méthodologie de synthèse de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines.⁷⁷ Neuf bicycles ont été formés dans des rendements de 37-55%. En égard à ces résultats, une voie de synthèse sur support solide a été envisagée en utilisant le lien ester comme point d'attache à la résine.

La résine de Wang,⁷⁸ une des plus utilisées, a été le support solide de choix pour nos synthèses. Le maillon attaché au noyau de polystyrène est l'alcool 4-hydroxybenzyl (Figure 12), qui permet une résine stable dans la plupart des conditions réactionnelles et qui peut être clivé dans des conditions acides, habituellement le TFA.

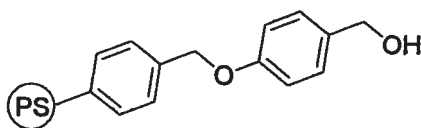


Figure 12 Structure de la résine de Wang

Ce mémoire de maîtrise présente donc les résultats obtenus pour la synthèse de pyrroles polysubstitués sur support solide. Le deuxième chapitre, sous forme d'article, est consacré au développement d'une méthodologie de synthèse en parallèle sur support solide d'analogues de 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates. Une chimiothèque de vingt-neuf 2,3,5-pyrroles trisubstitués a été synthétisée sur résine de Wang en 5 ou 6 étapes, isolés dans des puretés de 81-99% et des rendements de 51-99%.

Le troisième chapitre, quant à lui, élargit davantage la méthodologie développée au chapitre 2. Il présente les derniers résultats des travaux menant à la synthèse sur support solide de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines ayant comme lien d'attache à la résine la fonction ester du pyrrole. En plus, le succès de la diversification de la position 3 du pyrrole sur support solide est rapporté.

Les pyrroles polysubstitués étant présents dans la structure de médicaments, de matériaux et de produits naturels, une nouvelle méthodologie sur support solide a été développée pour la génération efficace de dérivés pyrroles. Elle se distingue par la diversification sélective de chaque position entourant l'azote du pyrrole. Cette méthodologie permet donc la production de divers analogues qui éclaireront la relation entre la structure et l'activité des composés et permet la synthèse éventuelle de dérivés pharmacologiques bénéfiques à l'Homme.

Références

- (1) Reynolds, J. R.; Poropatic, P. A.; Toyooka, R. L. *Macromolecules* **1987**, *20*, 958-961.
- (2) Reynolds, J. R.; Poropatic, P. A.; Toyooka, R. L. *Synth. Met.* **1987**, *18*, 95-100.
- (3) Pagani, G. A. *Heterocycles* **1994**, *37*, 2069.
- (4) Loughlin, W. A.; Murphy, M. E.; Elson, K. E.; Henderson, L. C. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 227-232.
- (5) Niziurskimann, R. E.; Cava, M. P. *Heterocycles* **1992**, *34*, 2003-2027.
- (6) Chou, S. S. P.; Yeh, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1309-1311.
- (7) D'Silva, C.; Walker, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6715-6718.
- (8) Costello, B. P. J. D.; Evans, P.; Guernion, N.; Ratcliffe, N. M.; Sivanand, P. S.; Teare, G. C. *Synt. Met.* **2000**, *114*, 181-188.
- (9) Hayakawa, Y.; Kawakami, K.; Seto, H.; Furihata, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2701.
- (10) Trost, B. M.; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801.
- (11) Alazard, J.-P.; Millet-Paillusson, C.; Guénard, D.; Thal, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 251-266.
- (12) Vanwijngaarden, I.; Kruse, C. G.; Vanhes, R.; Vanderheyden, J. A. M.; Tulp, M. T. M. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2099-2104.
- (13) Thurkauf, A.; Yuan, J.; Chen, X.; Wasley, J. W. F.; Meade, R.; Woodruff, K. H.; Huston, K.; Ross, P. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4950-4952.

- (14) Vanwijngaarden, I.; Kruse, C. G.; Vanderheyden, J. A. M.; Tulp, M. T. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1934-1940.
- (15) 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*, 1619-1633.
- (16) Thompson, R. B. *Faseb Journal* **2001**, *15*, 1671-1676.
- (17) Martinez, G. R.; Walker, K. A. M.; Hirschfeld, D. R.; Maloney, P. J.; Yang, D. S.; Rosenkranz, R. P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 890-897.
- (18) Cheng, X.-M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1994**, *29*, 332.
- (19) Cheng, X.-M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1995**, *30*, 307.
- (20) Scott, M. K.; Martin, G. E.; Distefano, D. L.; Fedde, C. L.; Kukla, M. J.; Barrett, D. L.; Baldy, W. J.; Elgin, R. J.; Kesslick, J. M.; Mathiasen, J. R.; Shank, R. P.; Vaught, J. L. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 552-558.
- (21) Lawho; Pera, M. H.; Taillandier, G.; Fatome, M.; Laval, J. D.; Leclerc, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 703-707.
- (22) Buu-Hoi, N. P.; Rips, R.; Derappe, C. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 1357.
- (23) Gaudillière, B.; Bernardelli, P.; Berna, P. *Ann. Rep. Med. Chem.* **2001**, *36*, 332.
- (24) Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; Cun-heng, H.; van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492.
- (25) Lindquist, N.; Fenical, W.; van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4570.
- (26) Carroll, A. R.; Bowden, B. F.; Coll, J. C. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 489.
- (27) Urban, S.; Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1919.

- (28) Urban, S.; Hobbs, L.; Hooper, J. N. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1491.
- (29) Bailly, C. *Current Medicinal Chemistry: Anti-Cancer Agents* **2004**, *4*, 363-378.
- (30) Palermo, J. A.; Florencia Rodriguez Brasco, M.; Seldes, A. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2727.
- (31) Kang, H. J.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3254-3262.
- (32) Yoshida, W. Y.; Lee, K. K.; Carroll, A. R.; Scheuer, P. J. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1721-1725.
- (33) Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999-1003.
- (34) Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; Hamel, E.; Hockless, D. C. R. *Chem. Comm.* **1997**, 207-208.
- (35) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.
- (36) Schmuck, C.; Geiger, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8898-8899.
- (37) Schmuck, C.; Wienand, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 452-459.
- (38) Schmuck, C.; Bickert, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4579-4581.
- (39) Schmuck, C.; Heil, M. *Chembiochem* **2003**, *4*, 1232-1238.
- (40) Schmuck, C.; Schwegmann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3517-3520.
- (41) Unverferth, K.; Engel, J.; Hofgen, N.; Rostock, A.; Gunther, R.; Lankau, H. J.; Menzer, M.; Rolfs, A.; Liebscher, J.; Muller, B.; Hofmann, H. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 63-73.
- (42) Tarzia, G.; Panzone, G.; Leali, M.; Burdisso, M.; Schiatti, P.; Selva, D. *Farmacol. Ed. Sci.* **1984**, *39*, 538-558.

- (43) Julia, M.; Preau-Joseph, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 4348.
- (44) Arcamone, F.; Orezzi, P. G.; Barbieri, W.; Nicolella, V.; Penco, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*, 1097.
- (45) Zimmer, C.; Wahnert, U. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1986**, *47*, 31.
- (46) Gottesfeld, J. M.; Neally, L.; Trauger, J. W.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *Nature* **1997**, *387*, 202.
- (47) Neamati, N.; Mazumder, A.; Sunder, S.; Owen, J. M.; Tandon, M.; Lown, J. W.; Pommier, Y. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 280-290.
- (48) Wellenzohn, B.; Flader, W.; Winger, R. H.; Hallbrucker, A.; Mayer, E.; Liedl, K. *R. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5044-5049 et les références 20-33 citées.
- (49) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- (50) Geysen, H. M.; Meloen, R. H.; Barteling, S. J. *Proc. Natl Aca. Sci. USA-Bio. Sci.* **1984**, *81*, 3998-4002.
- (51) Houghten, R. A. *Proc. Natl Aca. Sci. USA-Bio. Sci.* **1985**, *82*, 5131.
- (52) Furka, A.; Sebestyén, F.; Asgedom, M.; Dibo, G. *International Journal of Peptide and Protein Research* **1991**, *37*, 487-493.
- (53) Advanced ChemTech Handbook of Combinatorial, Organic & Peptide Chemistry, Advanced ChemTech Inc., 2002, p. 159.
- (54) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Organic Preparations and Procedures International* **2001**, *33*, 411-+.
- (55) Gilchrist, T. L. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 205.
- (56) Gilchrist, T. L. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 337.
- (57) Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1998**, 615-628.

- (58) Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1999**, 2849-2866.
- (59) Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **2001**, 2491-2515.
- (60) Patterson, J. M. *Synthesis* **1976**, 281-302.
- (61) Marfil, M.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8659-8668.
- (62) Turner, J. M.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7636-7644.
- (63) Sharma, S. K.; Tandon, M.; Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1030-1034.
- (64) M. Bodanszky, *Principles of Peptide Chemistry*, Springer-Verlag; New York, 1984, p.99
- (65) Baird, E. E.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6141-6146.
- (66) Carpino, L. A. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 401.
- (67) Choi, J. S.; Lee, H. S.; Lee, Y.; Jeong, N.; Kim, H. J.; Kim, Y. D.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4295-4299.
- (68) Wurtz, N. R.; Turner, J. M.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1201-1203.
- (69) René Milcent «Chapitre 1 Nomenclature» dans *Chimie Organique Hétérocycle*, France, ©EDP Sciences, 2003, p. 1-14.
- (70) Seela, F.; Mersmann, K. *Heterocycles* **1992**, *34*, 229.
- (71) Kondo, T.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1980**, 559.
- (72) Kobayashi, J.; Cheng, J. F.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Yamamura, S.; Ohizumi, Y.; Ohta, T.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4617-4620.
- (73) Nishimura, H.; Katagiri, K. K.; Sato, K.; Mayama, M.; Shimaoka, N. *J. Antibiotics* **1956**, *9A*, 60.

- (74) Rao, K. V. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 939.
- (75) Tolman, R. L.; Robins, R. K.; Townsend, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2102.
- (76) Marcotte, F. A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2601-2603.
- (77) Marcotte, F. A.; Rombouts, F. J. R.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6984-6987.
- (78) Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333.

CHAPITRE 2

Article 1 :

Brouillette, Y.; Rombouts, F. J. R.; Lubell, W. D. "Solid-Phase Synthesis of 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylate" *J. Comb. Chem.* **2005**, ASAP.

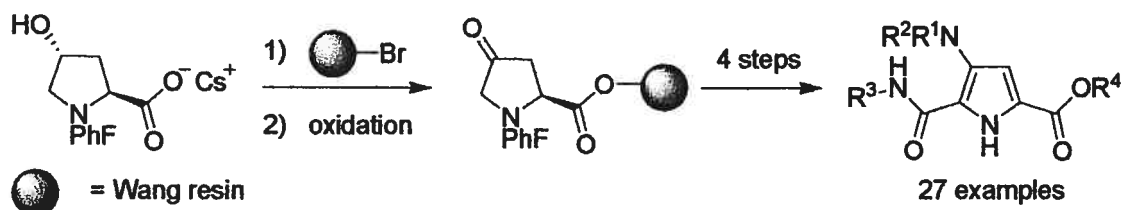
Solid-Phase Synthesis of 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylate Analogs

Yann Brouillette, Frederik J. R. Rombouts and William D. Lubell*

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre Ville

Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

2.1 Abstract.



An efficient strategy has been developed for the solid-phase parallel synthesis of 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate analogs. A library of twenty-nine 2,3,5-trisubstituted pyrroles has been synthesized on Wang resin by a 5–6 step process. Attachment of (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-*N*-(PhF)proline cesium salt (PhF = 9-(9-phenylfluorenyl)) to Wang bromide resin, followed by alcohol oxidation afforded the resin-bound 4-oxo-*N*-(PhF)prolinate as the pyrrole precursor. Resin-bound 3-aminopyrroles were synthesized by treatment of the oxo-*N*-(PhF)prolinate resin with different secondary amines and diversified at the 2-position by acylation with trichloroacetyl chloride and haloform reactions with primary amines. 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylates were

isolated in 81-99% purity and 51-99% yields after cleavage from the resin using TFA or sodium methoxide.

2.2 Introduction

Substituted pyrroles are commonly found in natural products,^{1,2} drugs,^{3,4} conducting materials^{5,6} and insecticides.⁷ Amides derived from pyrrole-2-carboxylates are particularly important structural motifs in biologically active molecules likely due to their potential to engage in hydrogen-bond interactions with natural macromolecules. For example, polyamides formed from linking 4-aminopyrrole-2-carboxylates serve in the recognition of DNA by natural products, such as distamycin and netropsin (Figure 13) as well as by synthetic analogs that have exhibited antibiotic, antiviral, antimicrobial and oncolytic properties.⁸⁻¹⁶ Amide analogs of pyrrole 2,5-dicarboxylates, such as **19** and **20**, have similarly served in the recognition of amino acids and peptides in water.^{17,18} Moreover, 3-aminopyrrole-2-carboxylates, such as **21**, have exhibited anticonvulsant activity by blocking sodium channels in a frequency-dependent manner.¹⁹ Recognizing the importance of 3- and 4-aminopyrrole-2-carboxylates, as well as pyrrole-2,5-dicarboxylates as motifs for molecular recognition, we have developed a solid-phase strategy for the synthesis of 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate analogs to provide a novel group of potential ligands and pharmacophores for the development of drugs and tools for chemical-biology.

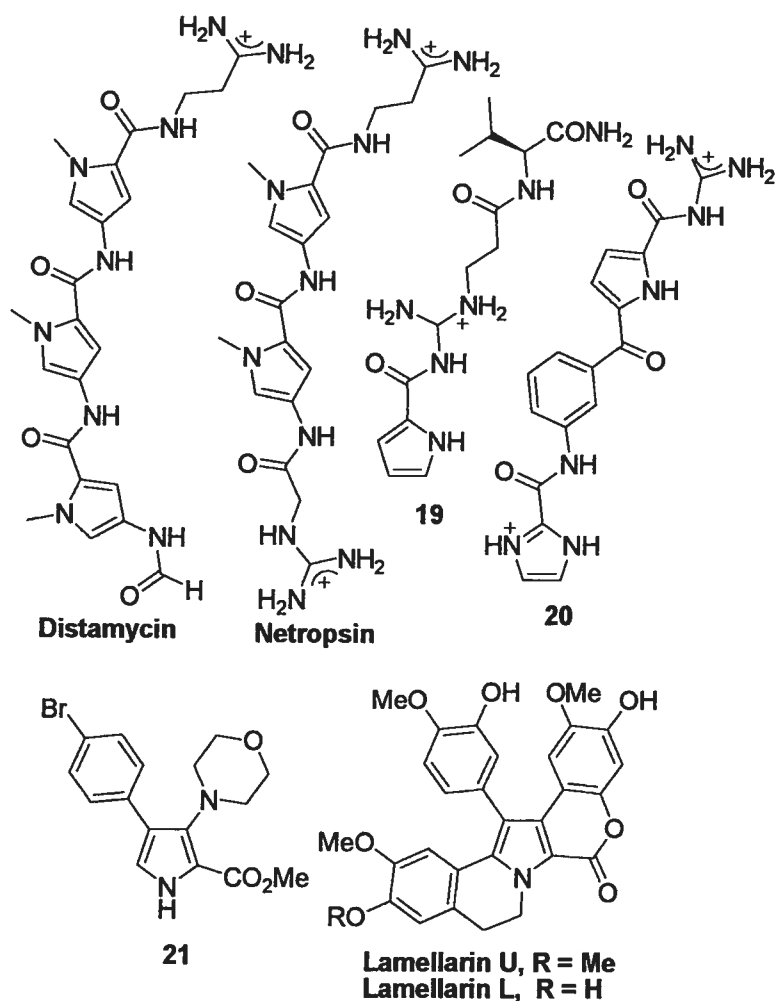


Figure 13. Representative examples of bioactive pyrrole 2-carboxylate analogs

The pyrrole ring system has been previously synthesized on solid support by several methods. For example, lamellarins U and L (Figure 13) have been made by N-alkylation of a supported iodoacetate with 3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline followed by [3+2] cycloaddition.²⁰ Few solid-phase methods have, to the best of our knowledge, provided libraries of pyrrole analogs. For example, the cycloaddition of alkynes to solid-supported 1,3-dipoles (Method A, Figure 14)²¹⁻²³ has been used to provide pyrrole libraries; however, regioisomeric mixtures were obtained using unsymmetrical alkynes.²¹ Hantzsch²⁴ cyclocondensations of resin-

bound enaminones with α -bromoketones (Method B, Figure 14)²⁵ has given access to a library of pyrroles; furthermore, related resin-supported Hantzsch methodology has successfully used cyclocondensations of nitroalkenes,²⁶ aldehydes and nitroalkanes,²⁶ and β -ketoamides.²⁷ The Paal-Knorr^{28,29} condensation of polymer supported 1,4-diketones with primary amines (Method C, Figure 14) has afforded tetrasubstituted pyrroles.³⁰ 1,3-Dipolar cycloadditions onto supported vinylsulfones and subsequent pyrrole annulation (Method D, Figure 14) have delivered isoxazolinopyrrole-2-carboxylates.^{31,32} Furthermore, pyrrole formation by the homocoupling of two solid-supported ketones has furnished a library of norbinaltorphimine derivatives as potential κ opioid receptor antagonists.^{33,34} Finally, polymer supported 2,5-dimethylpyrrole has been used as a protecting group to mask primary amines on resin.³⁵

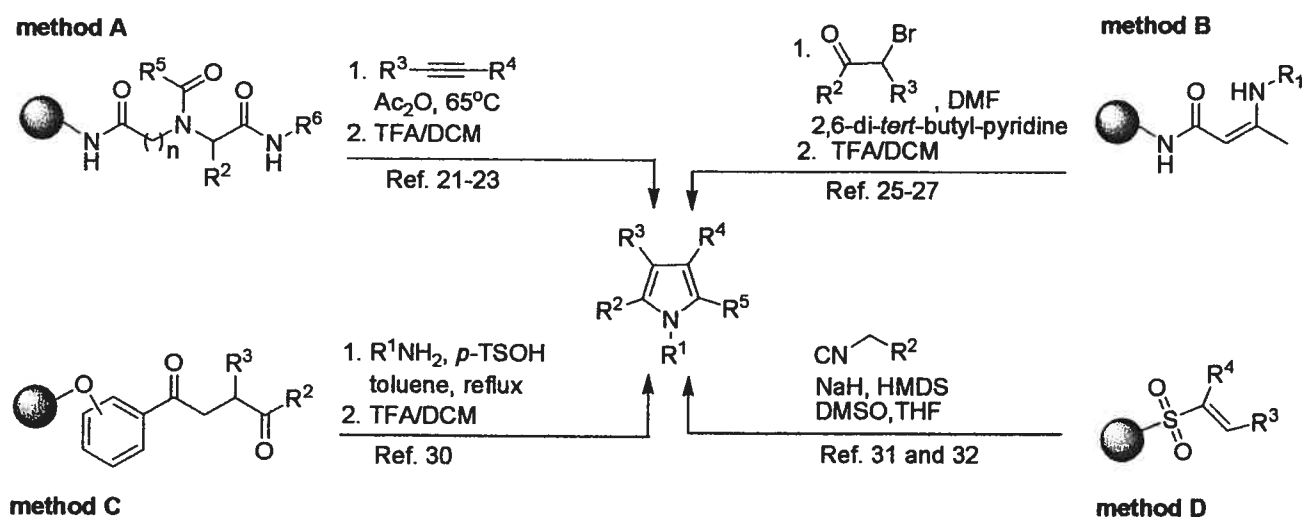


Figure 14. Methods for pyrrole library synthesis on solid support

Previously, our group reported solution-phase methodology for the synthesis of 4-amino-1*H*-pyrrole-2-carboxylates based on treatment of (2*S*)-*N*-PhF-4-oxoproline benzyl ester with different primary and secondary amines (PhF = 9-(9-phenylfluorenyl)).³⁶ This methodology was later expanded to prepare pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines possessing various substituents at the pyrimidine nitrogen by solution-phase chemistry³⁷ as well as by solid-phase methodology featuring a cysteamine linkage to a pyrimidine nitrogens.^{38,39} Employing the carboxylate of (2*S*)-*N*-PhF-4-oxoproline as the site of attachment to the solid-support, we have now developed a strategy for synthesizing 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate analogs. Diversification of the pyrrole ring was achieved by amination of the resin-bound ketone, electrophilic addition to the 2-position and nucleophilic displacement or acidic conditions to cleave the carboxylate from the resin. A library of twenty-nine 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates was synthesized by this process from manipulations of (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-*N*-(PhF)proline on Wang resin.

2.3 Results and Discussion

(2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-*N*-(PhF)proline **23** was synthesized in solution by hydrolysis of (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-*N*-(PhF)proline methyl ester **22** using LiOH in a THF/methanol/water (3:2:1) solution (Scheme 4).⁴⁰ The corresponding cesium salt **24** was then prepared by treatment of acid **23** with 20% Cs₂CO₃ until pH 7 and lyophilization to provide a grey powder that was loaded onto the solid support.

4-(Bromomethyl)phenoxyethyl polystyrene (Wang bromide resin) was purchased from commercial sources or prepared from Wang resin by bromination with *N*-bromosuccinimide

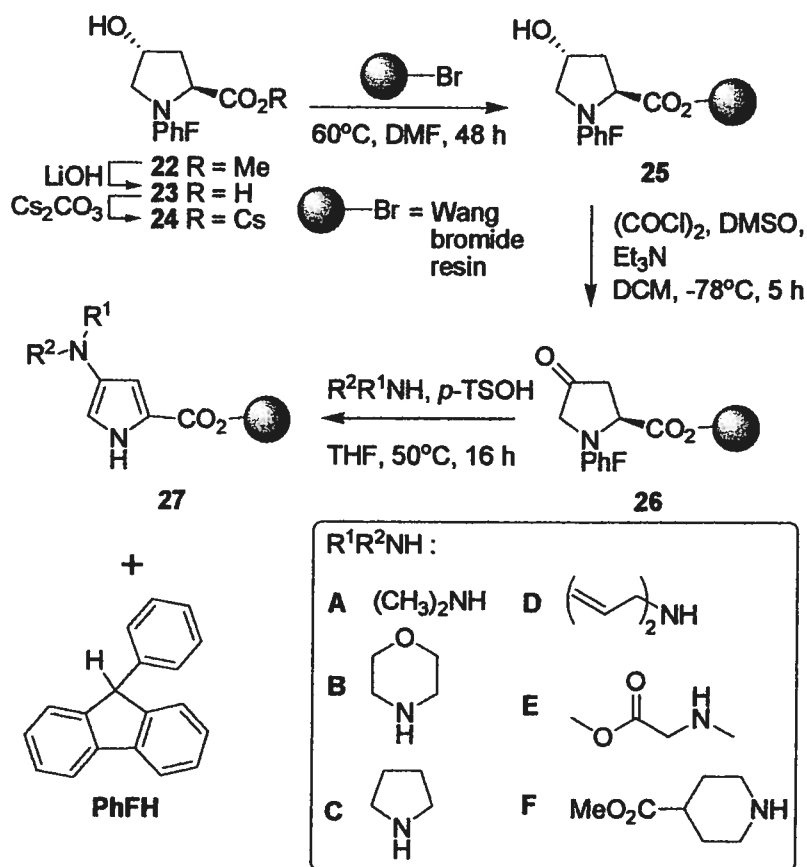
(NBS) and dimethylsulfide in CH_2Cl_2 at 0°C for 5 h.⁴¹ The yellow Wang-bromide resin obtained in this way was characterized by IR spectroscopy. Formation of the bromide was inferred by the disappearance of the O–H stretching band at 3435 cm^{-1} and the appearance of a C–Br stretching band at 592 cm^{-1} . The loading of the bromo resin was evaluated by displacement with 2-naphthoic acid in the presence of DIPEA in CH_2Cl_2 at rt for 20 h, and then treating the resin-bound ester twice with 50% TFA in CH_2Cl_2 at rt for 30 min.⁴¹ Filtration of the resin and evaporation of the filtrate returned pure 2-naphthoic acid and the recovery from a measured amount of the brominated resin was used to ascertain the loading.

Resin-bound (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-*N*-(PhF)proline **25** was synthesized by attachment of cesium salt **24** to Wang bromide resin in DMF at 60°C for 48 h (Scheme 4). The loading was assessed at a later stage of the sequence because TFA cleavage of resin-bound proline also caused solvolysis of the acid-labile PhF protecting group. Qualitatively, ester formation was indicated by IR spectroscopy of resin samples pressed in KBr tablets. Sharp indicative signals were observed for the O–H and C=O stretching bands respectively at 3438 and 1731 cm^{-1} ; moreover, the C–Br band at 592 cm^{-1} disappeared. Unreacted acid **23** was recovered and recycled after filtration of the resin, by evaporation of the filtrate and partitioning the residue between EtOAc and 1 M NaH_2PO_4 solution.

Resin-bound (2*S*)-4-oxo-*N*-(PhF)proline **26** was prepared by oxidation of hydroxyproline resin **25** with oxalyl chloride and DMSO at -78°C for 4h followed by treatment with Et_3N and additional agitation at -78°C for 1h. The resulting ketone **26** was identified by the presence of a

second carbonyl band at 1751 cm^{-1} and the disappearance of the hydroxyl absorption at 3438 cm^{-1} in the IR spectrum.

Scheme 4. Synthesis of 4-aminopyrrole carboxylate resin **27**



Resin-bound 4-aminopyrroles **27** were produced by treatment of ketone **26** with a variety of secondary amines (800 mol %) and a catalytic amount of *p*-TsOH (10 mol %) in dry THF at 50°C for 16 h. The hydrochloride salts of secondary amines (800 mol %) were employed with Et₃N (780 mol %) without *p*-TsOH. Formation of the resin-bound pyrrole **27** was evaluated by the recovery of 9-phenyl-9*H*-fluorene (PhFH) after filtration of the resin, evaporation of the

filtrate and isolation by column chromatography with hexanes: EtOAc (90:10, $R_f = 0.7$). The relative reactivity of each amine (Table 1) was determined by treating 300 mg portions of the same batch of 4-oxoproline resin **26** with 800 mol % of the respective secondary amines and measurement of the PhFH isolated after column chromatography of the evaporated filtrate. Dimethylamine, morpholine, pyrrolidine and diallylamine were chosen to attack the resin-bound 4-oxoproline **26**, because they had all proven successful in the formation of amino pyrroles in solution. Sarcosine and isonipecotic methyl esters were also employed for potential diversification by subsequent modification of their ω -carboxylate group. Formation of amino pyrrole resin **27** was assessed by the recovery of PhFH after submission of oxoproline resin **26** to the secondary amine. A single treatment of oxoproline resin **26** with dimethyl amine, morpholine and pyrrolidine (entries A-C, Table 1) gave high conversion; however, a second submission was necessary to obtain high conversion using diallylamine, sarcosine and isonipecotic acid methyl esters (entries D-F, Table 1). Only traces of PhFH were retrieved on treatment of resin **26** with MeNHOMe. Loading of resin-bound amino pyrroles **27** was ascertained based on the amount of PhFH recovered and used to determine the yield of final cleaved product.

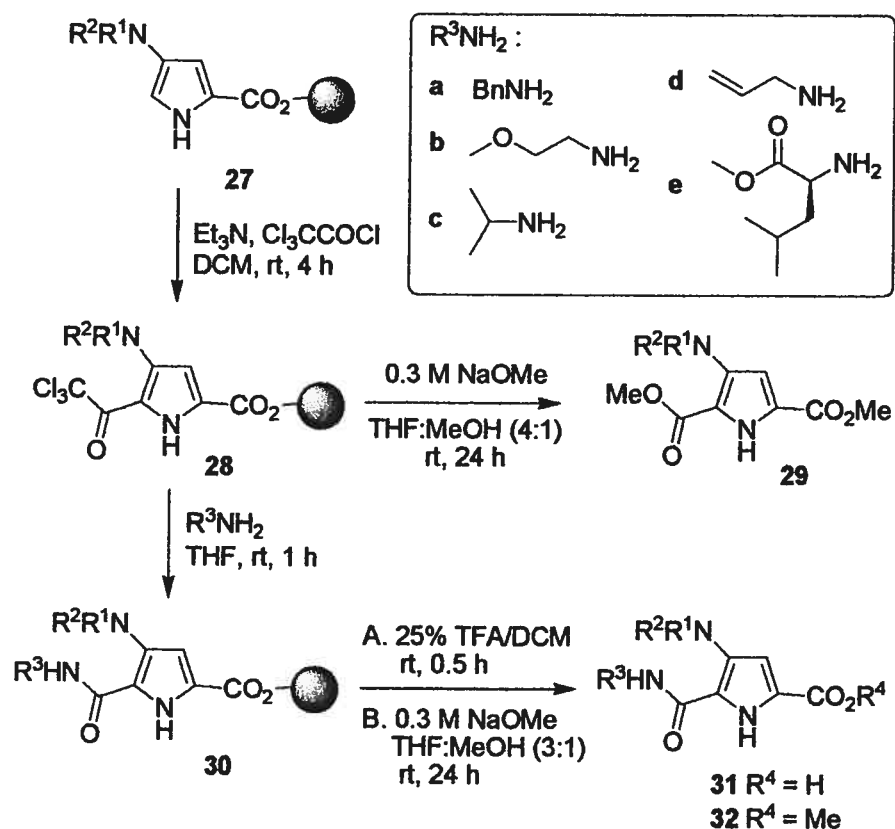
Table 1. Yields of isolated PhFH from treatment of 4-oxoproline resin **26** with secondary amines A-F

Entry	R ² R ¹ NH	yield (%) ^a	yield (%) ^b	Total yield (%) ^{a+b}
A	Dimethylamine	71	4	75
B	Morpholine	69	4	73
C	Pyrrolidine	72	0	72
D	Diallylamine	25	20	45
E	Sarcosine methyl ester	55	13	68
F	Isonipecotic acid methyl ester	33	15	48

^a Isolated yield after first submission ^b Isolated yield after second submission

2-Trichloroacetyl-3-amino-1*H*-pyrrole-5-carboxylate resin **28** was obtained by acylation of 4-aminopyrrole resin **27** with trichloroacetyl chloride in the presence of Et₃N in CH₂Cl₂ at rt for 4 h (Scheme 5). Trichloromethyl ketone resin **28** was used immediately in the next step after washings. Acylation of resin **27** using trichloroacetylchloride without Et₃N was found to give product of lower purity after resin cleavage.

Scheme 5. Solid-phase synthesis of 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates



Resin-bound 2-carbamoyl-3-amino-1*H*-pyrrole-5-carboxylates **30** were synthesized by exposure of trichloromethyl ketone resin **28** under haloform releasing conditions with solutions of primary amine in THF at rt for 1 h. The conversion of aminopyrrole resin **30** to 2-carbamoyl-

3-amino-1*H*-pyrrole-5-carboxylic acid **31** was ascertained by LCMS analysis of product after cleavage of a small portion of the resin (Scheme 5). Amines bearing aromatic (benzylamine), ether (methoxyethylamine), olefin (allylamine), alkyl branched (isopropylamine) and ester (L-Leu-OMe) groups were examined to provide a diverse series of amides. Attempts to effect the corresponding haloform reaction with secondary amines (morpholine, diethylamine and di(hydroxyethyl)amine) using dimethyl amino pyrrole resin did not give the expected tertiary amido pyrroles as indicated by the lack of the corresponding molecular ion in the LCMS analysis; instead, the ion for 2-trichloroacetyl-3-dimethylamino-1*H*-pyrrole-5-carboxylic acid **34** was detected after cleavage of the resin. Exposure of recovered trichloromethyl ketone resin **28** with benzylamine, after failed treatment with morpholine, under similar conditions, delivered the desired pyrrole benzylamide **31Aa** in 99% purity. In addition, 3-aminopyrrole-2,5-dimethylesters **29** were prepared from 2-trichloromethylketone resin **28** by simultaneous haloform reaction and resin cleavage using 1000 mol % of 0.3 M NaOMe in THF:MeOH (4:1) for 6 h at rt.

Acylation at the 2-position was initially assumed based on the general reactivity of pyrrole; however, 2-acyl pyrroles have been reported to alter the selectivity of electrophilic addition on pyrrole.⁴²⁻⁴⁵ Confirmation of regioselectivity at the 2-position was obtained by 1D NOE experiments on 2-allylcarbamoyl-3-dimethylamino-1*H*-pyrrole-5-carboxylic acid **31Ad** (Figure 15). Experiments in which saturation of the signals of the pyrrole nitrogen proton (12.62 ppm) and the pyrrole aromatic proton (7.22 ppm) caused, respectively, the enhancement of the signal of the amido proton (8.84 ppm) and the methyl singlet (3.11 ppm) for the dimethyl amino group, indicated 2-position acylation.

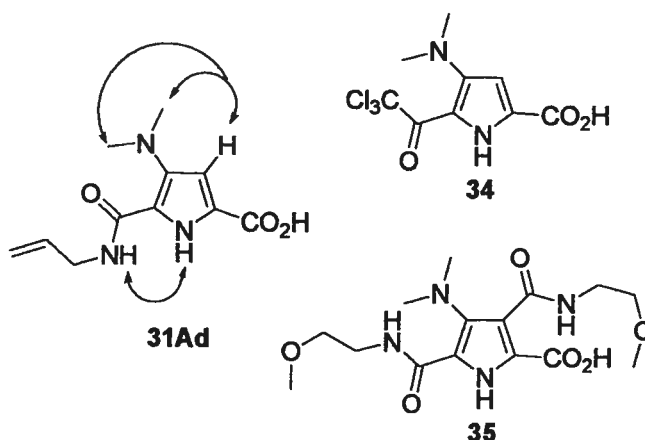


Figure 15. Observed nOe upon saturation of pyrrole protons of 2-allylcarbamoyl-3-dimethylamino-1*H*-pyrrole-5-carboxylic acid (**31Ad**), as well as structures of 2-trichloromethyl ketone-3-dimethylamino-1*H*-pyrrole-5-carboxylic acid (**34**) and 2,4-di(methoxyethylcarbamoyl)-3-dimethylamino-1*H*-pyrrole-5-carboxylic acid (**35**)

Analysis of the LCMS trace of 2-*N*'-methoxyethylcarbamoyl-3-dimethylaminopyrrole-5-carboxylic acid **31Ab** indicated the presence of an additional peak with mass of 356.2 corresponding to product from double acylation of pyrrole. Isolation of this second peak by preparative HPLC provided sufficient material for ^1H NMR analysis. Disappearance of the 4-position proton at 7.26 ppm, appearance of a second amide proton at 11.34 ppm and the doubling of the integration for the methoxyethyl protons in the ^1H NMR spectrum, all were consistent with the formation of 2,4-di(*N*'-methoxyethylcarbamoyl)-3-dimethylaminopyrrole-5-carboxylic acid **35** (Figure 15). Although the formation of 3-aminopyrrole-2,4,5-tricarboxylate **35** demonstrates the potential for double acylation of aminopyrroles in reactions with excess Cl_3CCOCl , this reaction has yet to be pursued.

Cleavage of the products from the resin was effected using two different procedures to introduce two different units of diversity at the 5-position. Carboxylic acids **31** were obtained by

treating resins **30** twice with TFA:CH₂Cl₂ (1:3) at rt for 30 min. Acids **31** were typically isolated in pure form by filtration of the resin and evaporation of the filtrate. Acids **31C** were triturated with a pentane:diethyl ether solution (1:1) to remove minor impurities detected by ¹H NMR spectroscopy between 0-2 ppm. The LCMS traces of acids **31E** and **31F** showed the presence of PhFH that was removed by acid-base extraction. In this manner, pyrrole acids **31** of high purity (81-99%) were obtained in yields of 51-99% (Figure 16).

Methyl esters **32** were produced by submitting resins **30** twice to 1000 mol % of 0.3 M NaOMe in THF:MeOH (4:1) for 24 h at rt. Esters **32** were typically isolated in pure form by filtration and washing of the resin with EtOAc and partitioning the filtrate between EtOAc and a saturated NH₄Cl aqueous solution. When water was used to partition the filtrate instead of a saturated NH₄Cl solution, methyl ester hydrolysis occurred to produce acids **31** as well as di-acid **33**, which was isolated in 65% yield and 96% purity by acidification of the aqueous layer to pH 6 and extraction with EtOAc. To remove minor impurities detected by ¹H NMR spectroscopy between 0-2 ppm, ester **32Ca** was triturated with a pentane:diethyl ether solution (1:1), and esters **32Cb** and **32Cc** were dissolved in Et₂O and filtered. The LCMS traces of esters **32D** showed the presence of PhFH that was removed by acid-base extraction. In this way, pyrrole esters of high purity (84-99%) were obtained in yields of 51-99% (Figure 16).

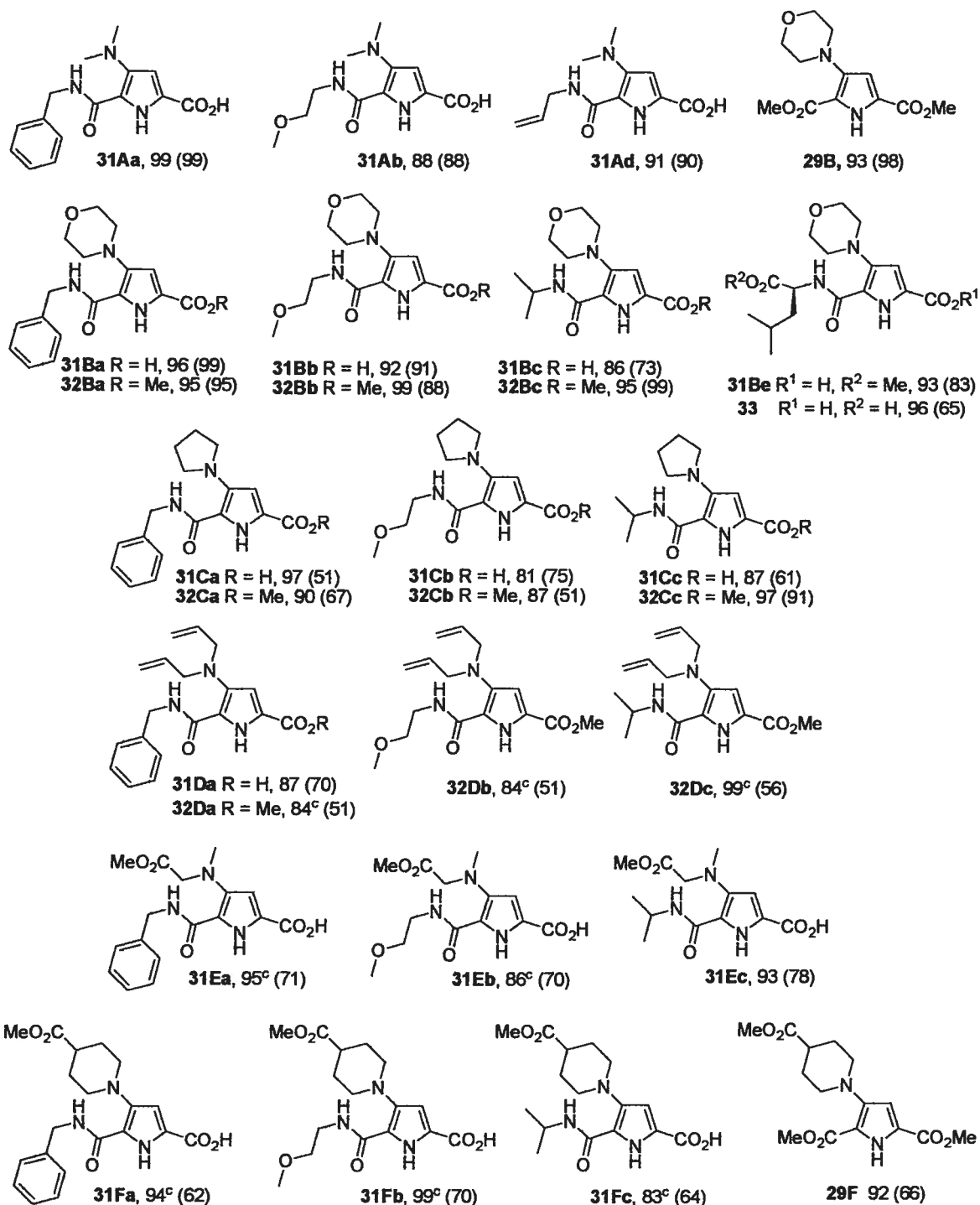


Figure 16. 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylate analogs : % purity^a (% yield)^b

^a As determined by reversed-phase HPLC with monitoring at 214 nm. ^b Based on PhFH recovered from 27. ^c Purity of product after acid-base extraction.

2.4 Conclusions

The first polymer supported synthesis of 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate has been accomplished by a solid phase approach from (2*S*,4*R*)-hydroxy-*N*-(PhF)proline **23** and Wang resin. Three units of diversity were added to the pyrrole ring, first by exposure of 4-oxo-1-(PhF)prolyl resin **26** with secondary amines, second by haloform reaction on 2-trichloroacetyl-3-amino-1*H*-pyrrole-5-carboxylate resin **28**, and third, by carboxylate cleavage with TFA or sodium methoxide. A library composed of twenty nine 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate analogs was prepared in 81-99% purities and 51-99% yields. Opportunity for adding more diversity may be achieved by pyrrole nitrogen alkylation, electrophilic substitution at the pyrrole 4-position and further modifications of the carboxylate groups. This new methodology offers effective means for the facile regioselective diversification of pyrrole to produce pure analogs. The potential of this protocol is now being explored for preparing larger libraries of structurally diverse pyrroles that may have beneficial uses in fields such as chemical biology, materials science and medicine.

2.5 Experimental Section

General. For anhydrous conditions, glassware was flame-dried and the reaction was performed under a positive pressure of argon. Anhydrous CH₂Cl₂ (DCM), tetrahydrofuran (THF) and *N,N*-dimethylformamide (DMF) were obtained by passage through solvent filtration systems (GlassContour, Irvine, CA). Shaking at rt was performed on a reciprocating shaker (SK-300 Jeio Tech). Melting points are uncorrected. Mass spectral data, HRMS/LRMS (EI and FAB), were obtained by the *Centre regional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal*. Unless

otherwise noted, ^1H NMR (300/400 MHz) and ^{13}C NMR (75/100 MHz) spectra were recorded in $\text{DMSO}-d_6$. Chemical shifts are reported in parts per million (δ units) downfield from internal tetramethylsilane ($(\text{CH}_3)_4\text{Si}$), residual DMSO (δ 2.50 and 39.5), residual MeOH (δ 3.31 and 49.0) or residual CHCl_3 (δ 7.27 and 77.2)); coupling constants (J) are reported in hertz (Hz). Chemical shifts of PhF aromatic carbons are not reported in the ^{13}C NMR spectra. HPLC analyses were performed either on Alltech Prevail C18 ($5\mu\text{m}$, 250×4.6 mm) analytical reversed-phase column using a flow rate of 0.5 mL/min, and gradients of 80/20 to 20/80 eluants A/B over 20 min (method A), 95/5 to 60/40 eluants A/B over 20 min (method B), as well as on Betasil C18 ($5\mu\text{m}$, 150×4.6 mm) analytical reversed-phase column using a flow rate of 0.5 mL/min, and gradients of 80/20 to 20/80 eluants A/B over 10 min (method C), 95/5 to 60/40 eluants A/B over 10 min (method D), as well as on YMC C18 ($5\mu\text{m}$, 50×4.6 mm) analytical reversed-phase column using a flow rate of 0.5 mL/min, and gradients of 80/20 to 20/80 eluants A/B over 5 min (method E), 95/5 to 60/40 eluants A/B over 5 min (method F), in which eluants A = H_2O -0.1% TFA and B = CH_3CN -0.1% TFA. Retention times (R_t) are reported as follows: R_t (min) and elution conditions. HPLC semi-preparative purification was performed on Alltech Prevail C18 ($5\mu\text{m}$, 250×22 mm) semi preparative column, using a flow rate of 15 mL/min and gradient of 95/5 to 60/40 eluants A/B over 20 min. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed by using glass-backed silica gel plates coated with a 0.2 mm thickness of silica gel. Flash column chromatography⁴⁶ was performed with a 230-400 mesh silica gel. Infrared spectra were taken on a PerkinElmer Spectrum One apparatus. Unless otherwise noted, resins were swollen in the specified solvent for 1 hour prior to reaction and washed for 2 min with each solvent in polypropylene tubes equipped with polyethylene frits and polypropylene stoppers and caps.

Glassware was coated with Aqua Sil film and dried 1 hour in the oven at 120°C before being used for solid-phase reactions.

Acids **31A**, **31B** and **31Da**, and esters **29** and **32B**, all were isolated in pure form (> 86% purity) after evaporation of the filtrate. To remove minor impurities detected by ¹H NMR spectroscopy, acids **31C** and ester **32Ca** were triturated with a pentane:Et₂O solution (1:1) and evaporated, and esters **32Cb** and **32Cc** were dissolved in Et₂O, filtered and evaporated. Purification of acids **31E**, **31F** and esters **32D** from PhFH impurity was performed by an acid-base extraction. For example, ester **32Dc** (30 mg, 72% purity) was dissolved in 10 mL of EtOAc and extracted with portions of a 10% HCl solution (3 × 15mL). The aqueous phases were combined, basified to pH 7 with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with portions of EtOAc (3 × 20mL). The organic layers were combined, washed with a saturated NaCl solution, dried on Na₂SO₄ and evaporated to dryness to give ester **32Dc** as a clean product (20 mg, 99% purity).

(2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-N-(PhF)proline (23). A solution of **(2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-N-(PhF)proline methyl ester (22**, 5.0 g, 13.0 mmol, prepared according to reference 40) and LiOH (3.1 g, 130.0 mmol) in 250 mL of a 3:2:1 mixture of THF/MeOH/H₂O was stirred for 12 h under reflux. After cooling to rt, the resulting solution was diluted with 250 mL of 10% aqueous KOH, washed with 100 mL of CH₂Cl₂, acidified with 10% HCl and extracted threefold with CH₂Cl₂. Drying on Na₂SO₄ and removal of the solvent yielded crude **23** which was crystallized from EtOAc/hexanes. Yield: 87%; White crystals, mp 121-124°C; [α]_D²⁰ 170.0° (*c* 0.5, CH₃OH); IR (KBr, cm⁻¹): 3380 (OH), 1720 (C=O); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.80-7.16 (m, 13H), 4.41 (pent, 1H, *J* = 7.8), 3.48 (dd, 1H, *J* = 9.3, 6.1), 3.28 (dd, 1H, *J* = 9.8, 2.7), 2.78 (dd, 1H, *J* = 9.2, 7.8), 2.00

(m, 1H), 1.72 (m, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 177.8, 77.3, 68.9, 60.5, 56.3, 39.2; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 372.1600, found 372.1588.

(2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-N-(PhF)proline resin (25). A solution of acid **23** (1.0 g, 2.7 mmol) in 10 mL of MeOH, was treated with 1.0 mL of H_2O , titrated with 20% Cs_2CO_3 to pH 7 and evaporated to dryness. Wang bromide (3.0 g, 0.6 mmol/g), purchased from Novabiochem® or prepared from Wang resin⁴¹ purchased from Advanced ChemTech, Inc., was swollen in a 60 mL polypropylene tube with a polyethylene frit and stopper, using 20 mL of dry DMF, washed with 20 mL of dry DMF ($\times 2$), transferred to a 100 mL tricol round bottom flask, treated with a solution of cesium salt **24** (1.36 g, 2.7 mmol) in dry DMF (30 mL) and heated in an oil bath with overhead stirring at 60°C for 48 h. The resin was placed into a 60 mL polypropylene tube, equipped with a polyethylene frit, washed sequentially with 20 mL solutions of CH_2Cl_2 , EtOH, H_2O , CH_2Cl_2 , EtOH, H_2O , EtOH ($\times 2$) and CH_2Cl_2 ($\times 3$). The beige resin was dried *in vacuo* and usually stored in a dessicator under vacuum or under argon in the fridge; IR (KBr, cm^{-1}): 3438(OH), 1731(C=O). The collected filtrates were evaporated, dissolved in EtOAc and washed with 1 M NaH_2PO_4 . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried on Na_2SO_4 , filtered and evaporated. Crystallization of the residue from EtOAc/hexanes yielded (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-1-(PhF)proline **23** (0.23 g, 0.63 mmol).

4-Oxo-N-(PhF)prolyl resin (26). Hydroxyproline resin **25** (3.52 g, 1.80 mmol) was swollen in a 60 mL polypropylene tube with a polyethylene frit and stopper, using 20 mL of CH_2Cl_2 , filtered, washed with 20 mL of CH_2Cl_2 ($\times 2$), transferred to a 100 mL tricol, equipped with an overhead stirrer, suspended in 35 mL of CH_2Cl_2 and cooled to -78 °C. In a separate 50 mL round bottomed flask, 9.0 mmol (0.78 mL) of freshly distilled $(\text{COCl})_2$ was added dropwise

to a solution of 18.0 mmol (1.28 mL) of dry DMSO in 20 mL of dry CH₂Cl₂ at -78 °C, stirred for 30 min and cannulated to the resin suspension. The resin mixture was agitated for 4 h at -78 °C, treated with distilled and dried Et₃N (3.76 mL, 27.0 mmol) dropwise and stirred for 1 h at -78 °C. After warming to rt, the resin was washed sequentially with 20 mL volumes of CH₂Cl₂(×2), EtOH(×2), CH₂Cl₂(×2), EtOH(×2), CH₂Cl₂(×2). The beige resin was dried *in vacuo* and usually stored in a dessicator under vacuum or under argon in the fridge; IR (KBr, cm⁻¹): 1752 and 1726 (C=O).

General Procedure A : 4-amino-1H-pyrrole-2-carboxylate resins (27). Resin 26 (3.0 g, 1.50 mmol) was loaded in a 60 mL polypropylene tube equipped with a polyethylene frit and stopper, swollen in 20 mL of dry THF, filtered, washed with 20 mL of dry THF(×2), transferred to a 100 mL tricol equipped with an overhead stirrer and swollen in 30 mL of dry THF. The resin suspension was treated with the respective amine (800 mol%) and dry *p*-TsOH (10 mol%), or in the case of amine hydrochloride salts (800 mol%), Et₃N (780 mol%) was used instead of *p*-TsOH. The resulting mixture was stirred for 16 h at 50 °C in an oil bath, cooled, transferred into a 60 mL polypropylene tube equipped with a polyethylene frit, filtered and washed sequentially with 20 mL volumes of THF, CH₂Cl₂, EtOH, H₂O, CH₂Cl₂, EtOH, H₂O, EtOH(×2) and CH₂Cl₂(×3). The brown resin was dried *in vacuo* and stored in the fridge under argon; IR (KBr, cm⁻¹): 1695(C=O). Evaporation of the filtrate, followed by chromatographic purification (90:10 hexanes/EtOAc; R_f = 0.7) yielded PhFH (mp 148°C, litt.⁴⁷ mp 147-148°C), which was used to quantify the loading of the pyrrole.

General Procedure B: 2-Trichloroacetyl-3-amino-1H-pyrrole-5-carboxylate resin (28). Resin 27 (900 mg, 0.45 mmol) was placed into a 12 mL polypropylene tube equipped with a polyethylene frit and stopper, swollen in 5 mL of dry CH₂Cl₂, filtered, washed with 5 mL of dry

CH₂Cl₂(×2), suspended in 4 mL of dry CH₂Cl₂, treated with Et₃N (0.20 mL, 1.40 mmol) and trichloroacetyl chloride (0.17 mL, 1.49 mmol), and shaken at rt for 4 h. The resin was filtered and washed sequentially with 5 mL volumes of CH₂Cl₂(×2) and THF(×2), and used directly in the next step.

General Procedure C : Dimethyl-3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylates (29).

Trichloroacetyl resin **28** (300 mg, 0.15 mmol) in the same 12 mL polypropylene tube was swollen in 3 mL of dry THF, treated with 0.3 M NaOMe in THF:MeOH (4:1), (3.0 mL) and shaken at rt for 6 h. The resin was filtered, washed with 5 mL volumes of THF(×2) into a separating funnel containing 5 mL of a saturated NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried on Na₂SO₄, filtered and evaporated to afford diesters **29**, which were stored in the fridge under argon.

Dimethyl-3-morpholino-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate (29B): yield 98%; yellow solid; mp 87°C (decomp); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.97 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz), 2.98 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 160.1, 159.5, 145.5, 123.6, 114.4, 104.9, 66.1, 51.8, 51.6, 51.1; HRMS: calcd for [M + H⁺] C₁₂H₁₇N₂O₅ 269.1132, found 269.1126; R_t: 8.51 (method C), R_t: 6.19 (method F).

Dimethyl-3-(4-methyloxycarbonylpiperidino)amino-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate

(29F): yield 66%; light beige solid; mp 82°C (decomp); banana odour; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.98 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, *J* = 11.0 Hz), 2.47 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.71 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 174.9, 160.1, 159.5, 145.9, 123.6, 114.5, 105.3, 51.7, 51.5, 51.4, 42.9, 37.6, 24.5; HRMS: calcd for [M + H⁺] C₁₅H₂₁N₂O₆ 325.1394, found 325.1395; R_t: 7.77 (method C), R_t: 3.58 (method E).

General Procedure D : 2-N³-substituted-carbamoyl-3-aminopyrrole-5-carboxylate resin (30). Trichloroacetyl resin **28** (900 mg, 0.41 mmol), in the same 12 mL polypropylene tube, was swollen in 4 mL of dry THF, treated with the specified amine (600 mol%) and shaken at rt for 1 h. The resin was filtered, washed sequentially with 5 mL volumes of THF($\times 2$), CH₂Cl₂($\times 2$), EtOH($\times 2$) and CH₂Cl₂($\times 2$), dried *in vacuo* and stored in the fridge under argon.

General Procedure E : 2-Carbamoyl-3-aminopyrrole-5-carboxylic acid (31). 5-Carboxylate resin **30** (300 mg, 0.15 mmol), in a 12 mL polypropylene tube, was swollen in 3 mL of dry CH₂Cl₂, filtered, washed with 3 mL of dry CH₂Cl₂($\times 2$), treated with a 25% v/v solution of TFA in CH₂Cl₂ (3 mL) and shaken for 30 min. The resin was filtered, washed with CH₂Cl₂($\times 2$), and treated again with 25% TFA in CH₂Cl₂ for an additional 30 min. The resin was filtered and washed with CH₂Cl₂($\times 2$). The combined filtrates and washings were evaporated under reduced pressure and triturated with a pentane:Et₂O solution (1:1) to afford acids **31**.

2-Benzylcarbamoyl-3-dimethylamino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Aa): yield 99%; purple solid; mp 104°C (decomp); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.71 (s, 1H), 9.17 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.37 (d, 4H, *J* = 4.2 Hz), 7.30 (quint, 1H, *J* = 4.2 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 4.52 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.16 (s, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 160.9, 159.3, 138.2, 133.1, 128.6, 127.8, 127.4, 124.3, 119.1, 107.4, 47.1, 42.5; HRMS: calcd for [M + H⁺] C₁₅H₁₈N₃O₃ 288.1343, found 288.1349; *R*_t: 13.87 (method D).

2-Methoxyethylamido-3-dimethylamino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Ab): yield 88%; reddish-purple solid; mp 107°C (decomp); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.79 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 3.48 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.15 (s, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 160.9, 159.4, 132.8, 124.2, 119.1, 107.3, 70.3, 58.0, 47.1, 38.6; IR (KBr, cm⁻¹) on resin : 3443

large (N-H), 1709, 1652(C=O); HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{11}H_{18}N_3O_4$ 256.1292, found 256.1294; R_t : 9.61 (method D).

2-Allylcarbamoyl-3-dimethylamino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Ad): yield 90%; brown solid; mp 112°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.63 (s, 1H), 8.84 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 5.87-5.94 (m, 1H), 5.27 (dd, 1H, $J = 17.2, 1.5$ Hz), 5.17 (dd, 1H, $J = 10.3, 1.4$ Hz), 3.96 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.11 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 160.9, 159.2, 134.3, 133.7, 124.1, 119.3, 116.3, 107.4, 47.0, 41.0; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{11}H_{16}N_3O_3$ 238.1186, found 238.1191; R_t : 10.60 (method D).

2-Benzylcarbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Ba): yield 99%; purple solid; mp 112°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.95 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 2.96 (s, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 161.2, 159.3, 138.9, 138.9, 128.5, 127.7, 127.2, 123.4, 120.1, 107.8, 65.8, 53.8, 42.3; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{17}H_{20}N_3O_4$ 330.1448, found 330.1447; R_t : 10.84 (method C).

2-Methoxyethylcarbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Bb): yield 91%; purple solid; mp 112°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.68 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.74 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz), 3.47 (s, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (t, 4H, $J = 4.4$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 170.6, 161.3, 139.7, 123.4, 121.6, 108.0, 70.7, 66.4, 57.9, 53.8, 38.1; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{13}H_{20}N_3O_5$ 298.1398, found 298.1400; R_t : 8.01 (method C).

2-Isopropylcarbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Bc): yield 73%; purple solid; mp 110°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.62 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.75 (s, 1H), 4.01 (sept, 1H, $J = 6.7$ Hz), 3.71 (t, 4H, $J = 4.2$ Hz), 2.84 (t, 4H, $J = 4.3$), 1.17 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 161.4, 158.8, 139.9, 123.1, 121.4, 107.8, 66.6,

53.5, 40.3, 22.7; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{13}H_{20}N_3O_4$ 282.1448, found 282.1450; R_t : 9.34 (method C).

2-[(1'S)-Methyloxycarbonyl-3'-methylbutyl]carbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Be): yield 83%; purple solid; mp 112°C (decomp); $[\alpha]_D^{23}$ 6.5° (c 0.2, DMSO); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.80 (s, 1H), 9.08 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 4.56 (q, 1H, $J = 7.4$ Hz), 3.70-3.75 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 1.64 (m, 3H), 0.90 (t, 6H, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 173.0, 161.2, 159.3, 139.8, 123.8, 120.5, 107.9, 66.2, 53.7, 52.1, 49.9, 40.7, 24.5, 22.7, 21.6; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{17}H_{26}N_3O_6$ 368.1816, found 368.1820; R_t : 11.74 (method C).

2-Benzylcarbamoyl-3-pyrrolidino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Ca): yield 51%; brown powder; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.91 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 4.48 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.23 (s, 4H), 1.83 (s, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.3, 159.5, 139.0, 139.0, 128.5, 127.6, 127.1, 123.2, 119.2, 106.3, 54.7, 42.3, 23.9; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{17}H_{20}N_3O_3$ 314.1499, found 314.1499; R_t : 4.24 (method E).

2-Methoxyethylcarbamoyl-3-pyrrolidino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Cb): yield 75%; brown powder; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.51 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.06 (s, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.8, 160.3, 130.6, 124.8, 120.9, 108.3, 71.0, 59.1, 58.9, 38.8, 23.9; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{13}H_{20}N_3O_4$ 282.1448, found 282.1445; R_t : 18.68 (method B), R_t : 4.48 (method F).

2-Isopropylcarbamoyl-3-pyrrolidino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Cc): yield 61%; brown powder; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.40 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.53 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 4.00 (sept, 1H, $J = 6.7$ Hz), 3.01 (s, 4H), 1.84 (s, 4H), 1.15 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C

NMR (DMSO- d_6) 161.5, 159.0, 138.9, 122.3, 119.2, 105.6, 52.7, 40.3, 24.2, 22.6; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{13}H_{20}N_3O_3$ 266.1499, found 266.1496; R_t : 5.01 (method F).

2-Benzylcabamoyl-3-diallylamino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Da): yield 70% light-brown powder; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.55 (s, 1H), 9.19 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.23-7.33 (m, 5H), 6.78 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 5.67 (m, 2H), 5.04 (m, 4H), 4.50 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.45 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 161.3, 159.7, 139.3, 134.6, 128.4, 128.0, 127.3, 127.0, 123.4, 123.3, 118.4, 110.2, 58.3, 41.9; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{19}H_{22}N_3O_5$ 340.1656, found 340.1658; R_t : 12.60 (method C).

2-Benzylcarbamoyl-3-(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl)amino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Ea): yield 71%; brown solid; mp 95°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.58 (s, 1H), 9.09 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 7.35-7.25 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 4.48 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.88 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 170.9, 161.3, 159.6, 140.2, 139.4, 128.3, 127.2, 126.8, 123.1, 120.3, 108.3, 58.0, 51.4, 43.2, 41.9; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{17}H_{20}N_3O_5$ 346.1398, found 346.1399; R_t : 19.95 (method A).

2-Methoxyethylcarbamoyl-3-(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl)amino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Eb): yield 70%; brown solid; mp 92°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 170.7, 161.4, 159.6, 139.7, 122.9, 120.2, 108.4, 70.7, 58.0, 51.5, 43.3, 38.5, 38.2; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{13}H_{20}N_3O_6$ 314.1347, found 314.1339; R_t : 14.89 (method A).

2-Isopropylcarbamoyl-3-(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl)amino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Ec): yield 78%; purple solid; mp 107°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ

11.49 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.73 (s, 1H), 4.03 (sept, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.75 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.15 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 170.9, 161.3, 158.7, 139.7, 122.7, 120.9, 108.4, 70.7, 58.0, 51.5, 43.3, 43.0, 22.5; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5$ 298.1398, found 298.1401; R_t : 10.50 (method C).

2-Benzylcarbamoyl-3-(4-methyloxycarbonylpiperidino)amino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Fa): yield 62 %; beige solid; mp 90°C (decomp); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.38-11.77 (br s, 1H), 9.07 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.37 (d, 4H, $J = 4.2$ Hz), 7.28 (quint, 1H, $J = 4.3$ Hz), 6.89 (s, 1H), 4.51 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.63 (s, 3H), 3.18 (br s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.54 (s, 1H), 1.91 (br s, 2H), 1.68 (br s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 174.1, 161.1, 159.3, 138.7, 138.7, 128.6, 127.6, 127.2, 123.6, 120.8, 107.8, 53.8, 51.7, 42.3, 39.9, 28.2; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ 386.1711, found 386.1702; R_t : 19.95 (method A).

2-Methoxyethylcarbamoyl-3-(4-methyloxycarbonylpiperidino)amino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Fb): yield 70%; beige solid; mp 150°C (decomp); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.56 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 174.8, 161.3, 159.6, 140.3, 123.2, 121.8, 108.1, 70.7, 58.0, 53.3, 51.5, 39.6, 38.1, 28.3; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$ 354.1660, found 354.1663; R_t : 8.65 (method C).

2-Isopropylamido-3-(4-methyloxycarbonylpiperidino)amino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (31Fc): yield 64%; brown solid; mp 130°C (decomp); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.55 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.72 (s, 1H), 4.04 (quint, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.62 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.18 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 174.7, 161.3, 158.8, 140.2, 123.0, 121.6, 107.9, 53.1, 51.6, 43.0, 37.6,

28.6, 22.8; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{16}H_{24}N_3O_5$ 338.1711, found 338.1701; R_t : 16.59 (method A), R_t : 9.08 (method C), R_t : 4.47 (method E).

General Procedure F : 2-Carbamoyl-3-aminopyrrole-5-carboxylate (32). Carboxylate resin **30** (300 mg, 0.15 mmol) in a 12 mL polypropylene tube was swollen in 3 mL of dry THF, filtered, washed with 3 mL of dry THF($\times 2$), treated with 0.3 M NaOMe in THF:MeOH (4:1, 3 mL) and shaken at rt for 24 h, twice. The resin was filtered, washed with 5 mL volumes of THF($\times 2$) and the filtrate and washings were collected in a separating funnel containing a saturated NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried on Na_2SO_4 , filtered and evaporated to afford methyl esters **32**, which were stored in the fridge under argon.

Methyl-2-benzylcarbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylate (32Ba): yield 95 %; beige solid; mp 208 °C; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.36 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 4.49 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.50 (s, 4H), 2.79 (s, 4H) ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 160.3, 159.4, 140.3, 139.0, 128.5, 127.7, 127.2, 122.1, 121.8, 108.2, 66.2, 53.5, 51.5, 42.3; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{18}H_{22}N_3O_4$ 344.1605, found 344.1607; R_t : 12.68 (method C).

Methyl-2-methoxyethylcarbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylate (32Bb): yield 88%; yellow solid; mp 121°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.96 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (t, 4H, $J = 4.3$), 3.47 (s, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.81 (t, 4H, $J = 4.4$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 160.2, 159.4, 139.9, 122.3, 122.1, 108.4, 70.7, 66.4, 58.0, 53.7, 51.4, 38.3; HRMS: calcd for $[M + H^+]$ $C_{14}H_{22}N_3O_5$ 312. 1554, found 312. 1551; R_t : 9.81 (method C).

Methyl-2-isopropylcarbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylate (33Bc): yield 99%; beige solid; mp 150°C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.89 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J =$

7.7), 6.85 (s, 1H), 4.03 (sept, 1H, $J = 6.7$), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, 4H, $J = 4.4$), 2.84 (t, 4H, $J = 4.5$), 1.19 (d, 6H, $J = 6.5$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 160.3, 158.6, 139.8, 122.1, 121.8, 108.1, 66.6, 53.5, 51.4, 40.3, 22.7; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ 296.1605, found 296.1600; R_t : 4.90 (method E).

Methyl-2-benzylcarbamoyl-3-pyrrolidino-1H-pyrrole-5-carboxylate (34Ca): yield 67%; gray solid; insoluble in Et_2O ; mp 152°C ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.70 (s, 1H), 8.76 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 4.46 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.77 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 1.76 (s, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 160.4, 159.7, 139.4, 139.4, 128.4, 127.4, 126.9, 121.4, 119.4, 105.8, 52.8, 51.4, 42.2, 24.2; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ 328.1656, found 328.1656; R_t : 4.70 (method E).

Methyl-2-methoxyethylcarbamoyl-3-pyrrolidino-1H-pyrrole-5-carboxylate (32Cb): yield 51 %; isolated as an orange gum; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.43 (br s, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.98 (t, 4H, $J = 6.0$ Hz), 1.85 (t, 4H, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 160.4, 159.7, 138.7, 121.5, 120.8, 106.5, 70.8, 58.0, 53.2, 51.4, 38.1, 24.1; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ 296.1605, found 296.1597; R_t : 5.62 (method F).

Methyl-2-isopropylcarbamoyl-3-pyrrolidino-1H-pyrrole-5-carboxylate (32Cc): yield 91 %; yellow solid; mp 143°C (decomp); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.66 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 4.01 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.00 (t, 4H, $J = 6.1$ Hz), 1.84 (t, 4H, $J = 6.3$ Hz), 1.15 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 160.4, 159.0, 138.8, 121.0, 120.1, 106.0, 52.8, 51.4, 40.3, 24.2, 22.5; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ 280.1656, found 280.1656; R_t : 6.21 (method F).

Methyl-2-benzylcarbamoyl-3-diallylamino-1H-pyrrole-5-carboxylate (32Da): yield 51%; isolated as an orange gum; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.90 (s, 1H), 9.24 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.27-7.37 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.67-5.76 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 4H), 4.50 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.46 (d, 4H, $J = 6.2$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 160.3, 159.6, 139.2, 137.6, 134.6, 128.4, 127.3, 127.0, 124.0, 122.1, 118.2, 110.6, 58.3, 51.4, 41.9; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ 354.1812, found 354.1808; R_f : 23.08 (method A), R_f : 14.98 (method C), R_f : 6.36 (method E).

Methyl-2-methoxyethylcarbamoyl-3-diallylamino-1H-pyrrole-5-carboxylate (32Db): yield 51%; isolated as an orange gum; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.15-11.75 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.83-5.75 (m, 2H), 5.10-5.17 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (br s, 4H), 3.45 (s, 4H), 3.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 160.3, 159.6, 137.4, 134.7, 124.3, 122.1, 118.2, 110.7, 70.8, 58.4, 58.0, 51.5, 37.9; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ 322.1761, found 322.1766; R_f : 22.00 (method A), R_f : 12.25 (method C), R_f : 5.12 (method E).

Methyl-2-isopropylcarbamoyl-3-diallylamino-1H-pyrrole-5-carboxylate (32Dc): yield 56%; isolated as a yellow gum; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.75 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.85 (s, 1H), 5.80-5.72 (m, 2H), 5.16-5.08 (m, 4H), 4.03 (sept, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.50 (d, 4H, $J = 6.2$ Hz), 1.16 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 160.3, 158.7, 137.3, 134.5, 124.2, 121.8, 118.2, 110.5, 58.2, 51.4, 40.1, 22.7; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ 306.1812, found 306.1819; R_f : 13.00 (method C), R_f : 5.44 (method E).

2-[(S)-1'-Hydroxycarbonyl-3'-methylbutyl]carbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (33): yield 65%; light beige powder; $[\alpha]_D^{23}$ 16.0° (c 1.7, DMSO); mp 92°C (decomp); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.75 (s, 1H), 9.06 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (s, 1H), 4.50 (m,

1H), 3.73 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 1.64 (m, 3H), 0.92 (d, 3H, $J = 9.2$ Hz), 0.91 (d, 3H, $J = 9.1$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 174.1, 161.3, 159.3, 140.6, 123.7, 121.0, 108.1, 66.5, 53.7, 50.0, 41.0, 24.6, 22.8, 21.8; HRMS: calcd for $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ 354.1660, found 354.1654; R_t : 9.80 (method C).

2,4-Di(methoxyethylcarbamoyl)-3-dimethylamino-1H-pyrrole-5-carboxylic acid (35): traces; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.51 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 3.52 (s, 8H), 3.32 (s, 6H), 2.74 (s, 6H); FAB-MS m/z 357.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; R_t : 11.51 (method D).

2.6 Acknowledgment.

This work was supported by grants from *Fonds Québécois de la recherche sur la nature et les technologies* (FQRNT), *Valorisation-Recherche Québec* (VRQ), and the *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada* (NSERC). The authors thank Mr. Dalbir Sekhon, Mr. Fabrice Galaud and Dr. Alexandra Fürtös for performing mass spectral analyses.

Supporting Information Available. ^1H and ^{13}C NMR spectral data for **23**, **25-27**, **29**, **31-33** and **35** and representative LCMS traces for compounds **31B**, **32B** and **33**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>

2.7 References and Notes

- (1) Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603.
- (2) Bailly, C. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* **2004**, *4*, 363-378.
- (3) Thompson, R. B. *FASEB J.* **2001**, *15*, 1671-1676.
- (4) Tubaro, E.; Belogi, L.; Mezzadri, C. M. *Eur. J. Pharmacol* **2000**, *387*, 233-244.

- (5) Pagani, G. A. *Heterocycles* **1994**, *37*, 2069.
- (6) Meyer, W. H.; Kiess, H.; Binggeli, B.; Meier, E.; Harbeke, G. *Synth. Met.* **1985**, *10*, 255-259.
- (7) Loughlin, W. A.; Murphy, M. E.; Elson, K. E.; Henderson, L. C. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 227-232.
- (8) Wellenzohn, B.; Flader, W.; Winger, R. H.; Hallbrucker, A.; Mayer, E.; Liedl, K. *R. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5044-5049 and references 1-33 therein.
- (9) Wang, C. C. C.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8657-8661.
- (10) Wurtz, N. R.; Turner, J. M.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1201-1203.
- (11) Baird, E. E.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6141-6146.
- (12) Turner, J. M.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7636-7644.
- (13) Choi, J. S.; Lee, H. S.; Lee, Y.; Jeong, N.; Kim, H. J.; Kim, Y. D.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4295-4299.
- (14) Satz, A. L.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2469-2477.
- (15) Woods, C. R.; Ishii, T.; Wu, B.; Bair, K. W.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2148-2152.
- (16) Sharma, S. K.; Tandon, M.; Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1030-1034.
- (17) Schmuck, C.; Bickert, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4579-4581.
- (18) Schmuck, C.; Geiger, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8898-8899.

- (19) Unverferth, K.; Engel, J.; Hofgen, N.; Rostock, A.; Gunther, R.; Lankau, H. J.; Menzer, M.; Rolfs, A.; Liebscher, J.; Muller, B.; Hofmann, H. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 63-73.
- (20) Cironi, P.; Manzanares, I.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2959-2962.
- (21) Mjalli, A. M. M.; Sarshar, S.; Baiga, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2943-2946.
- (22) Strocker, A. M.; Keating, T. A.; Tempest, P. A.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1149-1152.
- (23) Okada, H.; Akaki, T.; Oderaotoshi, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 197-205.
- (24) Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 1474.
- (25) Trautwein, A. W.; Sussmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2381-2384.
- (26) Trautwein, A. W.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8263-8266.
- (27) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Tietze, L. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5855-5863.
- (28) Paal, C. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 367.
- (29) Knorr, L. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 299.
- (30) Raghavan, S.; Anuradha, K. *Synlett* **2003**, 711-713.
- (31) Hwang, S. H.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6564-6567.
- (32) Hwang, S. H.; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 142-148.
- (33) Tanaka, H.; Moriwaki, M.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3807-3809.

- (34) Porthogese, P. S.; Nagase, H.; Lipkowski, A. W.; Larson, D. L.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 836-841.
- (35) Paladino, A.; Mugnaini, C.; Botta, M.; Corelli, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 565-568.
- (36) Marcotte, F. A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2601-2603.
- (37) Marcotte, F. A.; Rombouts, F. J. R.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6984-6987.
- (38) Rombouts, F. J. R.; Fridkin, G.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 589-98.
- (39) Fridkin, G.; Lubell, W. D. unpublished results.
- (40) Blanco, M. J.; Sardina, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8493-8496.
- (41) Zoller, T.; Ducep, J. B.; Hibert, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9985-9988.
- (42) Patterson, J. M. *Synthesis* **1976**, 281-302.
- (43) Carson, J. R.; Carmosin, R. J.; Pitis, P. M.; Vaught, J. L.; Almond, H. R.; Stables, J. P.; Wolf, H. H.; Swinyard, E. A.; White, H. S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1578-1584.
- (44) Cadamuro, S.; Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R.; Gatti, A.; Piscopo, L. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1993**, 273-283.
- (45) Abell, A. D.; Litten, J. C. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1473-1483.
- (46) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- (47) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 48th ed.; Weast, R. C., Ed.; The Chemical Rubber Co.: Cleaveland, 1967; p C-325.

2.8 Contribution du co-auteur pour l'article

La contribution du Dr Frederik J. R. Rombouts pour l'article (Solid-Phase Synthesis of 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylate, *J. Comb. Chem.* **2005**, ASAP) a été de démontrer que le couplage de la 4-hydroxy-N-(PhF)proline à la résine de Wang, son oxydation en 4-oxo-N-(PhF)proline sur support solide et sa conversion en pyrrole étaient possibles. Pour ma part, j'ai optimisé les trois procédures expérimentales léguées par le Dr Rombouts, exploré la conversion en pyrrole avec une différente gamme d'amines primaires et secondaires, modifié la pyrrole en position 5 et réussi à isoler tous les 3-aminopyrroles-2,5-dicarboxylates sous forme d'acides et d'esters. Ainsi, une chimiothèque de ces pyrroles a été synthétisée, isolée et caractérisée avec succès. Soulignons que la partie rédactionnelle de cet article, de même que les voies de recherches empruntées, étaient sous la supervision du professeur W. D. Lubell.

2.9 Autorisation du co-auteur

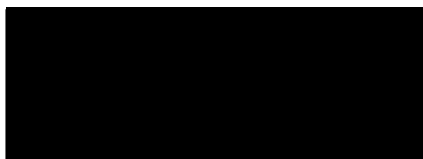
Département de chimie
Faculté des Arts et des Sciences
M.Sc.chimie

Coordonnées de l'article :

Yann Brouillette, Frederik J. R. Rombouts et William D. Lubell
Solid-Phase Synthesis of 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylate, *J. Comb. Chem.* **2005**,
soumis.

À titre de co-auteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Yann Brouillette inclut cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre « Synthèse et fonctionnalisation des pyrroles sur support solide ».

Frederik J. R. Rombouts
Co-auteur



26 juillet 2005
Date

CHAPITRE 3

Diversification sur support solide des aminopyrroles, vers la formation de pyrrolopyrimidines par la fermeture du cycle pyrimidine sur le pyrrole, ainsi que vers la tétrasubstitution

3.1 Introduction

3.1.1 Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines

Les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines sont une classe spécifique de pyrrolopyrimidines caractérisées par l'arrangement entre la fusion des hétérocycles pyrrole et pyrimidine. Cette classe d'analogues aux déazapurines présente d'intéressantes activités biologiques, grâce à leur ressemblance aux purines et pyrimidines. Par exemple, la classe déazaxanthines **36** (R^1 et R^2 = alkyl, Figure 17) exhibe une activité antagoniste et une sélectivité modérée pour les récepteurs d'adénosine A_1 et A_2 .¹ L'immuciline-H (Figure 17), une déazapurine liée à un nucléoside, et la peldesine (Figure 17), une (pyridinylméthyl)déazapurine, sont des inhibiteurs de phosphorylase de nucléoside de purine potentiels pour le traitement de maladies liées aux cellules T, telle que la leucémie des cellules T.^{2,3} La 6-pipéridyl-8-phényl-9-déazapurine **37** (Figure 17) a été identifiée par criblage à grande capacité comme potentiel antagoniste au récepteur neuropeptide Y5 et comme composé de choix pour le développement d'un médicament d'antiobésité.⁴ Le pyrrolopyrimidinone **38** et la pyrrolotriazolopyrimidine **39** (Figure 17) ont récemment été identifiés comme des inhibiteurs de phosphodiesterase 5.⁵ Les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines-3-(2,3-dimercaptopropyl)-substitués **40** (Figure 17) sont des inhibiteurs de métalloprotéase.⁶ Finalement, des dérivés de 4-(pyrrolopyrimidin-6-yl)benzenesulfonamide **41** (Figure 17) se sont révélés comme nouveaux antagonistes sélectifs de A_{2A}/A_{2B} .⁷

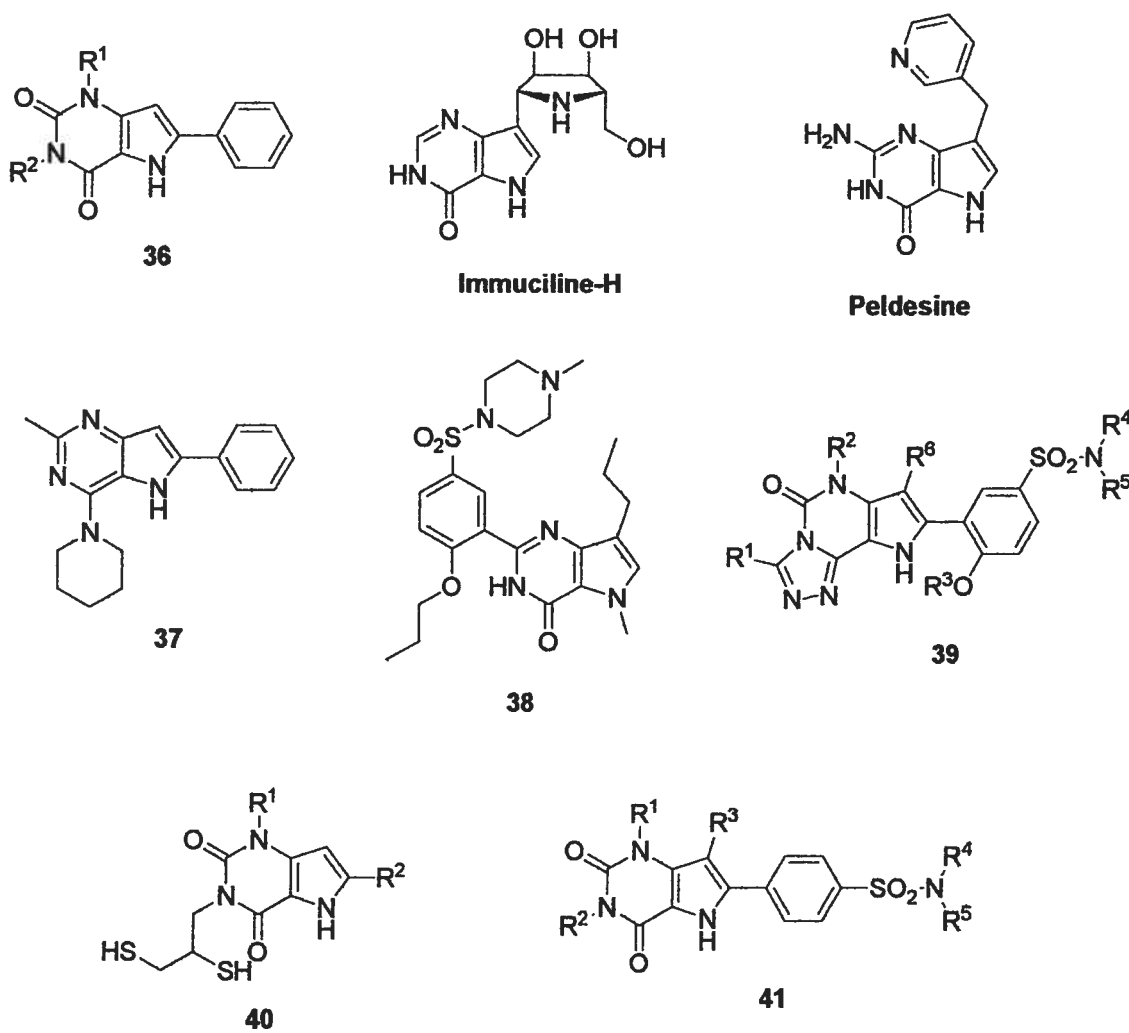


Figure 17 Structures de pyrrolo[3,2-d]pyrimidines biologiquement actives

3.1.2 Halogénopyrroles

Les pyrroles halogénés sont des unités se retrouvant dans plusieurs produits naturels,⁸ polymères conducteurs électrochimiques,⁹ insecticides et pharmacophores. Par exemple, l'oridine,¹⁰ la dibromophakelline¹¹ et la sceptrine¹² (Figure 18) sont tous des produits naturels extraits d'éponges marines possédant une unité pyrrole bromée.

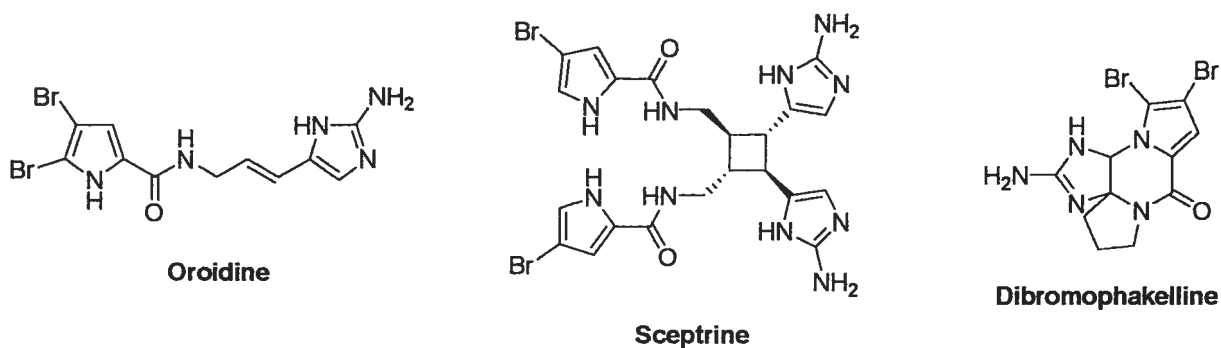


Figure 18 Structures de produits naturels marins contenant une unité pyrrole bromée

Les pyrroles polyhalogénés isolés de sources naturelles exhibent d'importantes activités biologiques. 10*E*-Hymenialdisine et 10*Z*-hymenialdisine (Figure 19) inhibent les protéines kinases MEK-1,¹³ modulent le facteur de transcription proinflammatoire NF- κ B¹⁴ et inhibent le contrôle du cycle cellulaire à la phase G2.¹⁵ Hymenine (Figure 19), extraite de l'éponge *Hymeniacion*, possède des propriétés bloquant les α -adénorécepteurs.¹⁶ Pentabromopseudiline (Figure 19), isolée de la bactérie *Alteromonas luteo-violaceus*, présente des activités antibactériennes et anti-tumorales, en plus d'être un inhibiteur d'enzymes.¹⁷ Pyoluteorine, isolée de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*,¹⁸ et 2,3,4-tribromopyrrole, isolée de l'espèce marine

Polyphysia crassa,¹⁹ (Figure 19) sont des antibactériens. La pyrrolnitrine **42**, isolée de la bactérie *Pseudomonas pyrociniae*,²⁰ (Figure 19) est un anti-fongicide. Finalement, les halogéopyrroles **43-45** (Figure 19) sont des insecticides et molluscicides.²¹

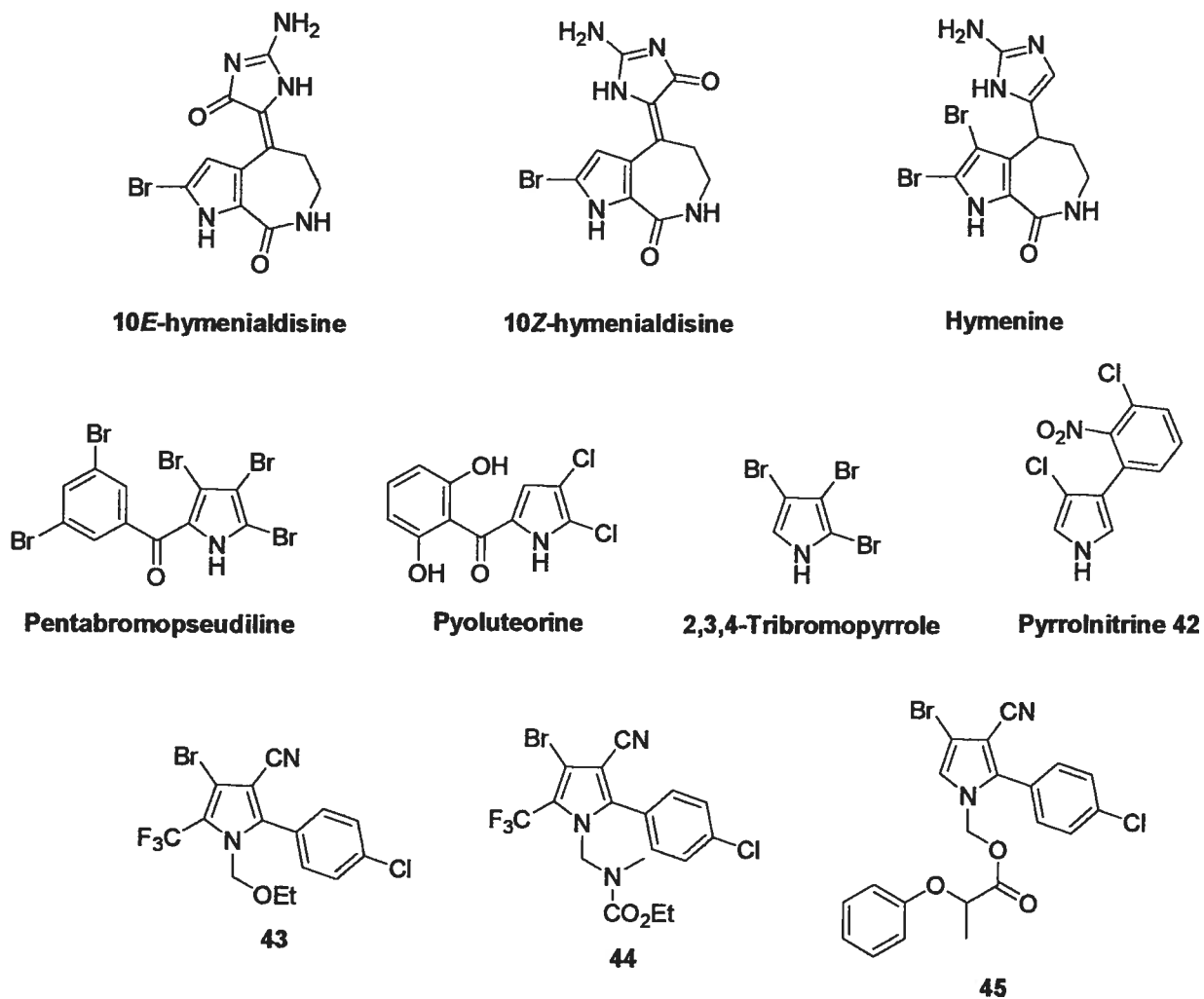


Figure 19 Structures d'halogéopyrroles biologiquement actifs

3.2 Synthèse sur support solide de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines

3.2.1 Synthèse de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines sur support solide utilisant un ancrage de cystéamine

Le squelette purine a été modifié de plusieurs façons sur support solide et quelques méthodologies sur phase solide ont été rapportées pour la préparation de dérivés de pyrimidines.²² Cependant, une seule méthodologie sur support solide existe à ce jour pour la synthèse de dérivés de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine.²³ Cette méthode de synthèse, développée dans notre groupe de recherche, permettrait la production de grandes bibliothèques de divers analogues pouvant être testés biologiquement.

Cette méthodologie (Schéma 6) a utilisé la résine de Merrifield, sur laquelle est attaché un ancrage de cystéamine **46**, qui est traité avec l'ester benzylique de la 4-oxo-*N*-(PhF)proline pour donner l'aminopyrrole lié à la résine **48**. Par la suite, l'aminopyrrole **48** est traité avec les isocyanates d'éthyl, de phényl, de 4-phénoxyphényl et de 2,4-diméthoxyphényl pour livrer les uréidopyrroles liés à la résine **49a-d**.²³ Les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines liées à la résine **51a-d** sont ensuite obtenues par acylation de l'urée **49** utilisant le chlorure de trichloroacétyle dans le dioxane suivi d'un traitement au Cs₂CO₃ dans le DMF. Le clivage des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines **52** de la résine **50** a été accompli en deux étapes, par oxydation du soufre à la sulfone suivi de l'élimination en position β en présence de *t*-BuONa. Ainsi, quatre pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines **52a-d**, avec des substituants alkyles et aryles en position *N1* de l'azote de la pyrimidine, ont été synthétisées avec des rendements de 42-50% et des puretés de 90-100%.

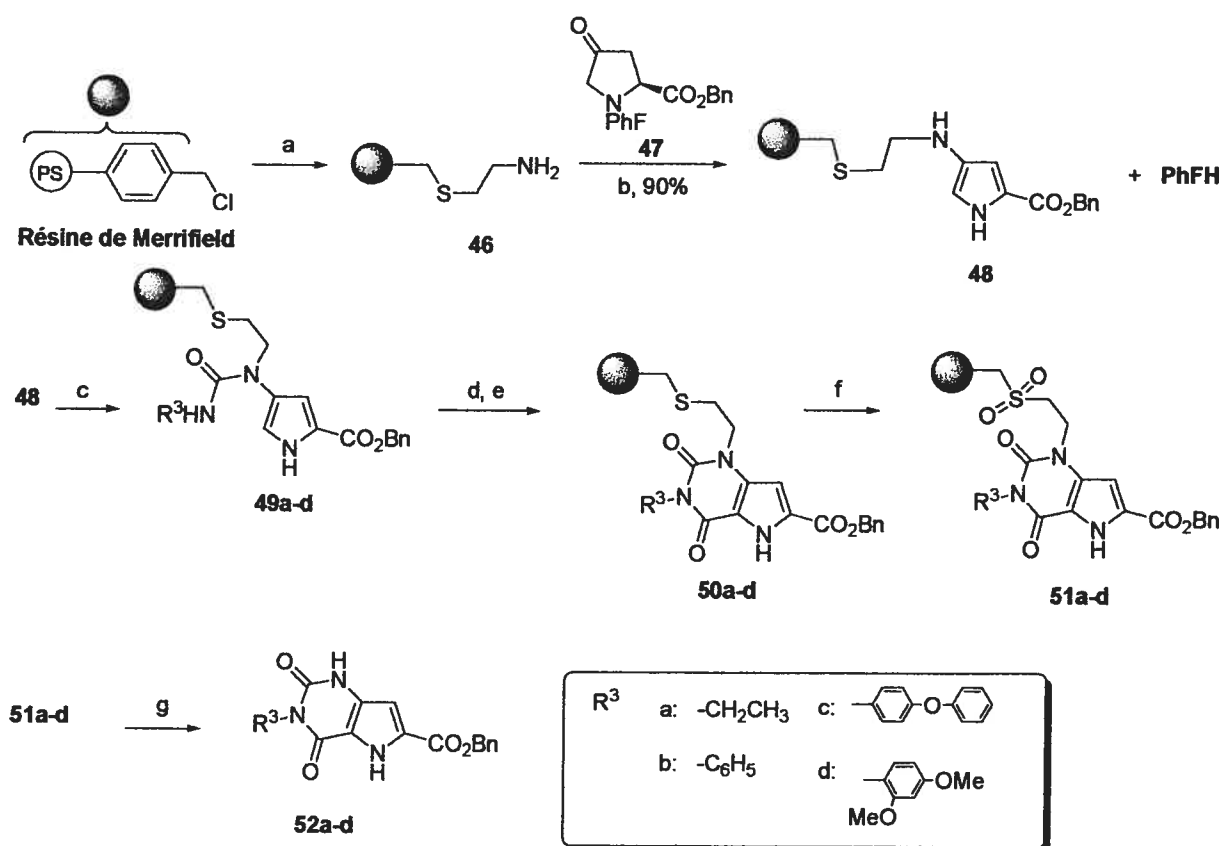


Schéma 6 Synthèse de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines sur support solide utilisant un ancrage de cystéamine utilisant a) hydrochlorure de 2-aminoethanthiol (300 mol%), NaH (1000 mol%), DMF, tp, 48 h; b) 4-oxo-*N*(PhF)proline benzyl ester **47** (200 mol%), Et₃N (680 mol%), Et₃N.HBr (20 mol%), 50°C, THF/MeCN (1 : 1), 24 h; c) R³NCO (400 mol%), CH₂Cl₂, tp, toute la nuit; d) Cl₃CCOCl (1000 mol%), dioxane, 70°C, 4 h; e) Cs₂CO₃ (1000 mol%), DMF, toute la nuit; f) *m*-CPBA (500 mol%), CH₂Cl₂, tp, 1 h; g) *t*-BuONa (1000 mol%), THF, 0°C, 1 h.

L'ancrage à la résine par l'azote *N*3 de la pyrimidine empêche la diversification sur support solide de cet azote. Un ancrage à la résine par un lien ester en position 5 du pyrrole permettrait de libérer l'azote *N*3 et d'ainsi instaurer divers groupements fonctionnels sur les deux azotes du pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidione.

3.2.2 Synthèse de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines sur support solide utilisant une liaison ester

L'avantage principal d'utiliser la liaison ester comme point d'attache à la résine consiste en la possibilité de fonctionnaliser l'azote *N3* de la pyrimidine, puisque ce dernier n'est pas lié au polymère contrairement à la stratégie utilisant un ancrage de cystéamine. La formation de la 4-oxo-*N*-(PhF)proline liée à la résine de Wang **26** (Schéma 7) est telle que décrite au chapitre 2.²⁴ Avant d'entreprendre les tentatives de synthèse de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines sur support solide avec une résine demandant un clivage en condition acide (TFA), la stabilité des intermédiaires uréidopyrrole **53** et pyrrolopyrimidine **54** (Figure 20) synthétisés en solution²⁵ est évaluée. Aucune dégradation n'est observé dans des solutions de TFA/DCM (1 :3) et (19 :1) respectivement, après 90 min à température ambiante, ce qui laisse supposer que les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines formées sur résine de Wang pourront être clivées sous conditions acides.

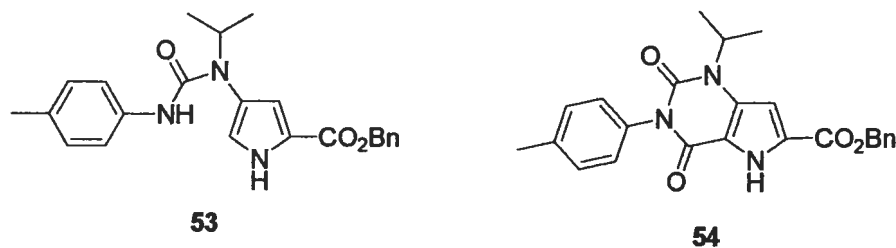


Figure 20 Composés **53** et **54** synthétisés en solution pour évaluer leur stabilité dans des solutions de TFA/DCM (1 :3) et (19 :1)

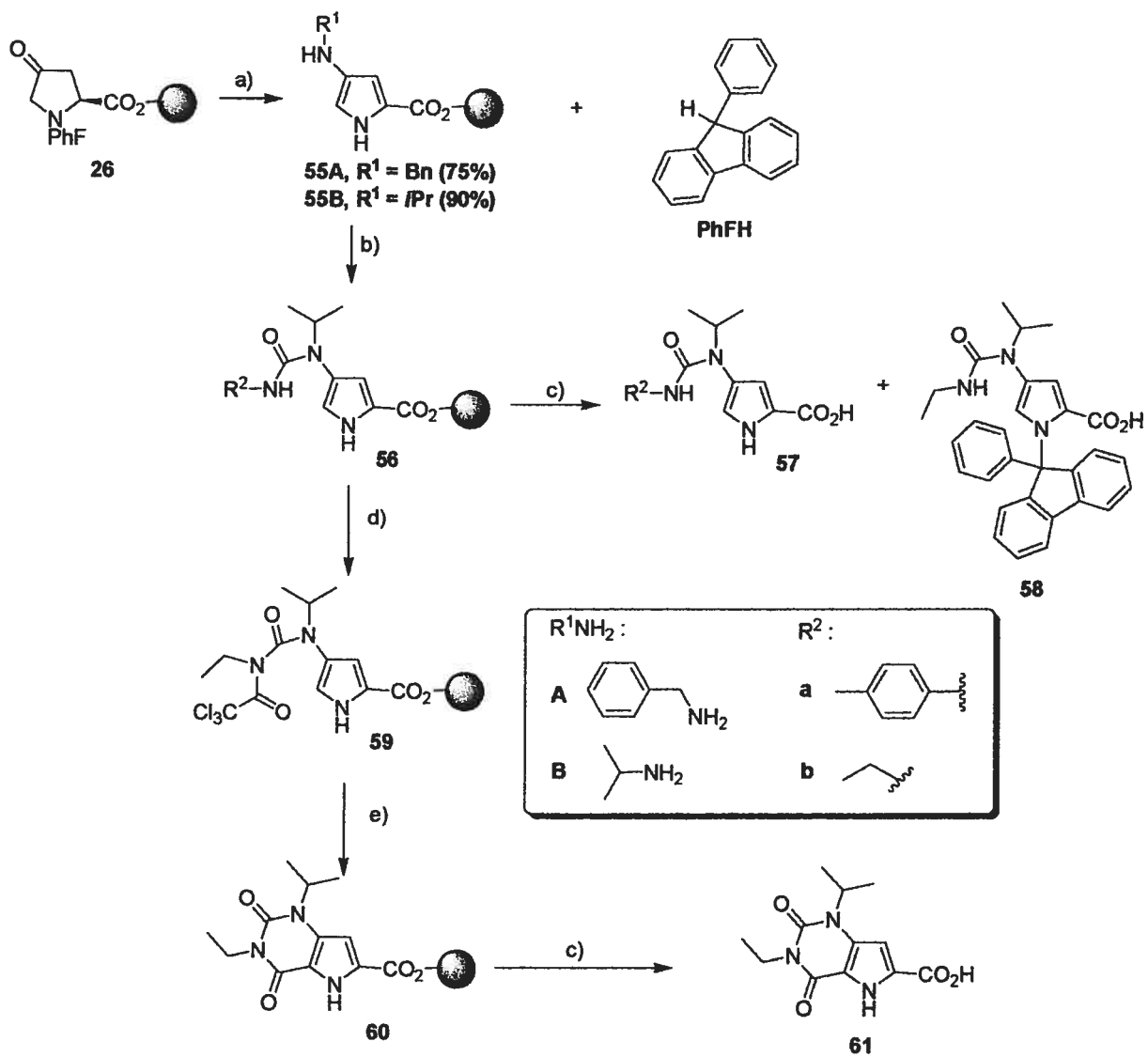


Schéma 7 Synthèse sur support solide d'uridopyrroles **57** et de la pyrrolopyrimidine **61** utilisant un lien ester: a) $R^1\text{NH}_2$ (800 mol%), *p*-TsOH (20 mol%), THF, 50°C, 16h; b) $R^2\text{NCO}$ (110 mol%), DCM, tp, 16h; c) TFA /DCM (1:3), tp, 30min ($\times 2$); d) Cl_3CCOCl (1000 mol%), dioxane, 70°C, 16h; e) Cs_2CO_3 (1000 mol%), DMF, tp, 4h

Les 4-aminopyrroles liés à la résine **55** ont été synthétisés par le traitement de la cétone **26** avec les amines primaires benzylamine et isopropylamine (800 mol%, A-B, Schéma 7) et une quantité catalytique de *p*-TsOH (10 mol%) dans du THF anhydre à 50°C pendant 18 h. La benzylamine et l'isopropylamine ont été choisies pour attaquer la 4-oxo-*N*-(PhF)proline liée à la résine **26** parce qu'elles avaient toutes deux réussi à former l'aminopyrrole correspondant en solution.²⁶ La formation du pyrrole lié à la résine **55** a été évaluée par la récupération du 9-phényl-9*H*-fluorène (PhFH) après filtration de la résine, évaporation des filtrats et isolation par chromatographie sur colonne utilisant un mélange d'hexanes : AcOEt (90:10, *R_f* = 0.7). Le chargement (« loading ») des aminopyrroles liés à la résine **55** a été évalué par la quantité de PhFH récupérée (**55A** = 75% et **55B** = 90%, Schéma 7) et utilisé pour déterminer le rendement des produits finaux clivés (discuté au chapitre 2).

Les 4-uréidopyrroles liés à la résine **56** ont été synthétisés par le traitement des aminopyrroles **55** avec l'isocyanate d'éthyle et de tolyle (110 mol%, a-b, Schéma 7) dans du DCM anhydre à *tp* pendant 16 h. La conversion de l'aminopyrrole lié à la résine **55** en uréidopyrrole **56** a été évaluée par le clivage d'une petite quantité de résine (20 mg) et l'analyse du filtrat, après évaporation du solvant, par LCMS (pureté 91 %, déterminée par intégration de la trace UV à 214 nm). L'analyse de la trace du spectre LCMS de l'acide 4-(1-tolyl-3-isopropyluréido)-1*H*-pyrrole-2-carboxylique **57Ba**, obtenu suite au traitement de la résine **55B** avec 800 mol% de tolylisocyanate et clivage en condition acide, indique la présence d'un pic additionnel ayant une masse de 435.0, correspondant au produit de double acylation du pyrrole. L'isolation de ce second pic par HPLC semi-préparatrice livra suffisamment de matériel pour une analyse par RMN ¹H et ¹³C. La double intégration des protons du groupement tolyle, la présence des deux protons du cycle du pyrrole à

7.61 et 6.87 ppm du spectre RMN ^1H et la présence des deux pics correspondants aux carbones du cycle du pyrrole liés à un proton observés à 128.0 et 121.5 ppm sur le spectre RMN DEPT-135 sont tous en accord avec la formation de l'acide 4-(1-tolyl-3-isopropyluréido)-1-tolyluréido-pyrrole-2-carboxylique **62** (Figure 21). La diminution des proportions d'isocyanates dans le mélange réactionnel engendra la disparition de ce second pic observé par LCMS (Tableau 2). Les uréidopyrroles **57Ba** et **57Bb** furent donc obtenus avec des puretés de 91% et 70% (déterminées par la trace LCMS UV à 214 nm), et des rendements de 20% et 23% respectivement, en utilisant 110 mol% d'isocyanate, après clivage de la résine. L'impureté majeure obtenue pour **57Bb** a été caractérisée comme étant l'uréido-*N*-(PhF)pyrrole **58** (possédant une plus grande absorption UV que son analogue non-protégé **57Bb**). Même si la formation du 4-uréidopyrrole-1,2-dicarboxylate **62** accuse le potentiel d'une double acylation de l'aminopyrrole dans des réactions avec un excès d'isocyanate, cette réaction mérite d'être explorée plus avant.

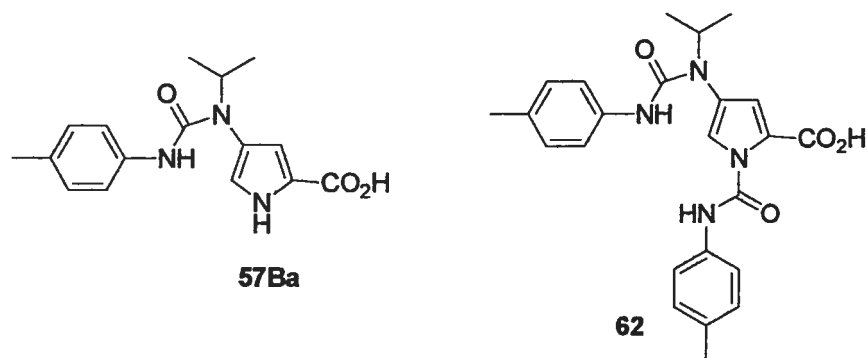


Figure 21 Structures de la mono- et di-acylation de l'isocyanate sur l'aminopyrrole

Quantité de $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NCO}$ (mol %)	Ratio 57Ba : 62 ^a
800	44 : 56
400	47 : 53
150	83 : 17
100	1 : 0

Tableau 2 Diminution de la formation de **62** par rapport à la quantité d'isocyanate impliquée

^a Déterminé par l'intégration des pics du spectre LCMS UV à 214 nm

La résine trichloroacétyle **59**, dont la structure est estimée suite à des travaux en solution,²⁵ a été obtenue par acylation du 4-uréidopyrrole lié à la résine **56** avec le chlorure de trichloroacétyle (1000 mol%) en présence de Et_3N (200 mol%) dans le dioxane à 70°C pendant 6 h (Schéma 7). La résine trichlorométhylcétone **59** est utilisée immédiatement dans l'étape suivante après des lavages successifs.

La pyrrolopyrimidine liée à la résine **60** a été synthétisée par la cyclisation de la résine trichlorométhylcétone **59** correspondante en présence de Cs_2CO_3 dans le DMF à 70°C pendant 16 h. La conversion de l'uréidopyrrole lié à la résine **56Bb** en pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine liée à la résine **60** a été certifiée par l'analyse du spectre LCMS du produit après clivage d'une petite portion de la résine.

L'acide pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine carboxylique **61** a été obtenu suite au traitement de la résine **60** à deux reprises avec une solution de TFA:CH₂Cl₂ (1:3) à *tp* pendant 30 min. La pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine **61** a été obtenue jusqu'à présent sous forme impure suite au clivage de la résine.

L'acide 1-éthyl-3-isopropyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-6-carboxylique **61** a été obtenu avec une pureté de 66% (déterminée par l'intégration du spectre LCMS UV à 214nm) suite à son clivage de la résine. Une purification par HPLC semi-préparatrice a été nécessaire pour isoler dans un rendement de 20% l'acide **61** de l'acide 4-(1-éthyl-3-isopropyluréido)-*N*-(PhF)pyrrole-2-carboxylique **58** (Figure 7), sous forme pure en quantité suffisante pour une caractérisation complète.

Suite à ces résultats non-optimisés, la formation d'une pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine sur support solide par l'approche de la liaison ester a été démontrée. Le changement de solvant, pour permettre un meilleur gonflement de la résine, et l'utilisation d'une base plus forte ou plus soluble que le Cs₂CO₃ dans le DMF sont parmi les hypothèses formulées pour l'obtention de composés de plus grandes puretés. Ces quelques paramètres devront être ultérieurement optimisés afin de synthétiser une chimiothèque de ces composés, particulièrement intéressante en chimie médicinale. Aussi, le clivage en utilisant des alkoxides tels MeONa, EtONa ou *t*-BuONa permettrait la formation de composés présentant une autre unité de diversité.

3.3 Fonctionnalisation de la position 3 des 4-aminopyrroles-2,5-dicarboxylates sur support solide

Dans notre quête de la fonctionnalisation complète des pyrroles sur support solide, notre intérêt s'est porté sur le dernier carbone non-substitué de l'hétérocycle aromatique. L'insertion d'un groupement fonctionnel en position 4 couronnera nos efforts envers la diversification sélective des quatre positions entourant l'azote.

Dans cette optique, nous avons introduit un halogène, le brome. Le 2-benzylcarbamoyle-4-bromo-3-morpholino-1*H*-pyrrole-5-carboxylate lié à la résine **63** a été synthétisé à partir du 2-benzylcarbamoyle-3-morpholino-1*H*-pyrrole-5-carboxylate lié à la résine **30Ba**, (préparation chapitre 2) dans une solution de NBS (140 mol%) dans le THF, à 0°C pendant 90 minutes. L'acide 2-benzylcarbamoyle-4-bromo-3-morpholino-1*H*-pyrrole-5-carboxylique **64** a été obtenu suite au lavage et clivage de la résine **63** avec une solution de TFA :DCM (1 :3), à température ambiante à deux reprises pendant 30 minutes (Schéma 8).

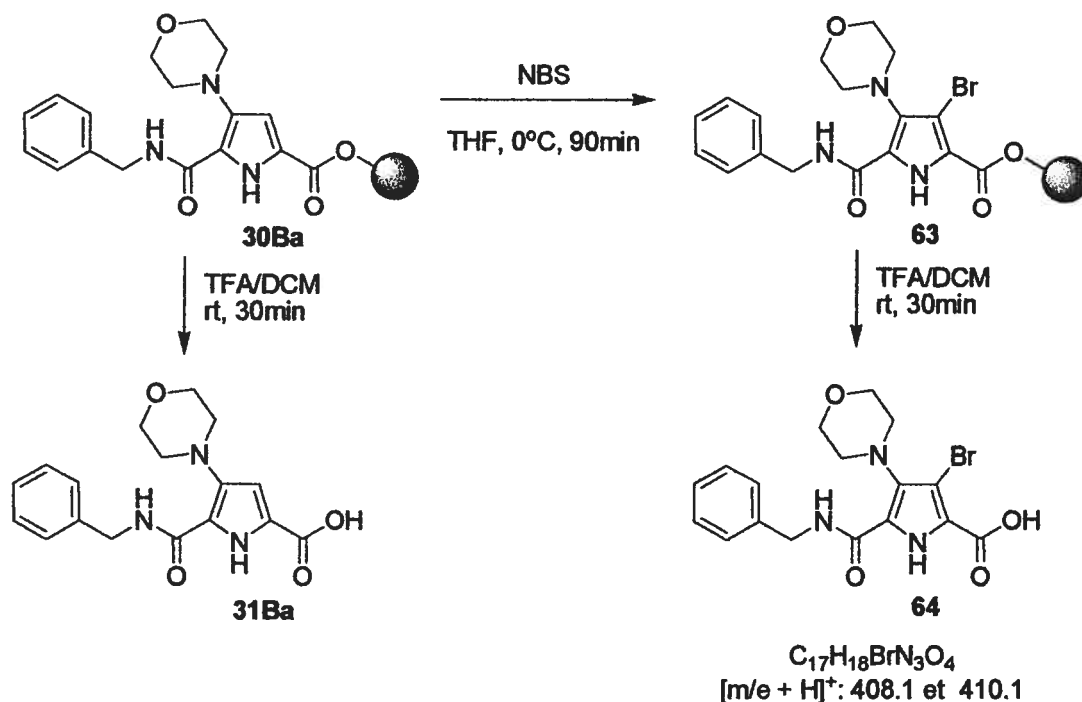


Schéma 8 Bromation du 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylate **30Ba** en position 4 sur support solide

L'insertion du brome a été confirmée par la masse obtenue grâce au spectre LCMS du produit clivé brut **64**, présentant les deux isotopes typiques du brome : soient 408.1 et 410.1. La régiosélectivité du brome a été certifiée par la comparaison des spectres RMN 1H des pyrroles **31Ba** et **64**. Dans le spectre RMN 1H du pyrrole **64** il n'y a plus la présence du pic correspondant au proton aromatique se retrouvant à 6.85 ppm dans le spectre de **31Ba**. En comparant les spectres RMN ^{13}C , nous observons que le signal du carbone portant le brome (99.3 ppm, spectre du bromopyrrole **64**) a été blindé par rapport à sa position analogue sans le brome (107.1 ppm, spectre du pyrrole **31Ba**). L'accroissement de la densité électronique autour de son noyau, causé par la délocalisation des électrons de résonance du brome, favorise à blinder le signal. La disparition du signal de ce carbone quaternaire est observée lors de l'expérience RMN DEPT-135, ce qui n'est pas le cas de son précurseur, lequel affiche toujours un signal positif (107.1 ppm, spectre RMN DEPT-135 du pyrrole **31Ba**).

3.4 Conclusions

Les pyrrolopyrimidines sont d'importantes molécules biologiquement actives dues à leur ressemblance aux purines. Les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines sont des cibles synthétiques intéressantes par leur intérêt en chimie médicinale. En une courte période de temps, une deuxième approche a été élaborée pour la synthèse de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines sur support solide, offrant l'avantage de diversifier la position *N*3 de la pyrimidine par des groupements alkyl ou aryl.

L'aminopyrrole lié à la résine **55** est formé suite au traitement de la 4-oxo-*N*-(PhF)proline liée à la résine **26** avec une amine primaire. Les uréidopyrroles **56** sont synthétisés sur résine par le traitement de l'aminopyrrole **55** avec un isocyanate et peuvent être clivés de la résine sous conditions acides. La pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine **61** est finalement obtenue suite à la réaction haloforme formant le trichloroacétyluréidopyrrole correspondant **59**, d'une fermeture de cycle avec le Cs₂CO₃ suivie du clivage en milieu acide. Cette nouvelle méthodologie a été démontrée par l'obtention d'un exemple de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine **61** avec une pureté 66% à l'état brut (« crude ») et un rendement de 20%. La génération d'une librairie de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines pourra bientôt être envisagée suite à quelques optimisations de la méthode permettant d'obtenir des puretés brutes plus élevées que 80%.

La synthèse d'un exemple d'halogéno-pyrrole a été réalisée sur support solide. Ce résultat valide une méthode de préparation d'une diversité de pyrroles bromés qui pourrait être appliquée à tous les composés synthétisés au chapitre 2. Les dérivés synthétisés devraient être testés

biologiquement vu le nombre considérable d'insecticides et d'antibactériens constitués d'un pyrrole bromé.

Un substituant halogéné en position 4 ouvre la voie vers la fonctionnalisation des pyrroles. Par exemple, la synthèse de 4-arylpyrrole pourrait être envisagée en utilisant un couplage croisé de type Suzuki,^{27,28} Sonogashira²⁹ ou Stille.³⁰

En résumé, une nouvelle méthodologie efficace a été élaborée pour la fonctionnalisation d'aminopyrroles sur support solide par la formation de bicycles et la génération de pyrroles tétrasubstitués. Cette avenue de recherche peut être élargie de façon significative, considérant qu'elle accuse un potentiel non négligeable à diversifier davantage l'hétérocycle, automatiser le protocole et permettre la génération de chimiothèques de composés biologiquement actifs.

3.4 Section expérimentale

Général. Pour les conditions anhydres, la verrerie est séchée à la flamme et les réactions sont faites sous une pression positive d'argon. Le CH_2Cl_2 (DCM), tétrahydrofurane (THF) et N,N-diméthylformamide (DMF) anhydres sont obtenus suite à leur passage au travers du système de filtration de solvants (GlassContour, Irvine, CA). Le Cs_2CO_3 est séché à la flamme sous vide à l'aide de la pompe mécanique, pendant 30 min avant utilisation. L'agitation à tp est effectuée sur un agitateur (SK-300 Jeio Tech). Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les données de spectrométrie de masse, HRMS/LRMS (EI et FAB), ont été obtenues par le *Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal*. À moins d'indication contraire, les spectres ^1H RMN (300/400 MHz) et ^{13}C RMN (75/100 MHz) ont été pris dans le $\text{DMSO}-d_6$. Les déplacements chimiques sont rapportés en partie par million (unités δ) du tétraméthylsilane ($(\text{CH}_3)_4\text{Si}$) interne, DMSO résiduel (δ 2.50 et 39.5), MeOH résiduel (δ 3.31 et 49.0) ou CHCl_3 résiduel (δ 7.27 et 77.2); les constantes de couplages (J) sont rapportées en hertz (Hz). Les déplacements chimiques des carbones aromatiques du PhF ne sont pas rapportés dans le spectre ^{13}C RMN. Les analyses HPLC ont été effectuées soit sur une colonne analytique à phase inverse Alltech Prevail C18 ($5\mu\text{m}$, 250×4.6 mm) utilisant un débit de 0.5 mL/min, et des gradients de 80/20 à 20/80 éluants A/B pendant 20 min (méthode A), 95/5 à 60/40 éluants A/B pendant 20 min (méthode B), soit sur une colonne analytique à phase inverse Betasil C18 ($5\mu\text{m}$, 150×4.6 mm) utilisant un débit de 0.5 mL/min, et des gradients de 80/20 à 20/80 éluants A/B pendant 10 min (méthode C), 95/5 à 60/40 éluants A/B pendant 10 min (méthode D), ainsi que sur une colonne analytique à phase inverse YMC C18 ($5\mu\text{m}$, 50×4.6 mm) utilisant un débit de 0.5 mL/min, et des gradients de 80/20 à 20/80 éluants A/B pendant 5 min (méthode E), 95/5 à 60/40 éluants A/B pendant 5 min (méthode F), où l'éluant A = H_2O -0.1% TFA et l'éluant B = CH_3CN -

0.1% TFA. Les temps de rétention (T_r) sont rapportés comme suit: T_r (min) et conditions d'éluion. Les purifications par HPLC préparatrice ont été réalisées sur une colonne semi préparatrice Alltech Prevail C18 (5 μ m, 250 \times 22 mm), utilisant un débit de 15 mL/min et un gradient de 95/5 à 60/40 éluants A/B pendant 20 min. Les chromatographies sur couches minces (CCM) analytiques ont été réalisées sur des plaques de verres recouvertes de 0.2 mm de gel de silice. Les colonnes chromatographiques Flash³¹ ont été réalisées à l'aide d'un gel de silice de 230-400 mesh. Les spectres infra-rouges (IR) ont été obtenus avec un appareil PerkinElmer Spectrum One. À moins de mention contraire, les résines ont été gonflées dans leur solvant correspondant pendant 1h avant la réaction et lavées pendant 2 min avec chaque solvant dans un tube de polypropylène muni d'un fritté de polyéthylène, et d'un bouchon et capuchon de polypropylène. La verrerie est revêtue d'un film d'Aqua Sil et séchée pendant 1 h dans un four à 120°C avant d'être utilisée pour les réactions sur support solide.

4-Oxo-N-(PhF)proline liée à la résine 26. Procédure synthétique décrite au chapitre 2.²⁴

4-Amino-1H-pyrrole-2-carboxylate lié à la résine 55. Procédure synthétique décrite au chapitre 2.²⁴

Procédure générale A : Synthèse du 4-uréido-1-H-pyrrole-2-carboxylique acide lié à la résine 56. La résine 55 (0.45 g, 0.25 mmol) est transférée dans un tube de 12 mL en polypropylène munis d'un fritté en polyéthylène, d'un bouchon et d'un capuchon, gonflée dans 6 mL de DCM anhydre, filtrée, lavée avec 6 mL de DCM anhydre ($\times 2$) et suspendue dans 5 mL de DCM anhydre. La suspension de résine est traitée avec l'isocyanate correspondant (110 mol%).

Le mélange résultant est agité pendant 16 h à tp, filtré et lavé séquentiellement avec des volumes de 6 mL de CH₂Cl₂(×2), EtOH (×2), CH₂Cl₂(×2), EtOH(×2) et CH₂Cl₂(×3). La résine brune est séchée sous pression réduite dans un dessiccateur et entreposée à 4°C sous atmosphère d'argon.

Procédure générale B : Clivage des acides 4-uréido-1-*H*-pyrrole-2-carboxyliques liés à la résine 57. La résine 56 (0.22 g, 0.12 mmol) est transférée dans un tube de 12 mL en polypropylène muni d'un fritté en polyéthylène, d'un bouchon et d'un capuchon, gonflée dans 6 mL de DCM anhydre, filtrée, lavée avec 6 mL de DCM anhydre (×2) et suspendue dans 5 ml de TFA/DCM (1 :3). La suspension de résine est agitée pendant 30 min à tp, filtrée, lavée avec CH₂Cl₂(×2) et traitée une seconde fois avec 5 ml de TFA/DCM (1 :3) pendant 30 min à tp. La résine est filtrée, lavée séquentiellement avec des volumes de 6 mL de CH₂Cl₂ (×2). Les filtrats et les lavages sont combinés et évaporés sous pression réduite pour donner les acides 4-uréido-1-*H*-pyrrole-2-carboxyliques 57. Les uréidopyrroles 57 ont été purifiés par HPLC semi-préparative.

Acide 4-(1-tolyl-3-isopropyluréido)-1-*H*-pyrrole-2-carboxylique 57Ba : Poudre beige; rendement 20%; pf 185°C (décomp); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.00 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.97 (s, 1H), 6.59 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz), 4.66 (quint, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.20 (s, 3H), 1.00 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 162.6, 155.4, 138.2, 131.5, 129.4, 124.2, 123.2, 121.0, 120.7, 116.1, 45.7, 21.9, 21.2; HRMS: calc. pour [M + H⁺] C₁₆H₂₀N₃O₃ 302.1499, trouvée 302.1510; *T*_r: 19.51 (méthode A).

Acide 4-(1-éthyl-3-isopropyluréido)-1-*H*-pyrrole-2-carboxylique 57Bb : Poudre rose très pâle; rendement 23%; pf 185°C (décomp); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.89 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H, *J* = 3.1, 1.7 Hz), 6.48 (dd, 1H, *J* = 2.5, 1.8 Hz), 5.49 (br s, 1H), 4.58 (quint, 1H, *J* = 6.7 Hz), 2.95 (q, 2H,

$J = 7.1$ Hz), 0.88 (m, 9H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 162.5, 157.8, 124.0, 122.9, 121.8, 116.2, 45.2, 35.6, 22.0, 16.6; HRMS: calc. $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ 240.1343, trouvée 240.1345; T_f : 12.56 (méthode A).

L'évaporation des fractions du second pic dans la trace HPLC semi-préparative de l'uréidopyrrole **57Bb** a permis d'isoler l'acide-4-(1-tolyl-3-isopropyluréido)-1-(PhF)pyrrole-2-carboxylique **58** : Poudre rougeâtre; rendement 7%; pf 115°C (décomp); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.61 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.75 (dd, 2H, $J = 7.6, 15.5$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.25 (m, 6H), 7.13 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 5.30 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.13 (quint, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.93 (quint, 2H, $J = 6.8$ Hz), 0.93 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 0.65 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.18 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 162.5, 157.4, (carbones aromatiques du PhF pas énumérés) 122.7, 120.8, 120.7, 117.1, 61.3, 49.3, 35.7, 22.5, 19.9, 16.6; HRMS: calc. $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ 480.2282, trouvée 480.2280; T_f : 24.82 (méthode A).

L'évaporation des fractions du second pic dans la trace HPLC préparative de l'uréidopyrrole **57Ba**, obtenu suite à la réaction utilisant 800 mol% de tolylisocyanate, a permis d'isoler l'acide 4-(1-tolyl-3-isopropyluréido)-1-tolylcarbamoyl-pyrrole-2-carboxylique **62** : Poudre beige; pf 108°C (décomp); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.02 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 4.67 (quint, 1H, $J = 6.7$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.03 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 162.4, 155.2, 149.0, 138.0, 136.4, 134.2, 131.8, 130.2, 129.5, 128.0, 124.0, 121.5, 121.3, 121.1, 120.6, 46.1, 21.9, 21.3, 21.2; HRMS: calc. $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ 435.2027, trouvée 435.2040; T_f : 27.47 (méthode A).

Procédure générale C: Synthèse du 4-(1-trichloroacetyluréido)-1*H*-pyrrole-5-carboxylate lié à la résine 59. La résine 56 (0.22 g, 0.12 mmol) est placée dans un tube de 12 mL en polypropylène muni d'un fritté en polyéthylène, d'un bouchon et d'un capuchon, gonflée dans 5 mL de CH₂Cl₂ anhydre, filtrée, lavée avec 5 mL de dioxane (×2), transférée dans un ballon tricol de 25 mL muni au dessus d'un agitateur mécanique, suspendue dans 4 mL de dioxane, traitée avec Et₃N (0.03 mL, 0.24 mmol) et chlorure de trichloroacétyle (0.13 mL, 1.20 mmol) et agitée mécaniquement dans un bain d'huile à 70°C pendant 6 h. La résine est refroidie à tp, transférée dans un tube de 12 mL en polypropylène muni d'un fritté en polyéthylène, d'un bouchon et d'un capuchon, filtrée et lavée séquentiellement avec des volumes de 5 mL de dioxane (×3) et DMF anhydre(×3), et utilisée directement dans la prochaine étape.

Procédure générale D : Synthèse de la pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-carboxylique acide lié à la résine 60. La résine trichloroacetylée 59 (0.22 g, 0.12 mmol) est remise dans le ballon tricol de 25 mL muni au-dessus d'un agitateur mécanique, suspendue dans 5 mL de DMF anhydre. La solution est traitée avec du Cs₂CO₃ (0.40 g, 1.2 mmol) et agitée mécaniquement dans un bain d'huile à 70°C pendant 19 h. Le mélange est refroidi à tp, transféré dans un tube de 12 mL en polypropylène muni d'un fritté en polyéthylène, d'un bouchon et d'un capuchon, filtré et lavé séquentiellement avec des volumes de 6 mL de DMF (×3), EtOH 95% (×2), CH₂Cl₂ (×2), EtOH 95% (×2) et CH₂Cl₂ (×3). La résine est séchée dans un dessiccateur sous vide et conservée à 4°C sous atmosphère d'argon.

Procédure générale E : Clivage des pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine carboxylate liés à la résine 60.

La résine **60** (0.22 g, 0.12 mmol) est transférée dans un tube de 12 mL en polypropylène muni d'un fritté en polyéthylène, d'un bouchon et d'un capuchon, gonflée dans 6 mL de DCM anhydre, filtrée, lavée avec 6 mL de DCM anhydre ($\times 2$) et suspendue dans 5 mL de TFA/DCM (1 :3). La suspension de résine est agitée pendant 30 min à tp, filtrée, lavée avec CH_2Cl_2 ($\times 2$) et traitée une seconde fois avec 5 mL de TFA/DCM (1 :3) pendant 30 min à tp. La résine est filtrée, lavée séquentiellement avec des volumes de 6 mL de CH_2Cl_2 ($\times 2$). Le filtrat et les lavages sont combinés et évaporés sous pression réduite pour donner l'acide pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-carboxylique **61**.

Acide 1-isopropyl-3-éthyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-6-carboxylique 61 : Poudre beige; rendement 20%; pf 163°C (décomp); ^1H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.86 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.86 (br quint, 1H, $J = 5.4$ Hz), 3.92 (quad, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.44 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz), 1.12 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆): δ 162.1, 155.3, 150.7, 132.7, 130.0, 114.8, 100.9, 49.4, 36.5, 20.0, 14.0; HRMS: calc. $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ 266.1135, trouvée 266.1134; R_t : 14.00 (méthode A) et R_t : 4.59 (méthode E).

Synthèse du 2-benzylcarbamoyl-4-bromo-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylate lié à la résine 63: Dans un ballon tricol de 50 mL préalablement enduit d'un film d'Aqua Sil (de *Hampton Research*) est inséré le 2-benzylcarbamoyl-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylique lié à la résine **30Ba** (230 mg, 0.121 mmol) dans du THF anhydre (4 mL). Dans un ballon de 15 mL, une solution de NBS (30 mg, 0.169 mmol) dans du THF anhydre (3 mL) est agitée à 0°C. À l'aide d'une canule, la solution de NBS est transférée goutte à goutte sous atmosphère inerte à la suspension de résine dans le THF. La réaction est agitée sur une période de 90 min à 0°C,

transférée dans un tube de 12 mL en polypropylène muni d'un fritté en polyéthylène, d'un bouchon et d'un capuchon, filtrée et lavée séquentiellement avec des volumes de 6 mL de THF (2), DCM, EtOH, DCM, EtOH, DCM. La résine **63** est séchée dans un dessiccateur sous vide et conservée à 4°C sous atmosphère d'argon.

Clivage de l'acide 2-benzylcarbamoyl-4-bromo-3-morpholino-1H-pyrrole-5-carboxylique

63: La résine est transférée dans un tube de 12 mL en polypropylène muni d'un fritté en polyéthylène, d'un bouchon et d'un capuchon. La résine est gonflée pendant 5 min dans le DCM, filtrée, lavée et suspendue dans une solution de TFA :DCM (1 :3) à *tp*, 30 min à deux reprises. La résine est ensuite lavée avec DCM. Les filtrats sont combinés et évaporés sous pression réduite. Pour enlever la présence de PhFH détecté par LCMS, une trituration avec pentane :Et₂O (1 :1) du solide obtenu fut nécessaire pour isoler le bromopyrrole **64** sous forme de poudre brune pâle; pureté 97%; rendement 99%; *pf* 173°C (décomp); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.02 (s, 1H), 9.47 (t, 1H, *J* = 5.2Hz), 7.37 (m, 5H), 4.50 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 3.45 (s, 4H), 3.13 (s, 4H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 160.4, 158.8, 138.6, 135.0, 128.6, 127.8, 127.3, 123.3, 120.8, 99.3, 66.6, 50.1, 42.3; HRMS: calc. [M + H⁺] C₁₇H₁₉BrN₃O₄ 408.0554, trouvée 408.0543; *R*_t: 5.74 (méthode E).

3.5 Références

- (1) Grahner, B.; Winiwarter, S.; Lanzner, W.; Muller, C. E. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1526-1534.
- (2) Evans, G. B.; Fumeaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Hanson, J. C.; Kicska, G. A.; Sauve, A. A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 155-160.
- (3) Pathak, V. P. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 129-130.
- (4) Norman, M. H.; Chen, N.; Chen, Z. D.; Fotsch, C.; Hale, C.; Han, N. H.; Hurt, R.; Jenkins, T.; Kincaid, J.; Liu, L. B.; Lu, Y. L.; Moreno, O.; Santora, V. J.; Sonnenberg, J. D.; Karbon, W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4288-4312.
- (5) Stamford, A. W. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2002**, *37*, 53-64.
- (6) Heinicke, J.; Klausmeier, U. Eur. Pat. Appl. EP 1357114 A1 **2003**.
- (7) Vidal, J. B.; Esteve, T. C. PCT Int. Appl. WO 2003082873 A1 **2003**.
- (8) Linington, R. G.; Williams, D. E.; Tahir, A.; Soest, R. v.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2735-2738.
- (9) Audebert, P.; Bidan, G. *Synth. Met.* **1986**, *15*, 9-22.
- (10) Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R.; Fattorusso, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1129.
- (11) Sharma, G. M.; Burkholder, P. R. *Chem. Commun.* **1971**, 151.
- (12) Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772.
- (13) Tasdemir, D.; Mallon, R.; Greenstein, M.; Feldberg, L. R.; Kim, S. C.; Collins, K.; Wojciechowicz, D.; Mangalindan, G. C.; Concepcion, G. P.; Harper, M. K.; Ireland, C. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 529-532.

- (14) Breton, J. J.; Chabot-Fletcher, M. C. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **1997**, *282*, 459.
- (15) Curman, D.; Cinel, B.; Williams, D. E.; Rundle, N.; Block, W. D.; Goodarzi, A. A.; Hutchins, J. R.; Clarke, P. R.; Zhou, B.-B.; Lees-Miller, S. P.; Andersen, R. J.; Roberge, M. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 17914.
- (16) Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Wakamatsu, K.; Miyazawa, T. *Experimenta* **1986**, *42*, 1064.
- (17) Pudleiner, H.; Laatsch, H. *Liebigs Annalen Der Chemie* **1990**, 423-432.
- (18) Davies, D. G.; Hodge, P. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1673.
- (19) Emrich, R.; Weyland, H.; Weber, K. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 703-705.
- (20) Arima, K.; Imanaka, H.; Kousaka, M.; Fukuda, A.; Tamura, G. *J. Antibiotics* **1965**, *18*, 201-204.
- (21) Kimpe, N. D.; Tehrani, K. A.; Stevens, C.; Cooman, P. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3693-3706.
- (22) Rombouts, F. J. R.; Fridkin, G.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 589-598, références 10 à 15.
- (23) Rombouts, F. J. R.; Fridkin, G.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 589-598.
- (24) Brouillette, Y.; Rombouts, F. J. R.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2005**, soumis.
- (25) Marcotte, F. A.; Rombouts, F. J. R.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6984-6987.
- (26) Marcotte, F. A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2601-2603.
- (27) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Commun.* **1979**, 866.
- (28) Handy, S. T.; Bregman, H.; Lewis, J.; Zhang, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 427-430.

- (29) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- (30) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- (31) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- (32) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 48th ed.; Weast, R. C., Ed.; The Chemical Rubber Co.: Cleaveland, 1967; p C-325.

CHAPITRE 4

Conclusions et travaux futurs

4.1 Conclusions

Les perspectives d'avenir que laissent entrevoir les résultats préliminaires de ces recherches sont au nombre de deux. Premièrement, l'amine-exo tertiaire du 4-aminopyrrole lié au support solide pourrait être déprotégée pour donner l'amine-exo primaire (vérification sur support solide par le test de Kaiser¹). L'amine-exo primaire pourrait ensuite être couplée à une autre unité pyrrole, et ainsi, des polyamides constitués d'unités pyrroles similaires aux produits naturels distamycine et netropsine pourront être synthétisées et leur capacité à se lier aux chaînes d'ADN sera évaluée. Cette nouvelle méthodologie offrira la possibilité de diversifier la position 2 du pyrrole par divers carboxylates qui pourront influencer les propriétés de ces polyamides à se lier à l'ADN. Deuxièmement, l'alkylation et l'acylation de l'azote du pyrrole sur support solide complètera notre visée de fonctionnaliser entièrement et de façon sélective chaque position du pyrrole. La synthèse totale d'analogues aux alcaloïdes marins pourra être réalisée rapidement et l'évaluation des propriétés pharmacologiques qui en découlent pourra guider nos réflexions sur la relation entre la structure et l'activité de ces pharmacophores.

Ce mémoire a été consacré à la synthèse et à la fonctionnalisation des 3-aminopyrroles sur support solide ainsi qu'à la description de leurs applications potentielles. Les résultats défricheurs de ces travaux sont exposés au travers des pages des chapitres 2 et 3.

Le chapitre 2 décrit la première synthèse sur résine des 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates réalisée à partir d'un protocole sur support solide faisant intervenir la (2*S*,4*R*)-hydroxy-*N*-(PhF)proline et la résine de Wang.² L'attachement à la résine a été accompli par le sel de césium

de la (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-*N*-(PhF)proline et son oxydation sur résine a conféré le précurseur du projet. Trois unités de diversité ont été ajoutées sur le cycle du pyrrole en premier lieu par l'exposition de la résine 4-oxo-*N*-(PhF)prolyl avec des amines secondaires, en deuxième lieu par une réaction haloforme sur la résine 2-trichloroacetyl-3-amino-1*H*-pyrrole-5-carboxylate, et en troisième lieu par le clivage du carboxylate à l'aide de TFA ou de méthoxyde de sodium. Ainsi, une chimiothèque composée de vingt-neuf analogues de 3-aminopyrrole-2,5-dicarboxylates a été préparée avec des puretés variant de 81 à 99% et des rendements variant de 51 à 99%. Cette nouvelle méthodologie offre une voie efficace pour la diversification régiosélective de l'unité pyrrole et une production rapide de composés sous une forme suffisamment pure.

Le chapitre 3 explicite les premiers travaux de synthèse sur résine de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines par le lien ester du pyrrole. Deux unités de diversité sont ajoutées sur les azotes du cycle de la pyrimidine en premier lieu par l'exposition de la résine 4-oxo-*N*-(PhF)prolyl avec des amines primaires et en deuxième lieu par une réaction avec un isocyanate permettant de former l'uréidopyrrole sur résine. Ainsi, la réussite de la méthodologie sur support solide démontre la possibilité de générer une chimiothèque de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines suite à l'optimisation de quelques paramètres de travail. En plus, une méthode de diversification de la position 4 du pyrrole par bromation a été mise de l'avant pour fonctionnaliser les quatre carbones constituant le cycle du pyrrole. La fonctionnalisation orientée vers la synthèse totale d'analogues aux alcaloïdes marins permettra la génération de chimiothèques à potentiels pharmacologiques.

Ainsi, une contribution à la synthèse et fonctionnalisation des pyrroles sur support solide a été accomplie. Des protocoles expérimentaux ont été produits et transmis à la communauté

scientifique internationale. Une petite chimiothèque de nouveaux composés a été produite et sera éventuellement testée biologiquement.

4.2 Références

- (1) Kaiser, E.; Colescott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595.
- (2) Brouillette, Y.; Rombouts, F. J. R.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2005**, ASAP.

ANNEXE A

Spectres RMN ^1H , ^{13}C et IR importants des molécules du chapitre 2 :

Solid-Phase Synthesis of 3-Aminopyrrole-2,5-dicarboxylate Analogs

Yann Brouillette, Frederik J. R. Rombouts and William D. Lubell*

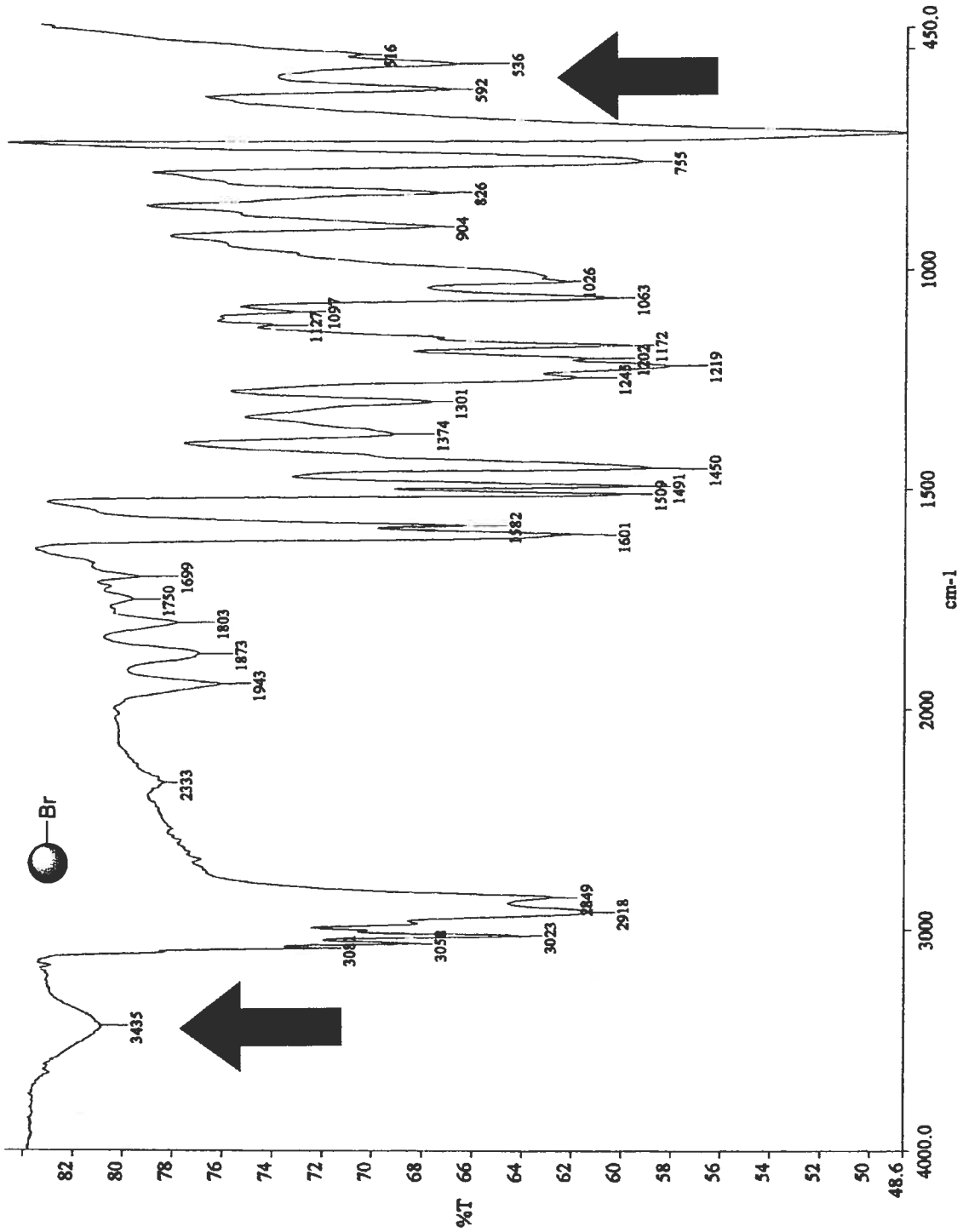
Table des matières

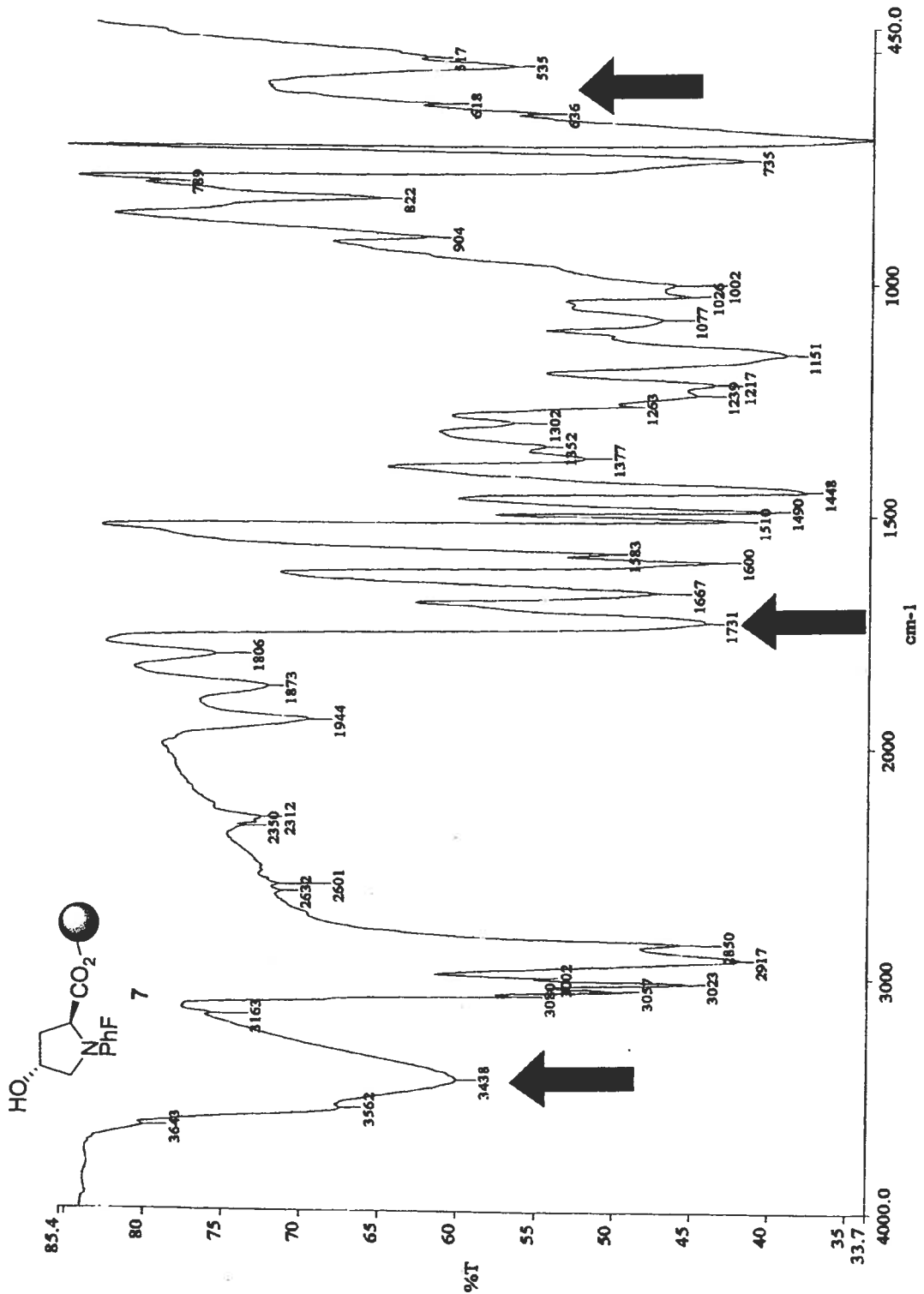
Spectre IR de la résine bromée de Wang	Av
Spectre IR de la résine (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Hydroxy-1-(PhF)proline (7)	Avi
Spectre IR de la résine 4-Oxo-1-(PhF)prolyl (8)	Avii
Spectre IR de la résine 3-diméthylamino-1 <i>H</i> -pyrrole-(9), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$	Aviii
Spectre RMN proton de 11B	Aix
Spectre RMN carbone de 11B	Ax
Spectre LCMS de 13Ba	Axi
Spectre RMN proton de 11F	Axii
Spectre RMN carbone de 11F	Axiii
Spectre LCMS de 13Ba	Axiv
Spectre RMN proton de 13Aa	Axv
Spectre RMN carbone de 13Aa	Axvi
Spectre RMN proton de 13Ab	Axvii
Spectre RMN carbone de 13Ab	Axviii
Spectre RMN proton de 13Ad	Axix
Spectre nOe de 13Ad, irradiation à 12.62 ppm	Axx
Spectre nOe de 13Ad, irradiation à 8.84 ppm	Axxi

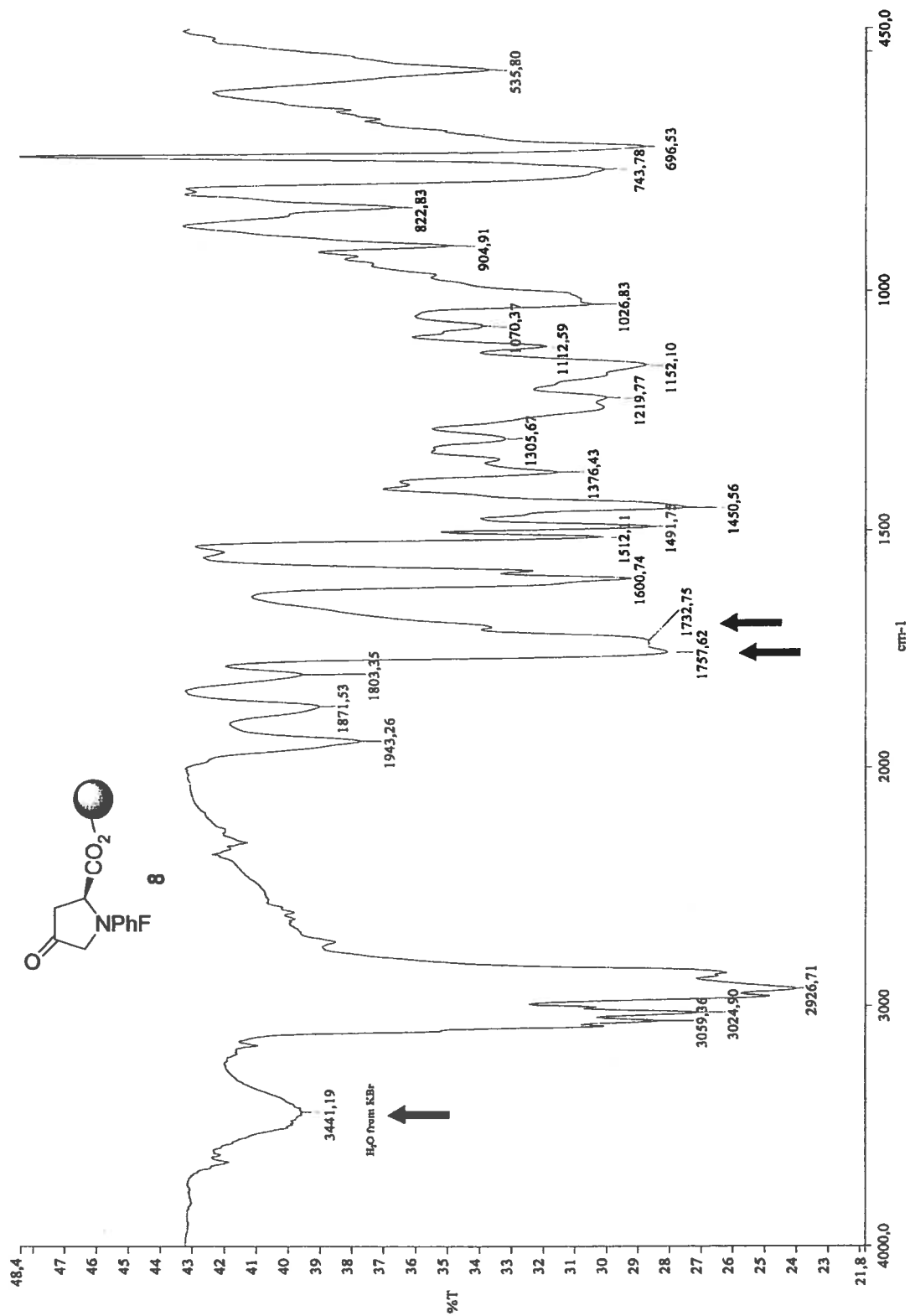
Spectre nOe de 13Ad , irradiation à 7.22 ppm	Axxii
Spectre RMN carbone de 13Ad	Axxiii
Spectre RMN proton de 13Ba	Axxiv
Spectre RMN carbone de 13Ba	Axxv
Spectre LCMS de 13Ba	Axxvi
Spectre RMN proton de 13Bb	Axxvii
Spectre RMN carbone de 13Bb	Axxviii
Spectre LCMS de 13Bb	Axxix
Spectre RMN proton de 13Bc	Axxx
Spectre RMN carbone de 13Bc	Axxxi
Spectre LCMS de 13Bc	Axxxii
Spectre RMN proton de 13Be	Axxxiii
Spectre RMN carbone de 13Be	Axxxiv
Spectre LCMS de 13Be	Axxxv
Spectre RMN proton de 13Ca	Axxxvi
Spectre RMN carbone de 13Ca	Axxxvii
Spectre RMN proton de 13Cb	Axxxviii
Spectre RMN proton de 13Cb (après addition de 8 gouttes de D ₂ O)	Axxxix
Spectre RMN carbone de 13Cb	Axl
Spectre RMN proton de 13Cc	Axli
Spectre RMN carbone de 13Cc	Axlii
Spectre RMN proton de 13Da	Axliii
Spectre RMN carbone de 13Da	Axliv

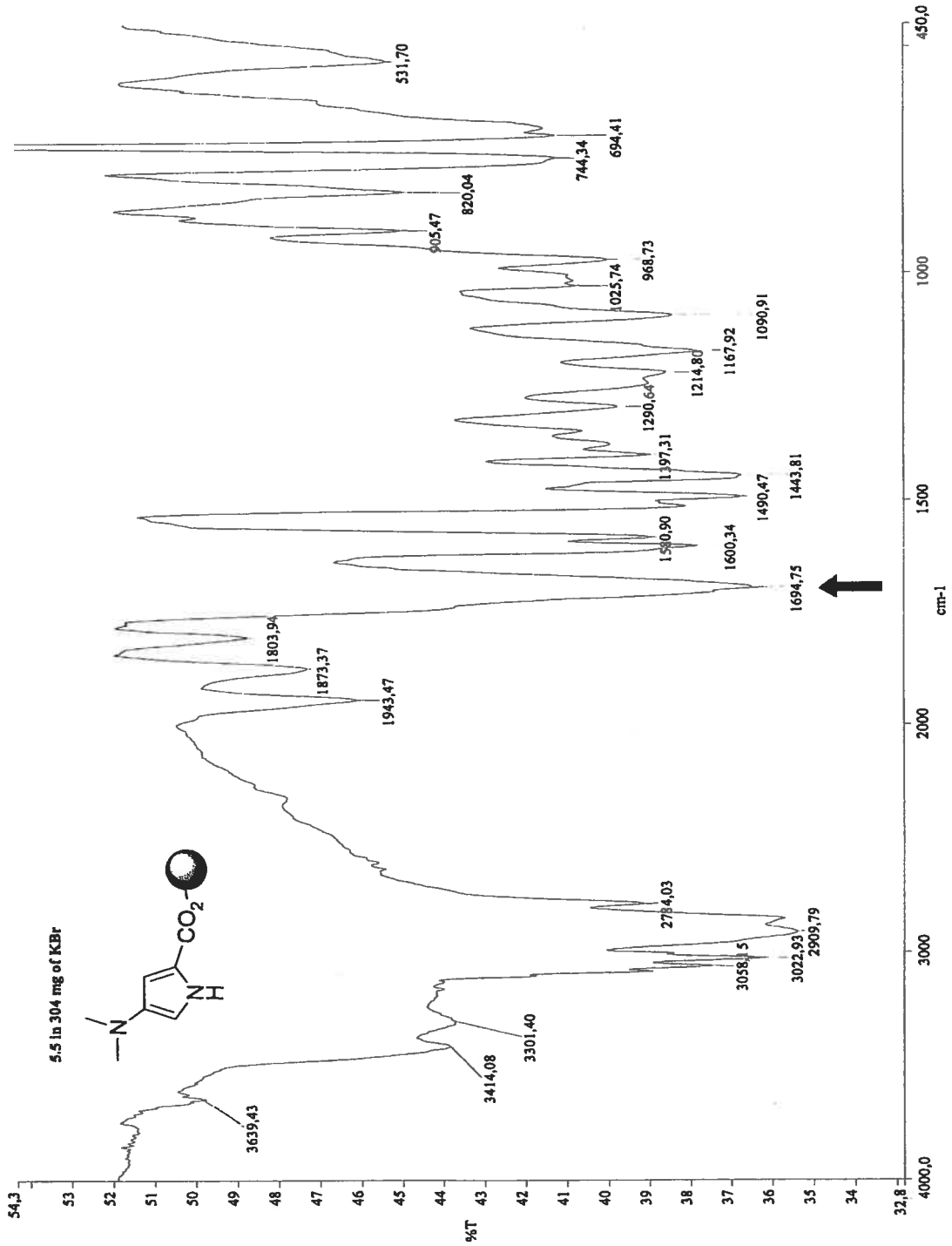
Spectre RMN proton de 13Ea	Axliv
Spectre RMN carbone de 13Ea	Axlvi
Spectre RMN proton de 13Eb	Axlvii
Spectre RMN carbone de 13Eb	Axlviii
Spectre RMN proton de 13Ec	Axliv
Spectre RMN carbone de 13Ec	Al
Spectre RMN proton de 13Fa	Ali
Spectre RMN carbone de 13Fa	Alii
Spectre RMN proton de 13Fb	Aliii
Spectre RMN carbone de 13Fb	Aliv
Spectre RMN proton de 13Fc	Alv
Spectre RMN carbone de 13Fc	Alvi
Spectre RMN proton de 14Ba	Alvii
Spectre RMN carbone de 14Ba	Alviii
Spectre LCMS de 14Ba	Alix
Spectre RMN proton de 14Bb	Alx
Spectre RMN carbone de 14Bb	Alxi
Spectre LCMS de 14Bb	Alxii
Spectre RMN proton de 14Bc	Alxiii
Spectre RMN carbone de 14Bc	Alxiv
Spectre LCMS de 14Bc	Alxv
Spectre RMN proton de 14Ca	Alxvi
Spectre RMN carbone de 14Ca	Alxvii

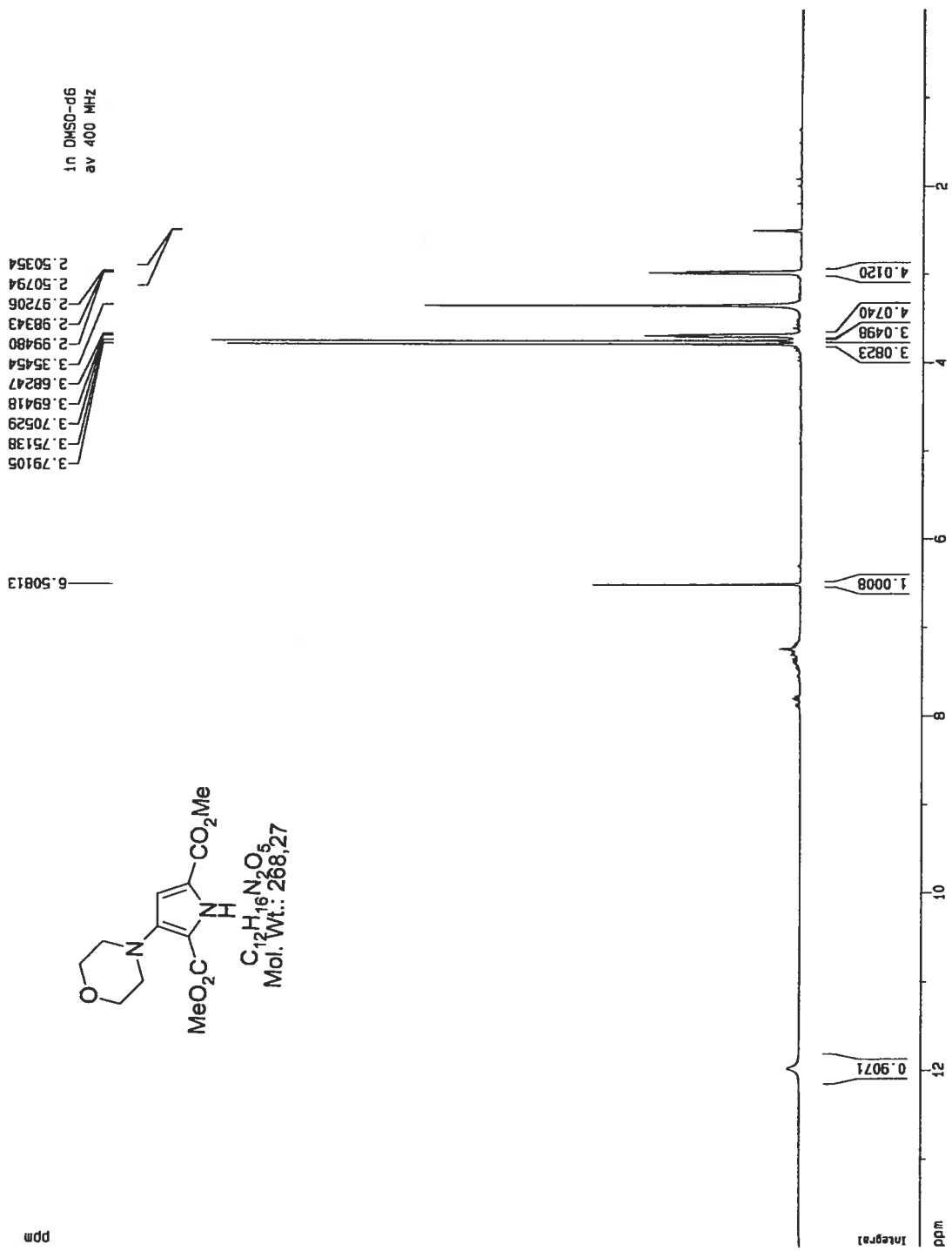
Spectre RMN proton de 14Cb	Alxviii
Spectre RMN carbone de 14Cb	Alxix
Spectre RMN proton de 14Cc	Alxx
Spectre RMN carbone de 14Cc	Alxxi
Spectre RMN proton de 14Da	Alxxii
Spectre RMN carbone de 14Da	Alxxiii
Spectre RMN proton de 14Db	Alxxiv
Spectre RMN carbone de 14Db	Alxxv
Spectre RMN proton de 14Dc	Alxxvi
Spectre RMN carbone de 14Cc	Alxxvii
Spectre RMN proton de 15	Alxxviii
Spectre RMN carbone de 15	Alxxix
Spectre LCMS de 15	Alxxx
Spectre RMN proton de 17	Alxxx1

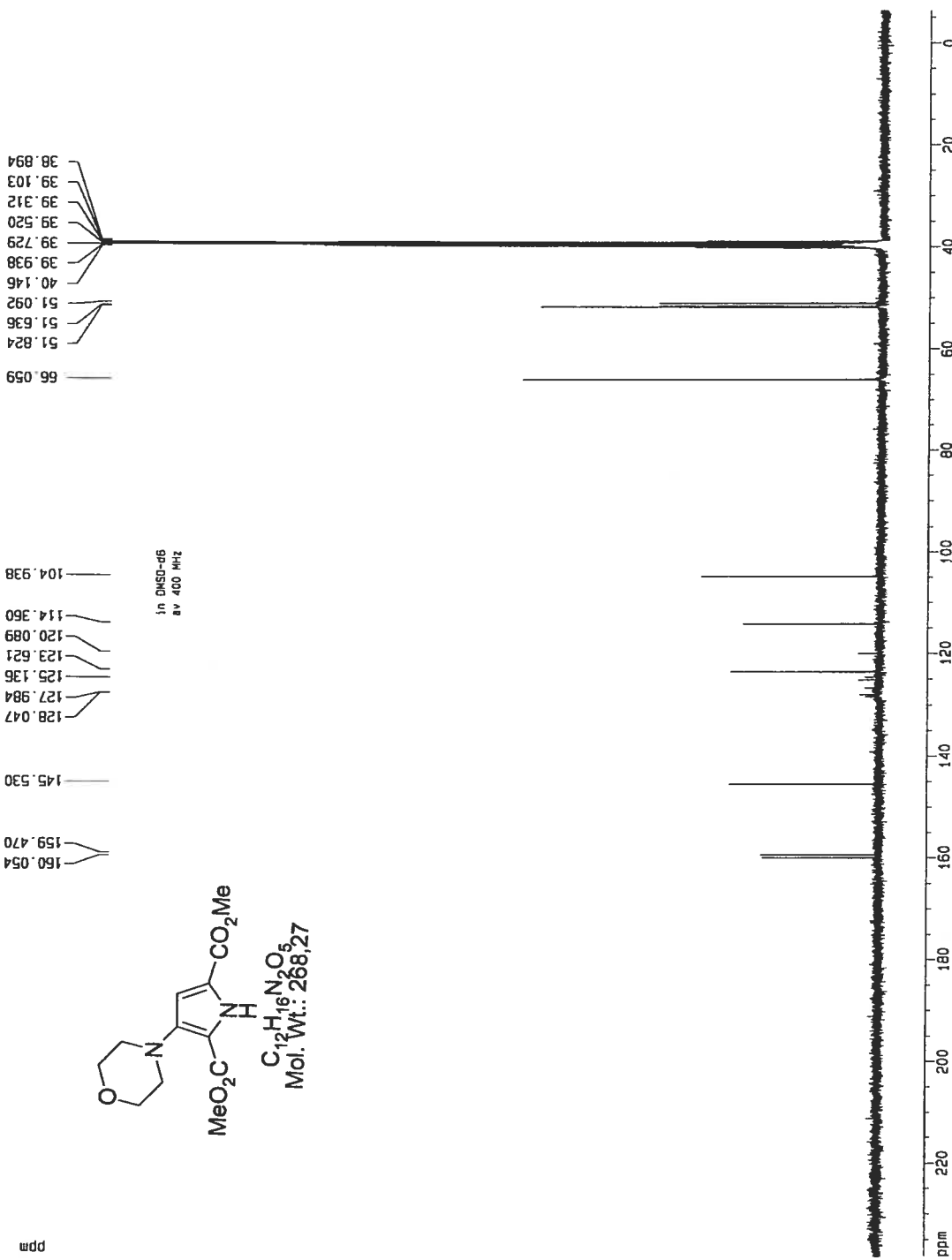






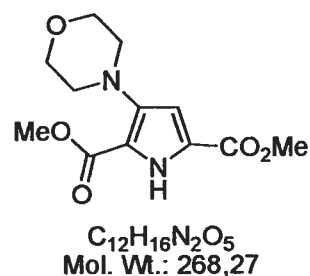
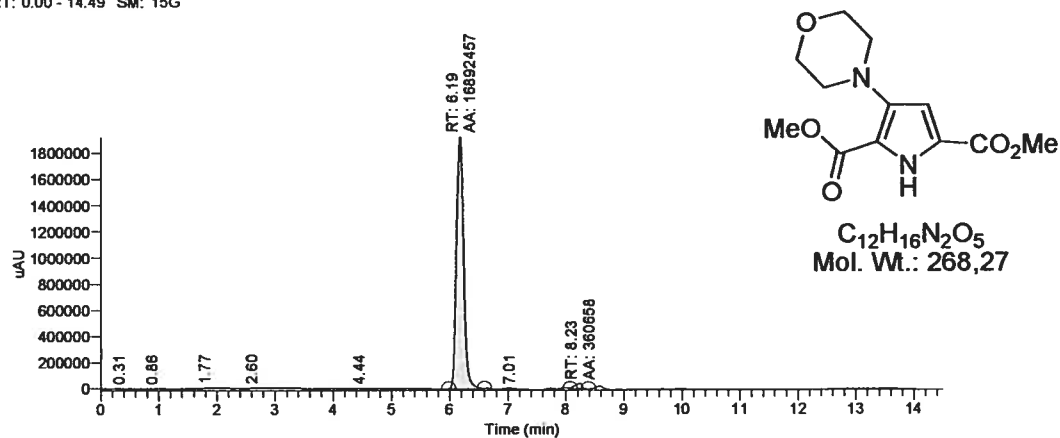




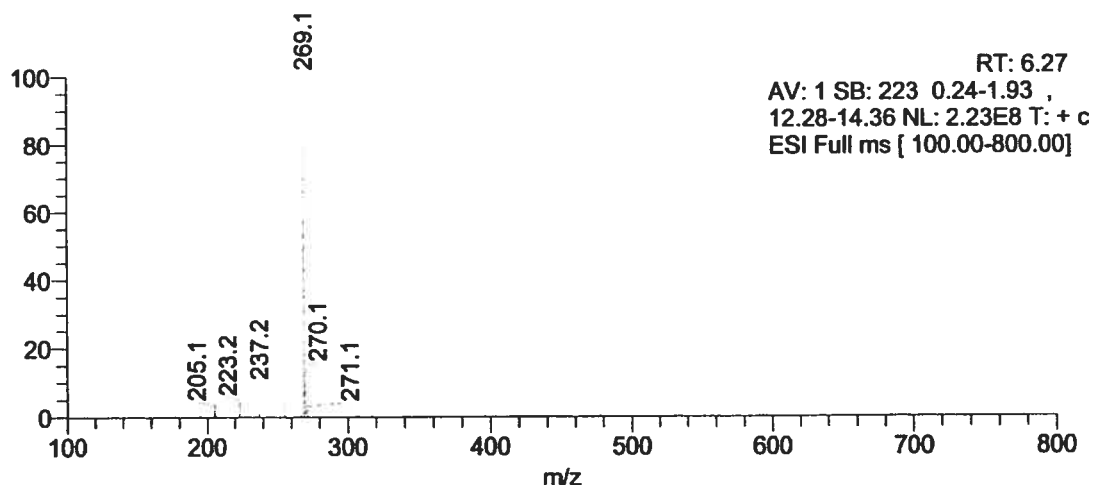


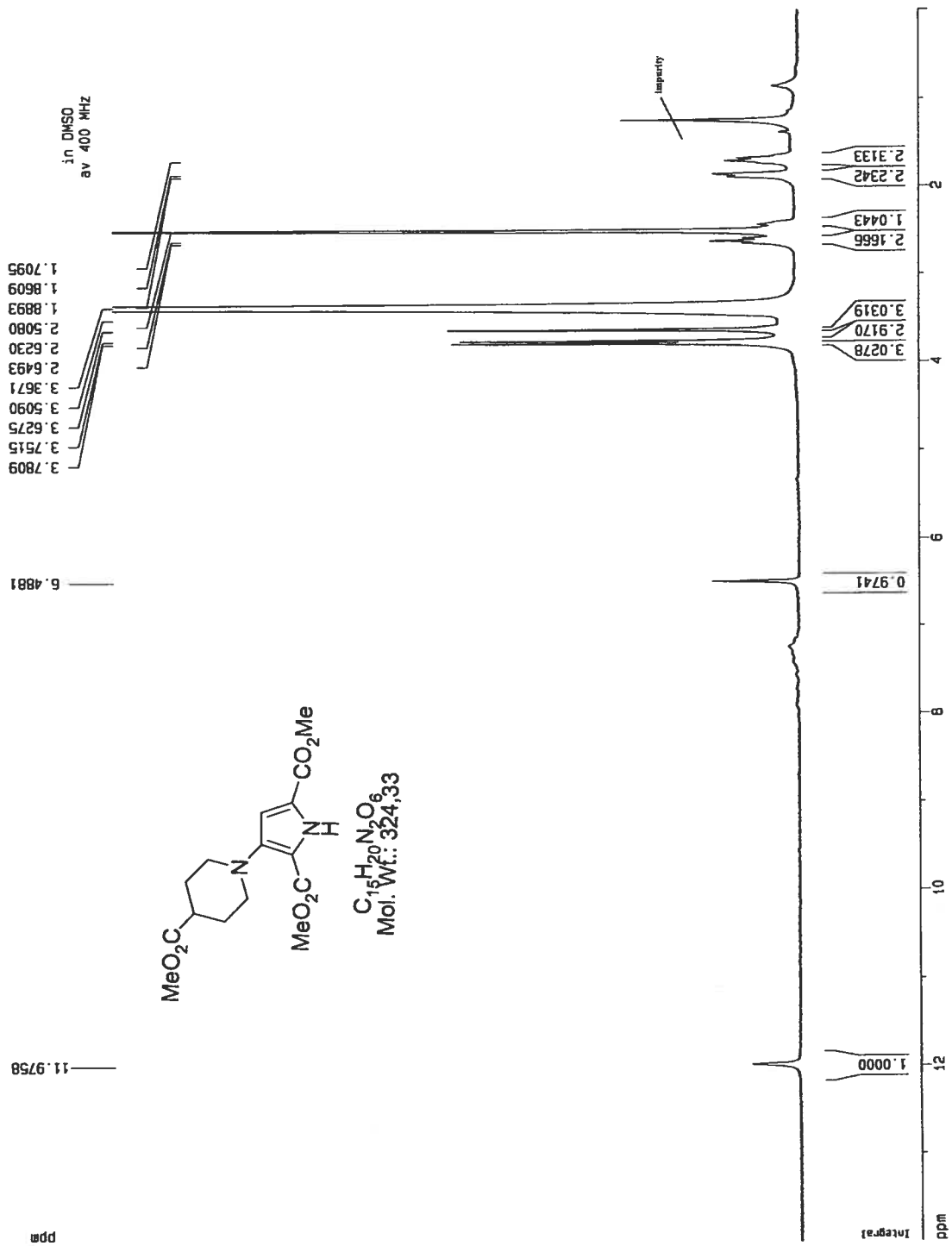
Run Time (min): 14.49
 Comments: 5-40B% , A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL,
 col:C-18 150x4.6mm, Channel A =214nm
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\ms

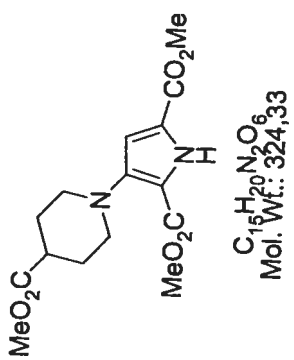
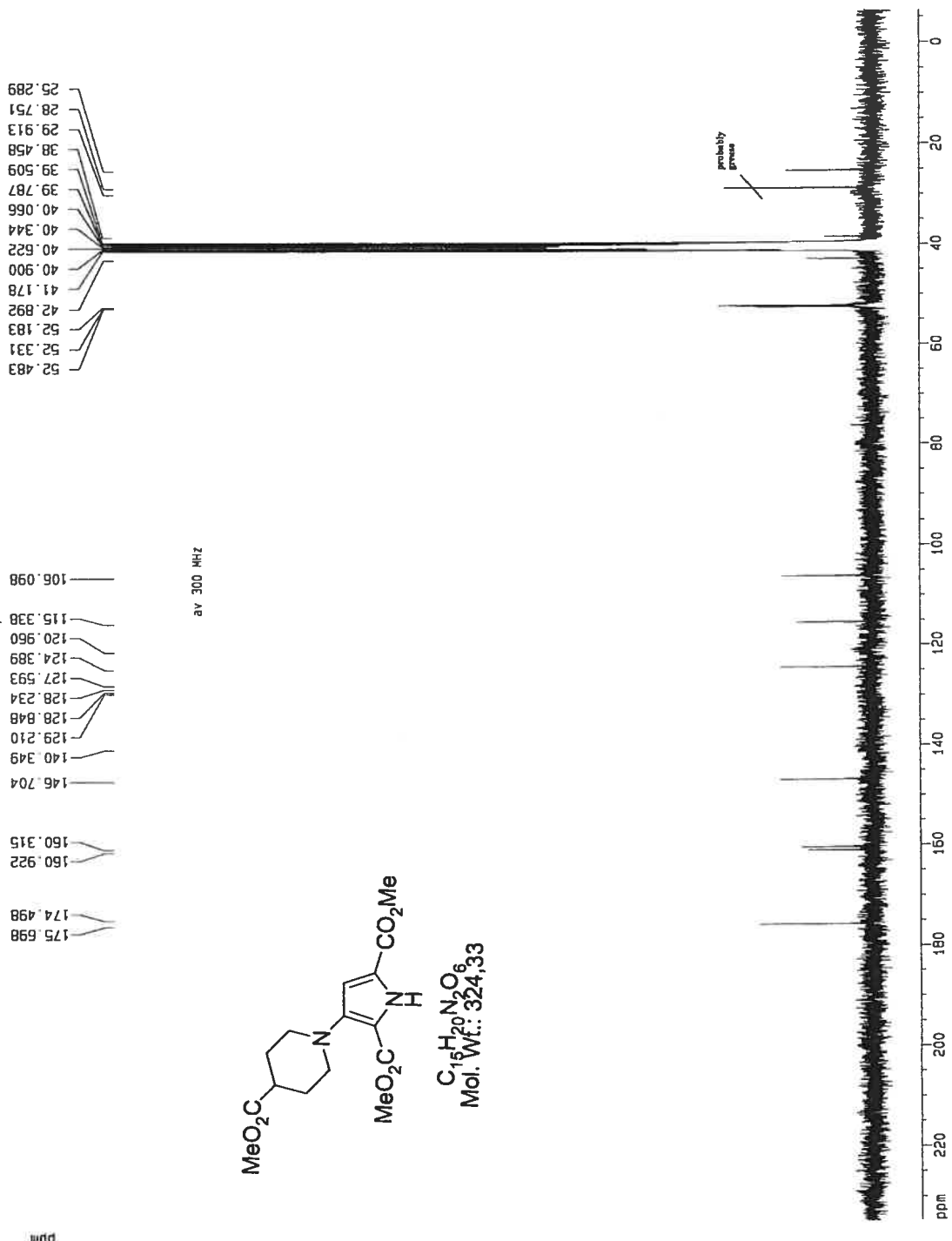
RT: 0.00 - 14.49 SM: 15G



RT	Peak Area	Peak Height	Area %
6.19	16892457	1924144	97.91
8.23	360658	41694	2.09

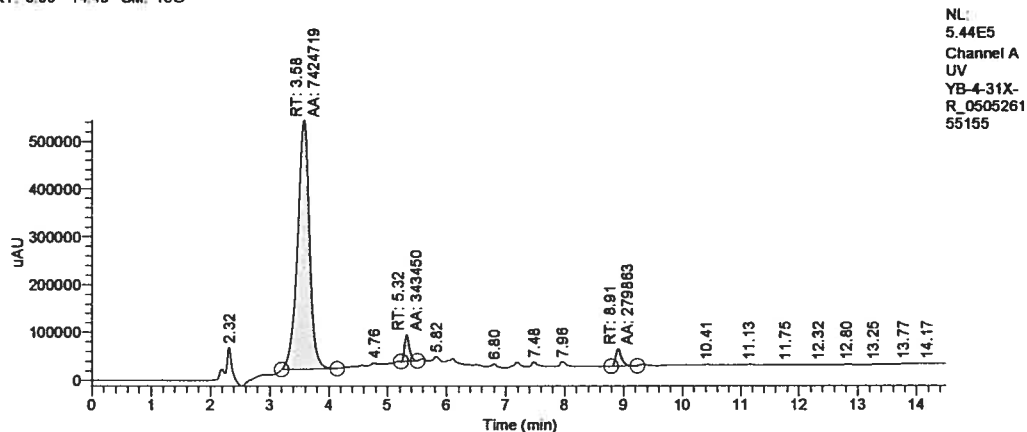




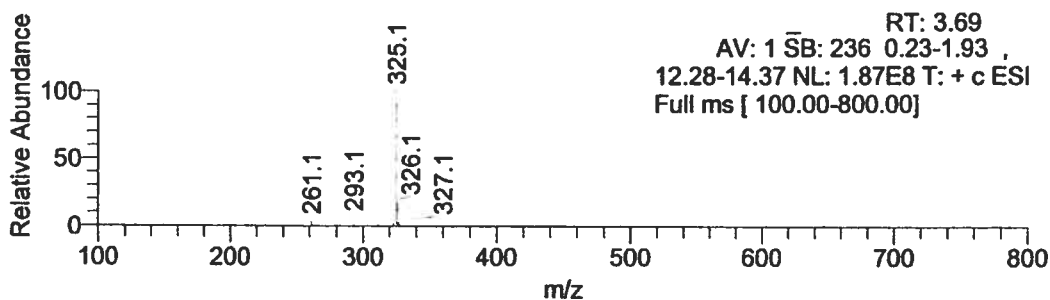
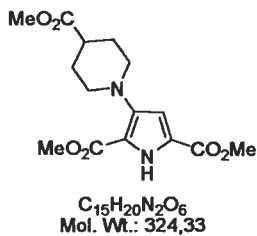


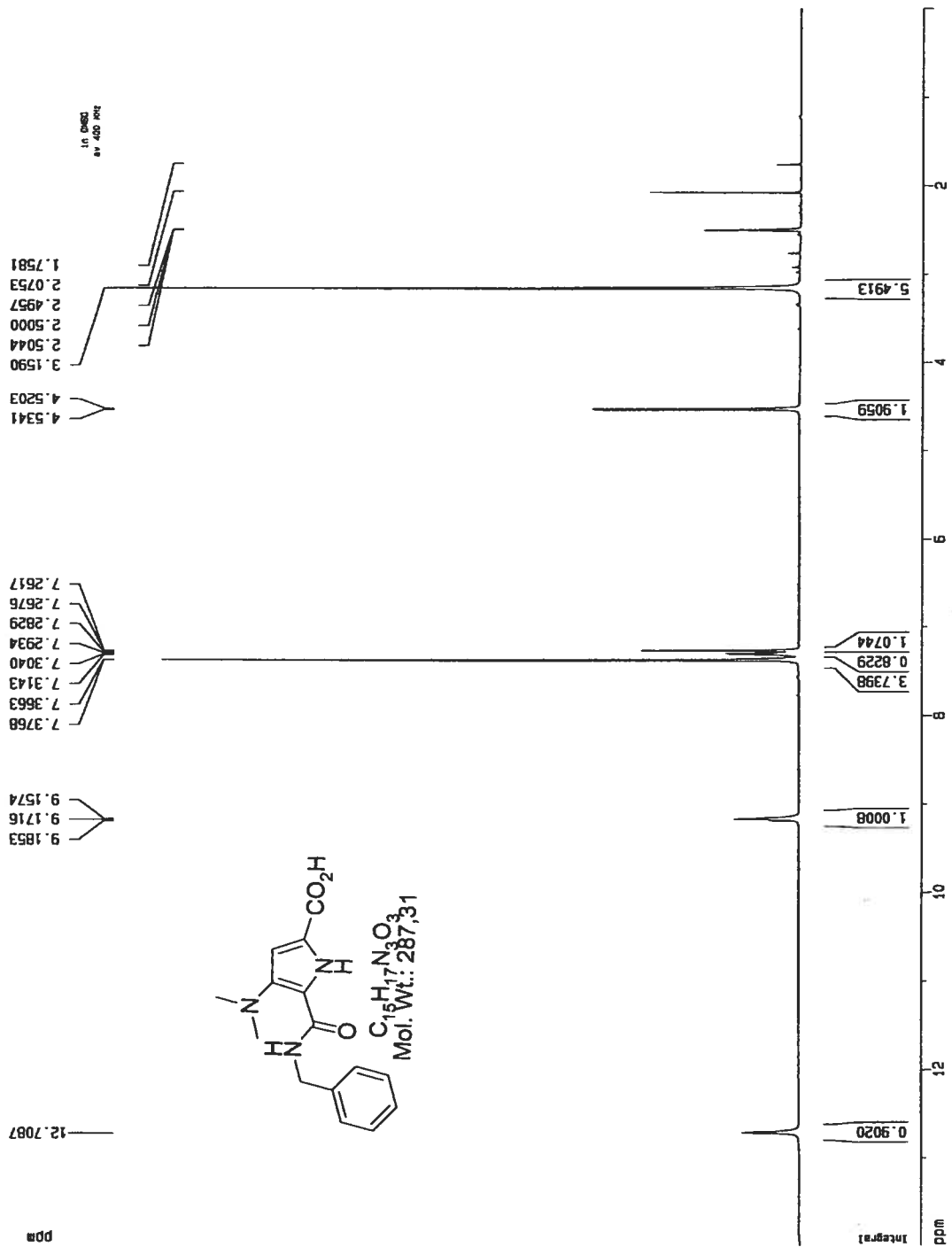
Run Time (min): 14.49
 Comments: 20-80B%, A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL,
 col:YMC ODS 50x4.6mm, Channel A =214nm
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\UV

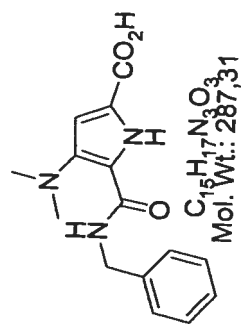
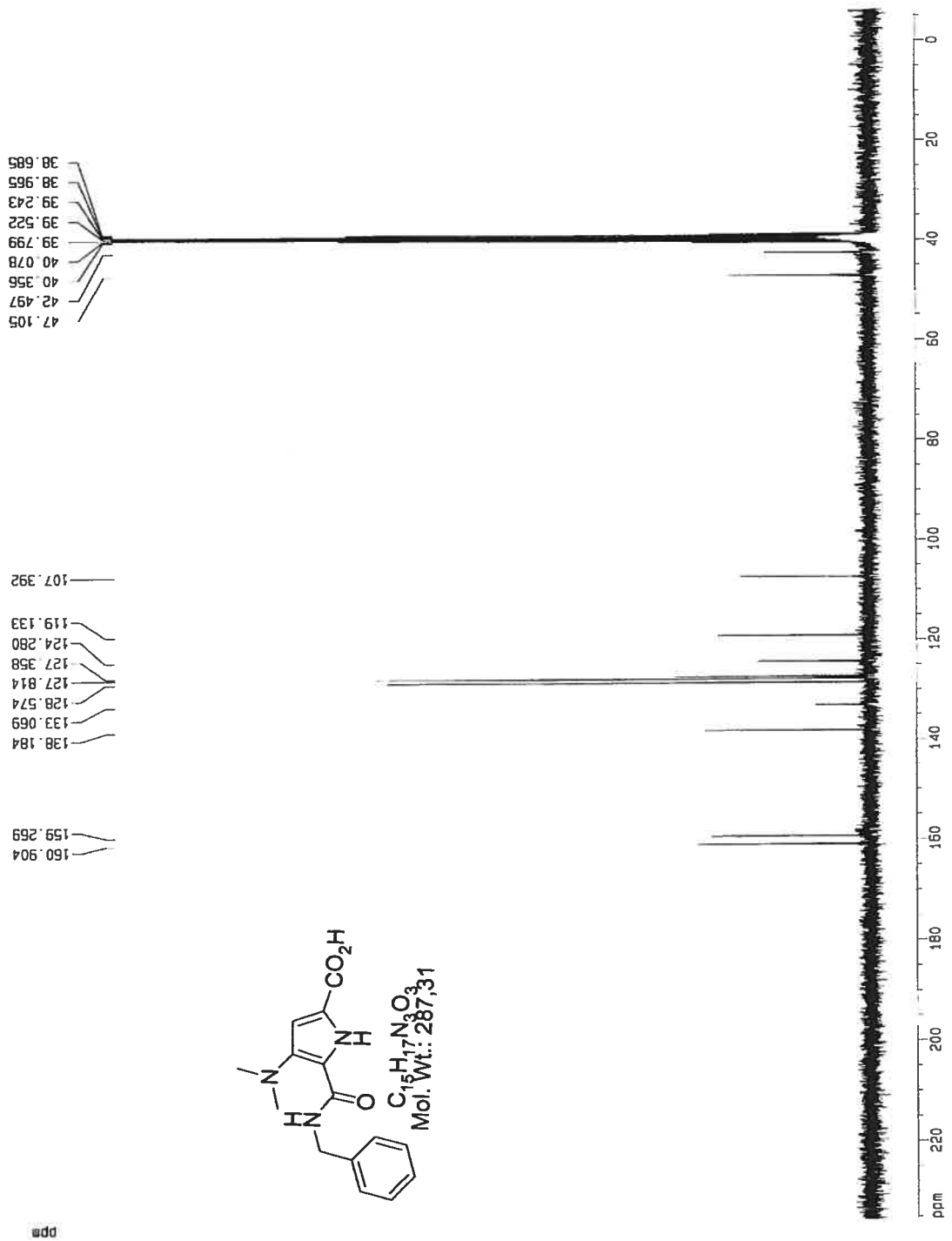
RT: 0.00 - 14.49 SM: 15G

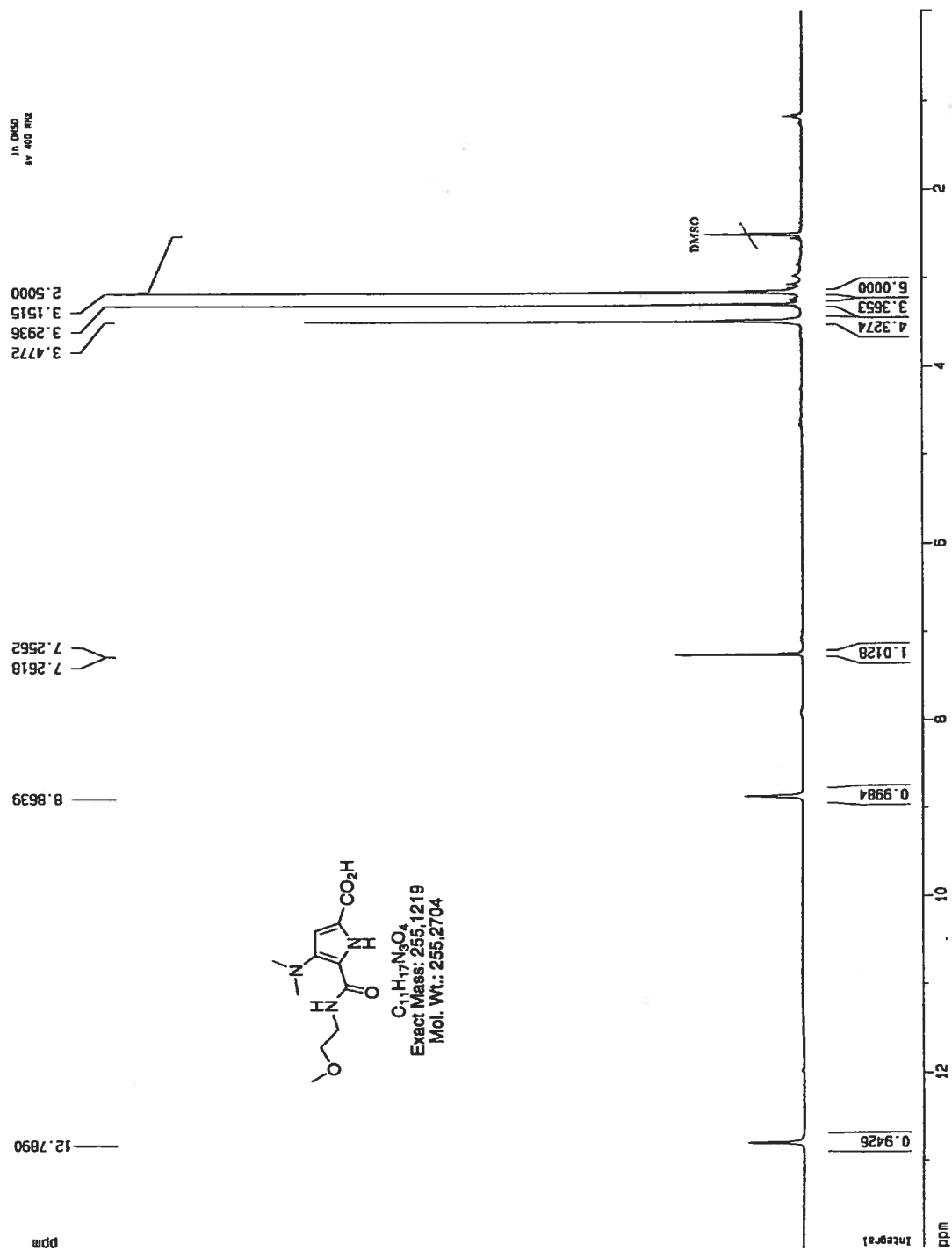


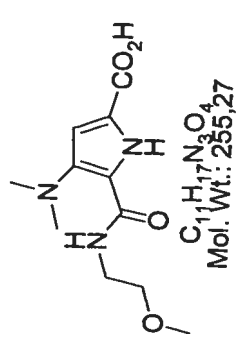
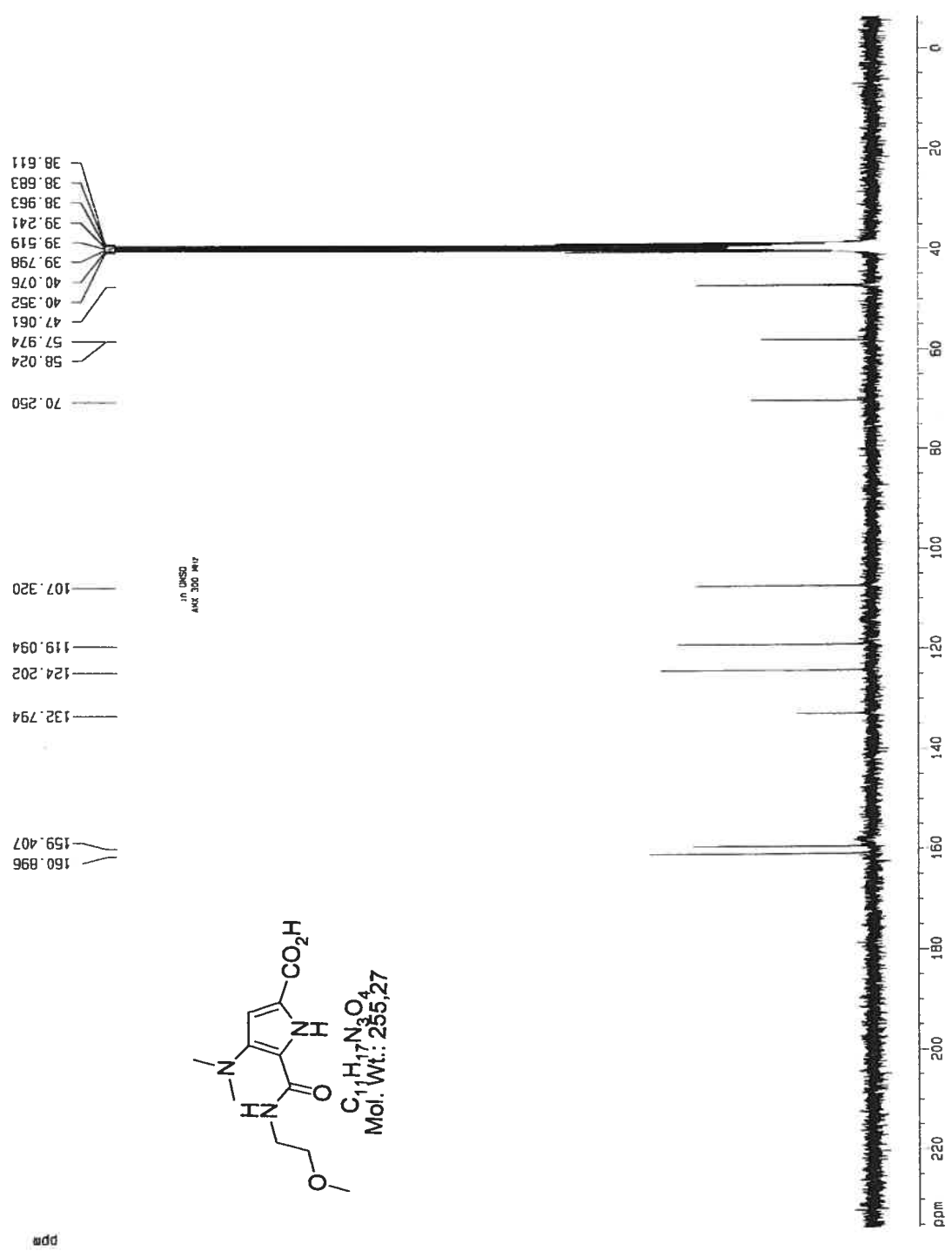
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
3.58	7424719	521856	92.26
5.32	343450	55301	4.27
8.91	279863	37099	3.48



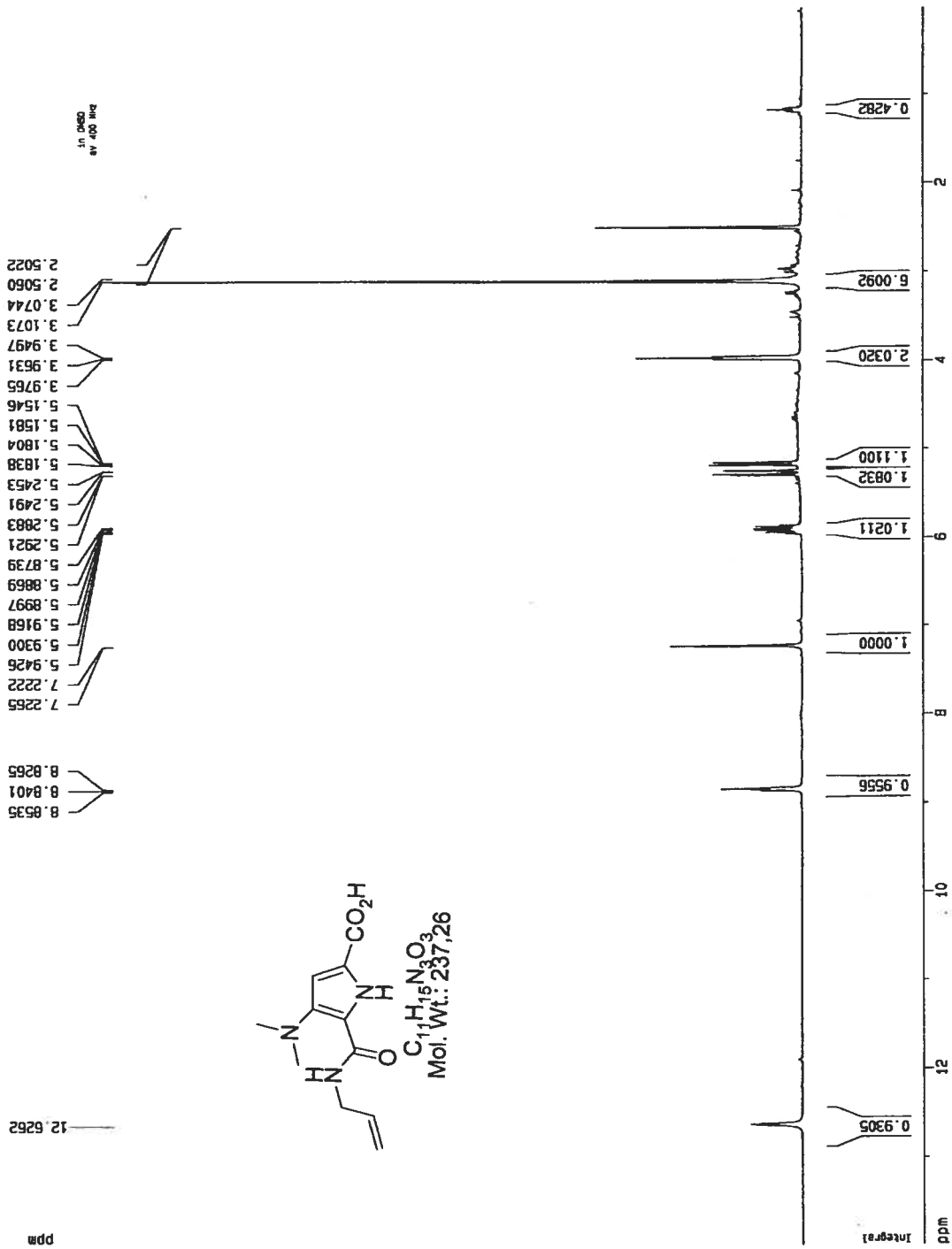




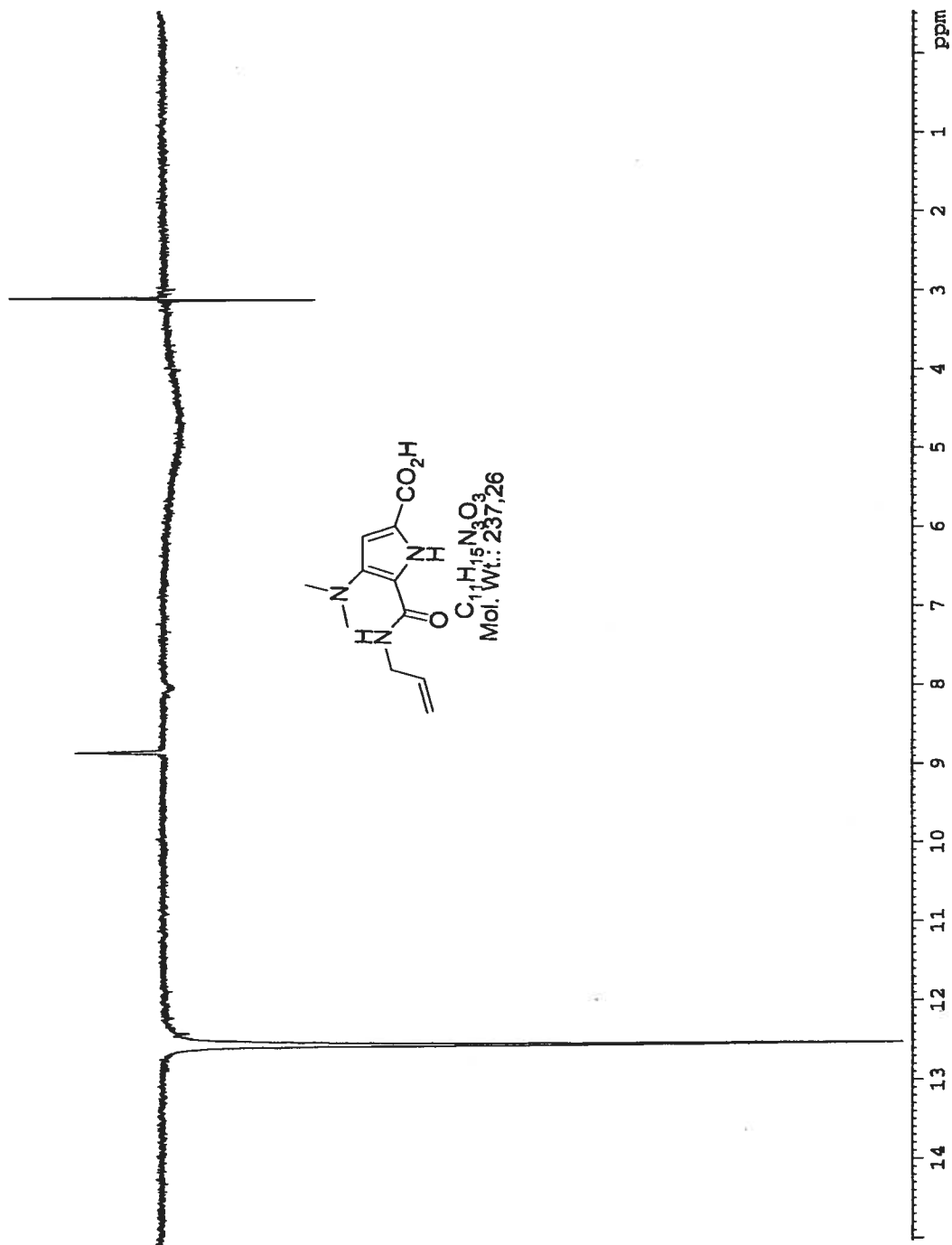


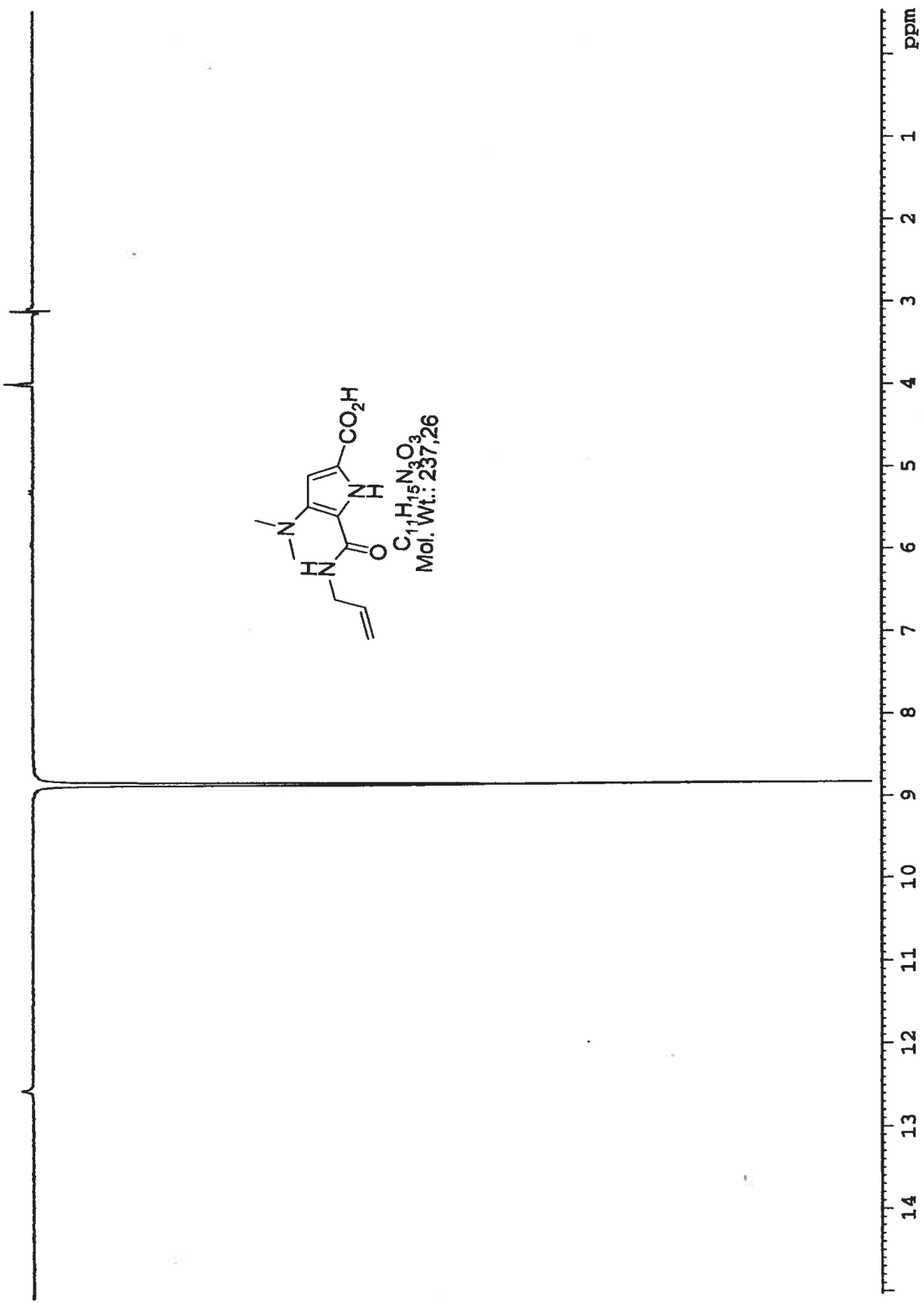


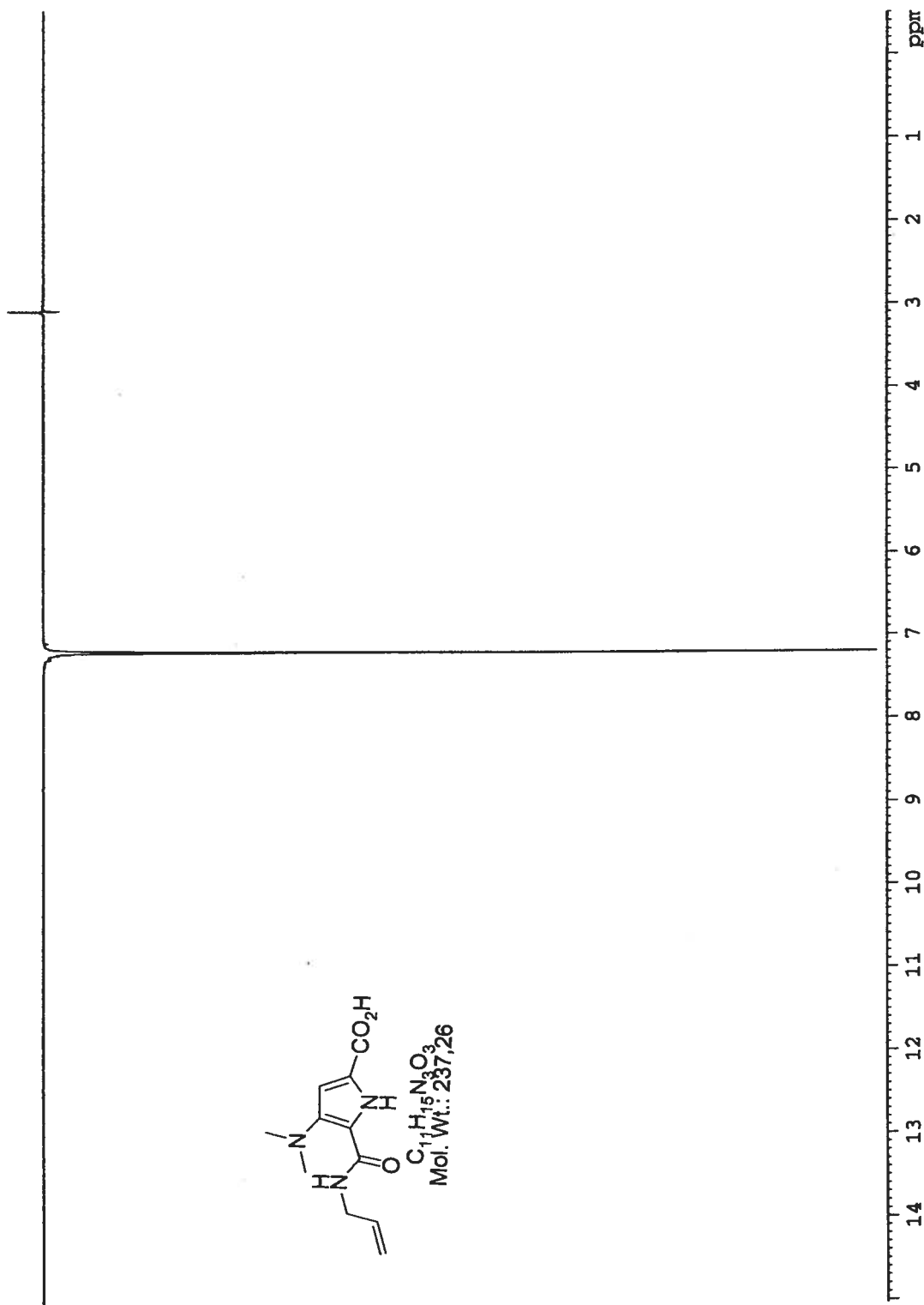
Axis

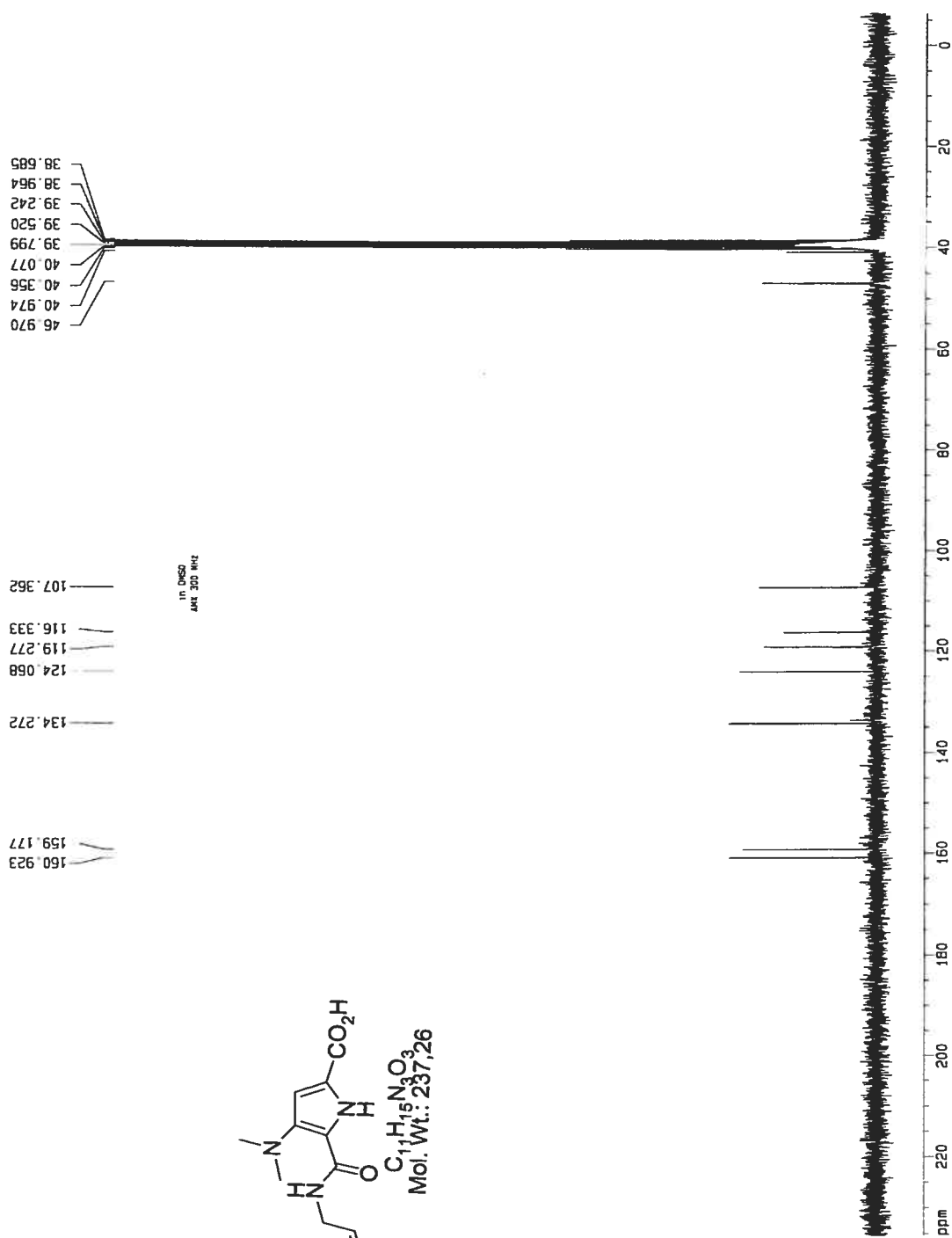


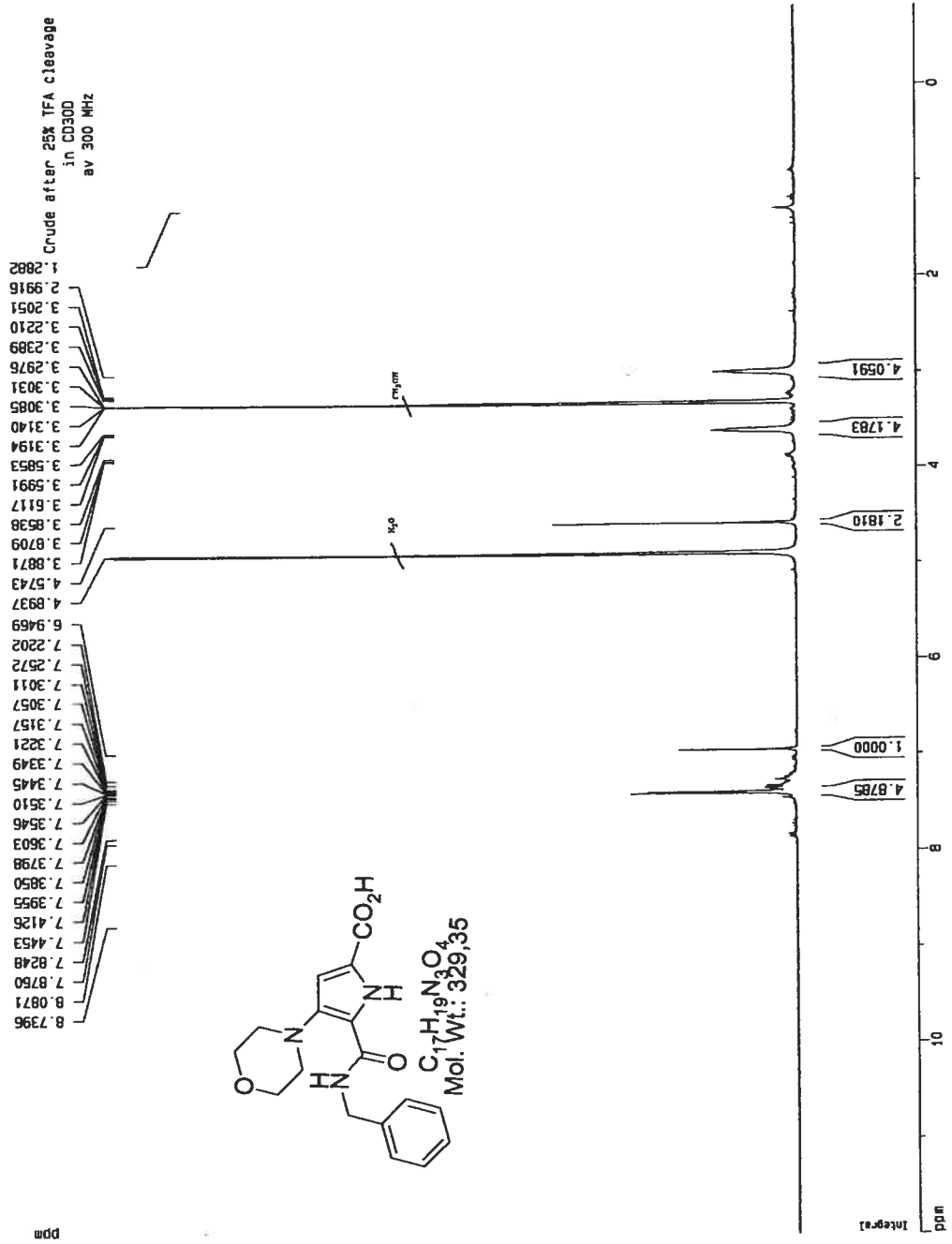
Axx

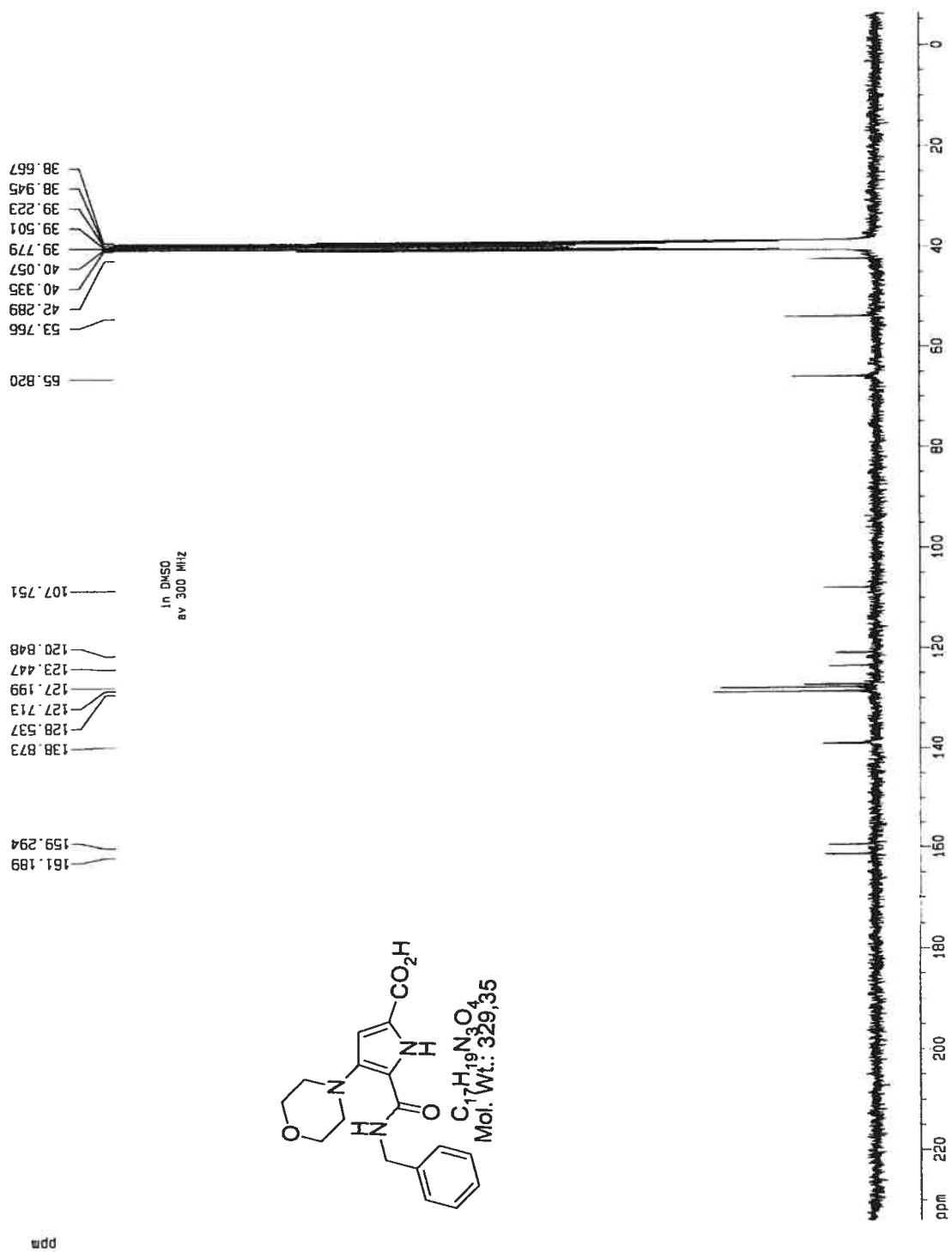






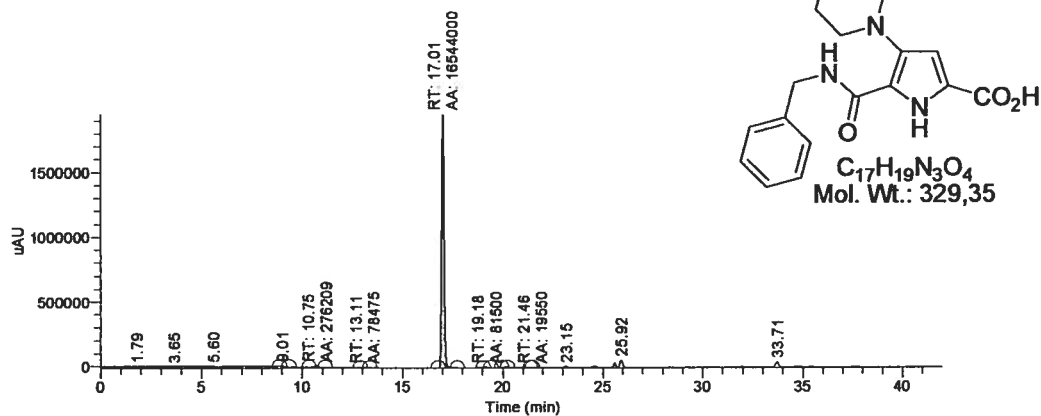






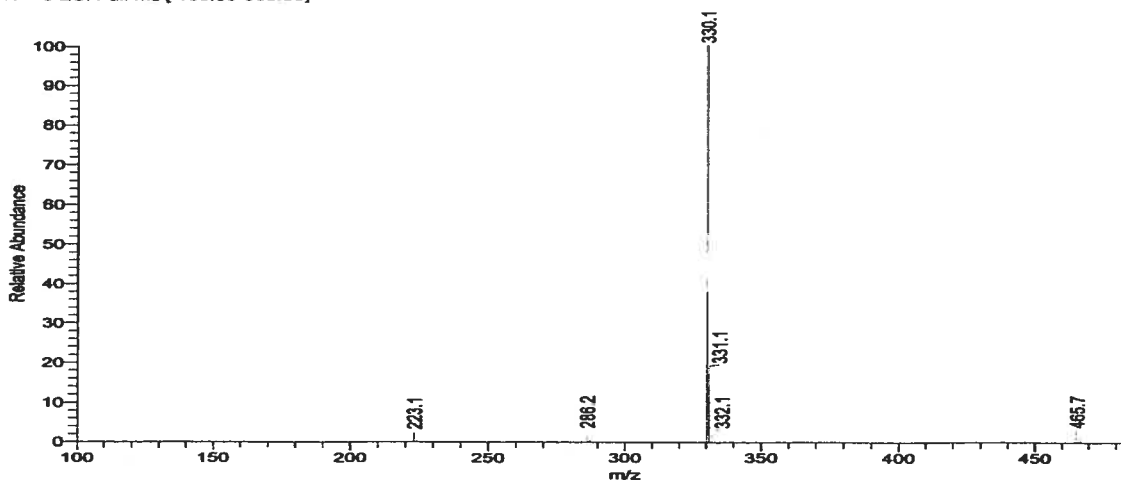
Run Time (min): 42.00
 Comments: 30-60B% , A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL,
 col:Prevail C18 250x4.6mm, Channel A =214nm
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 25200
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\LCMS_100_500.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\UV

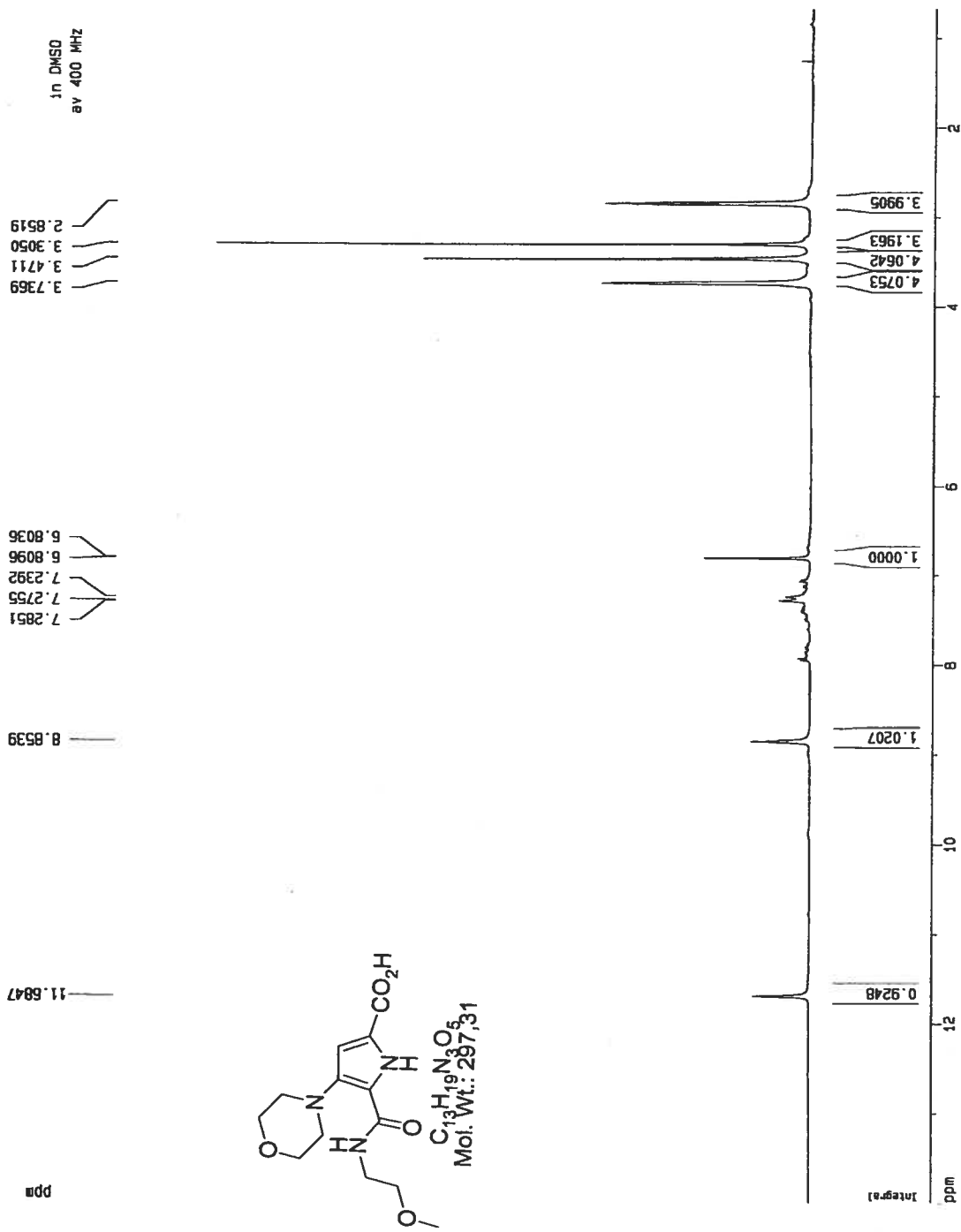
RT: 0.00 - 42.00 SM: 15G

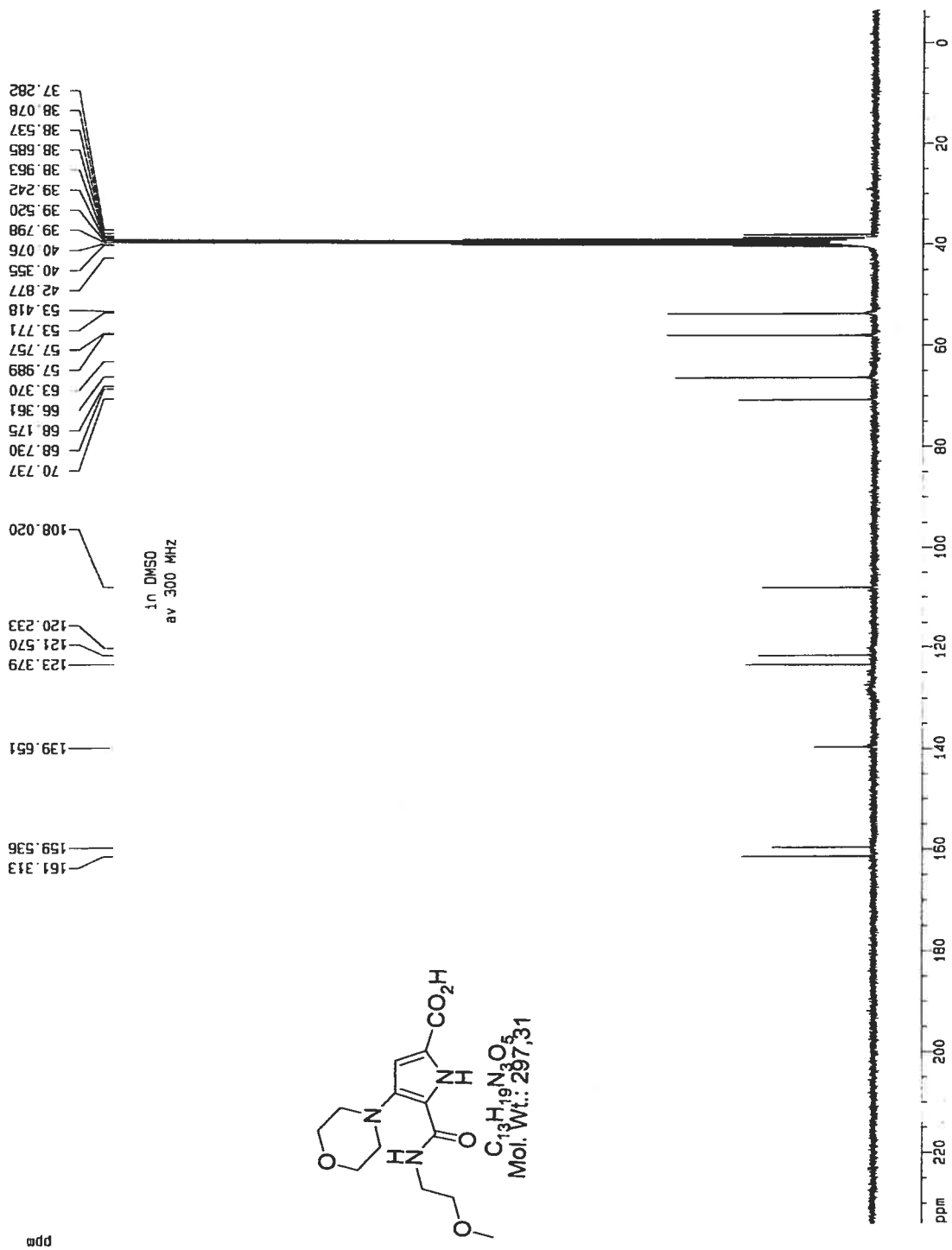


RT	Peak Area	Peak Height	Area %
9.03	86250	8026	0.50
10.75	276209	13507	1.61
13.11	78475	5744	0.46
17.01	16544000	1963886	96.43
19.18	81500	7462	0.48
20.21	70600	6000	0.41
21.46	19550	5000	0.11

#1403-1448 RT: 17.10-17.50 AV: 46 NL: 1.92E8
 T: + c ESI Full ms [100.00-500.00]

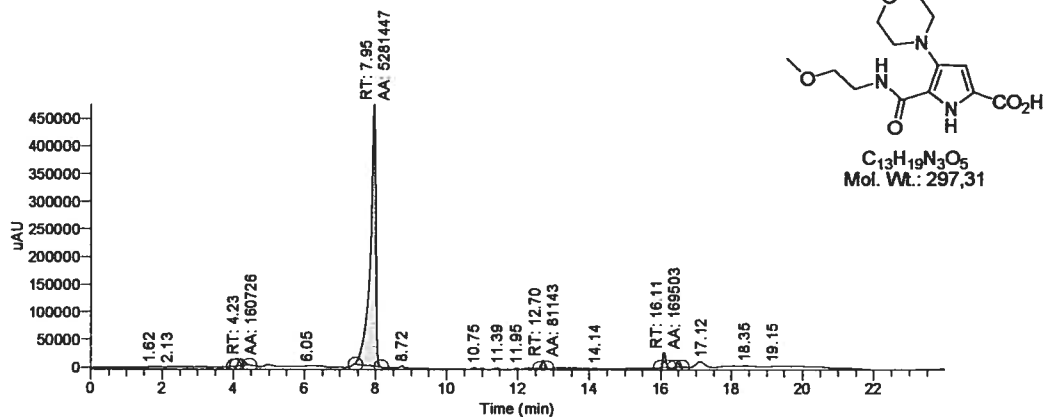




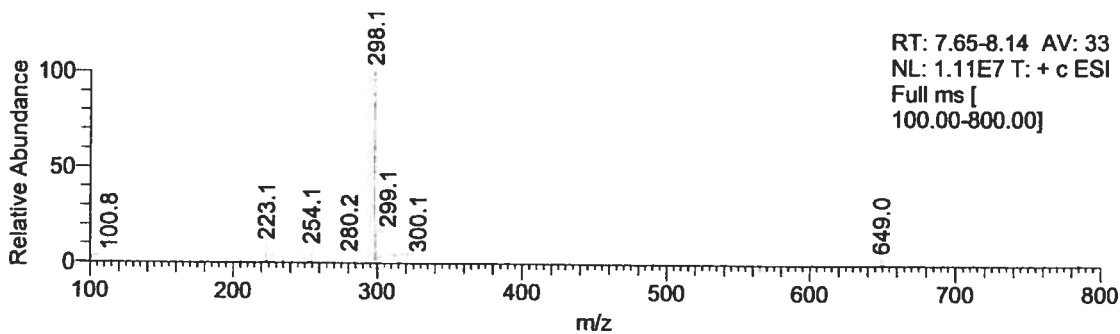


Run Time (min): 23.97
 Comments: 20-80B% , A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL,
 col:C18 150x4.6mm, Channel A =214
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 14385
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\UV

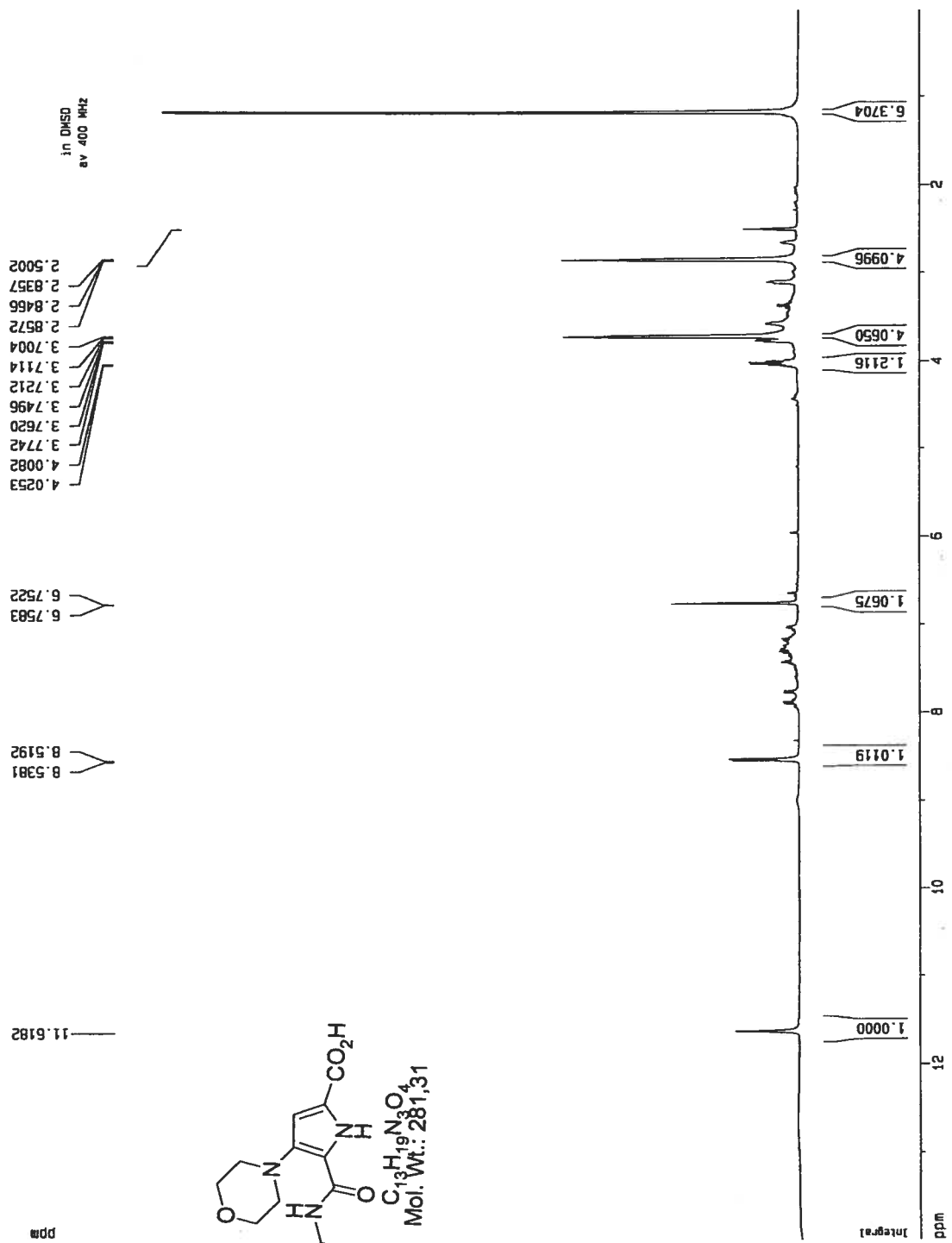
RT: 0.00 - 23.97 SM: 15G

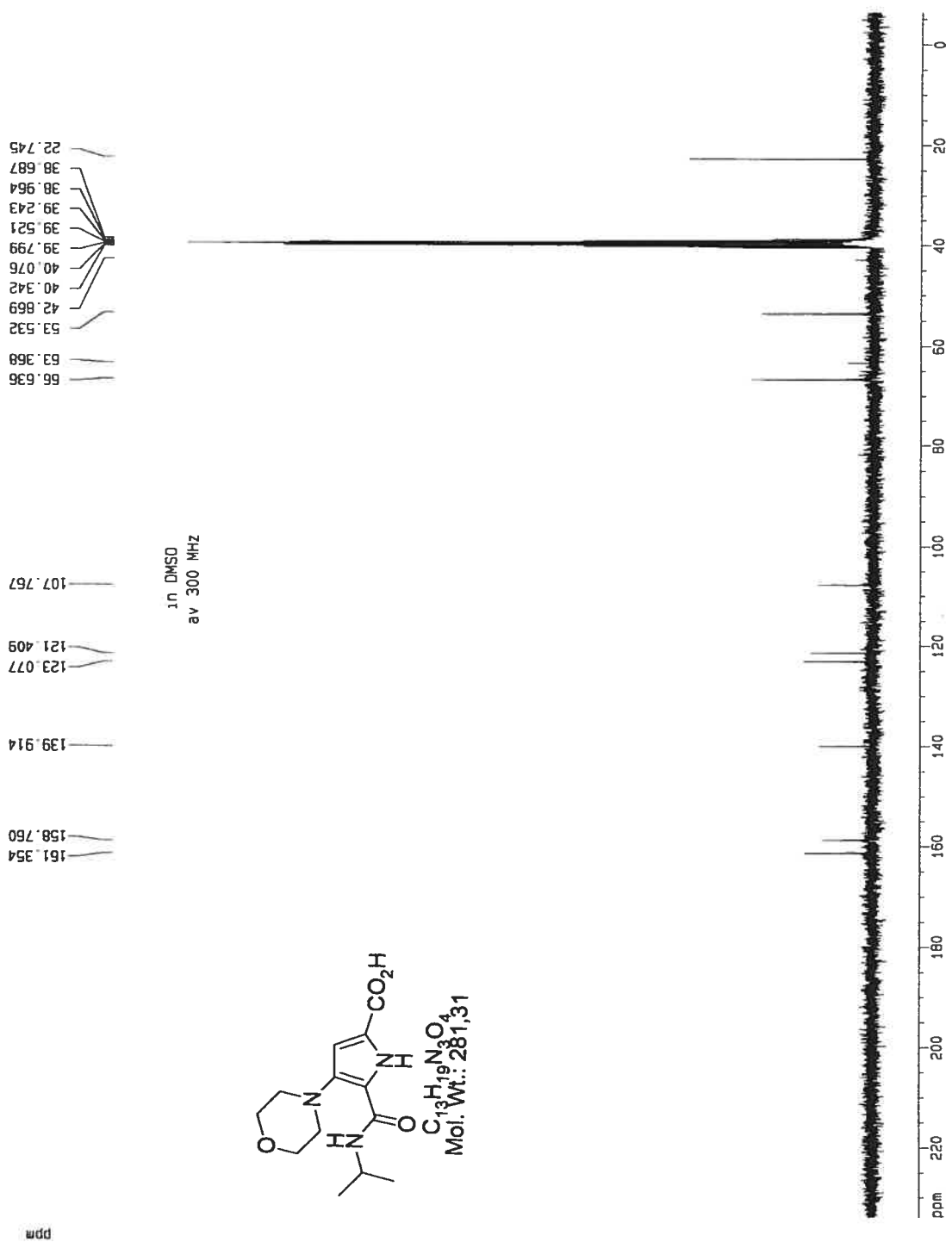


RT	Peak Area	Peak Height	Area %
4.06	10137	3780	0.18
4.23	160726	13251	2.79
7.95	5281447	473230	91.79
12.70	81143	15512	1.41
16.11	169503	27694	2.95
16.49	50689	8261	0.88



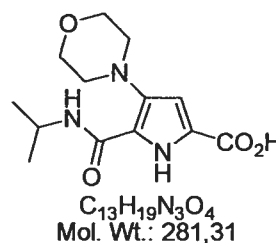
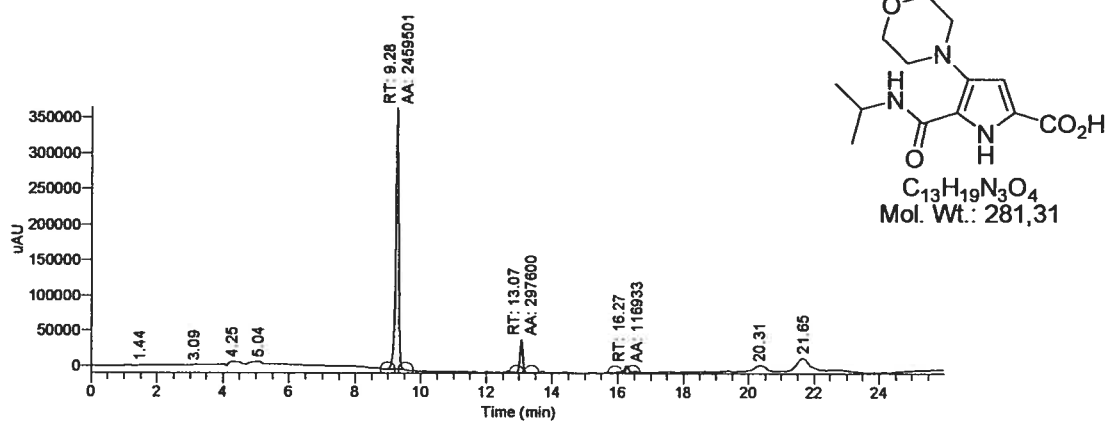
Axxx





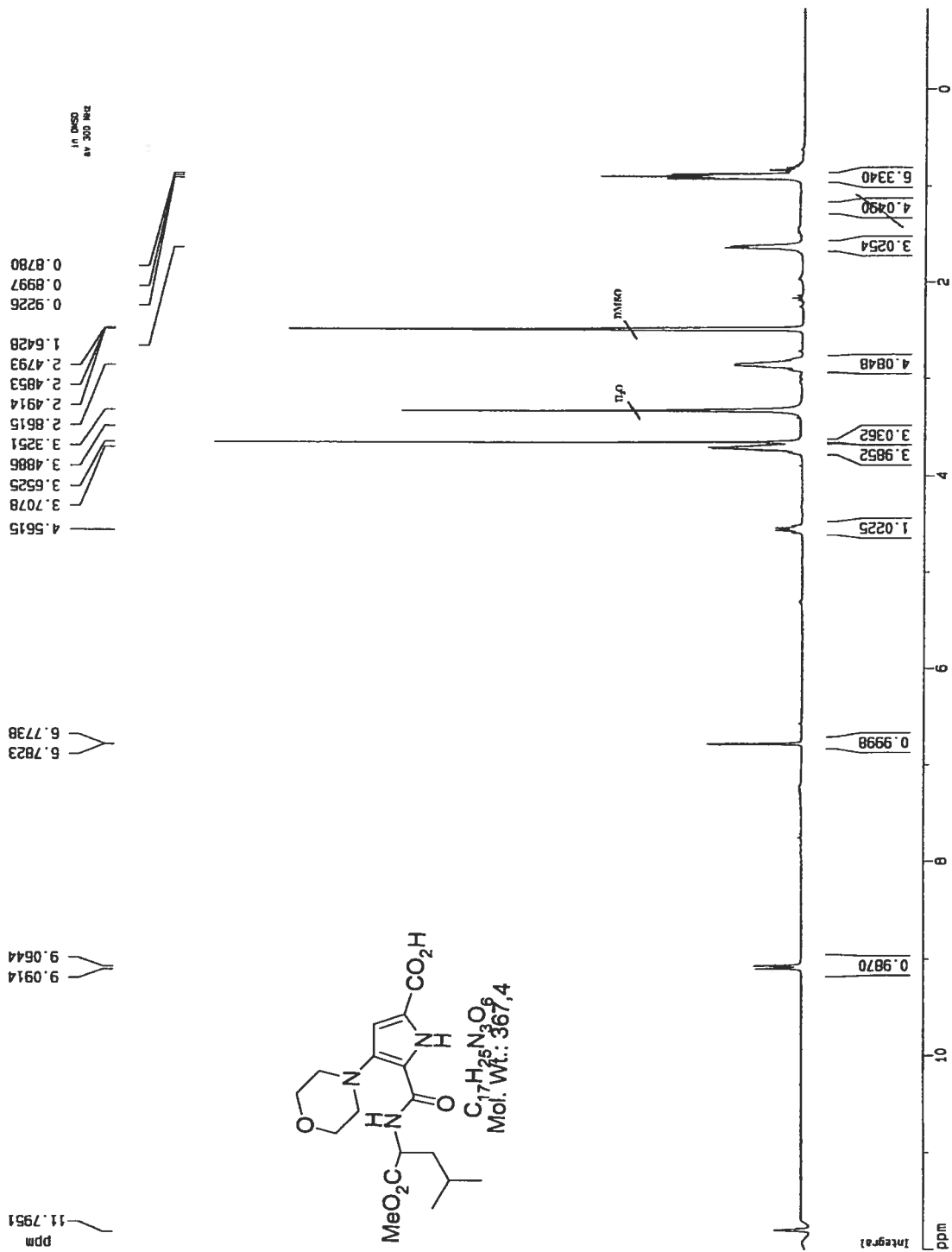
Run Time (min): 25.97
 Comments: 20-80B% , A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/min, inj vol :10uL,
 col:C18 150x4.6mm, Channel A =214nm
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 15582
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\SHORT COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\UV

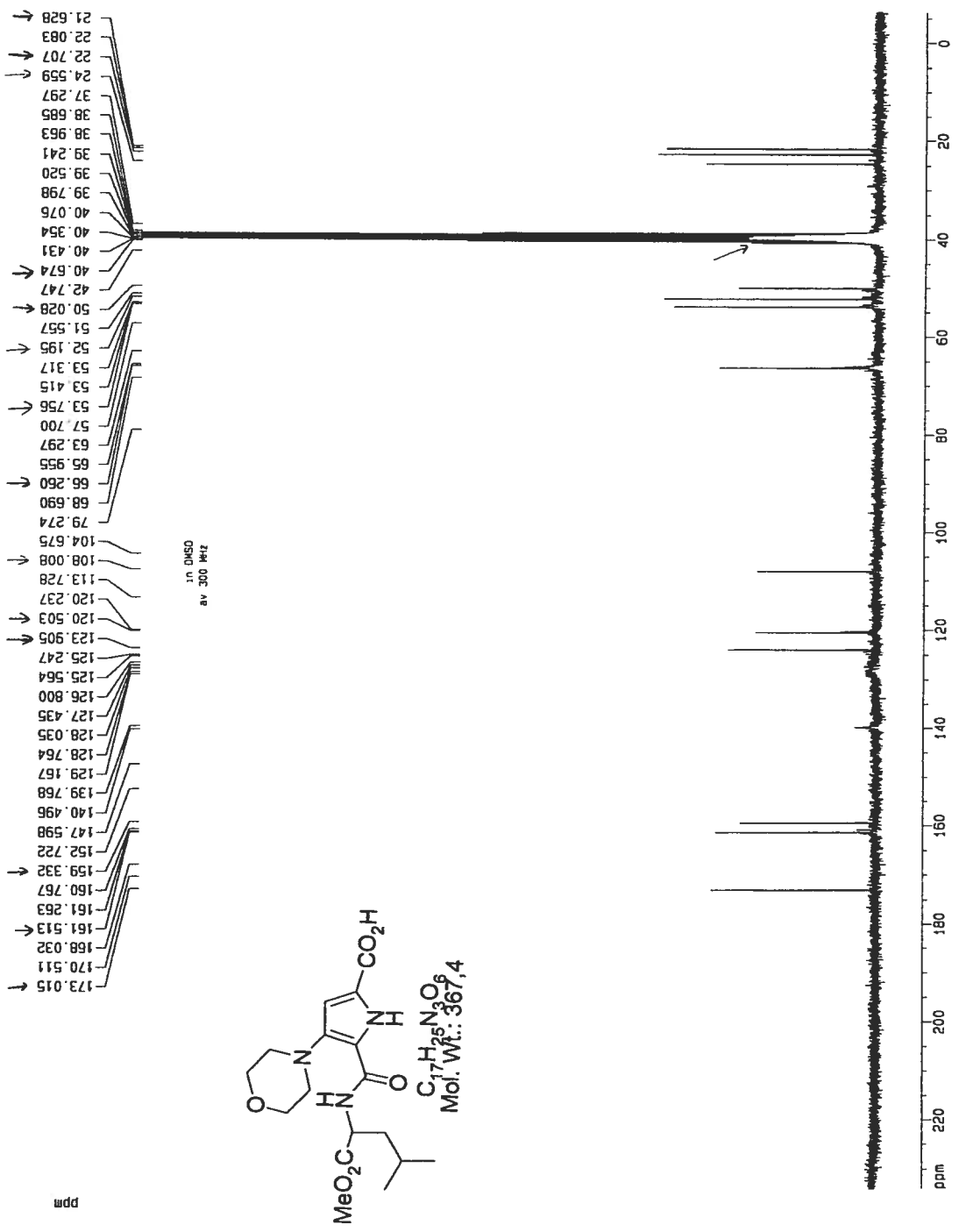
RT: 0.00 - 25.97 SM: 15G



RT	Peak Area	Peak Height	Area %
9.28	2459501	369236	85.58
13.07	297600	46677	10.35
16.27	116933	9682	4.07

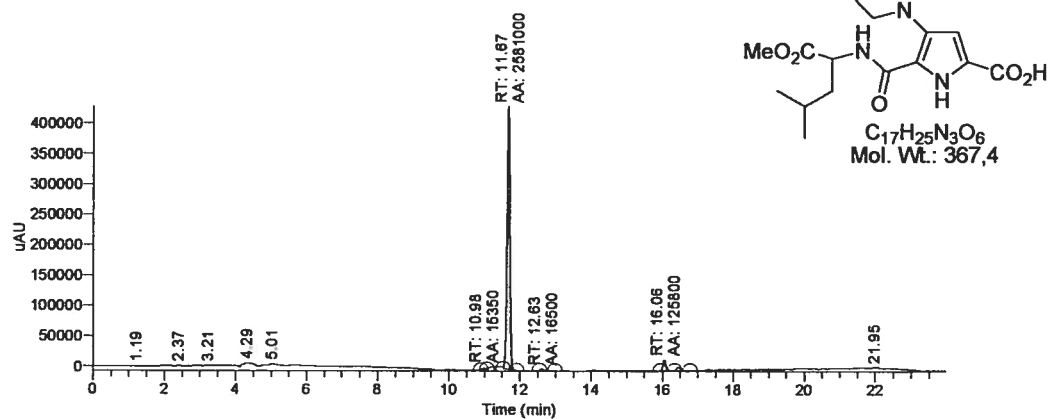






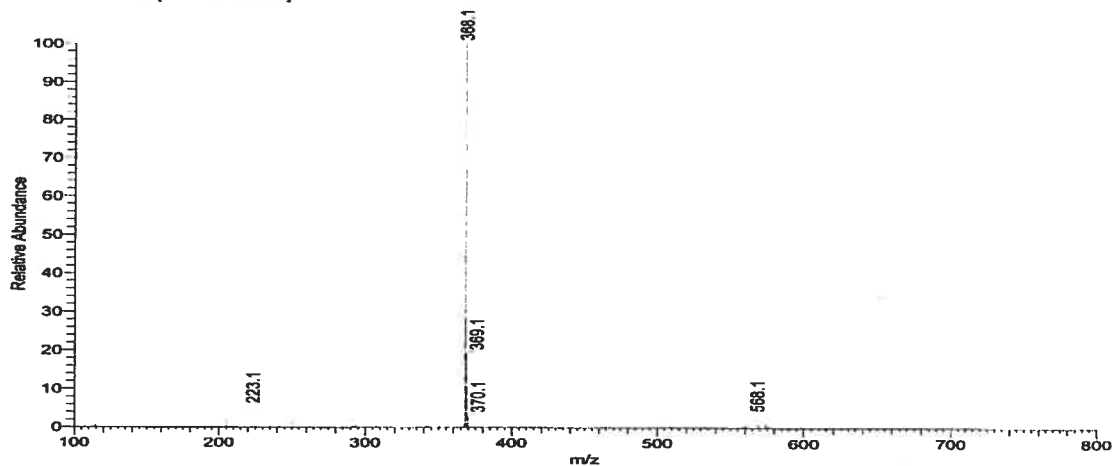
Run Time (min): 23.97
 Comments: 20-80B%, A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/min, inj vol :10uL,
 col:C18 150x4.6mm, Channel A =214nm
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 14385
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\UV

RT: 0.00 - 23.97 SM: 15G

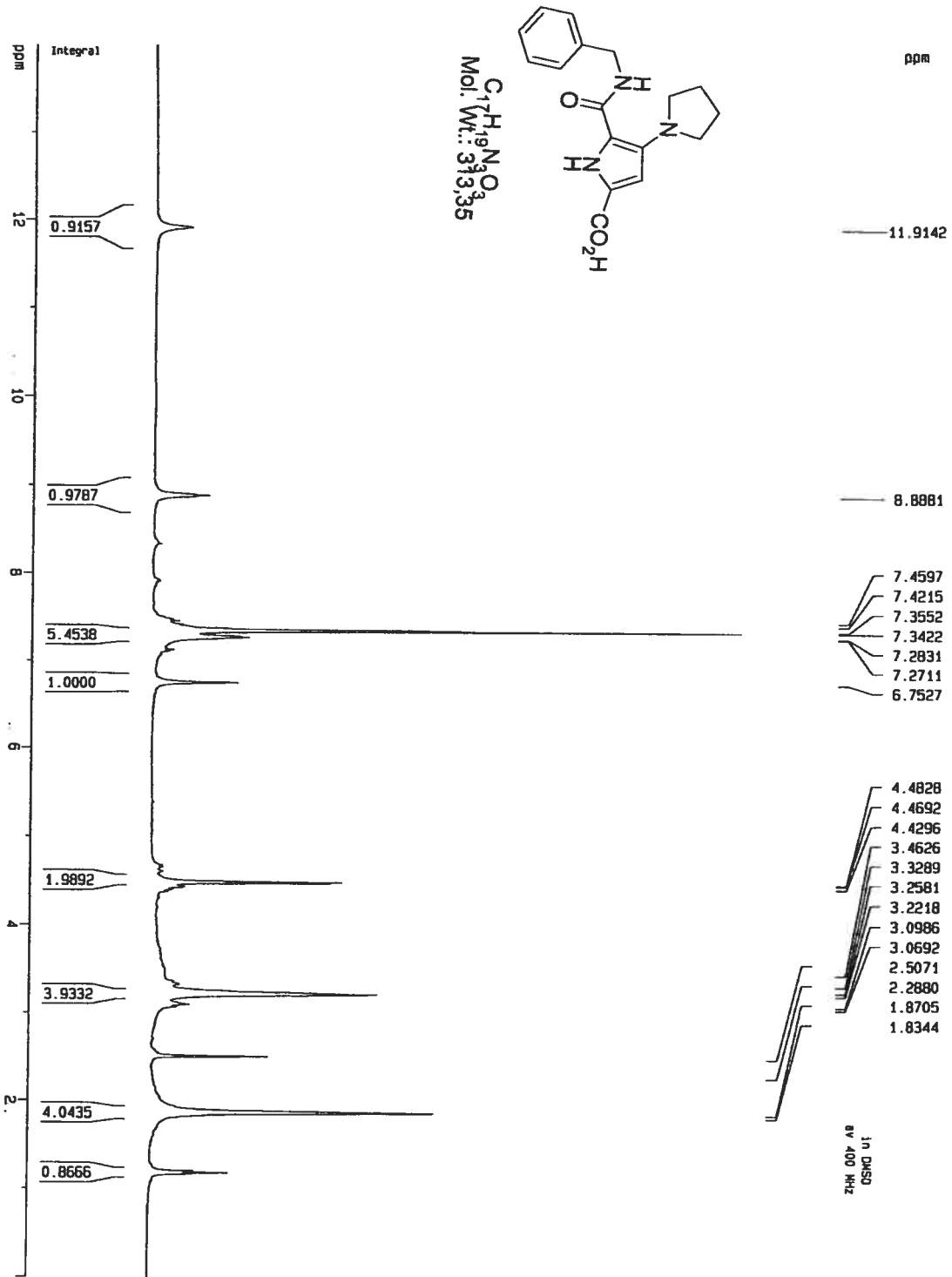


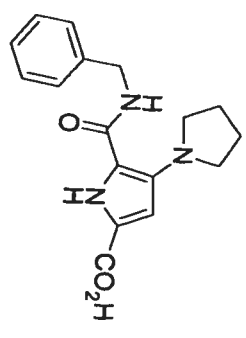
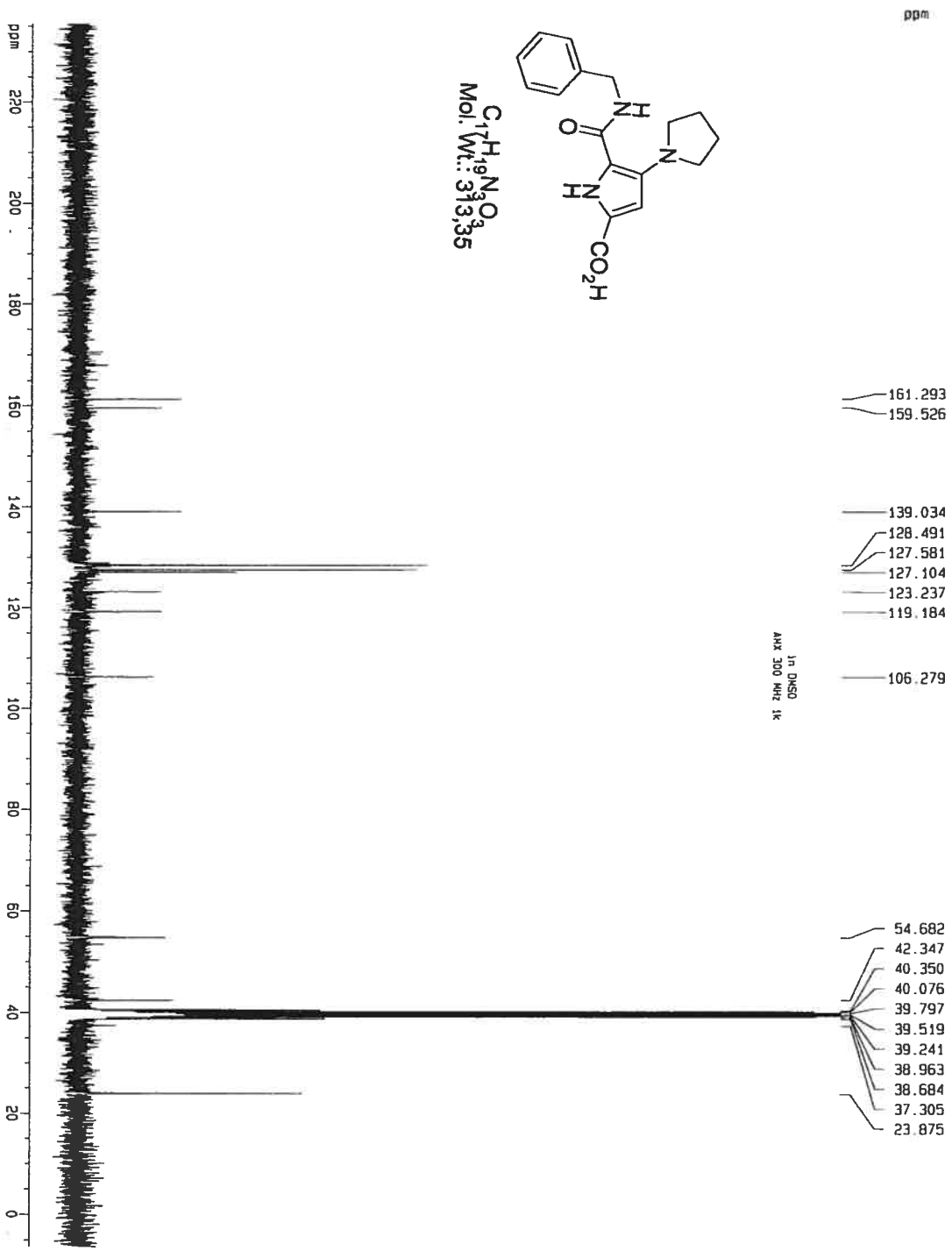
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
10.98	15350	2523	0.55
11.67	2581000	433056	92.87
12.63	16500	3000	0.59
16.06	125800	18000	4.53
16.46	40600	6000	1.46

#675-692 RT: 11.59-11.83 AV: 18 NL: 1.89E7
 T: + c ESI Full ms [100.00-800.00]



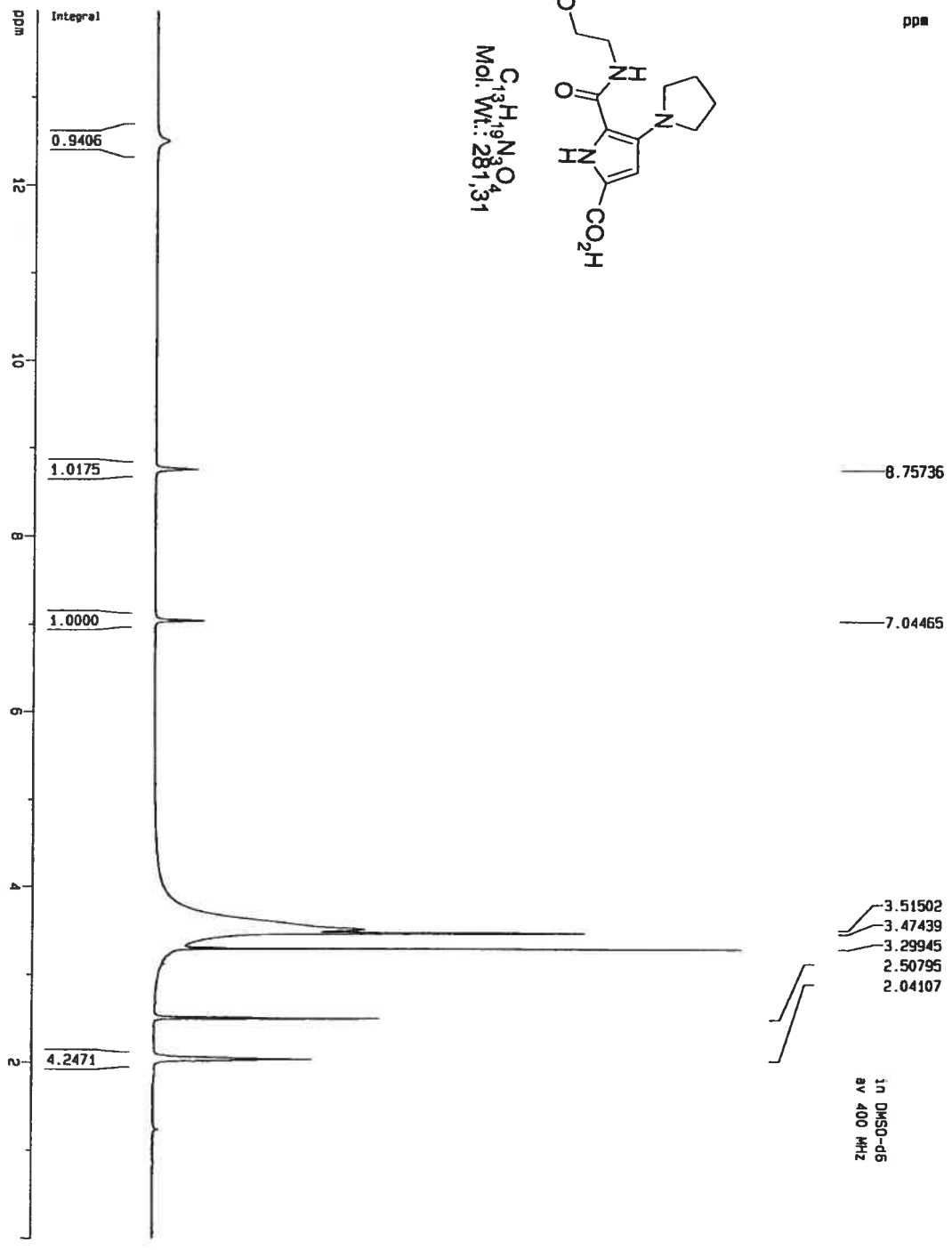
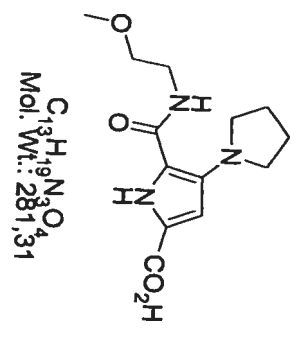
AXXXVI



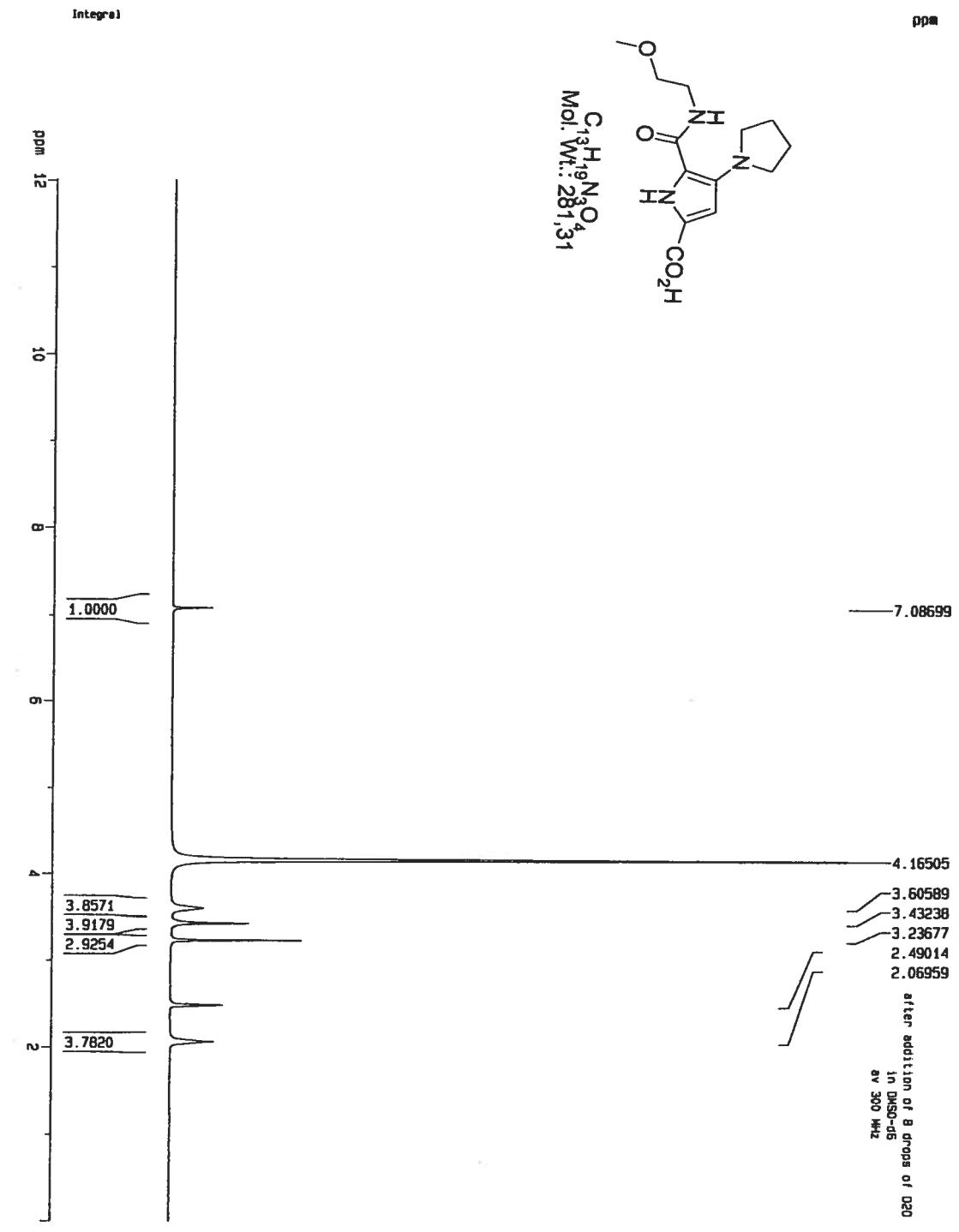


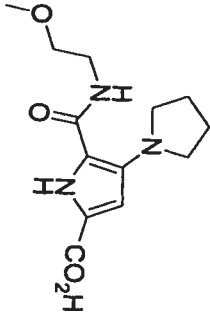
$C_{17}H_{19}N_3O_2$
Mol. Wt.: 313.35

13C NMR
AMX 300 MHz 1k

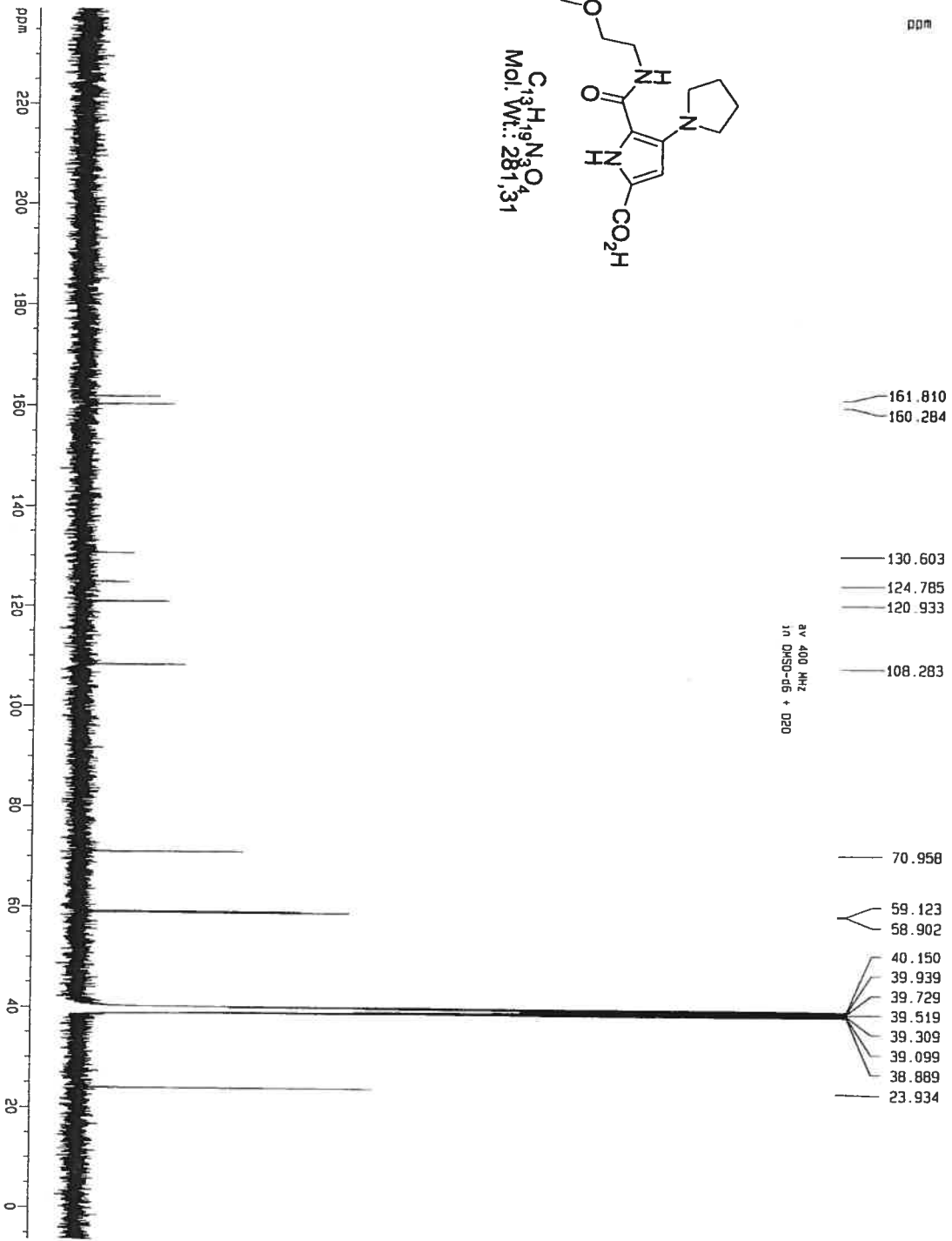


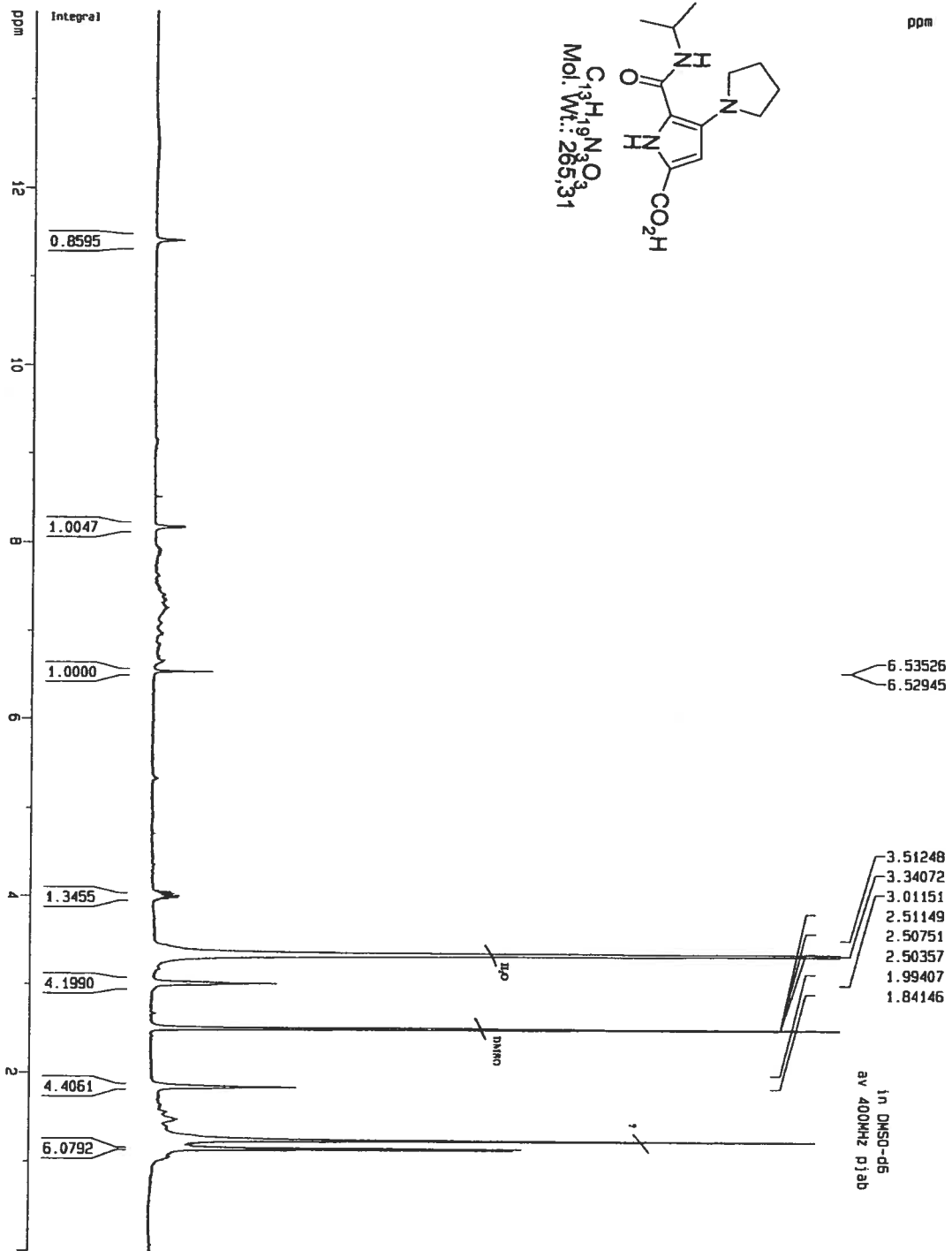
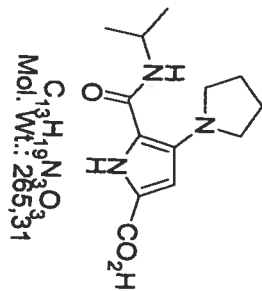
AXXXVIII



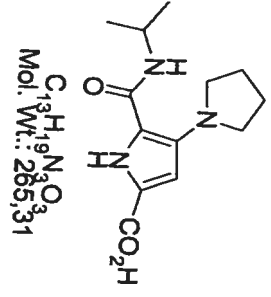
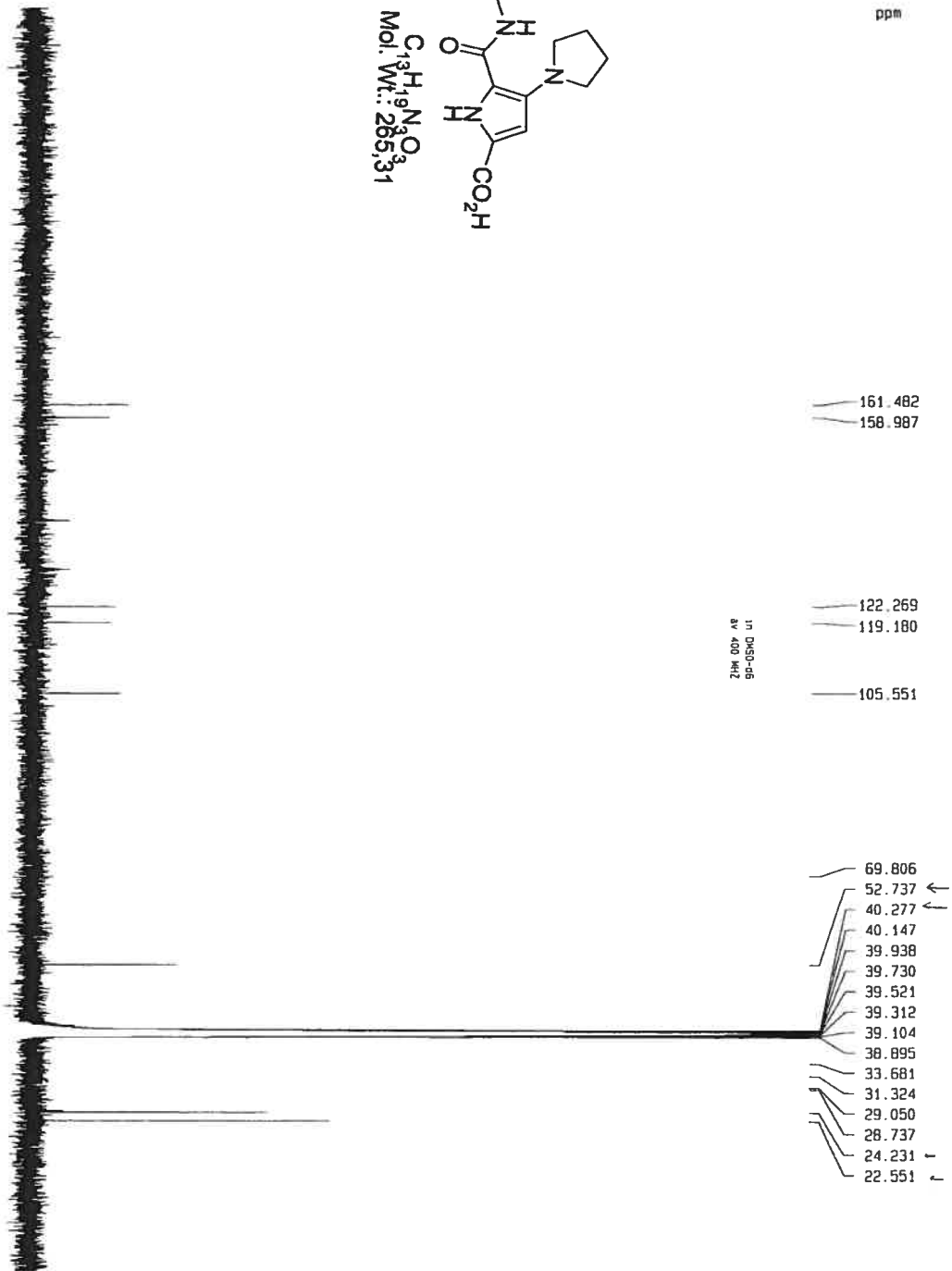


$C_{13}H_{19}N_2O_4$
Mol. Wt.: 281,31

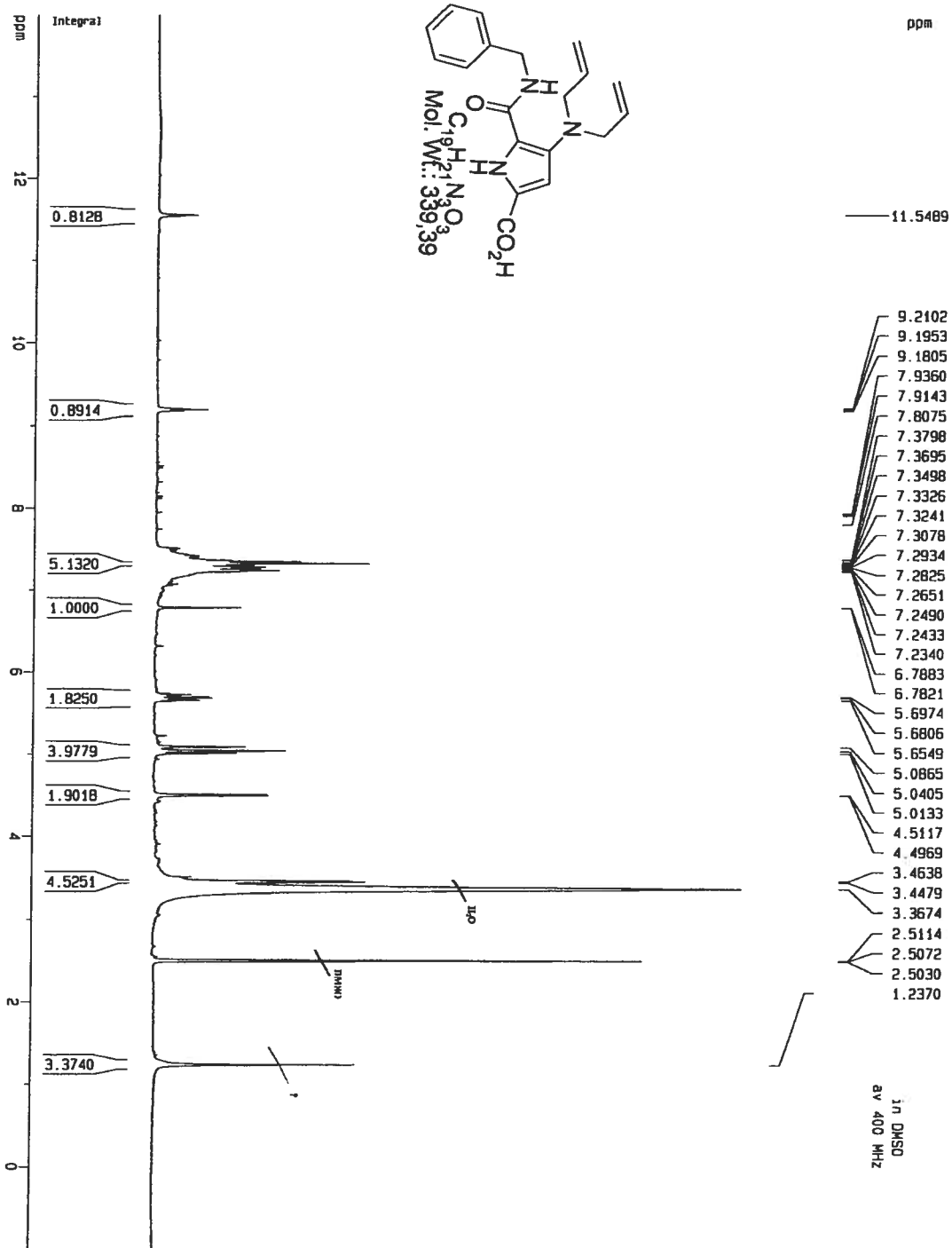


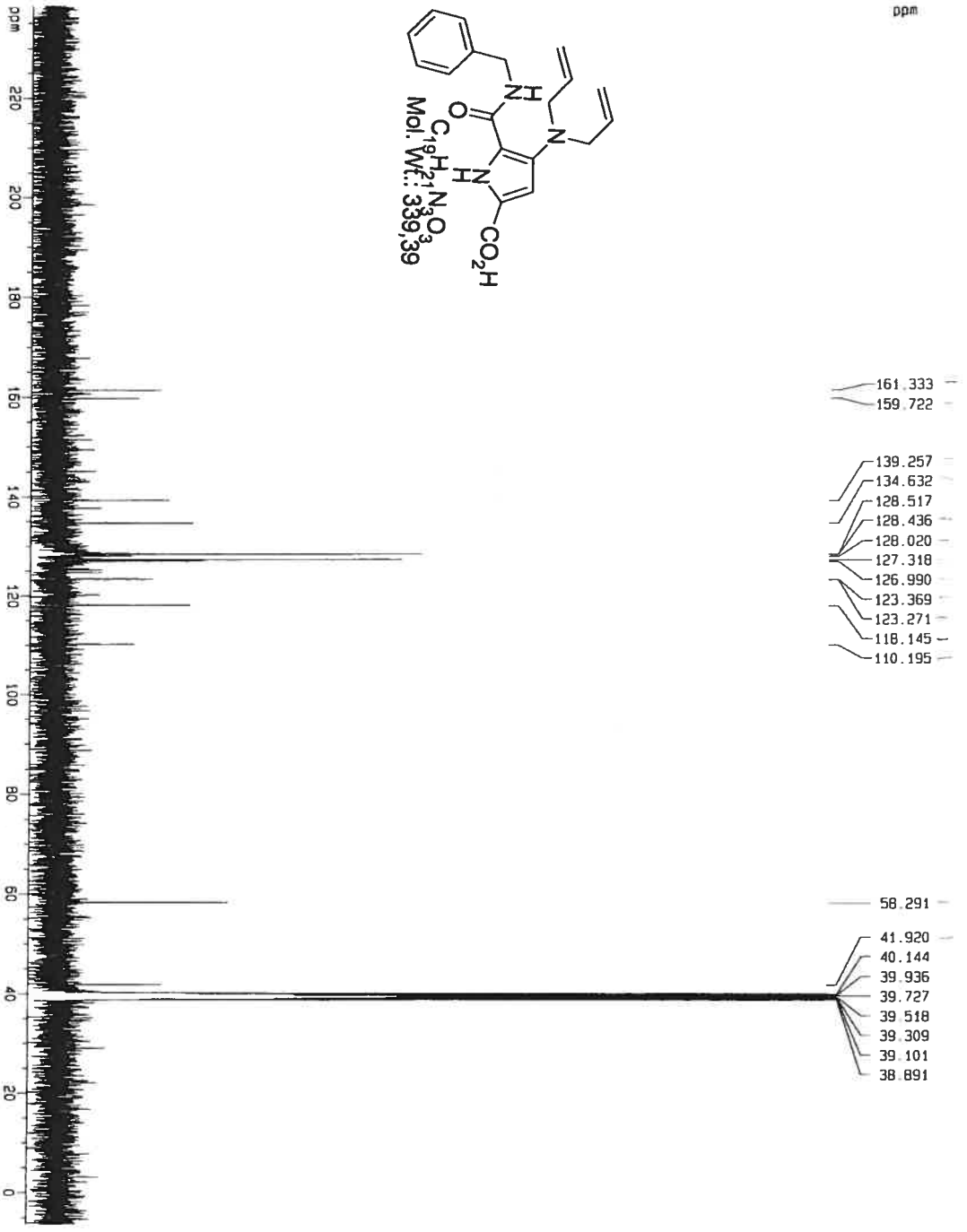


ppm 220 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0

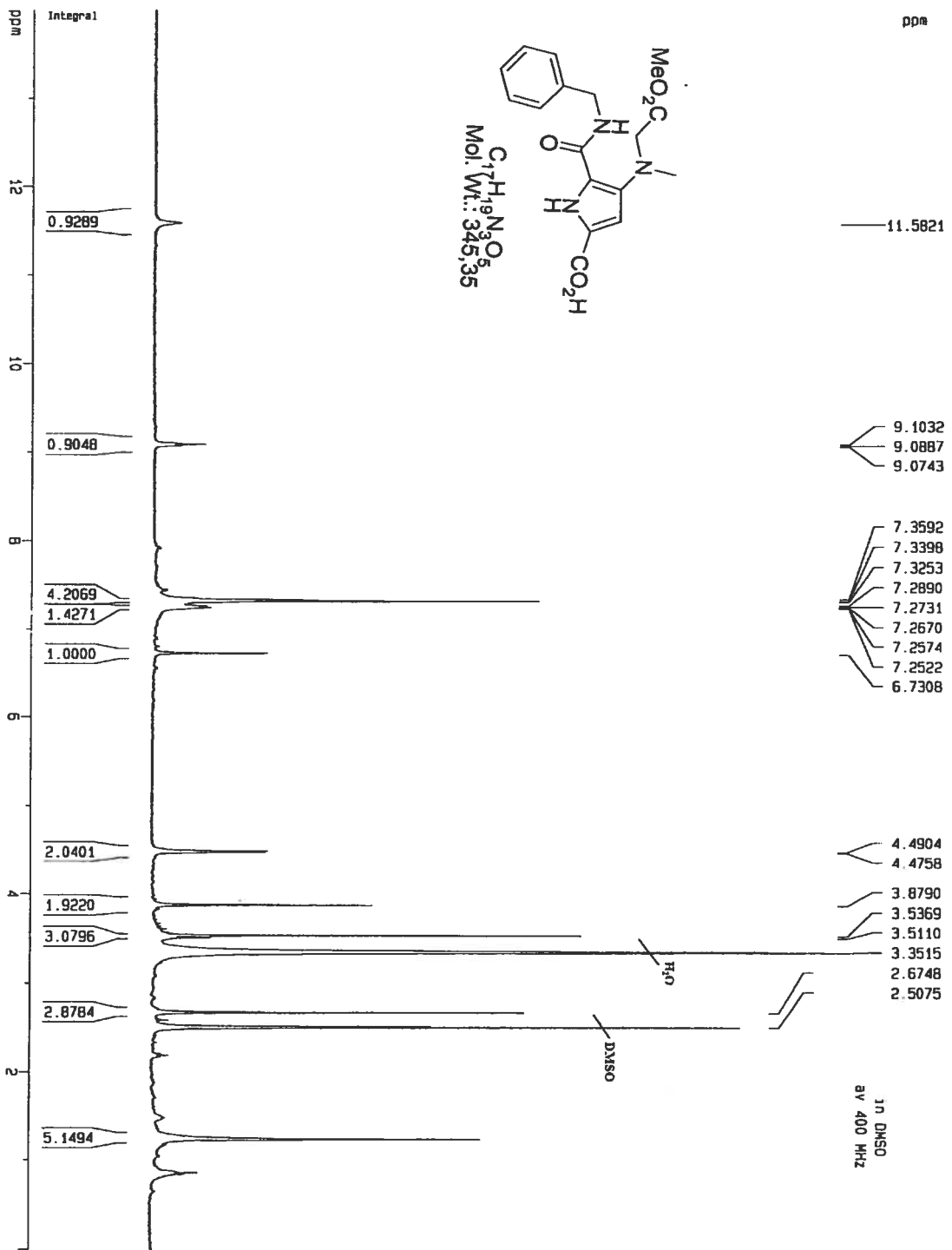


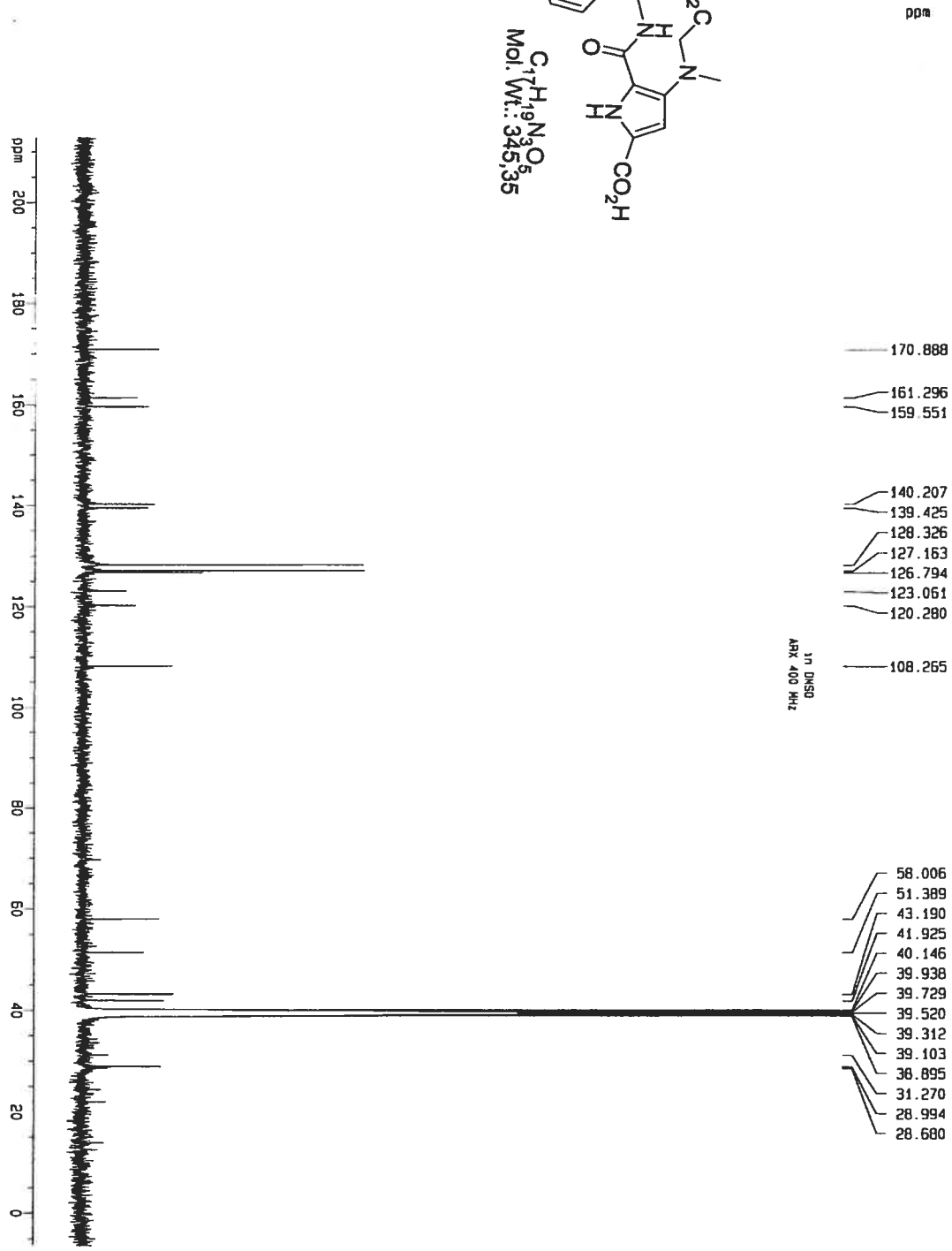
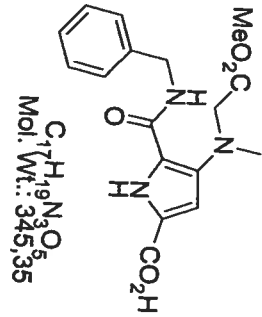
17 DMSO-d6
AV 400 MHz

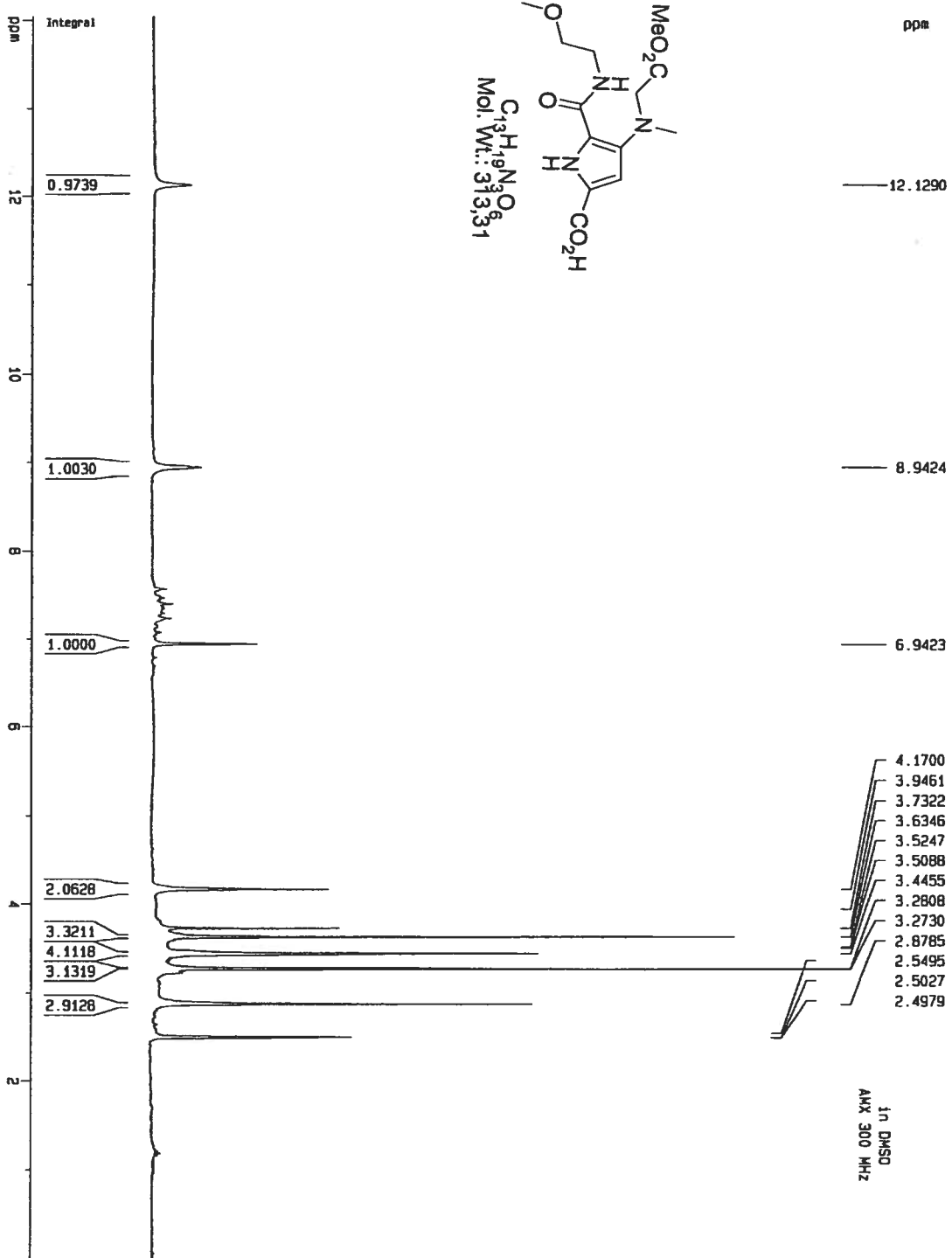


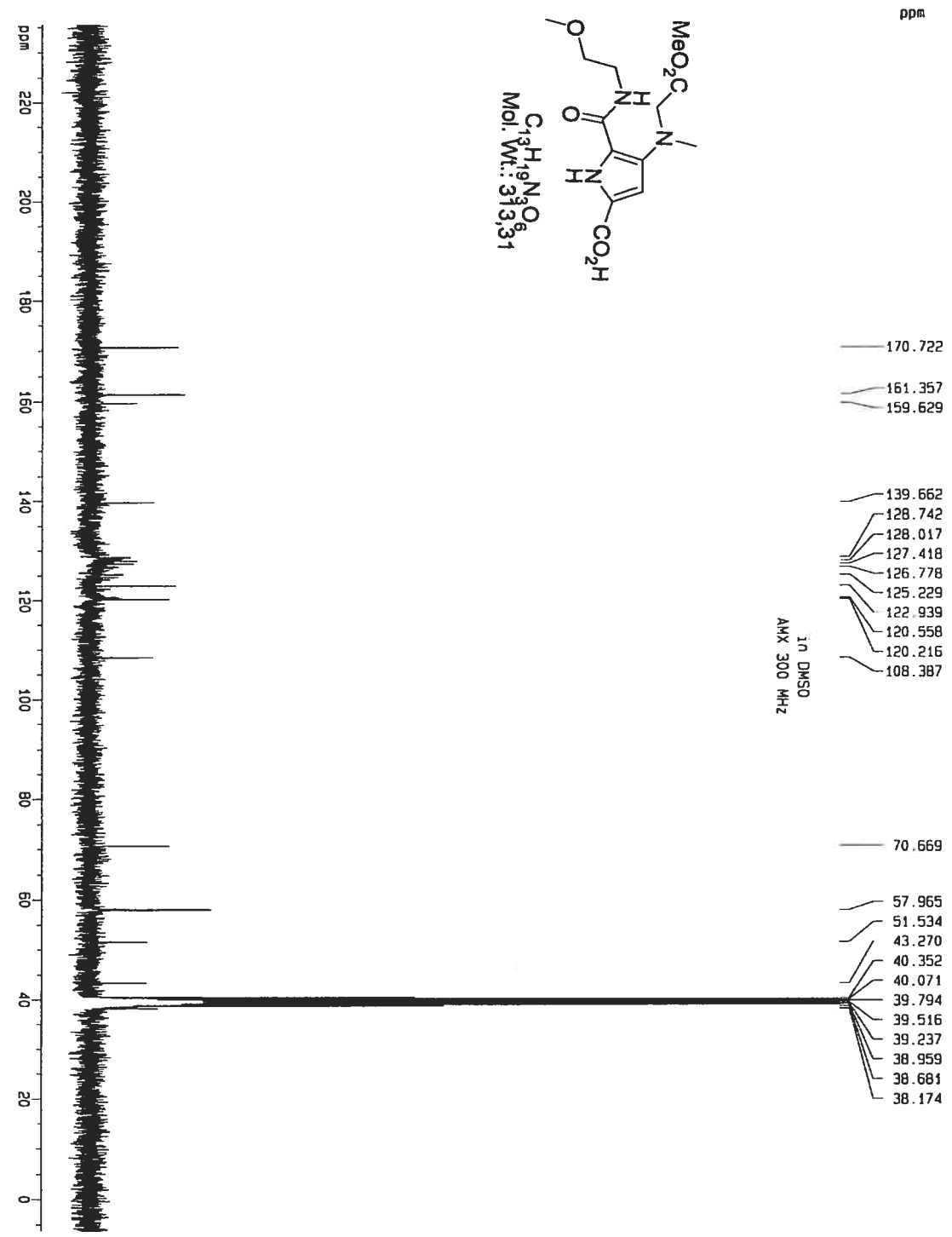


Axliv

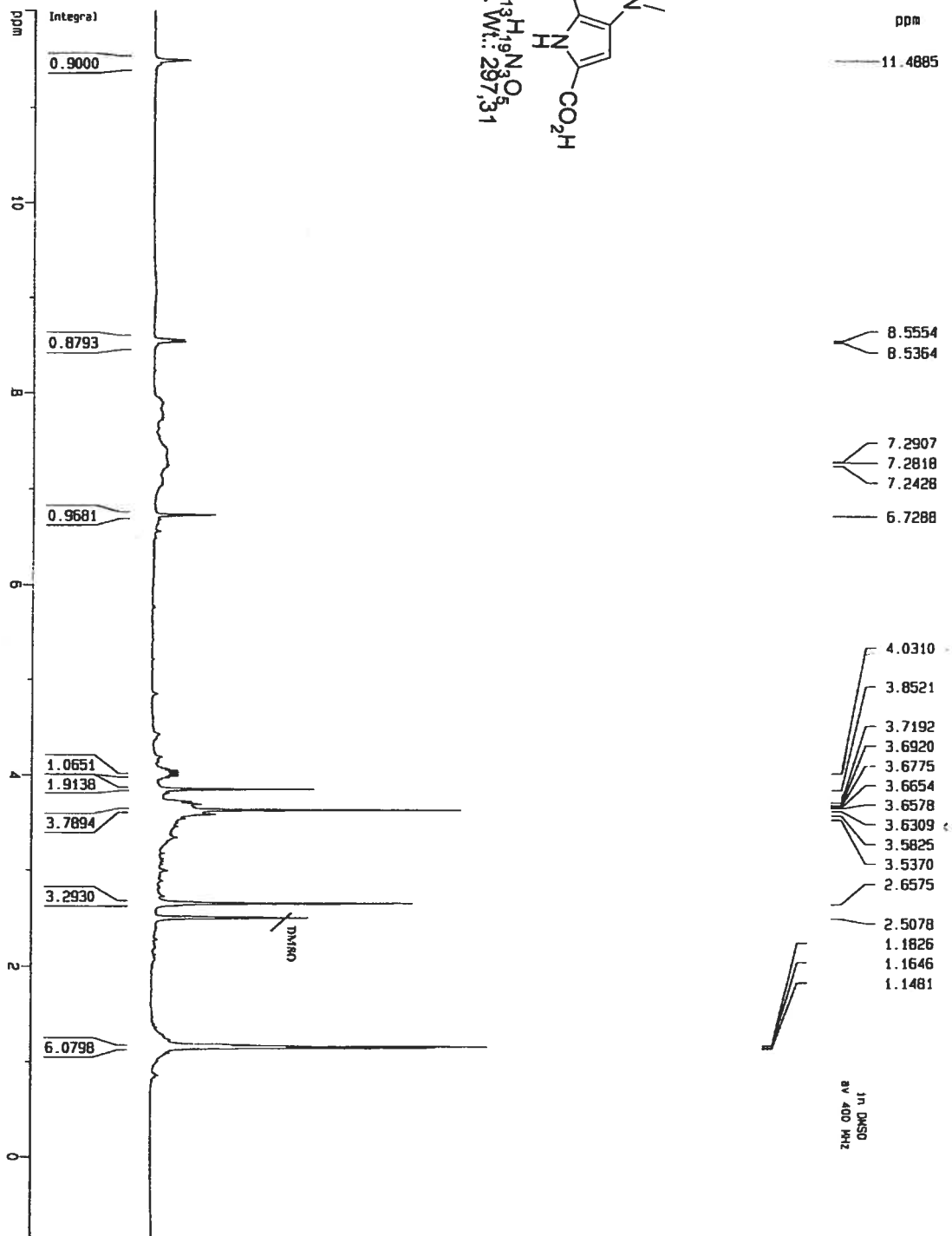
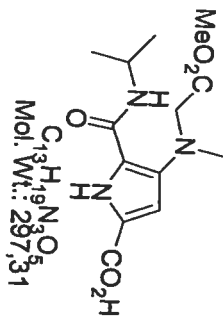


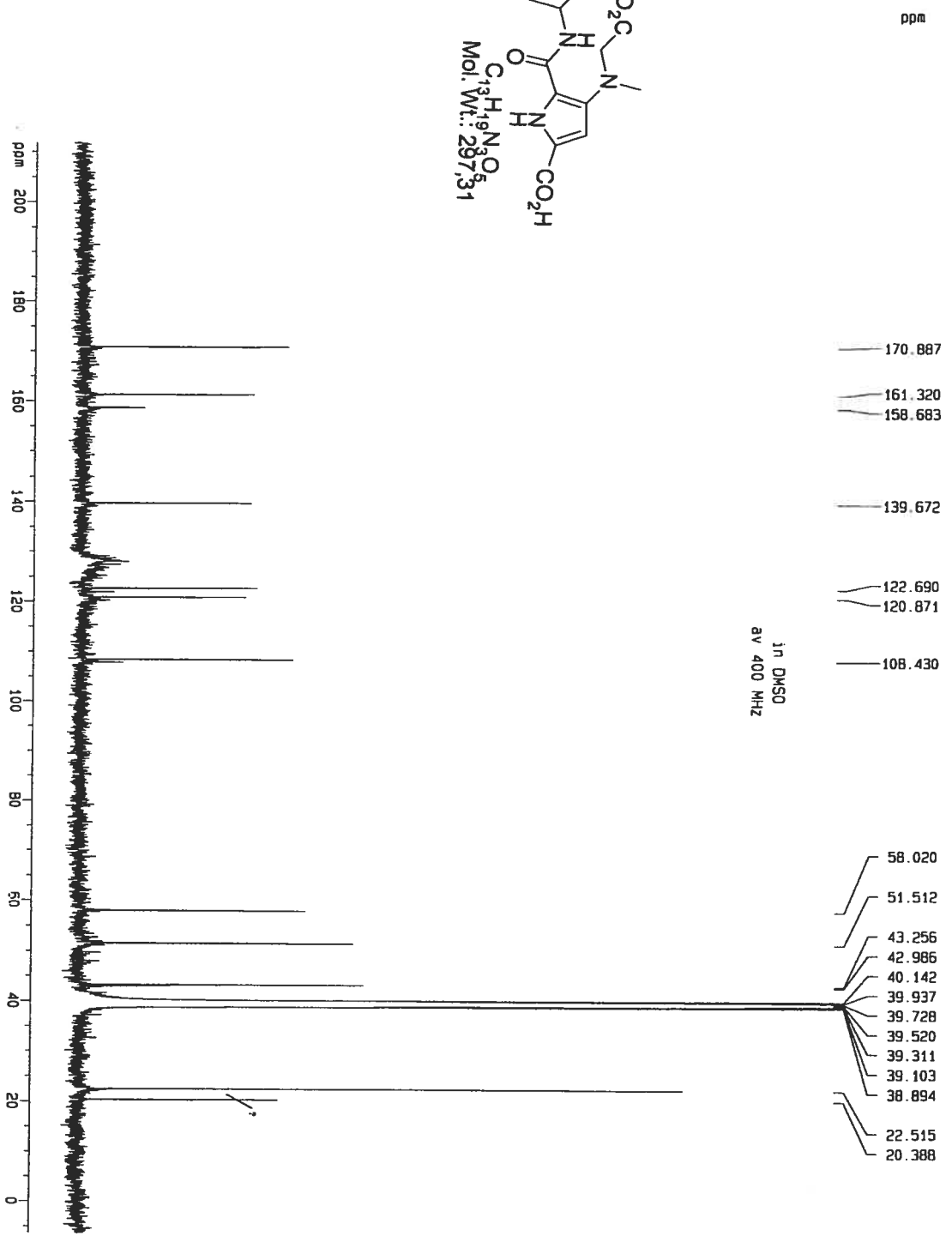
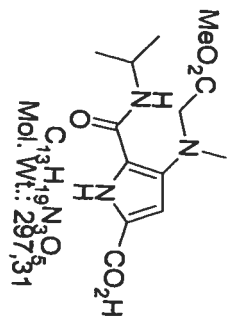


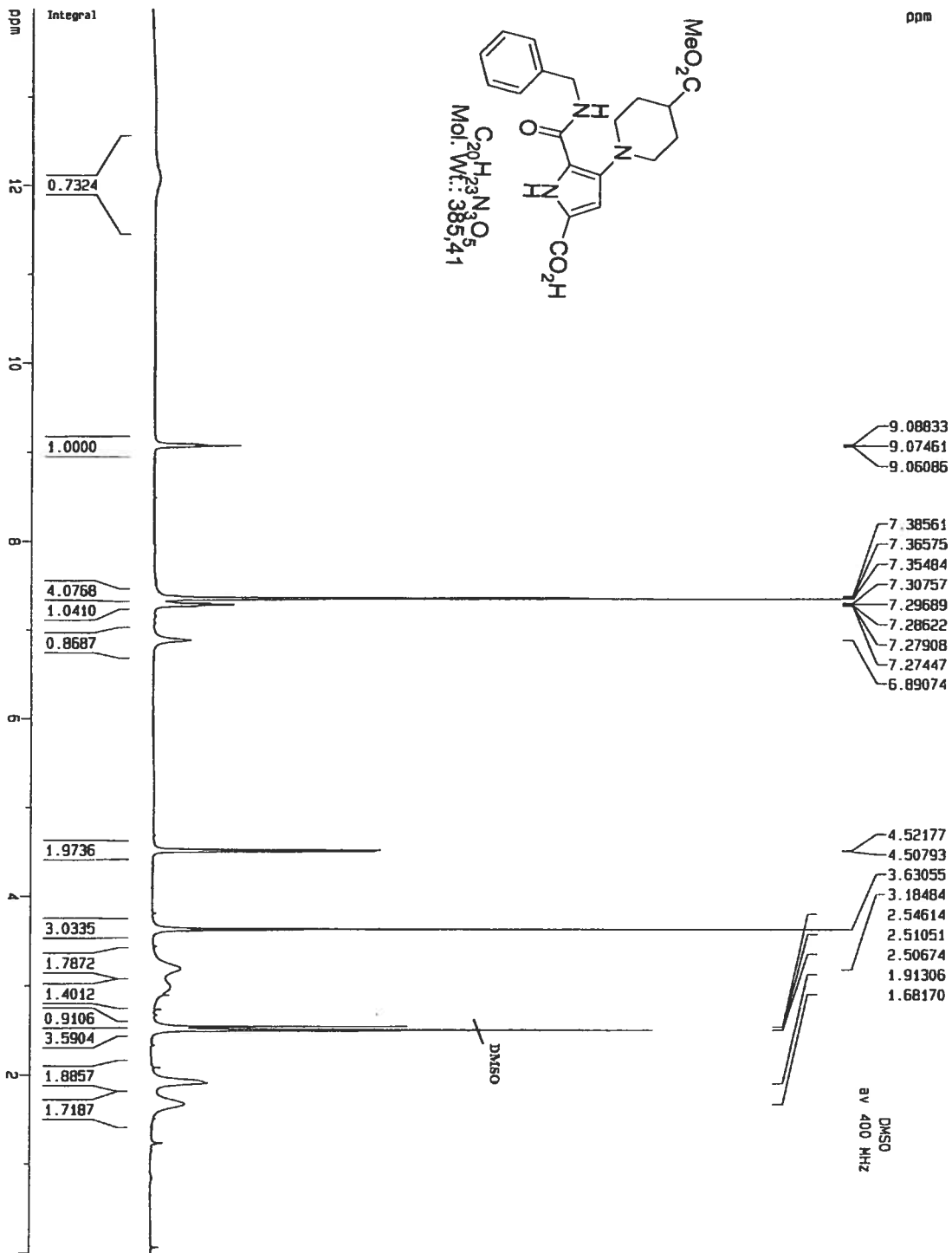


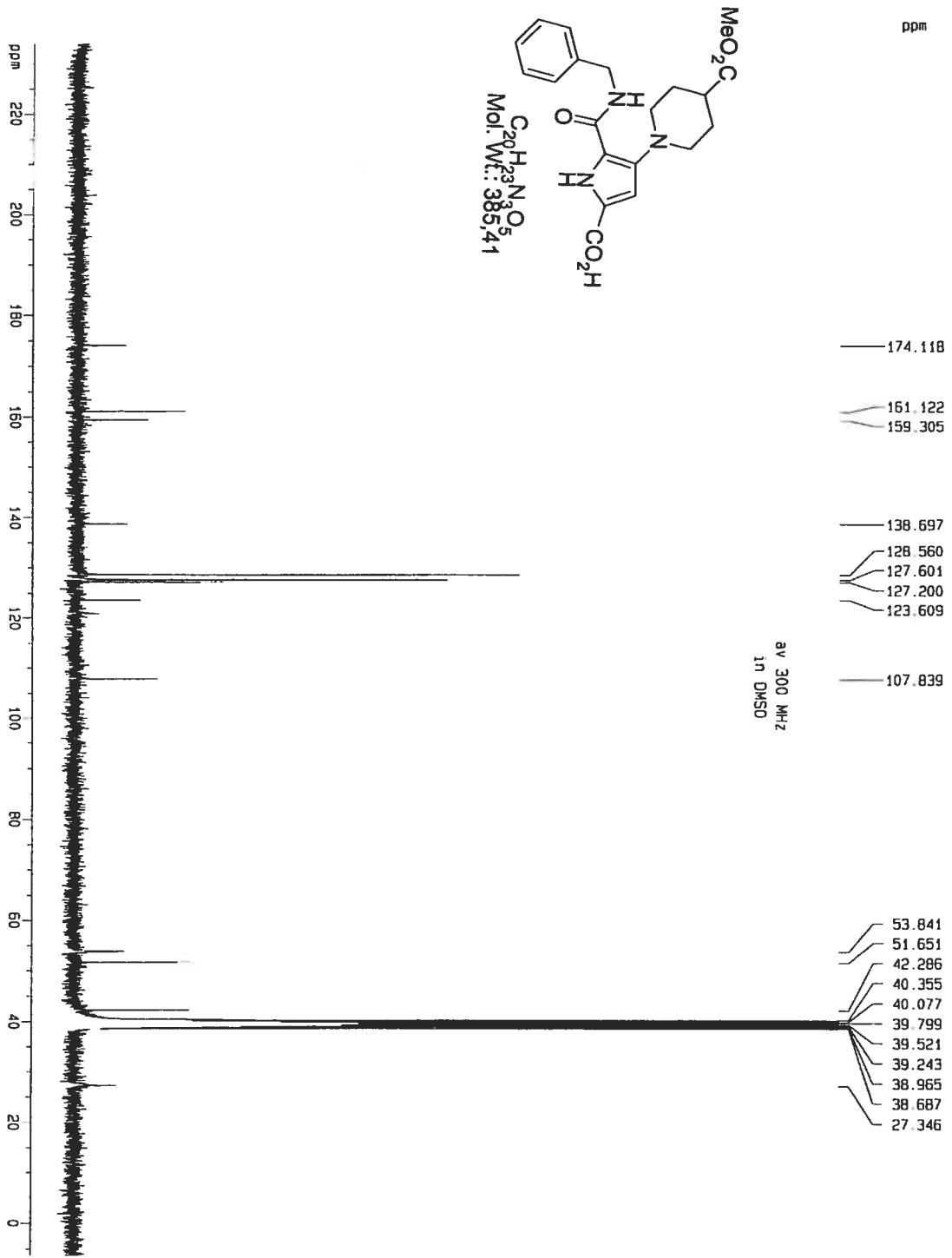


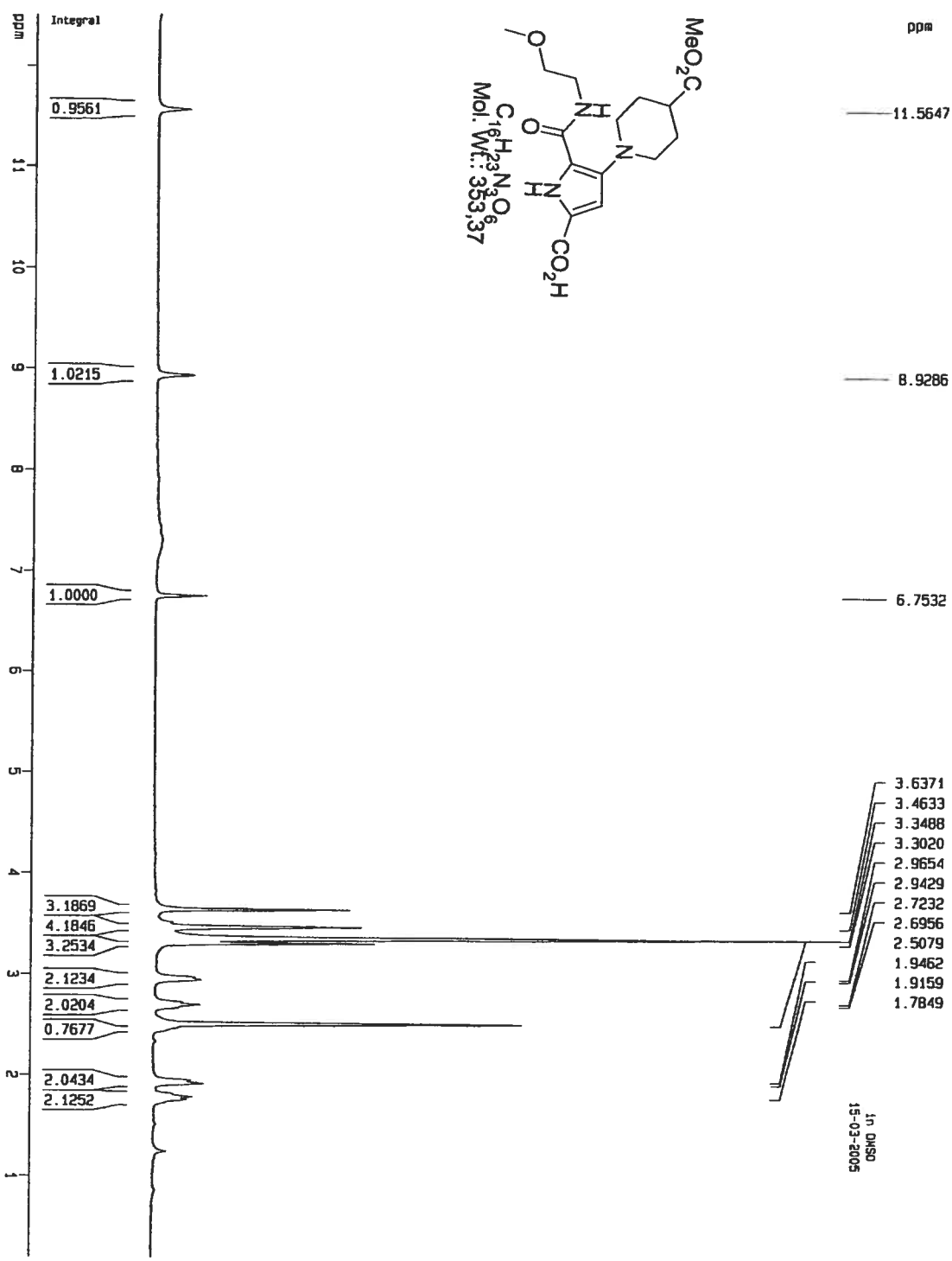
Axviii



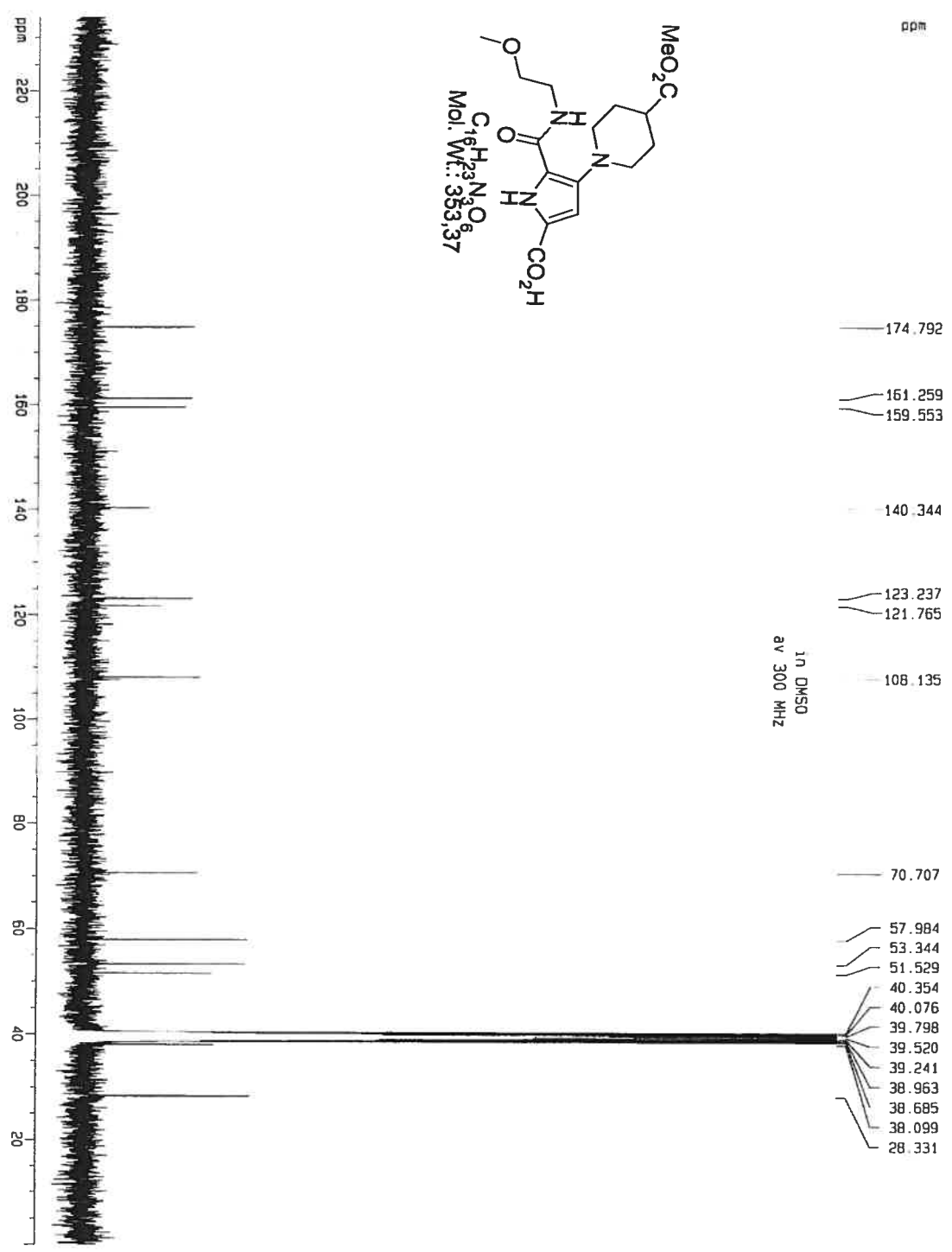


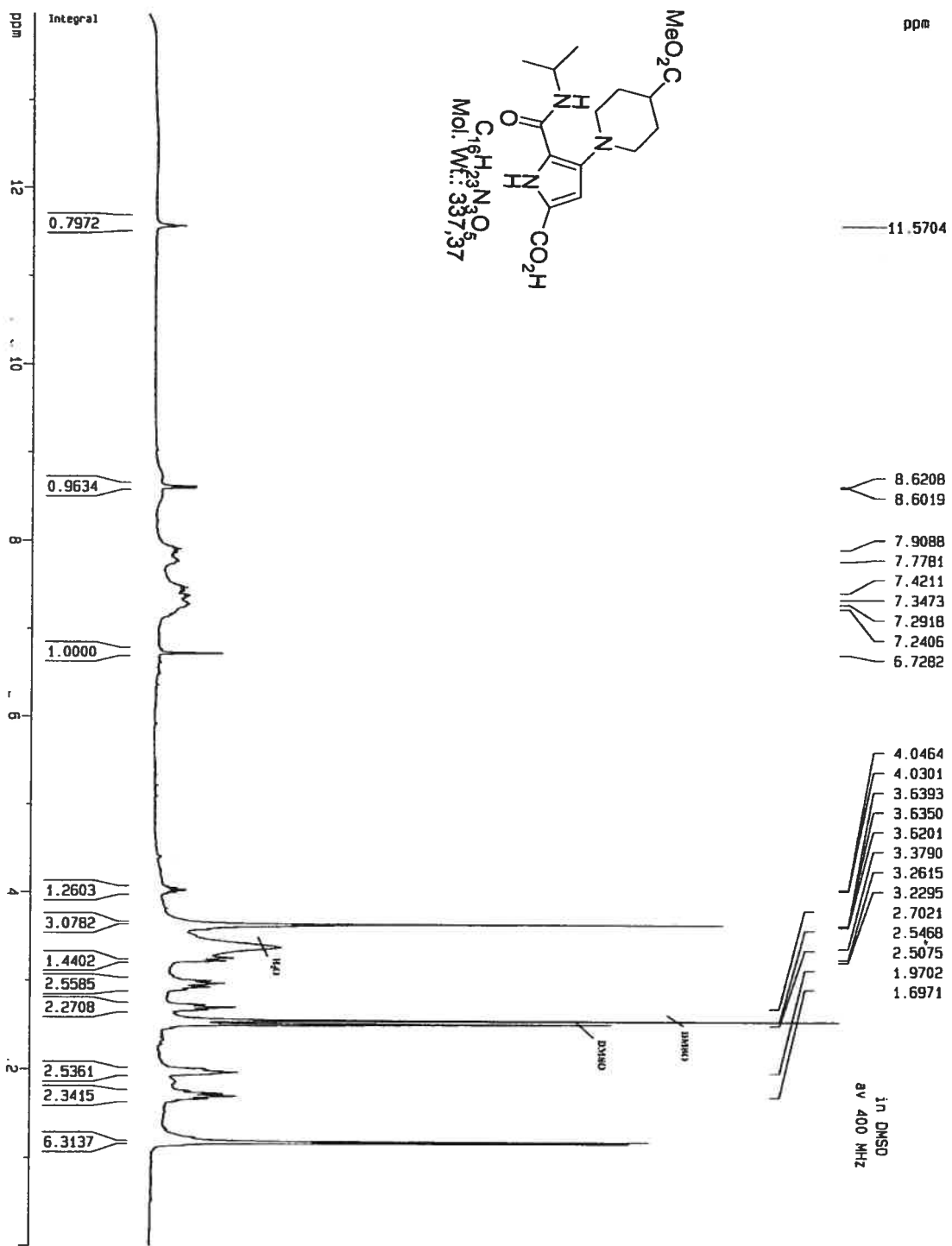






Al!!!

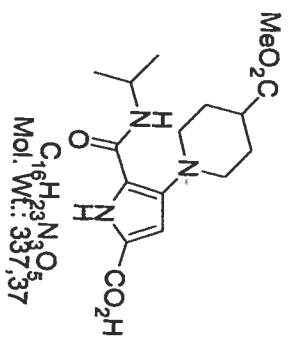


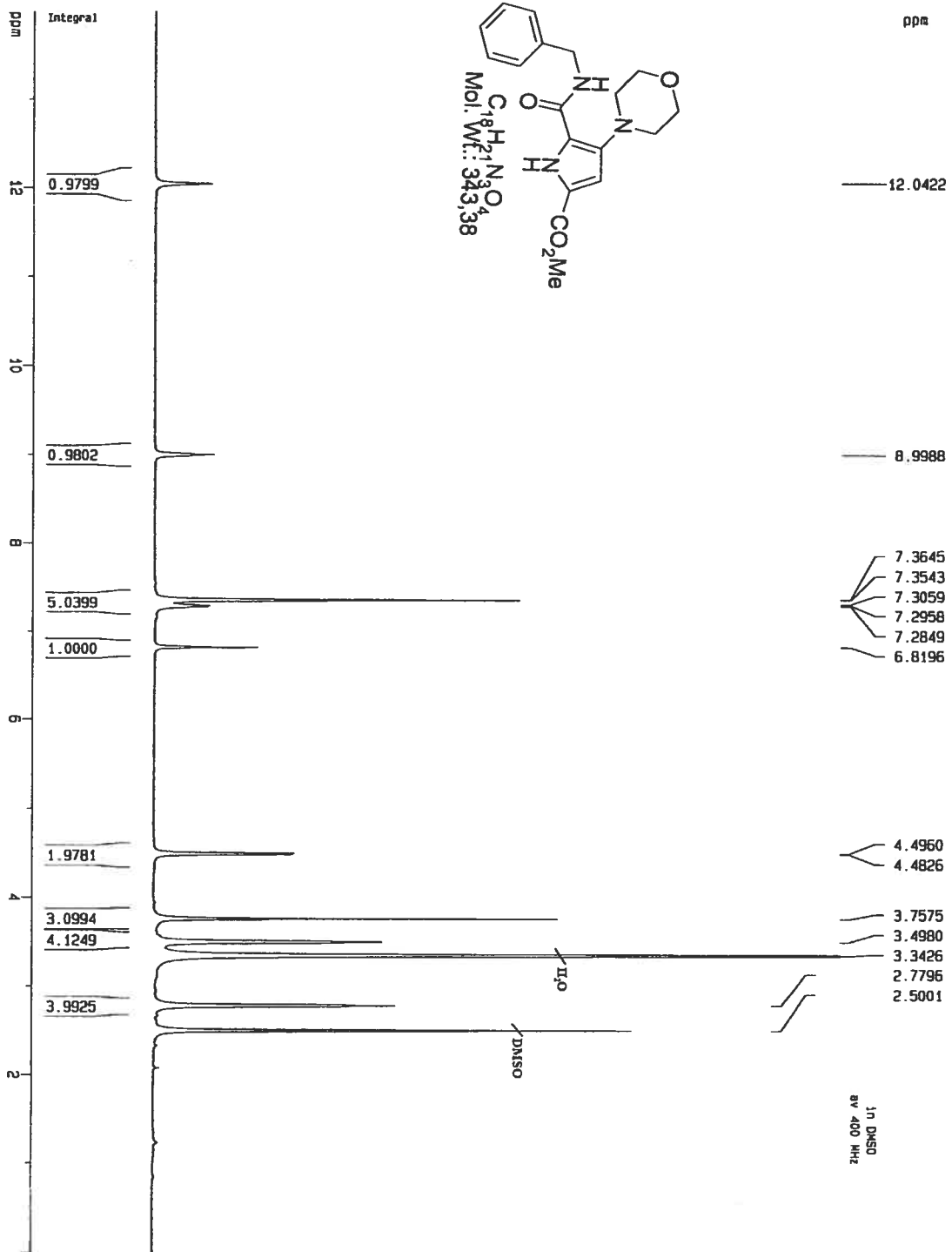


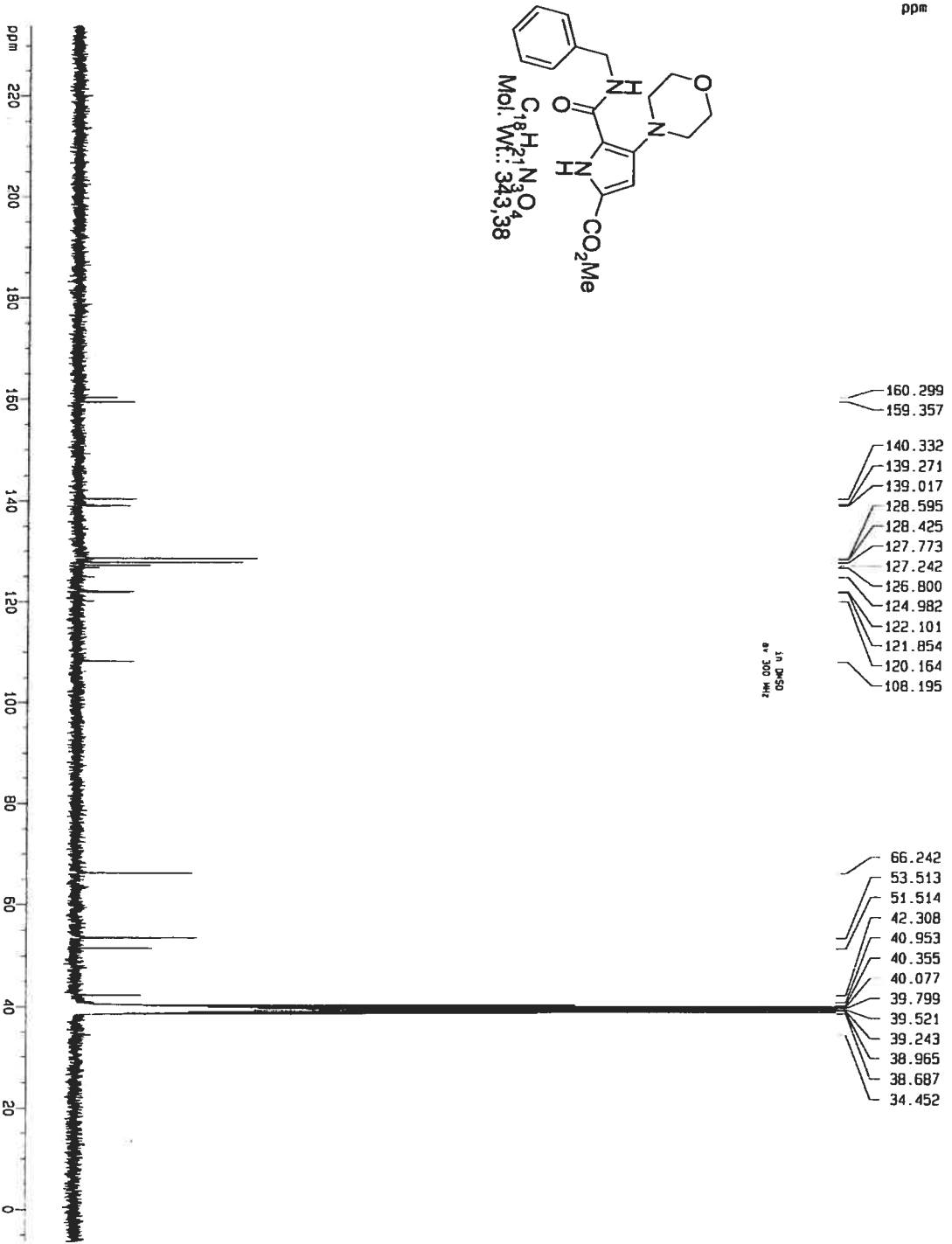
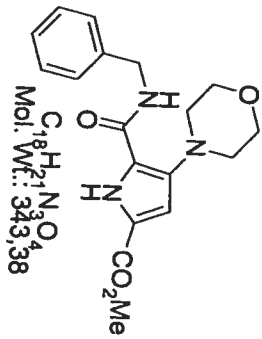
ppm

- 174.713 ←
- 161.288 ↑
- 158.819 ↑
- 140.178 ↑
- 128.249
- 126.785
- 123.027 ↑
- 121.609 ↑
- 107.930 ↑
- 53.056 ↑
- 51.819
- 51.587 ↑
- 42.990 ↑
- 42.881
- 40.428
- 40.145
- 39.935
- 39.726
- 39.517
- 39.309
- 39.100
- 38.892
- 37.562 ↑
- 28.635 ↑
- 24.564
- 22.770 ↑
- 20.406

174.713
161.288
158.819

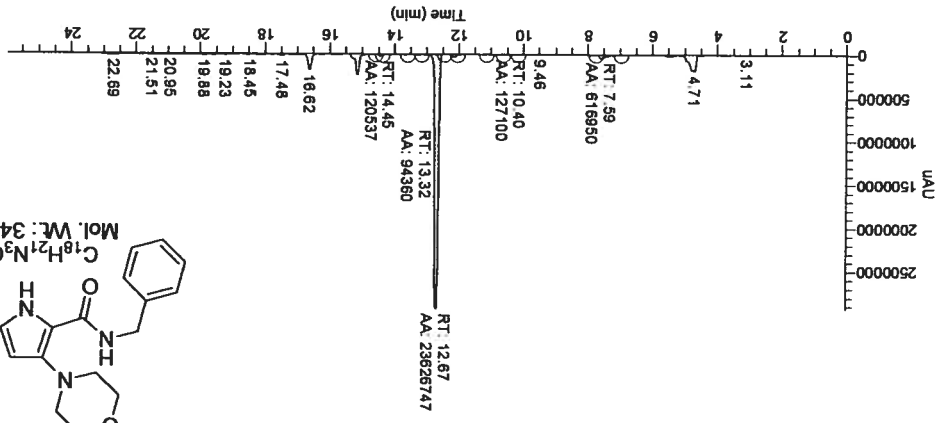
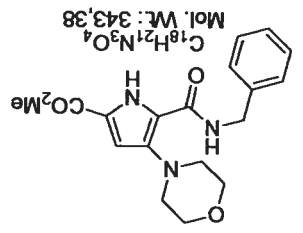




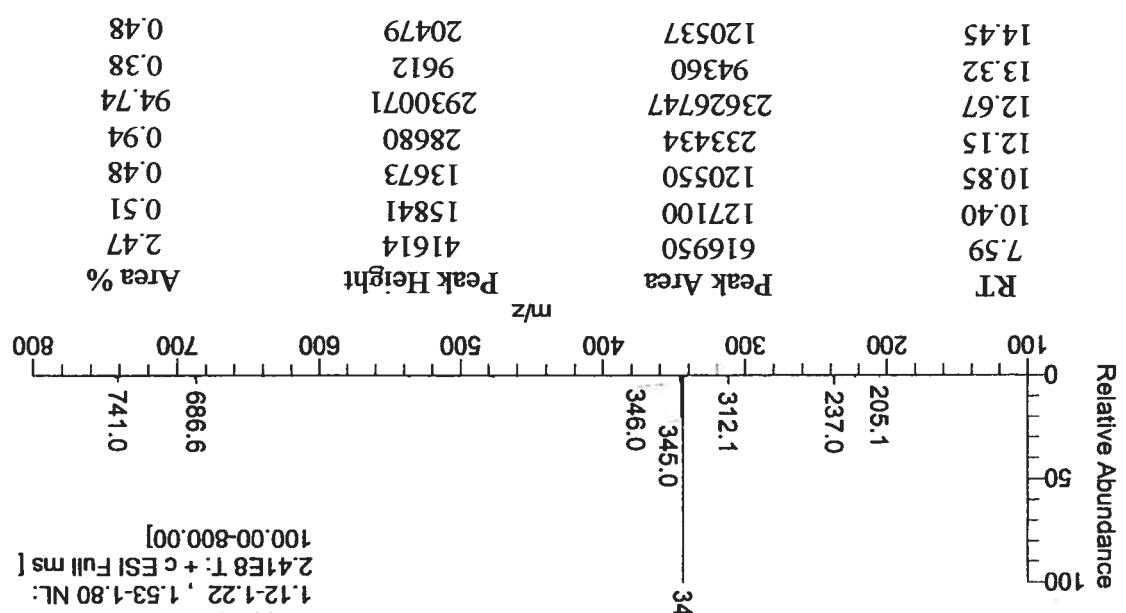


Acquisition Date: 01/11/05 18:22:46
 Run Time (min): 25.97
 Comments: 20-80B% over 20min, A=H2O/0.05TFA, B=ACN/0.05TFA, Flow=0.5 ml/min, inj vol: 10ul, Col:Betasil C18 150x4.6mm, Channel A=214nm
 Vial: 1
 Injection Volume (ul): 10.00
 Scans: 15582
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\UV

RT: 0.00 - 25.97 SM: 15G



RT: 12.65-13.18 AV: 45 SB: 24
 1.12-1.22, 1.53-1.80 NL:
 2.41E8 T: + c ESI Full ms [
 100.00-800.00]



RT	Peak Area	Peak Height	Area %
14.45	120537	20479	0.48
13.32	94360	9612	0.38
12.67	23626747	2930071	94.74
12.15	233434	28680	0.94
10.85	120550	13673	0.48
10.40	127100	15841	0.51
7.59	616950	41614	2.47

Integral

ppm

12

10

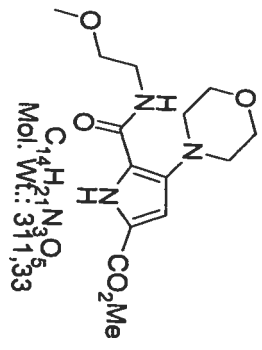
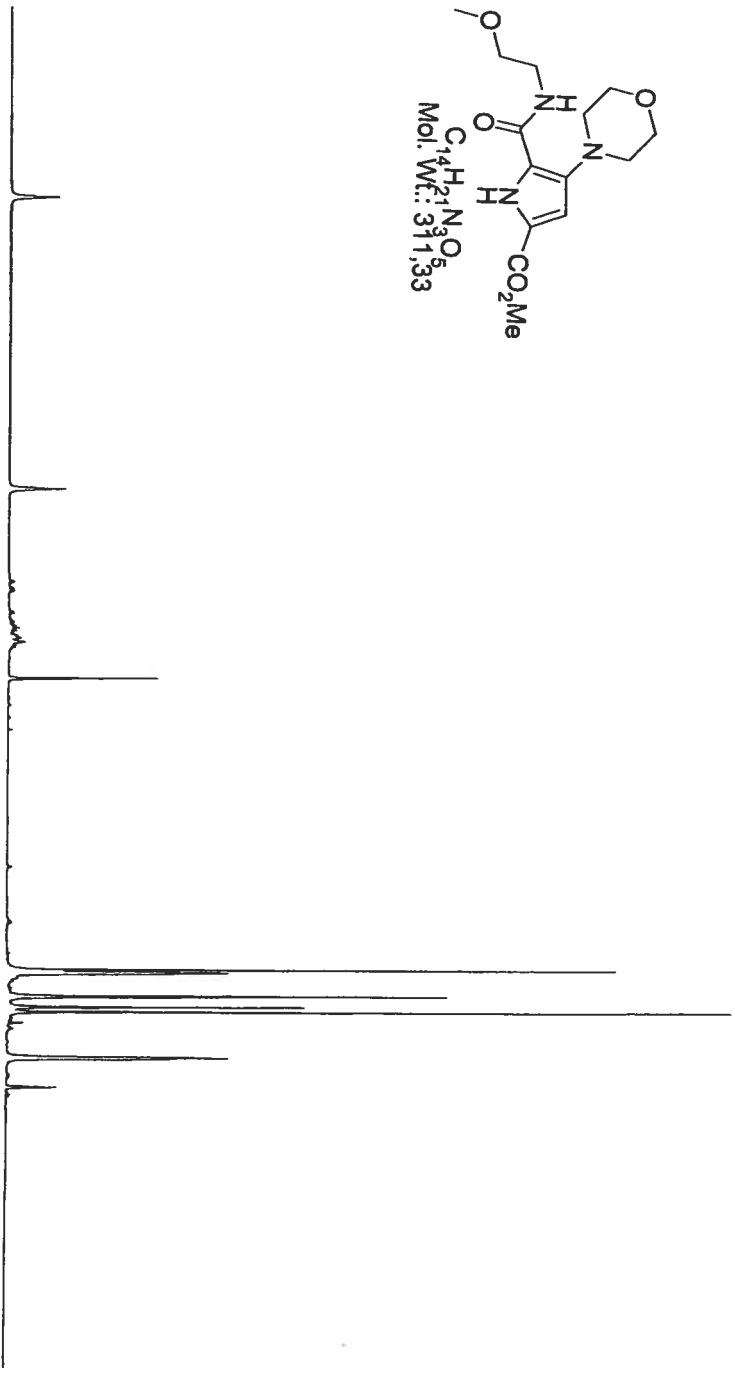
8

6

4

2

0



ppm

11.9620

8.8697

6.8476

3.7538

3.7330

3.7219

3.7114

3.4703

3.3537

3.3024

3.1873

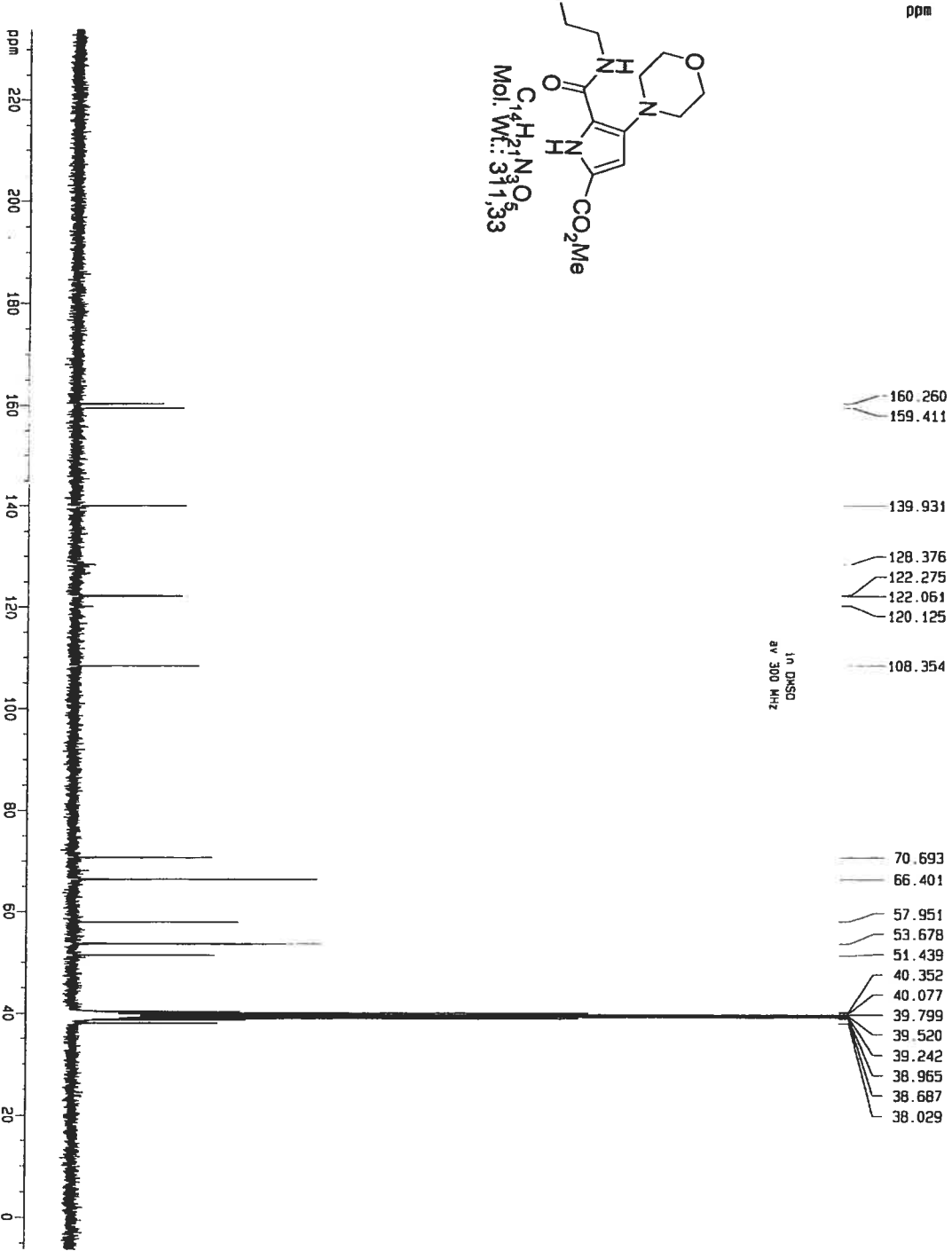
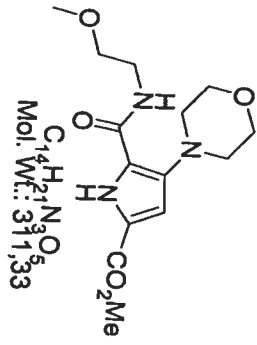
2.8258

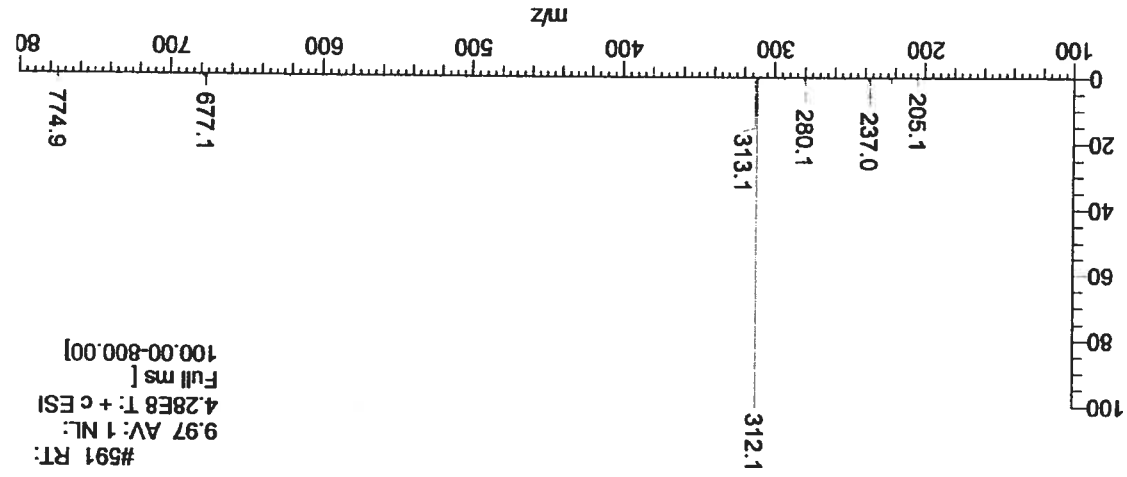
2.8148

2.8037

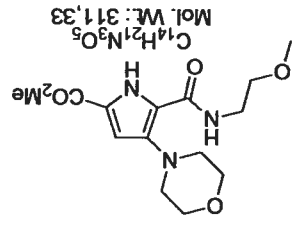
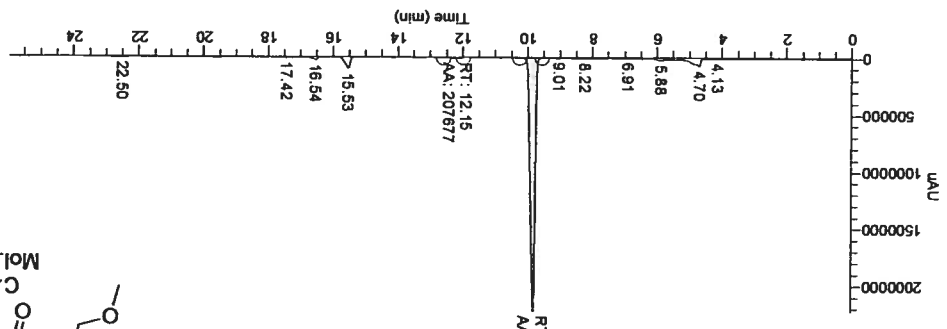
2.5001

8V 400 MHz
in DMSO



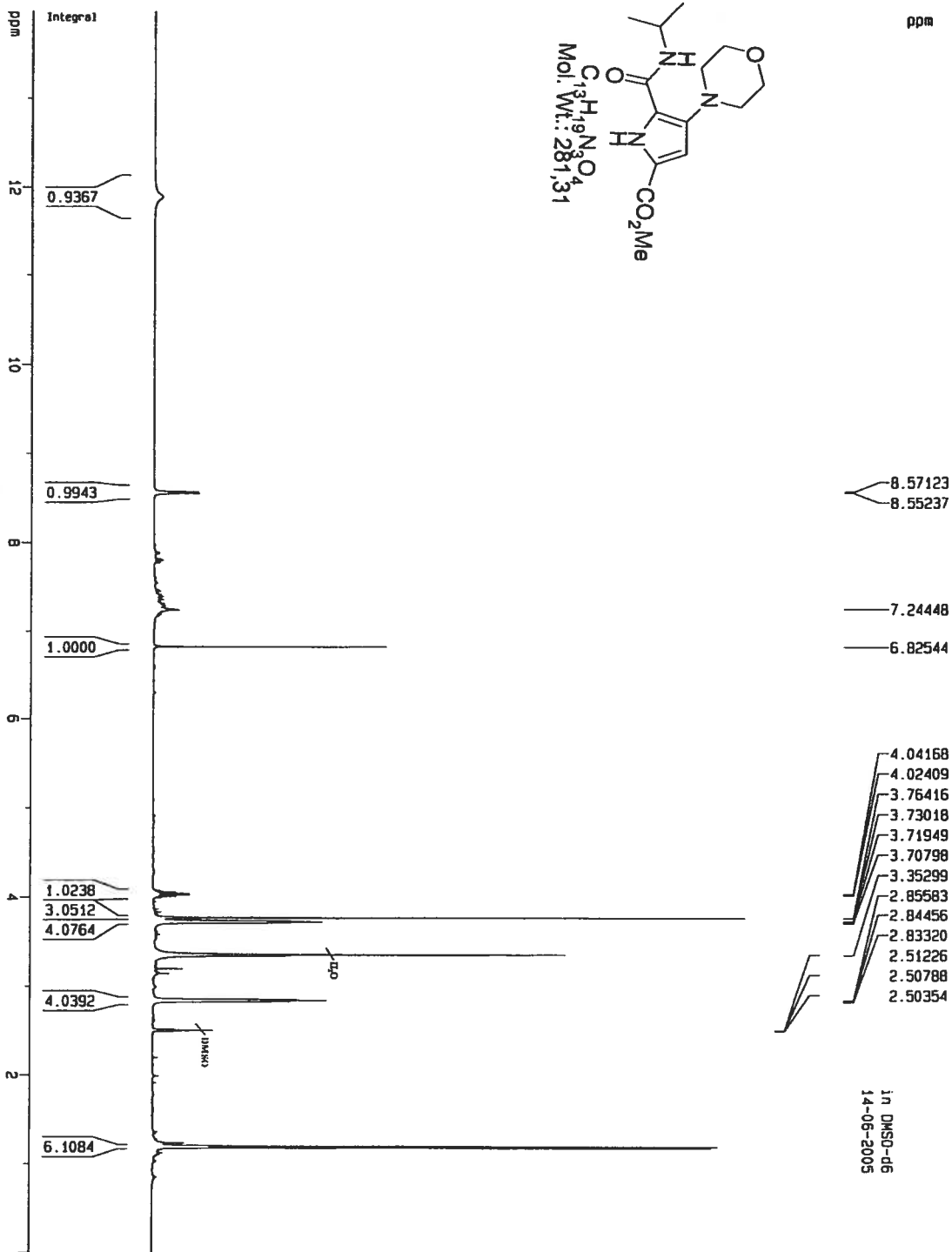


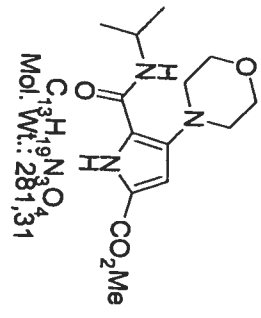
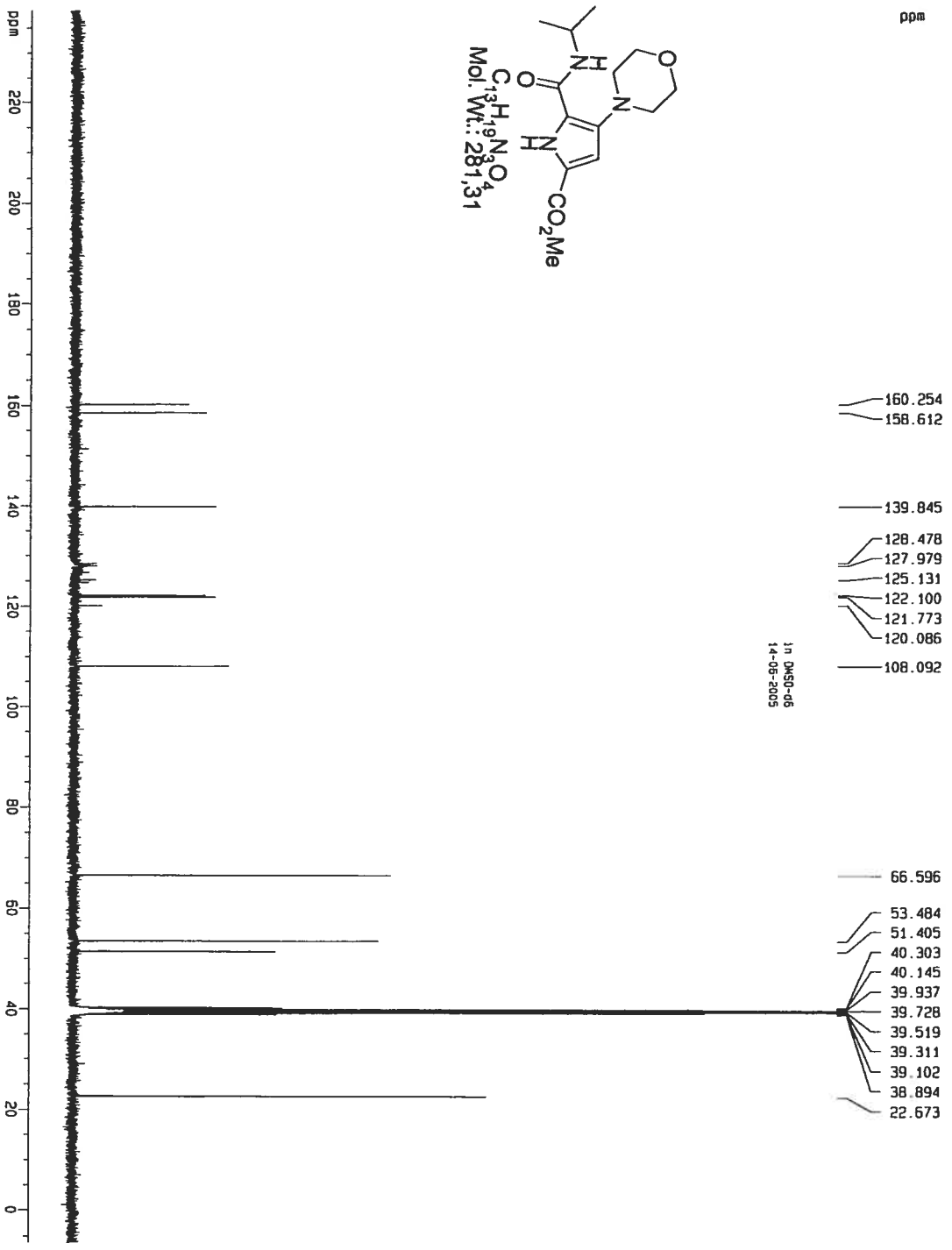
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
12.15	207677	10499	0.94
9.81	21876181	2231680	99.06



Run Time (min): 25.97
 Comments: 20-80B%, A=H₂O, B=ACN, Flow=0.5 ml/min, inj vol: 10ul, col:C18 150x4.6mm, Channel A=214nm
 Vial: 1
 Injection Volume (ul): 10.00
 Scans: 15582
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD.DV

RT: 0.00 - 25.97 SM: 156





171 DMSO-d6
14-08-2005

Run Time (min): 14.49

Comments: 20-80B%, A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/min, inj vol: 10ul,

col:C-18 150x4.6mm, Channel A=214nm

Vial: 1

Injection Volume (ul): 10.00

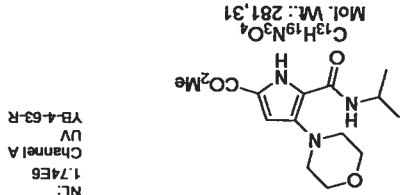
Scans: 8694

Low Mass (m/z): 280.00

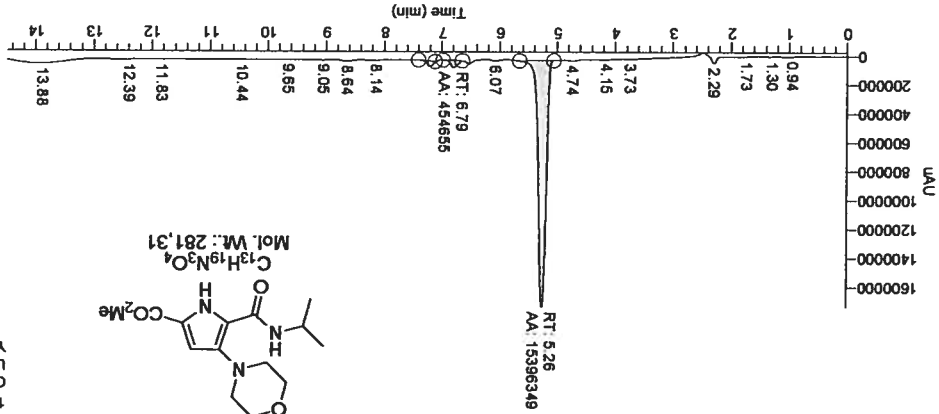
High Mass (m/z): 280.00

Instrument Method: C:\Ana LCMs\Method\YMC COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMs\Method\INTEGRATION\METHOD.ms

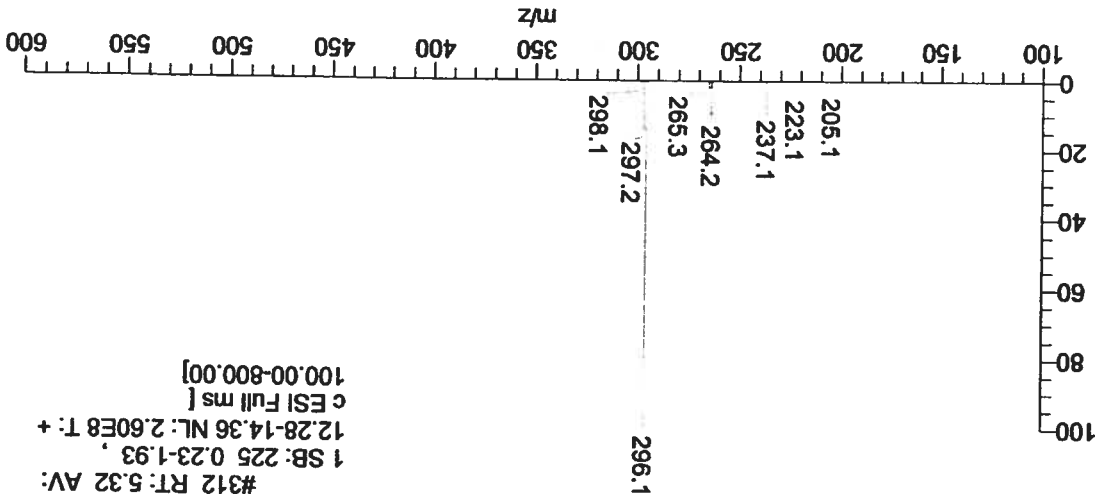
RT: 0.00 - 14.49 SM: 156

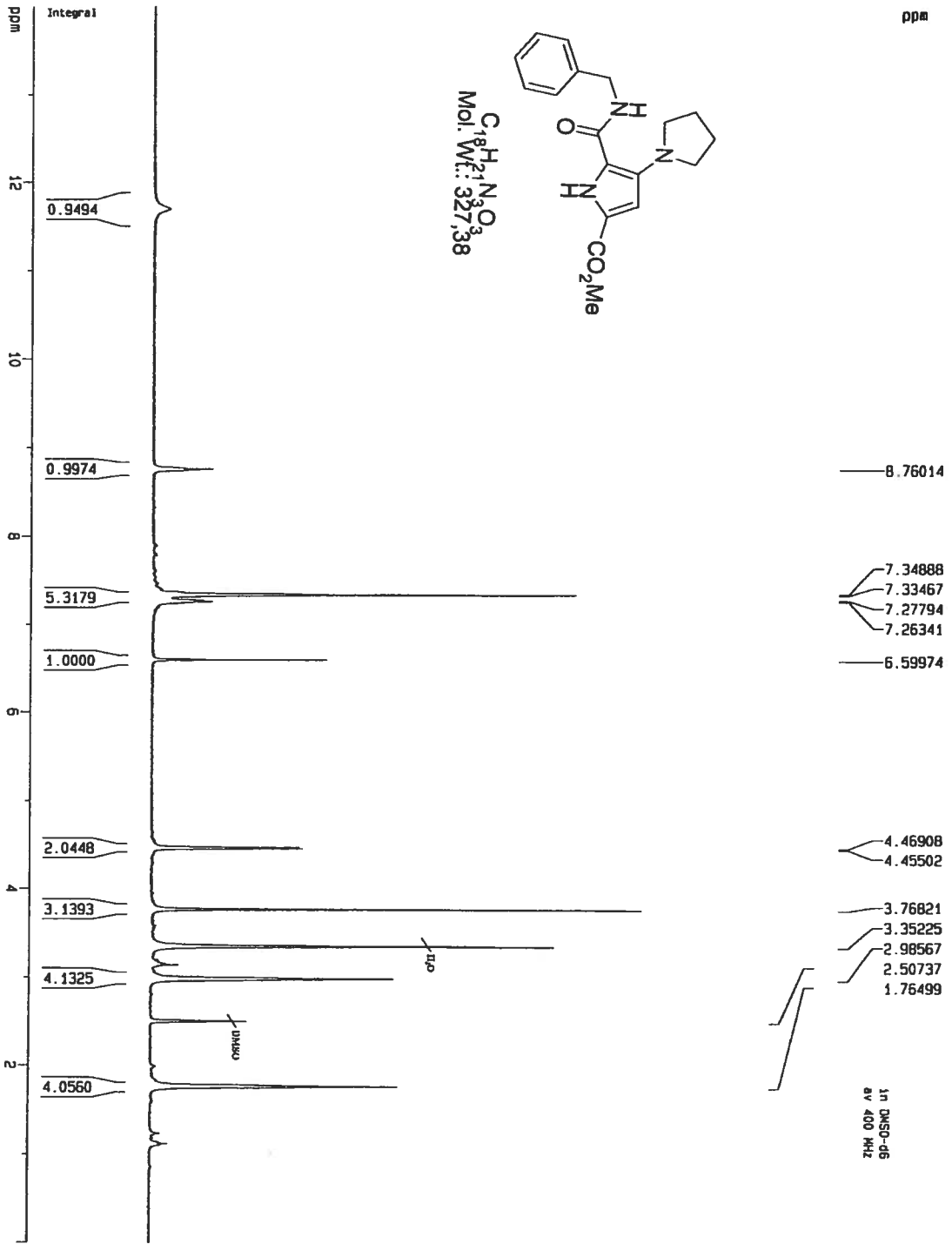


NL: 1.74E6
 Channel A
 UV
 YB-4-63-R



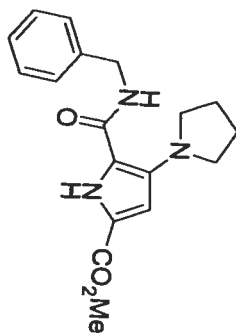
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
7.20	273528	39533	1.70
6.79	454655	54523	2.82
5.26	15396349	1711211	95.48



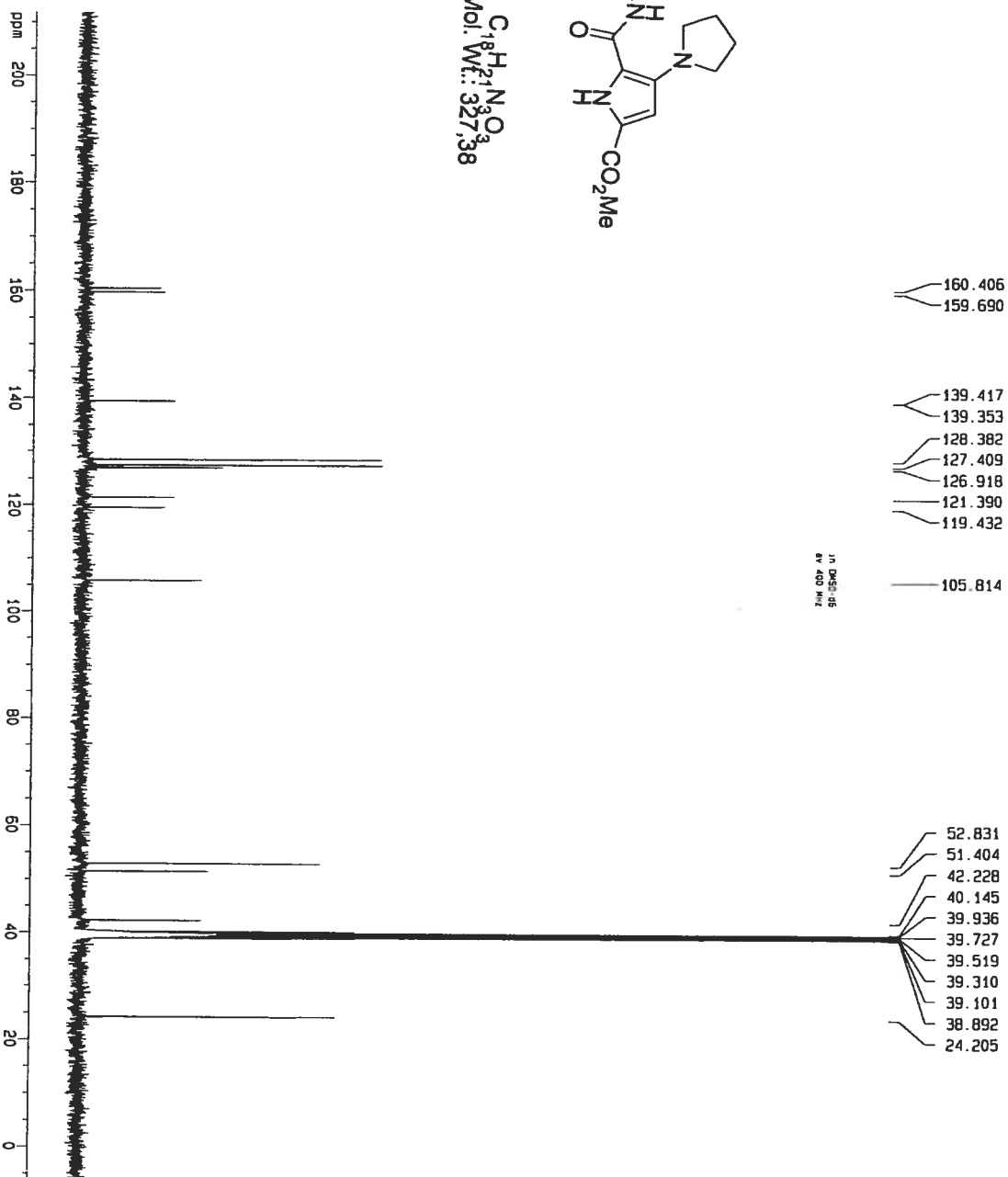


Alxvi

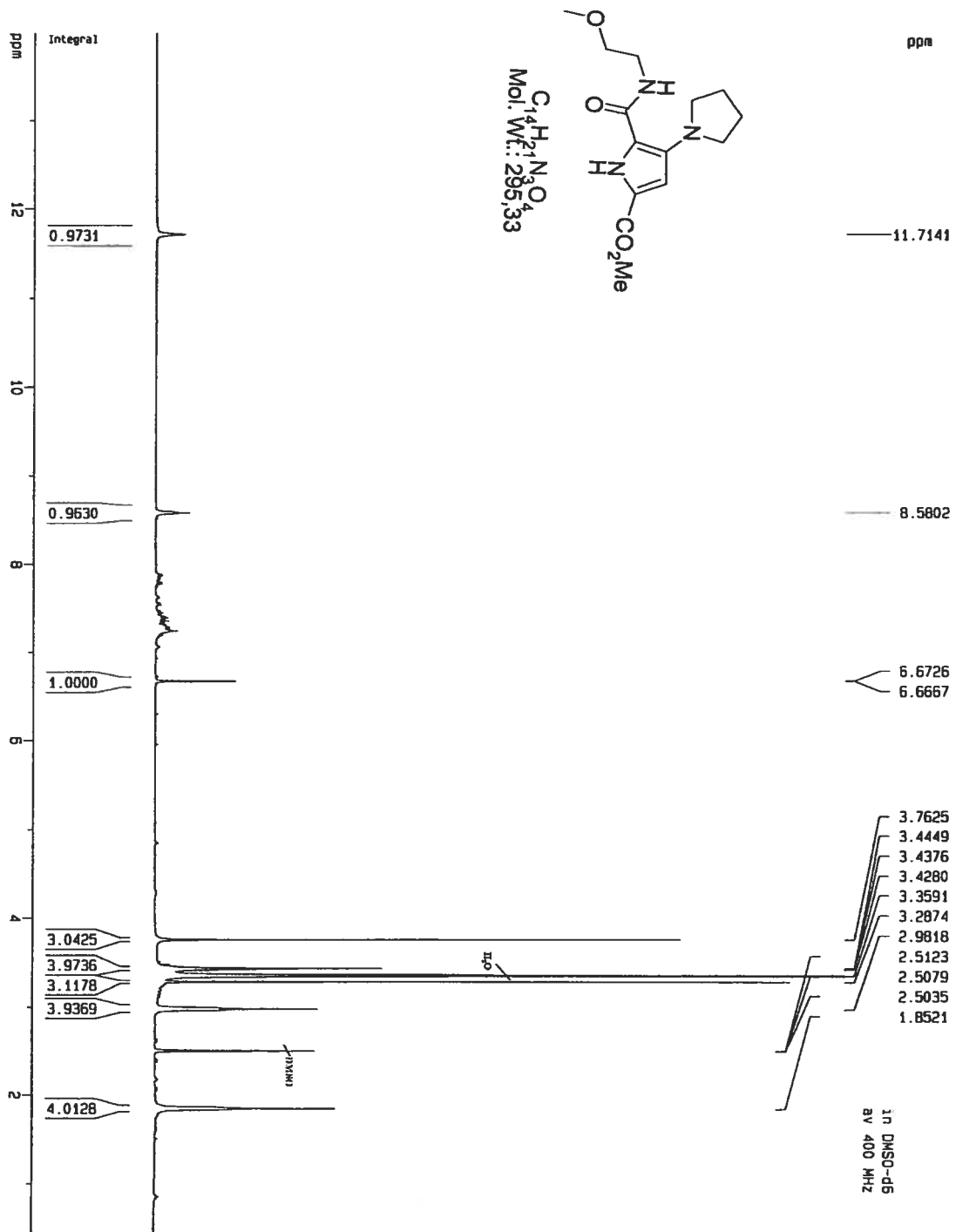
ppm

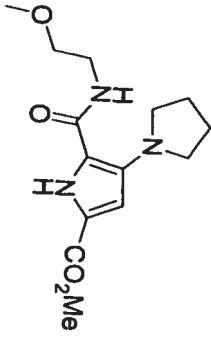


C₁₈H₂₁N₃O₃
Mol. Wt.: 327.38

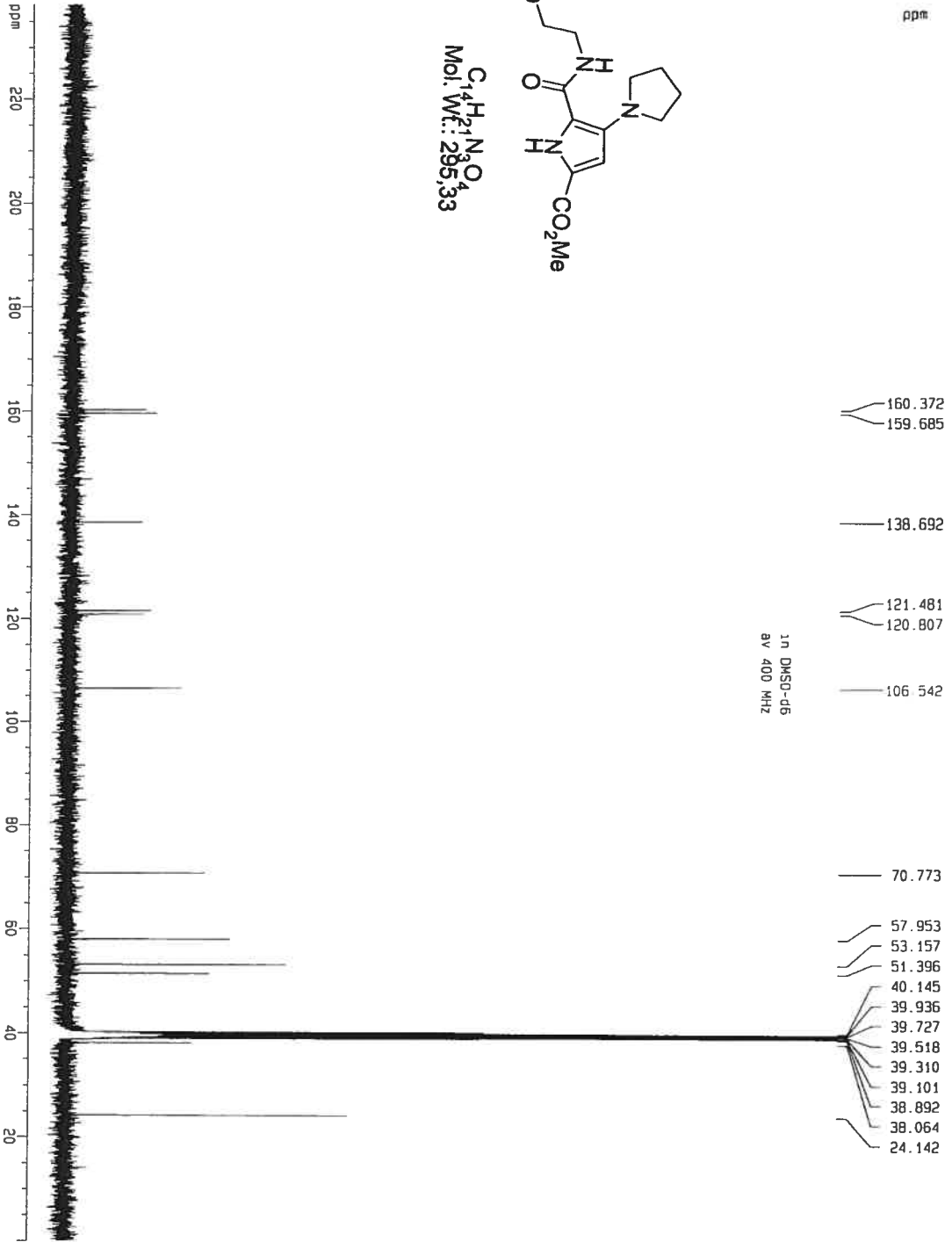


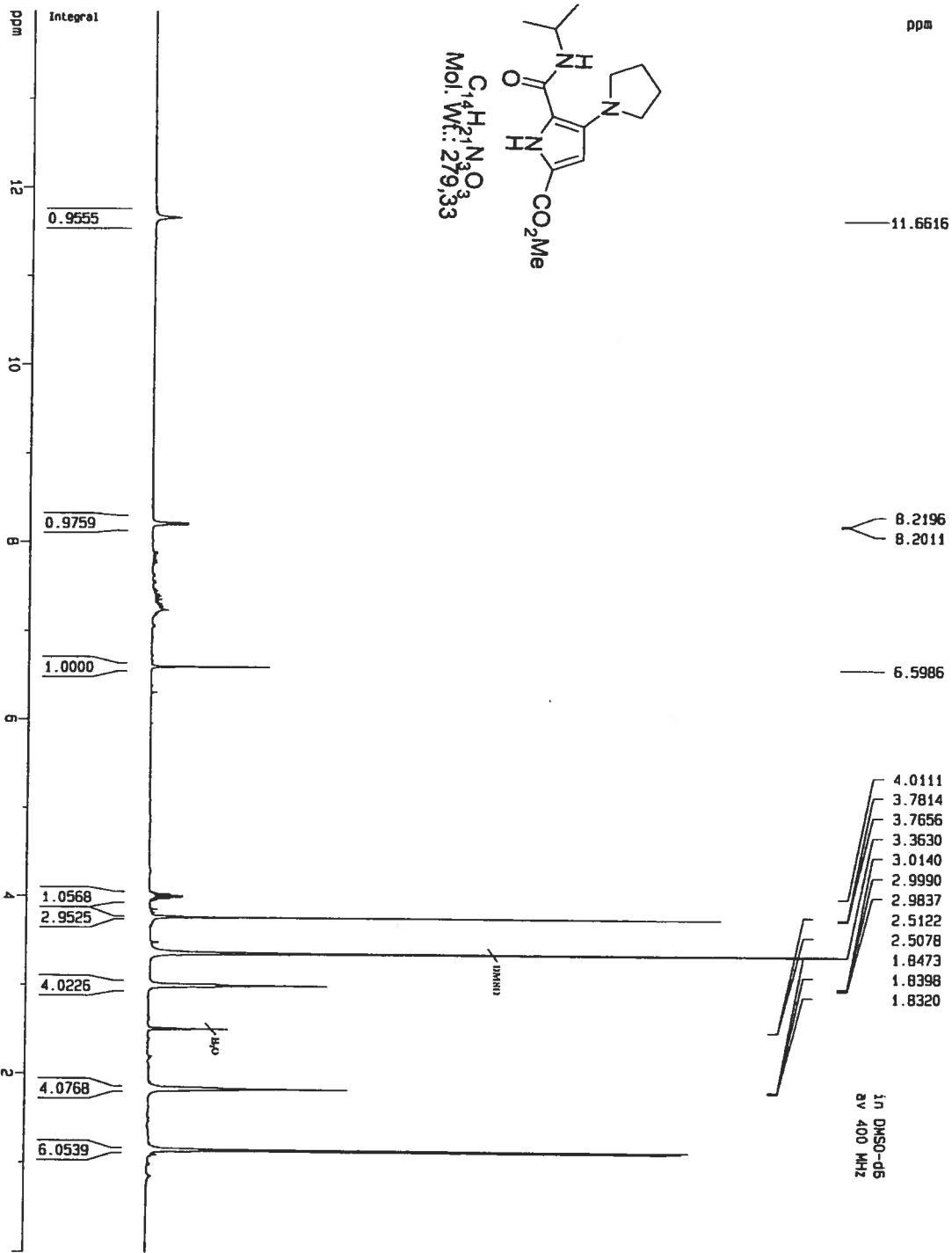
13 C NMR (DMSO-d₆)
400 MHz

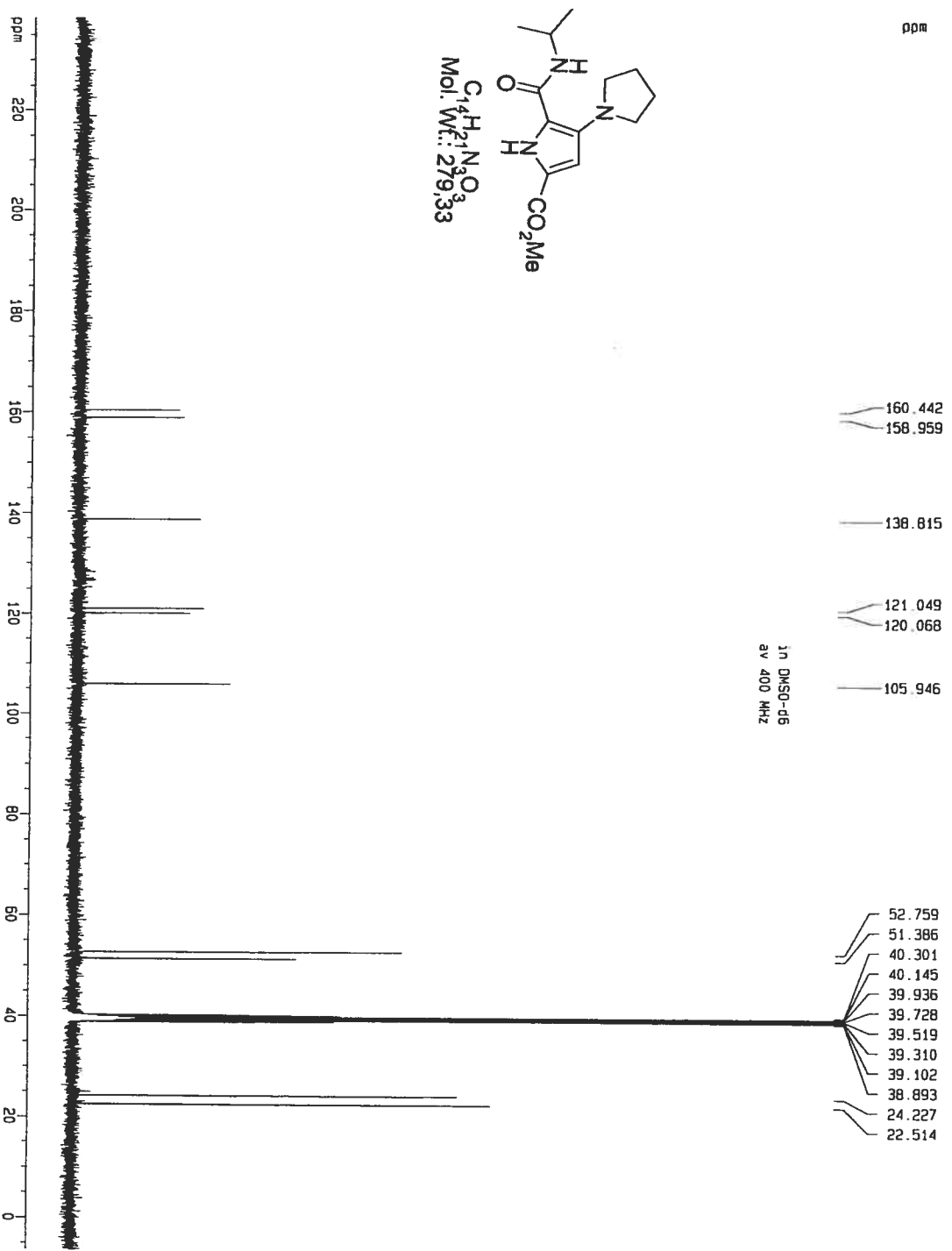
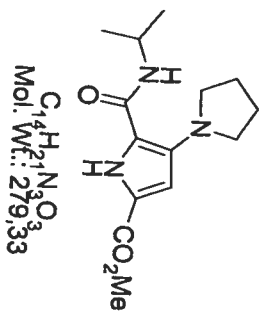


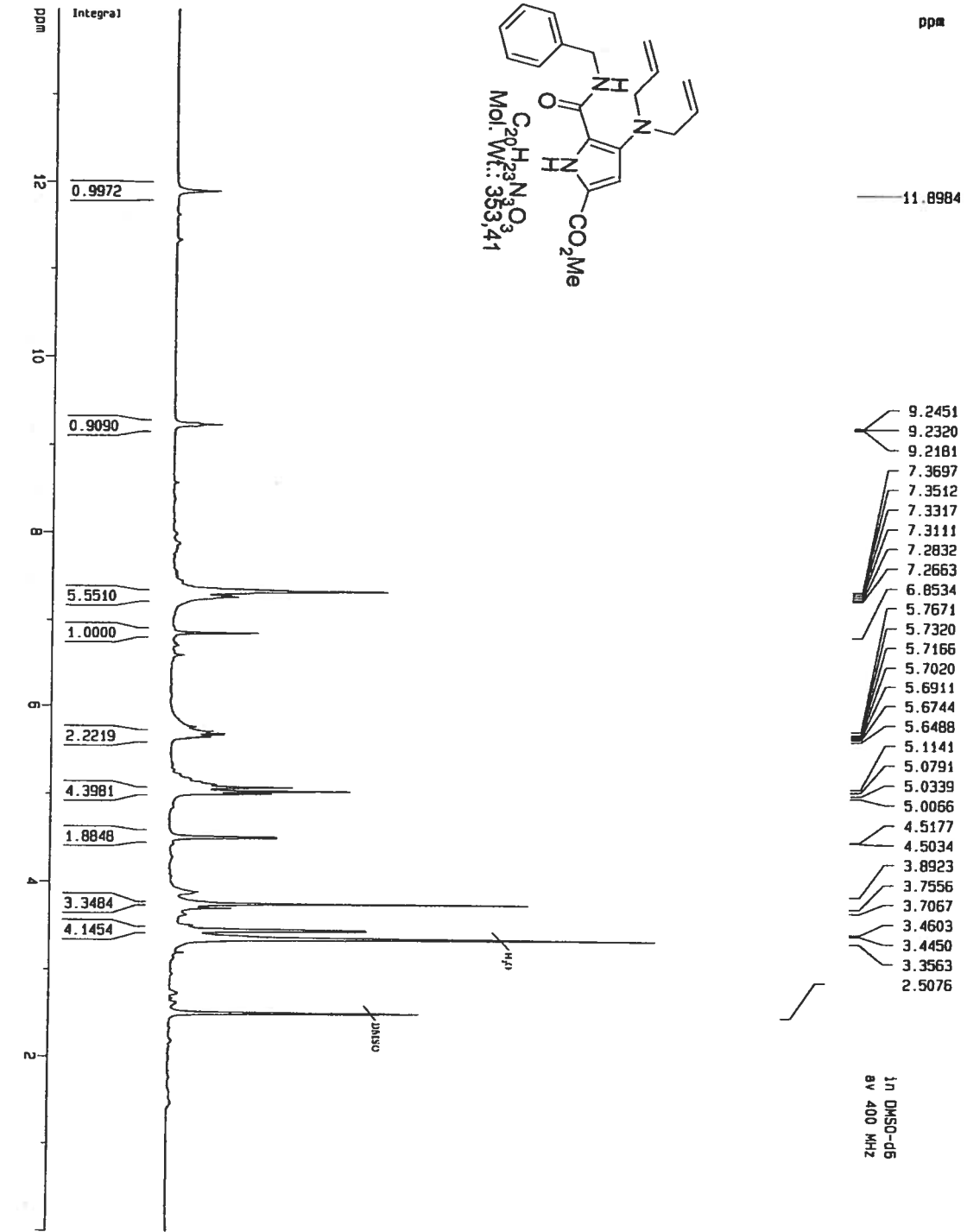


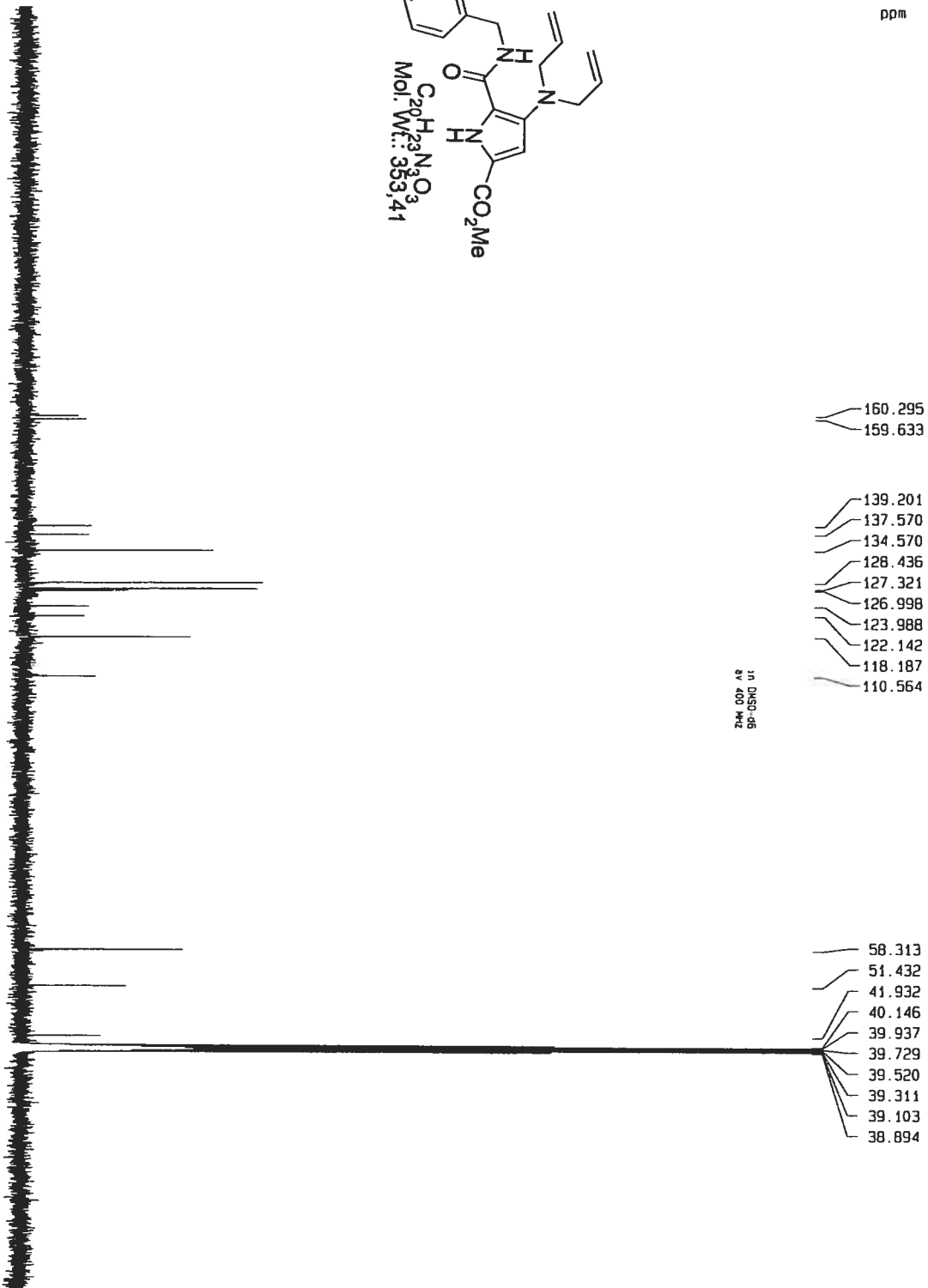
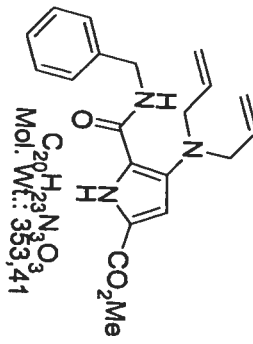
$C_{14}H_{19}NO_4$
Mol. Wt.: 295,33







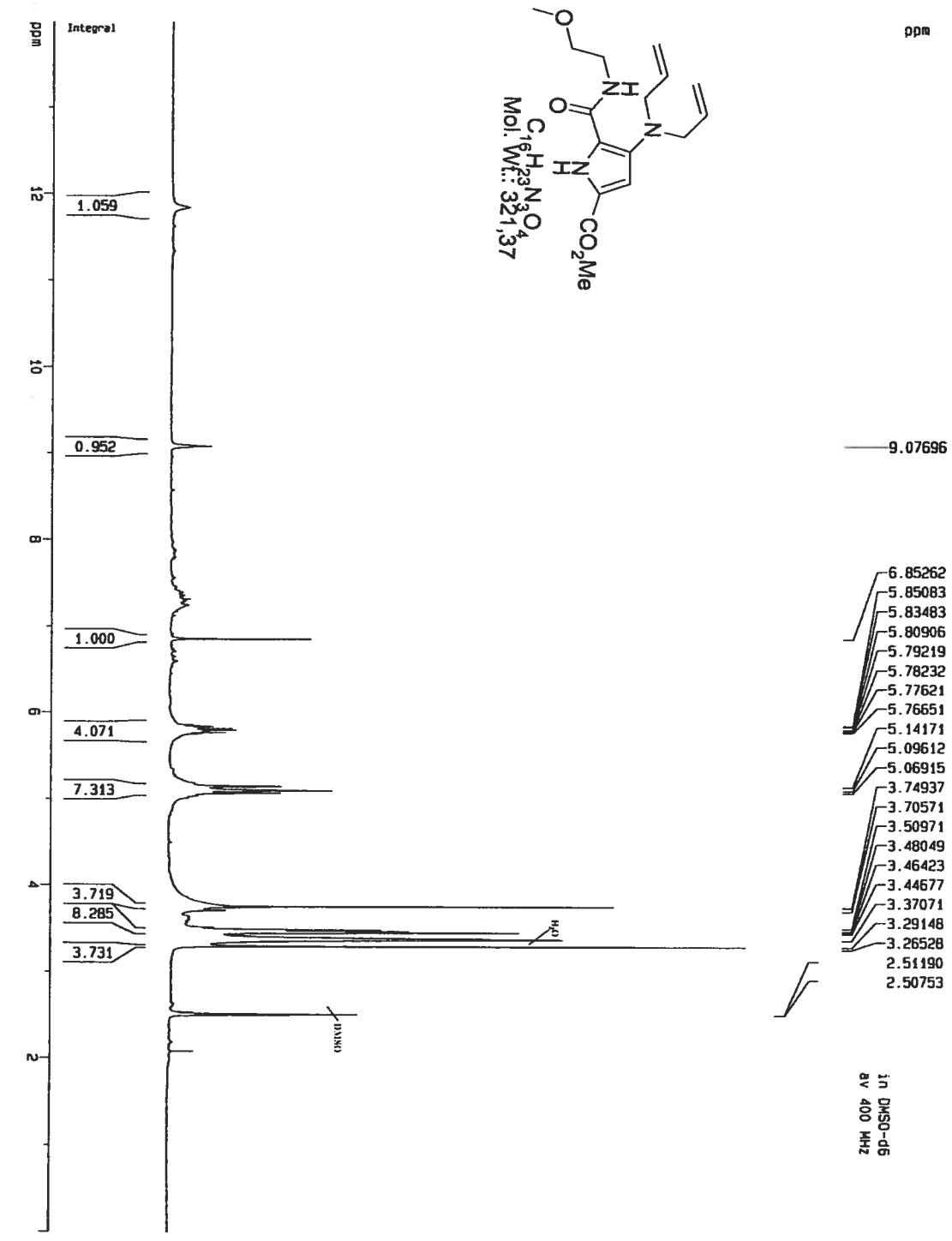


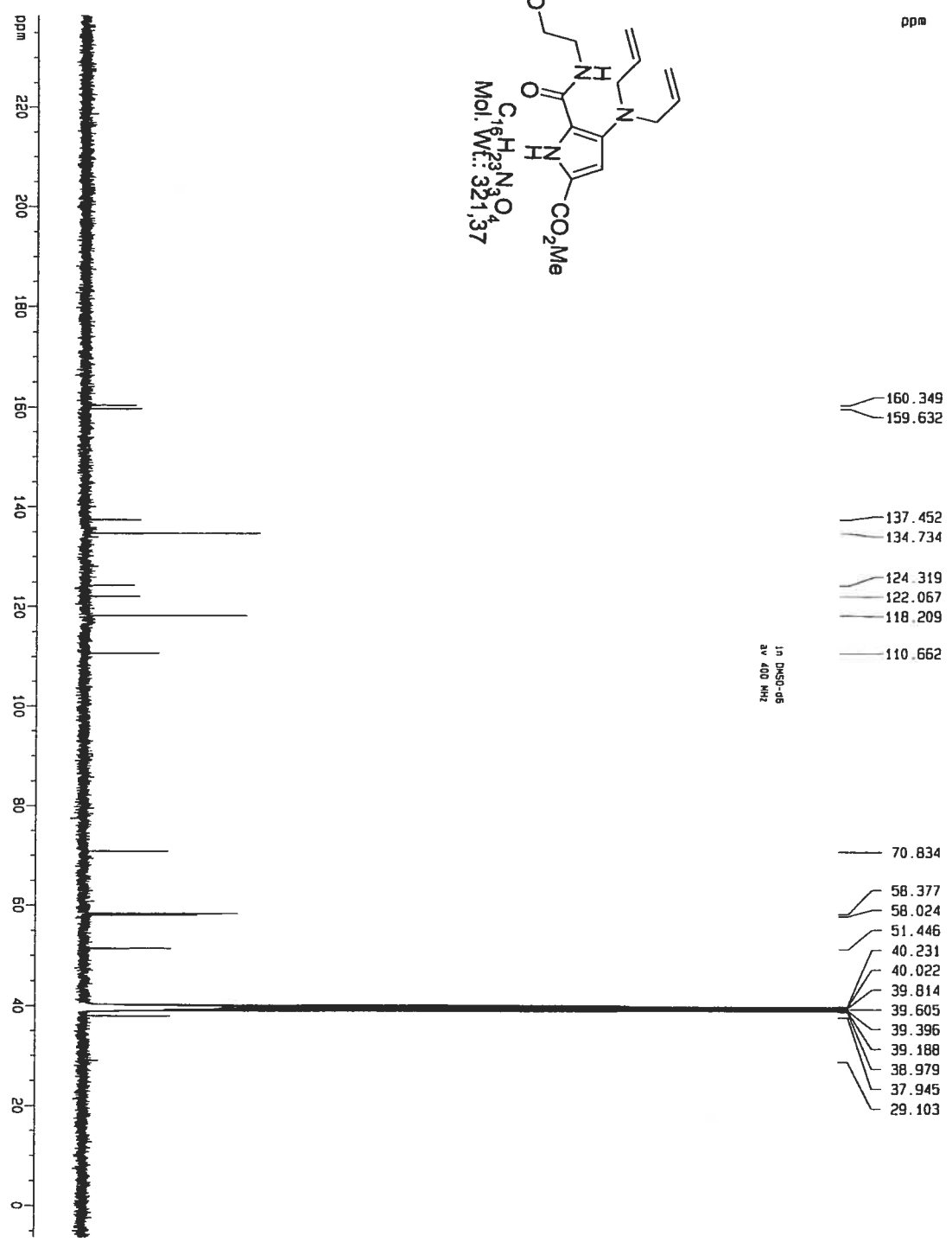
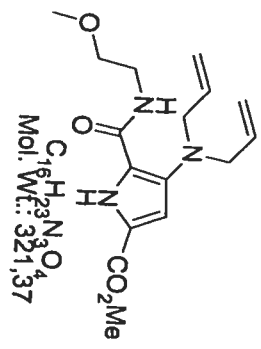


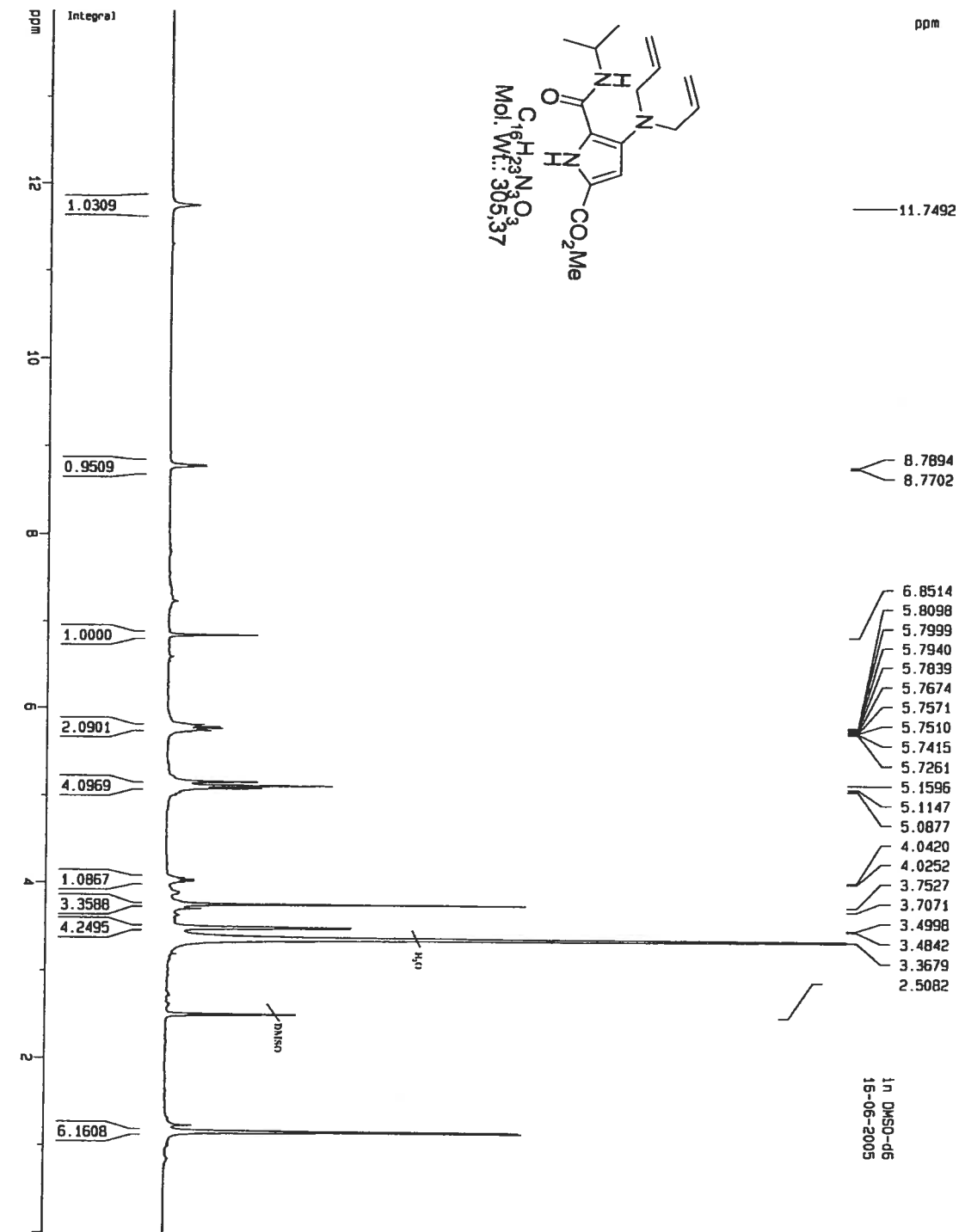
- 160.295
- 159.633
- 139.201
- 137.570
- 134.570
- 128.436
- 127.321
- 126.998
- 123.988
- 122.142
- 118.187
- 110.564

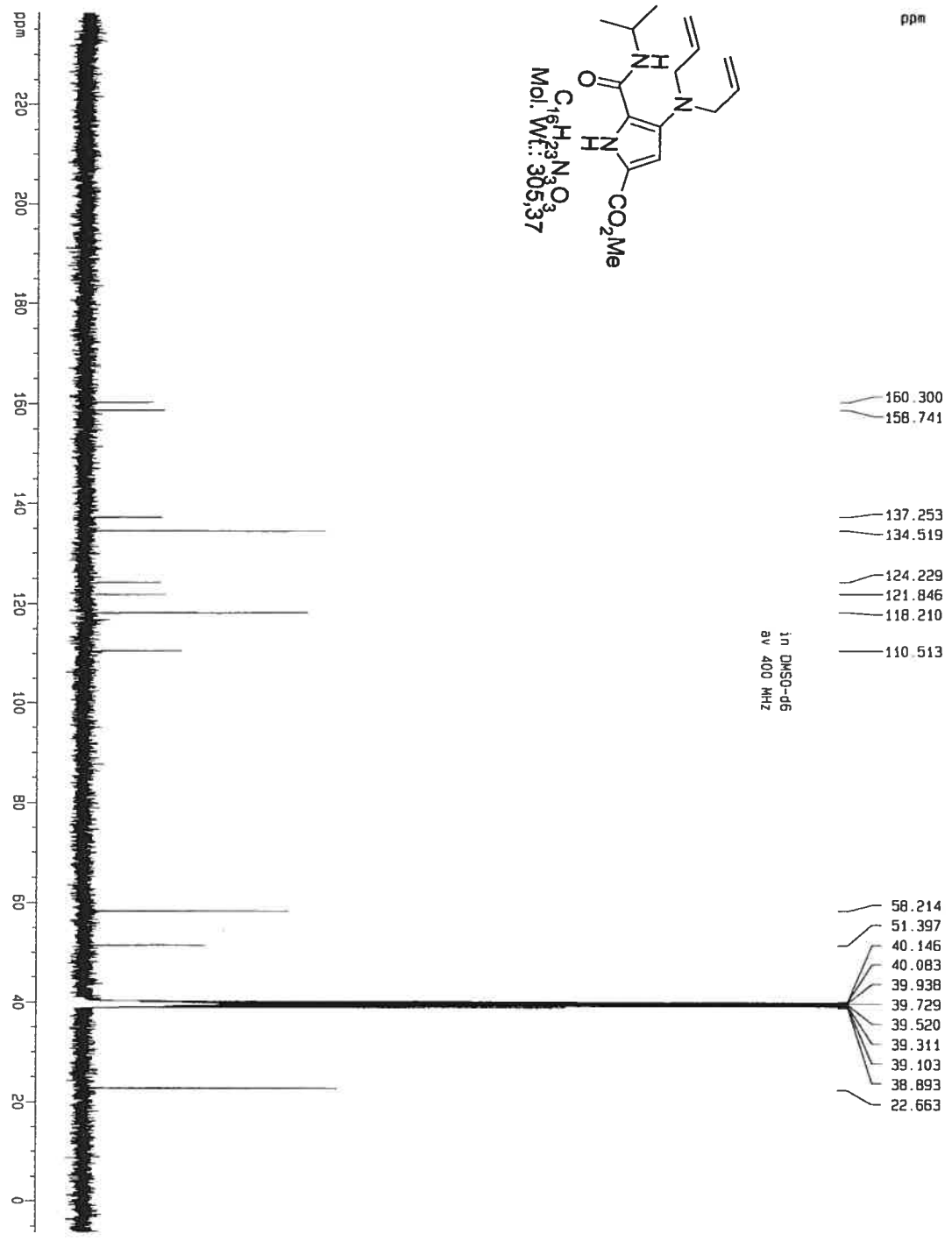
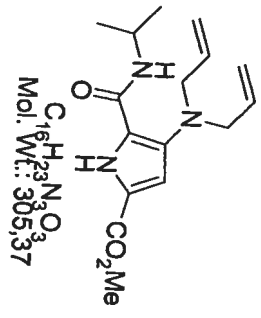
JN DMSO-d6
 01 400 MHz

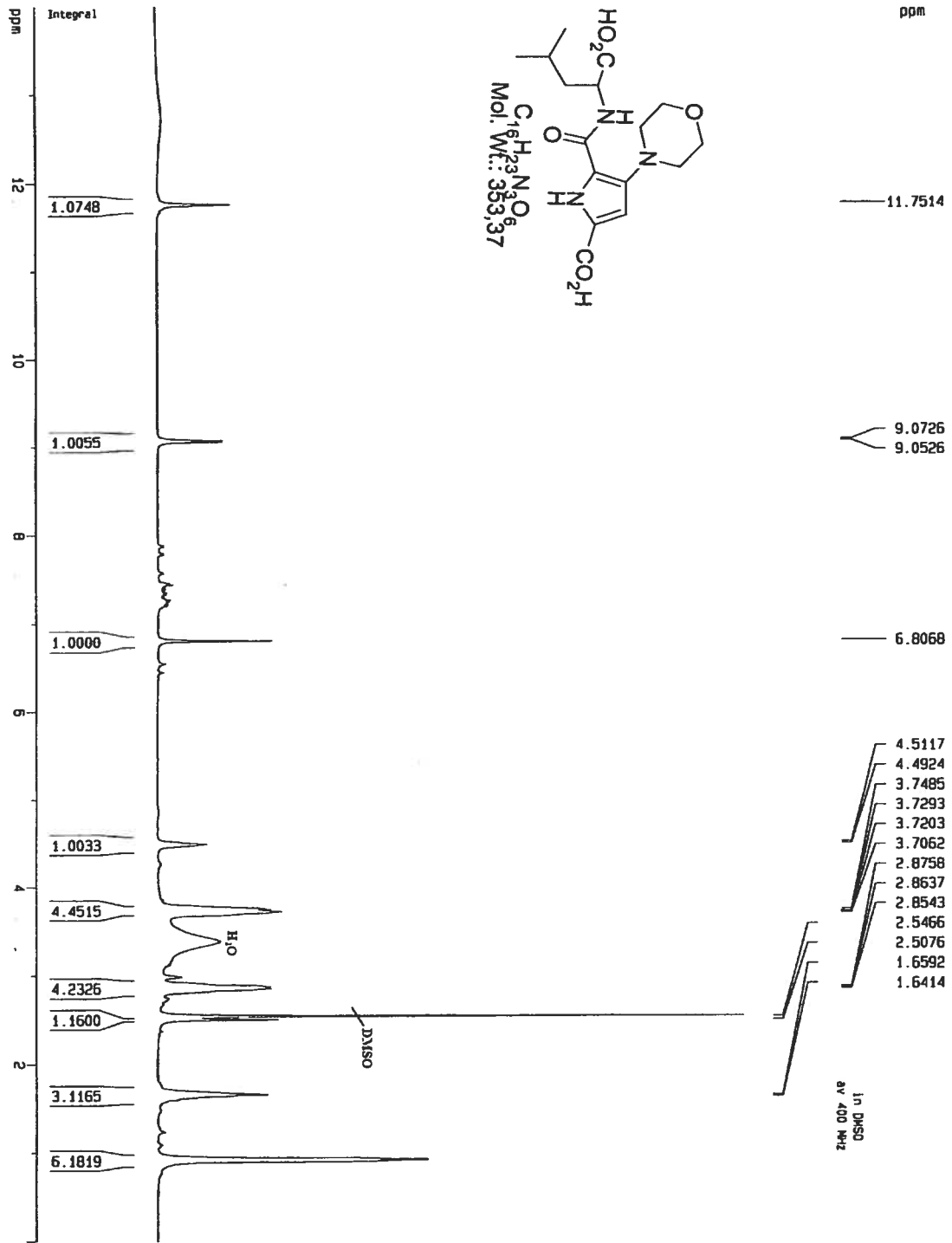
- 58.313
- 51.432
- 41.932
- 40.146
- 39.937
- 39.729
- 39.520
- 39.311
- 39.103
- 38.894

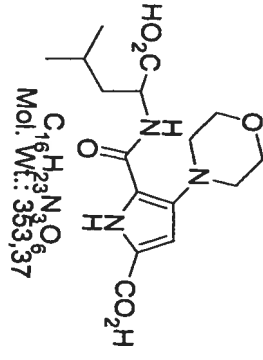
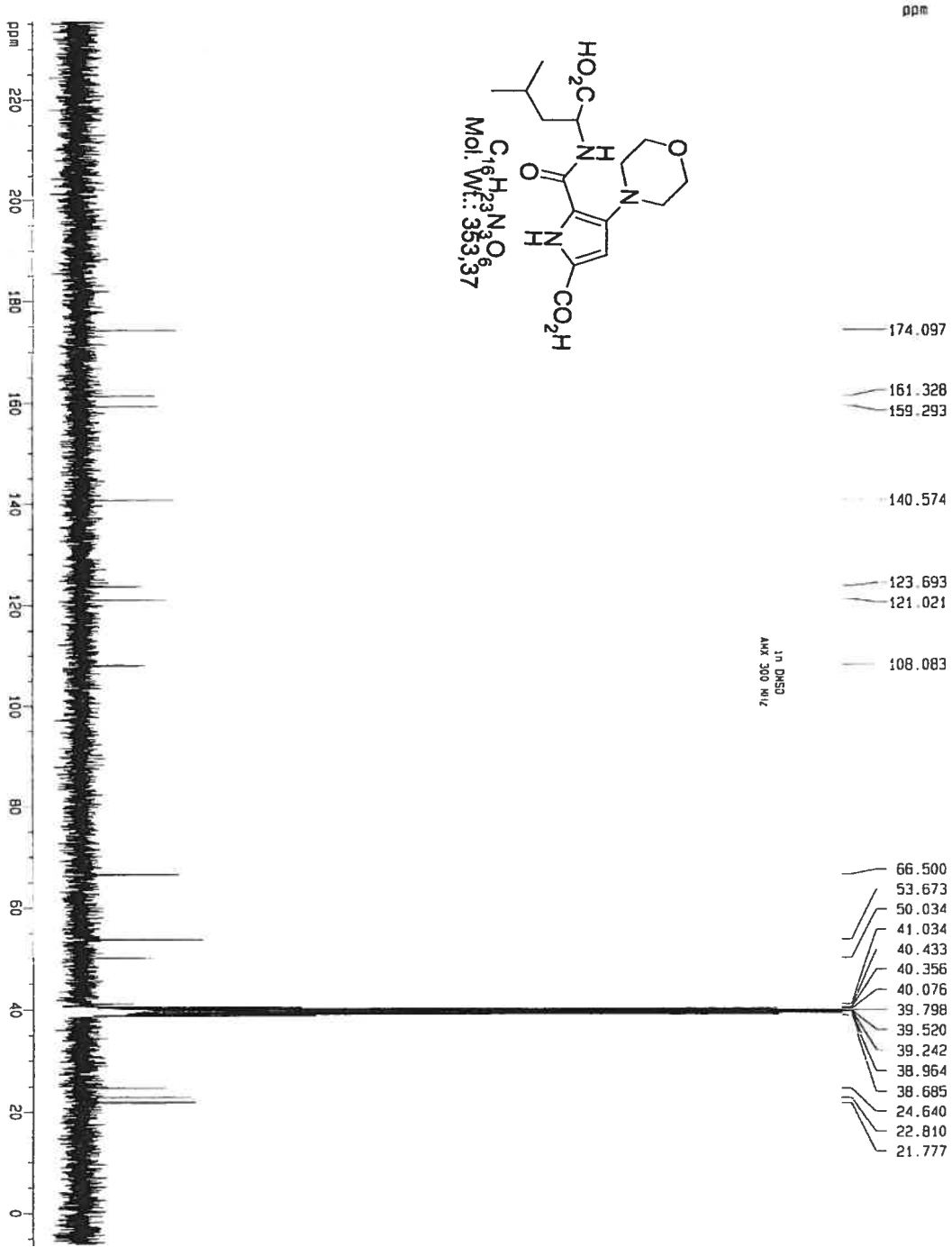












¹³C DMSO
 AMX 300 MHz

Run Time (min): 25.97

Comments: 20-80B%, A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/min, inj vol: 10ul,

col:C18 150x4.6mm, Channel A=214mm

Vial: 1

Injection Volume (ul): 10.00

Scans: 15582

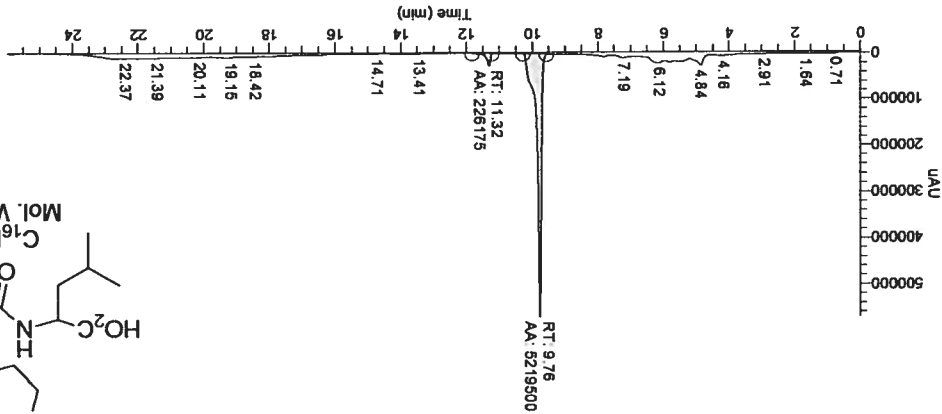
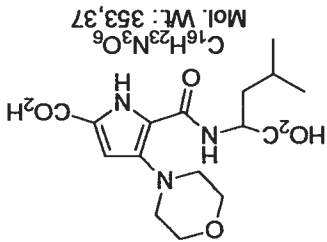
Low Mass (m/z): 280.00

High Mass (m/z): 280.00

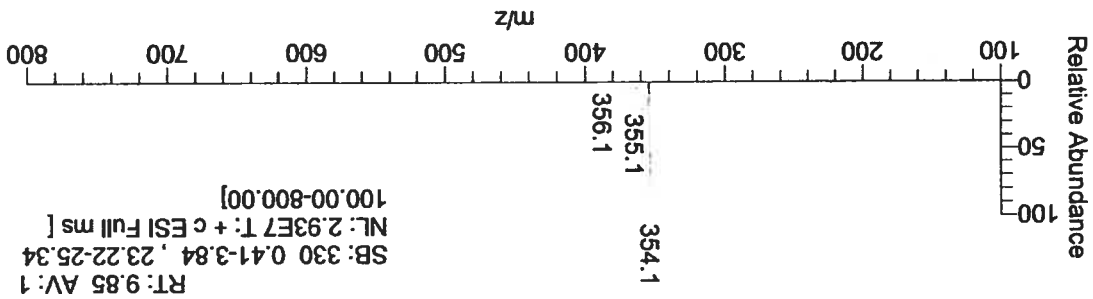
Instrument Method: C:\Ana LCM\Software\SHORT COLUMN\LCMS_100_800.meth

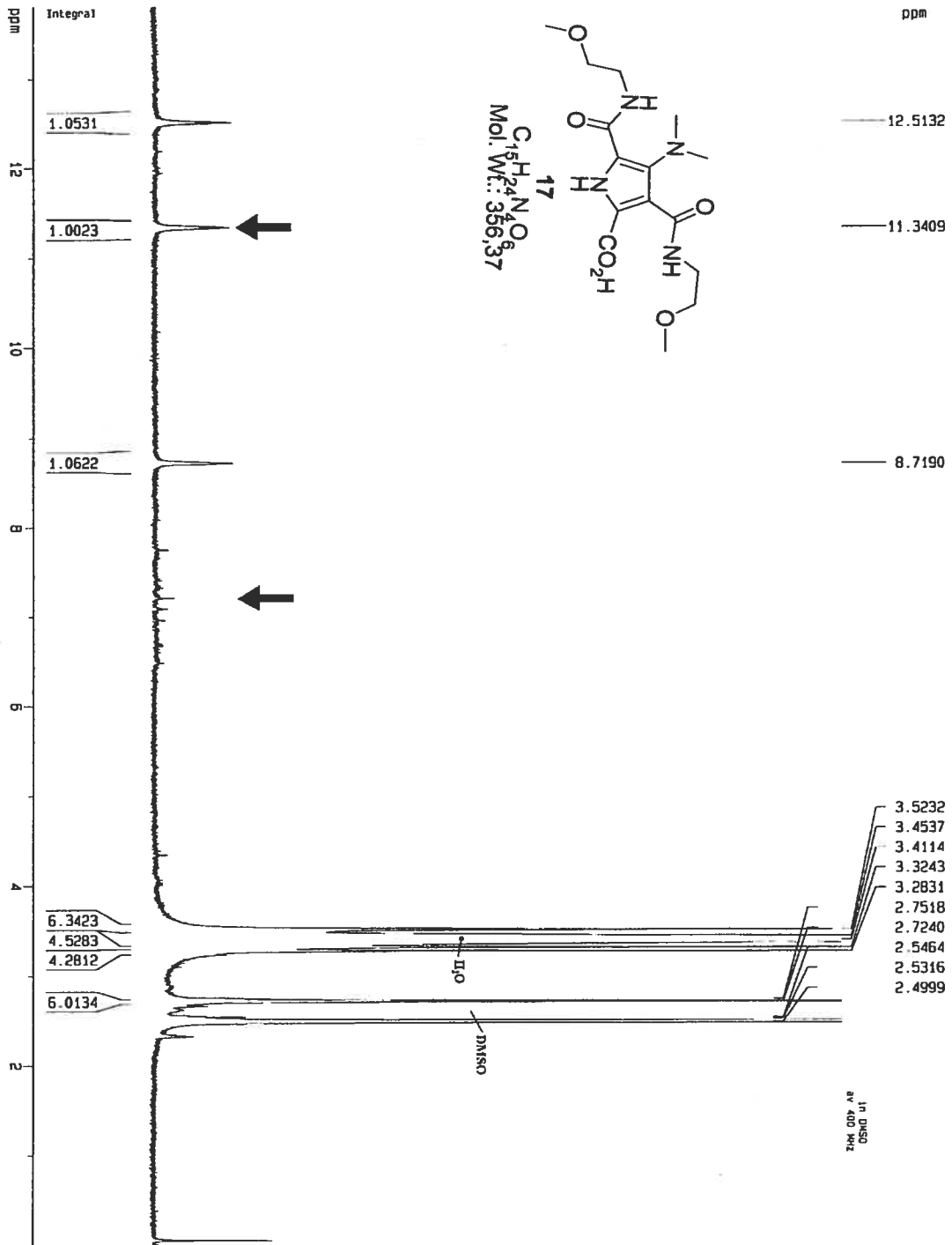
Processing Method: C:\Ana LCM\Software\INTEGRATION\METHOD.ms

RT: 0.00 - 25.97 SM: 156



RT	Peak Area	Peak Height	Area %
9.76	5219500	570632	95.85
11.32	226175	26506	4.15

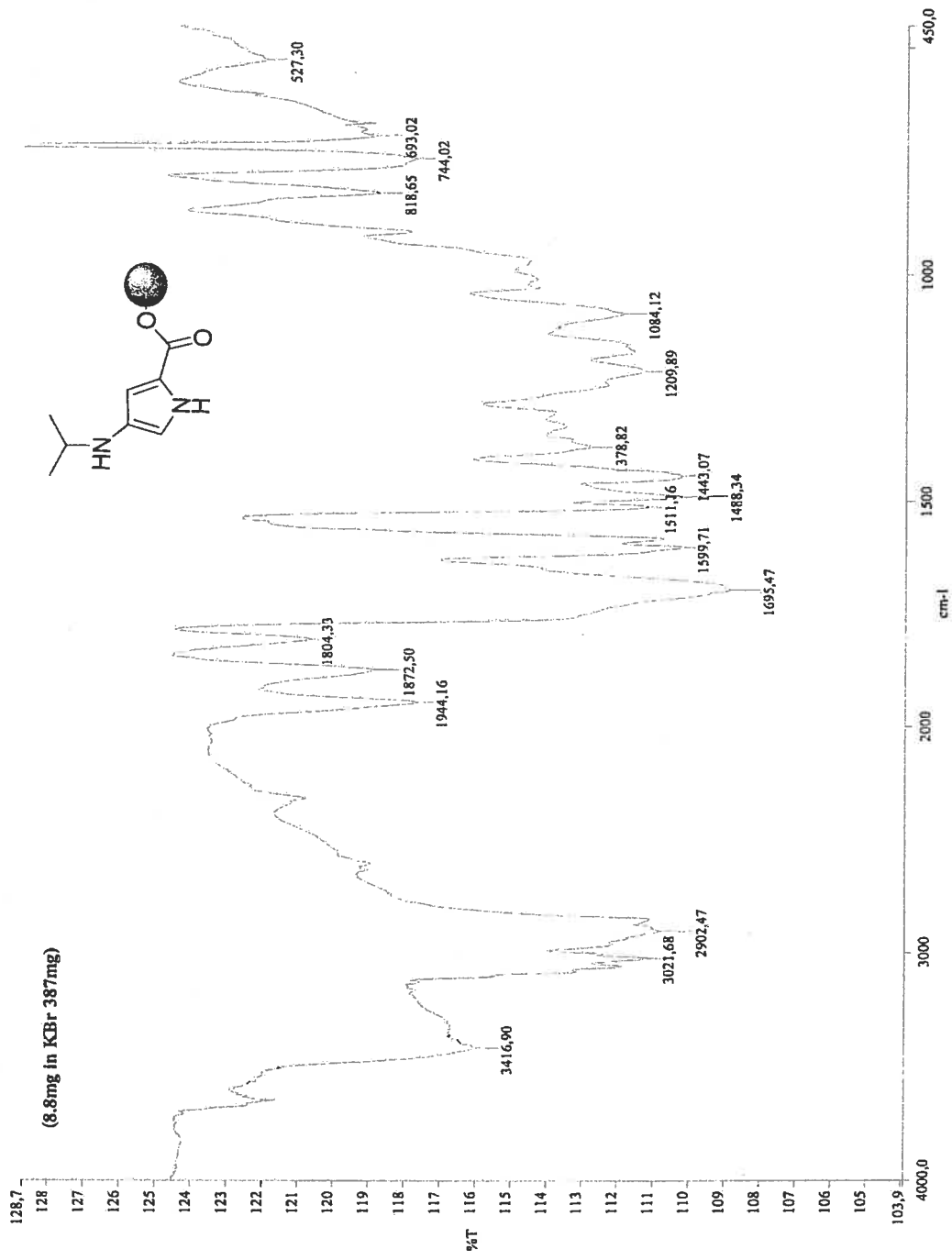


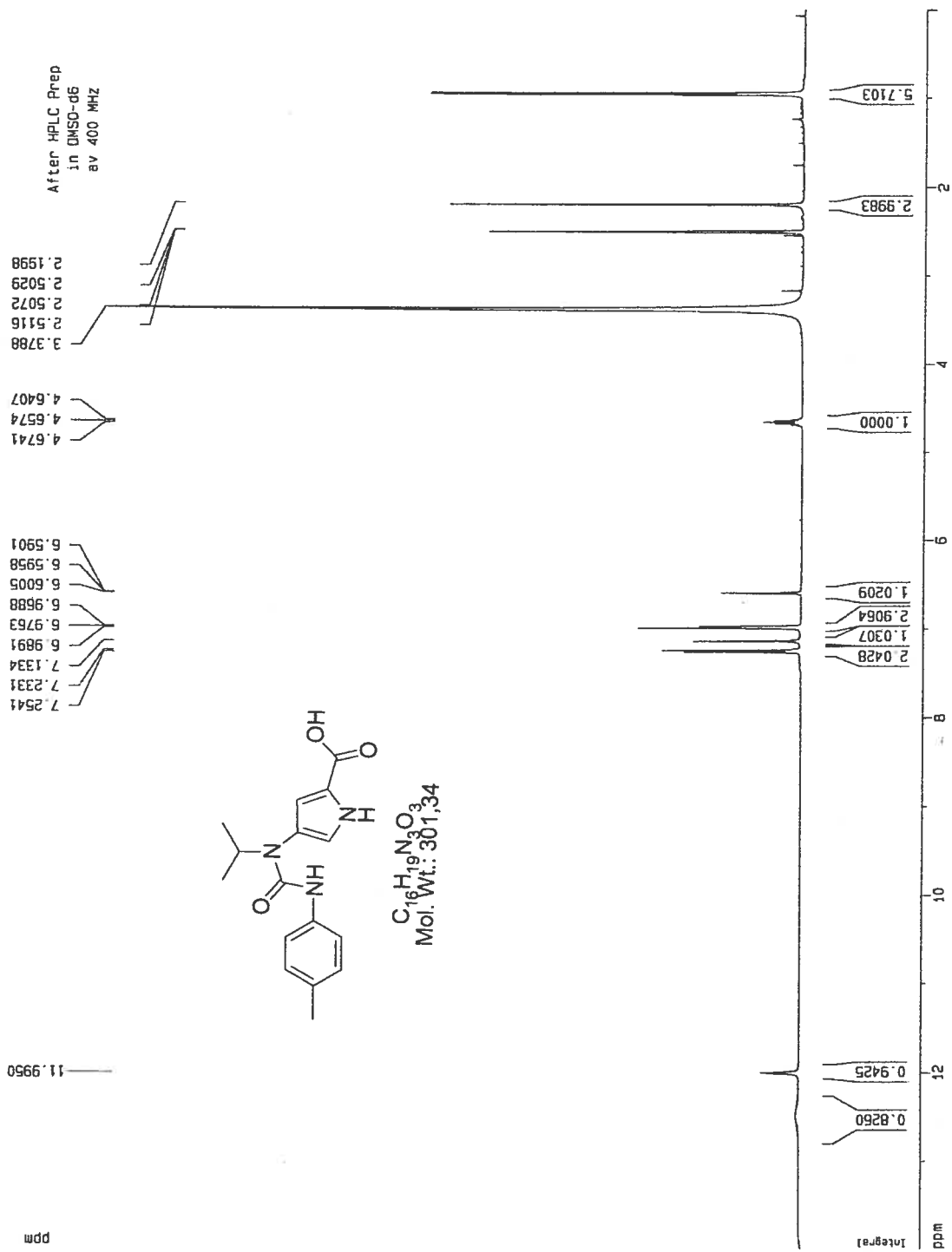


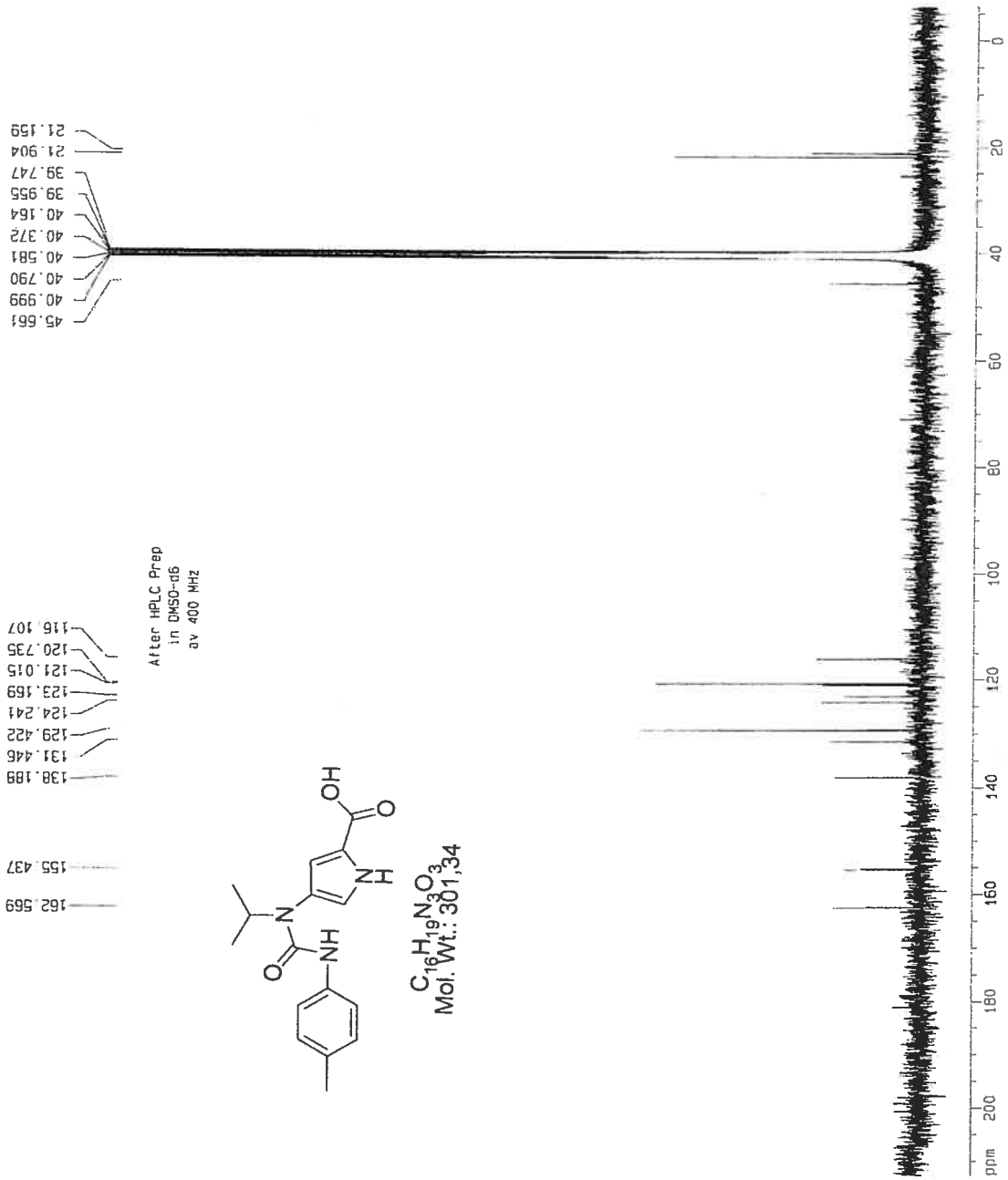
ANNEXE B**Spectres RMN ^1H , ^{13}C , LCMS et IR importants des molécules du chapitre 3:**

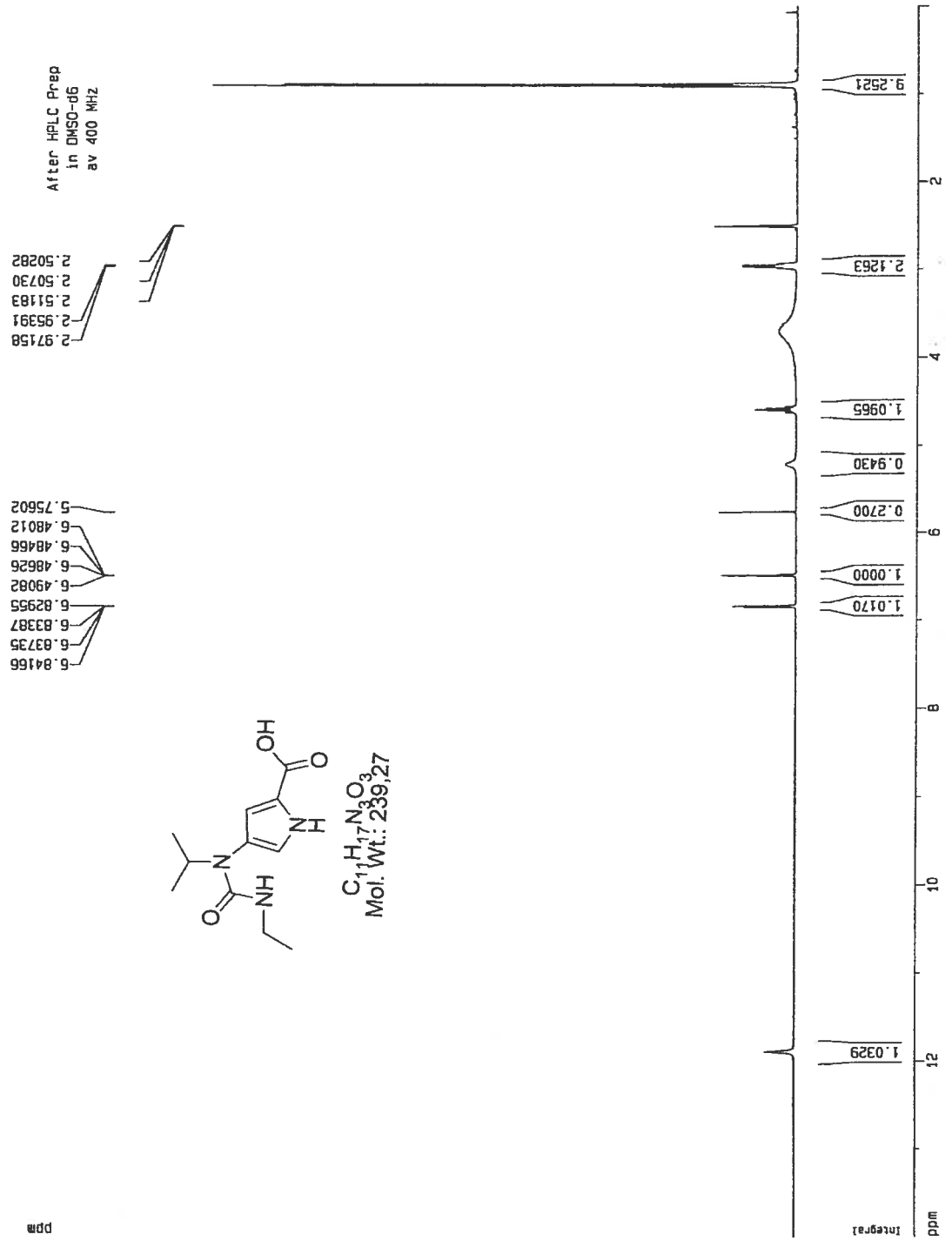
Table des matières

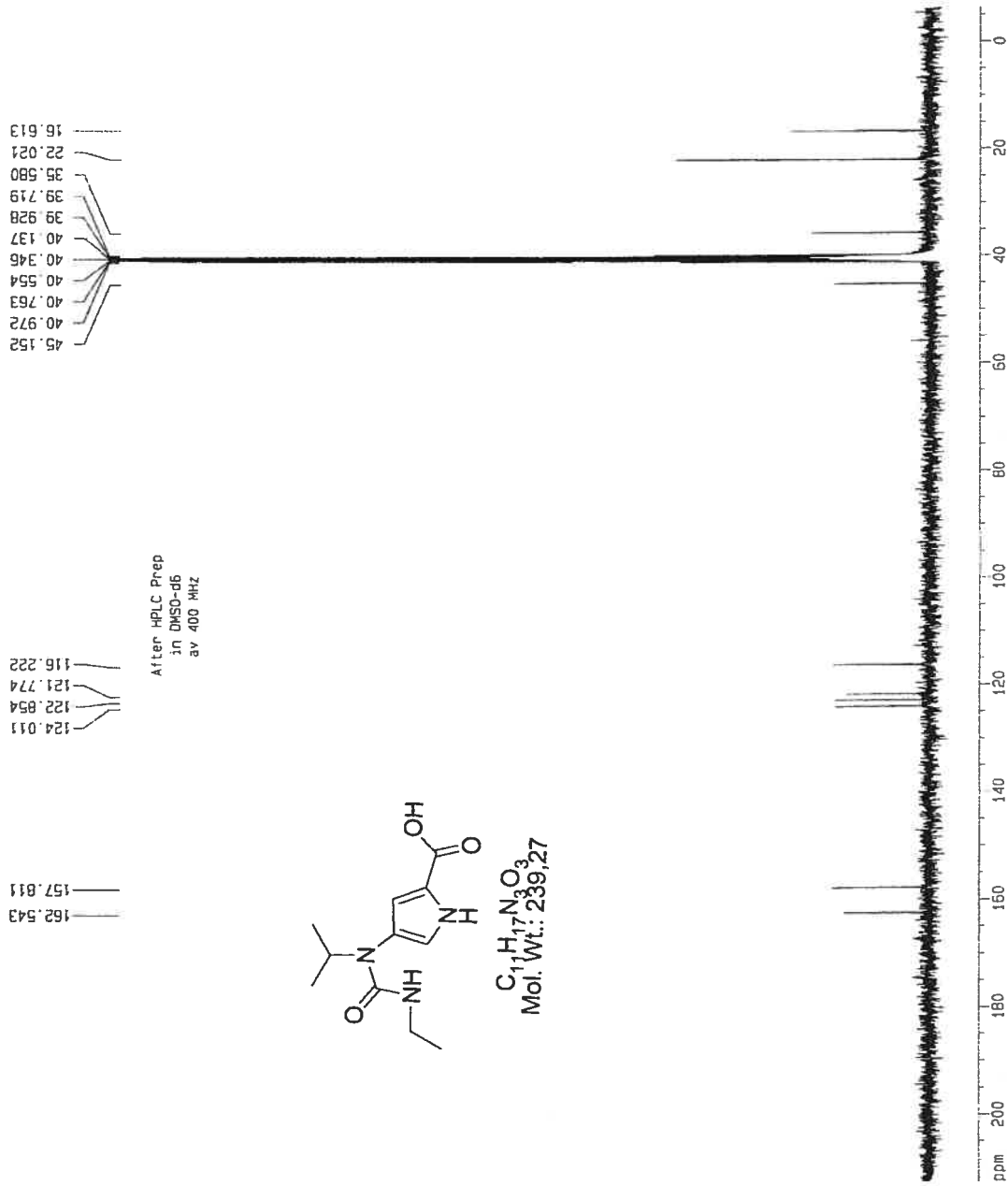
Spectre IR de la résine 3-isopropylamino-1 <i>H</i> -pyrrole-(21),	Bii
Spectre RMN proton de 23Ba	Biii
Spectre RMN carbone de 23Ba	Biv
Spectre RMN proton de 23Bb	Bv
Spectre RMN carbone de 23Bb	Bvi
Spectre RMN proton de 27	Bvii
Spectre RMN carbone de 27	Bviii
Spectre LCMS de 27	Bix
Spectre RMN proton de 28	Bx
Spectre RMN carbone de 28	Bxi
Spectre RMN proton de 24	Bxii
Spectre RMN carbone de 24	Bxiii
Spectre RMN proton de 32	Bxiv
Spectre RMN carbone de 32	Bxv
Spectre RMN DEPT-135 de 32	Bxvi
Spectre LCMS de 32	Bxvii

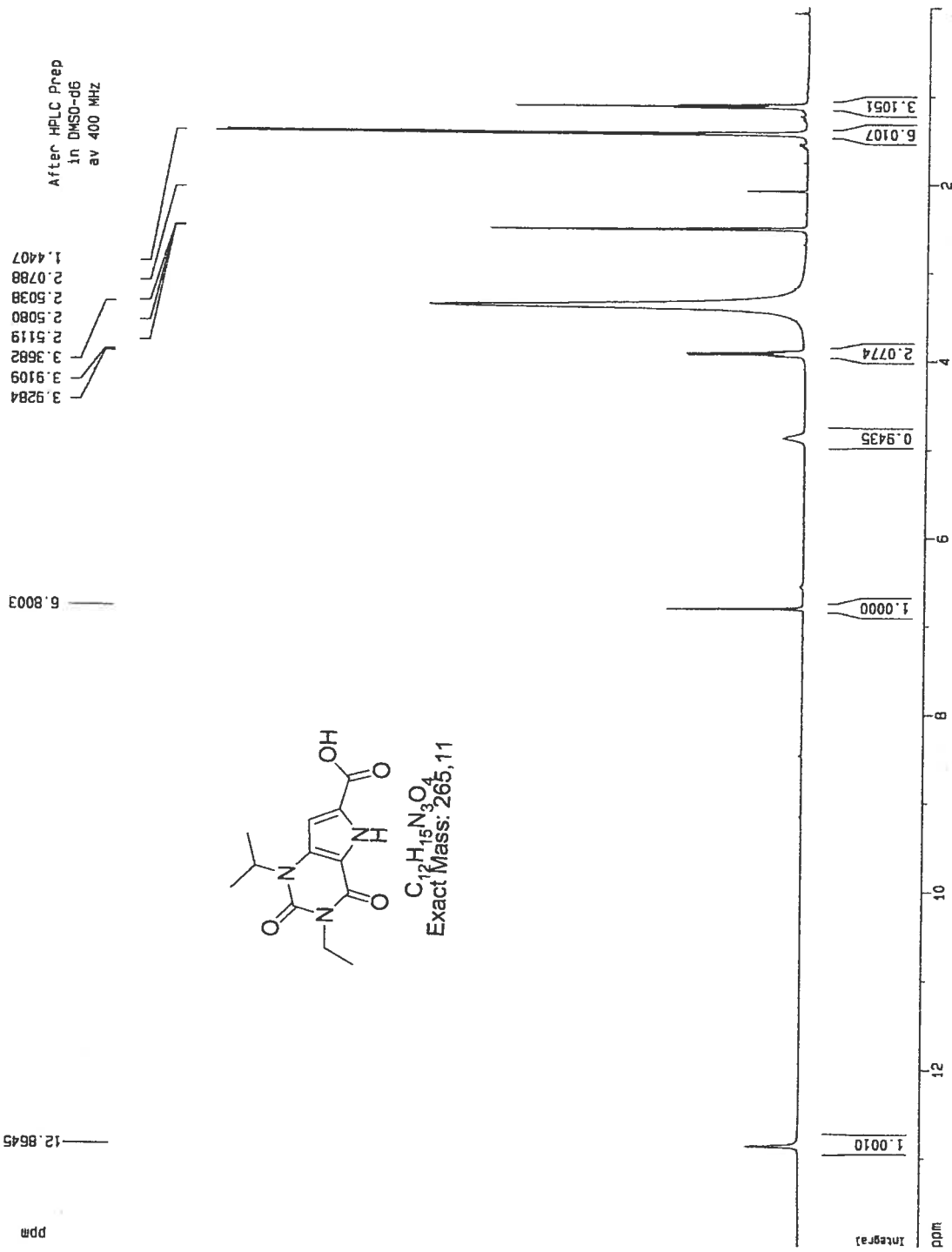


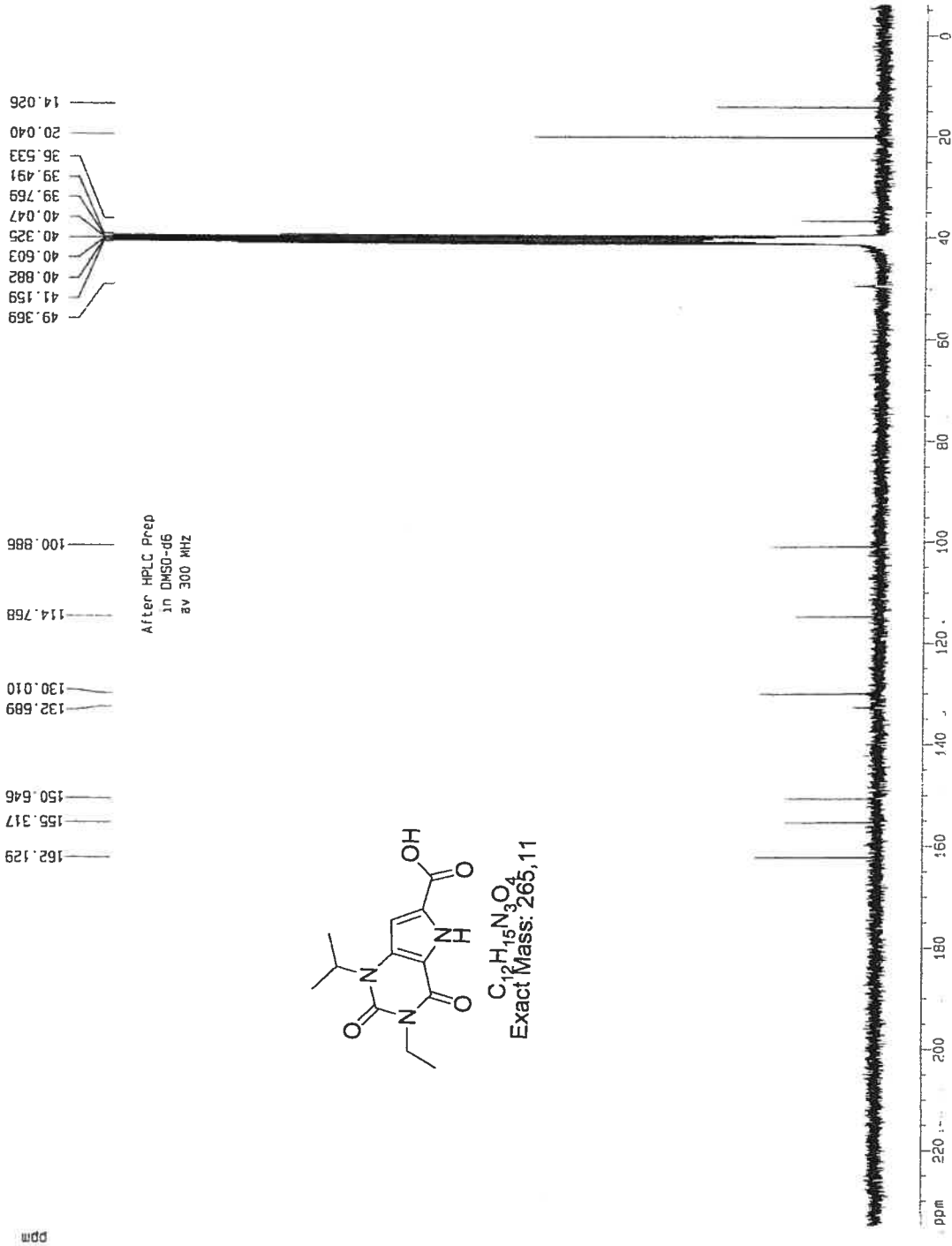




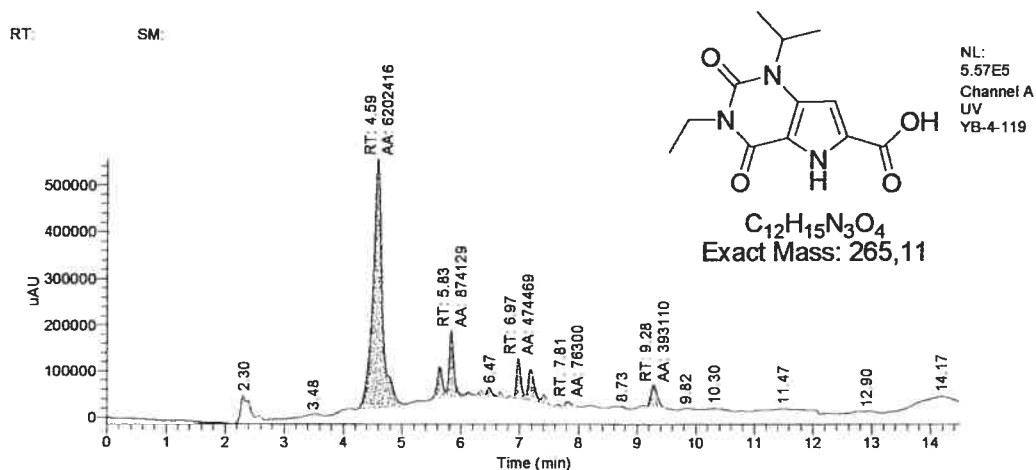




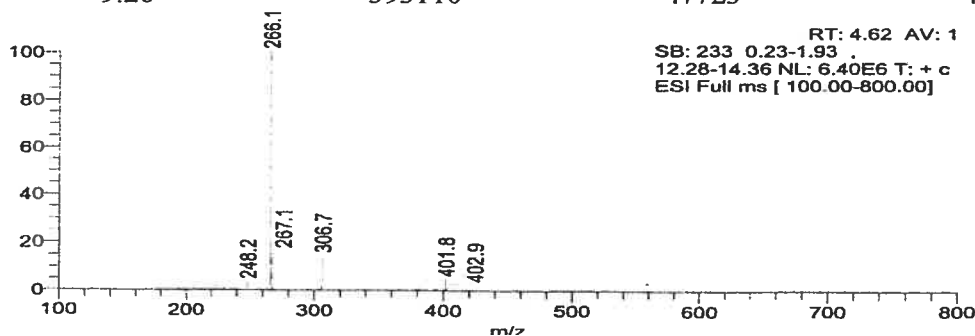


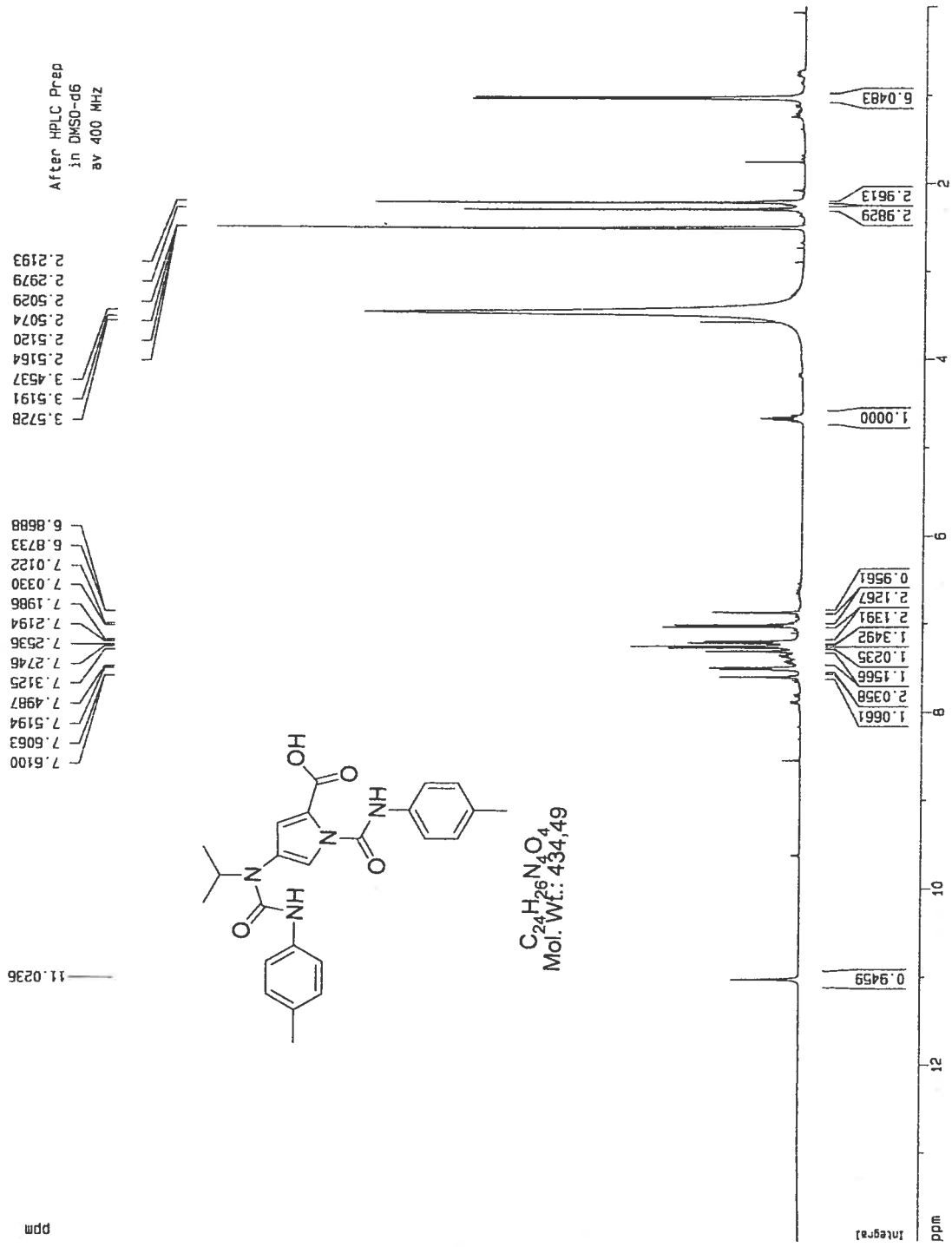


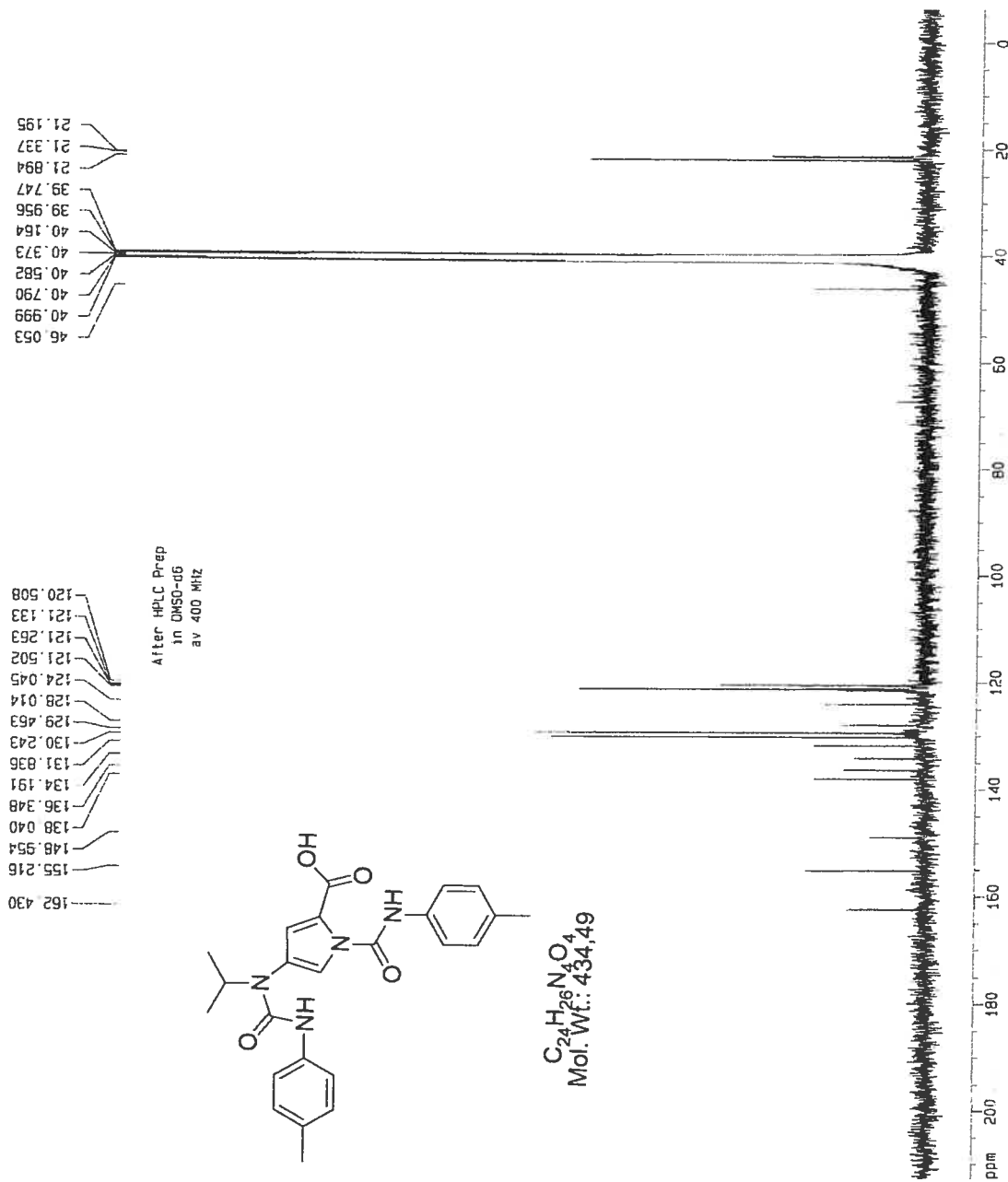
Run Time (min): 14.49
 Comments: 20-80 B%, A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL,
 col:YMC ODS 50x4.6mm, Channel A =214, B=254, C =280
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\ms

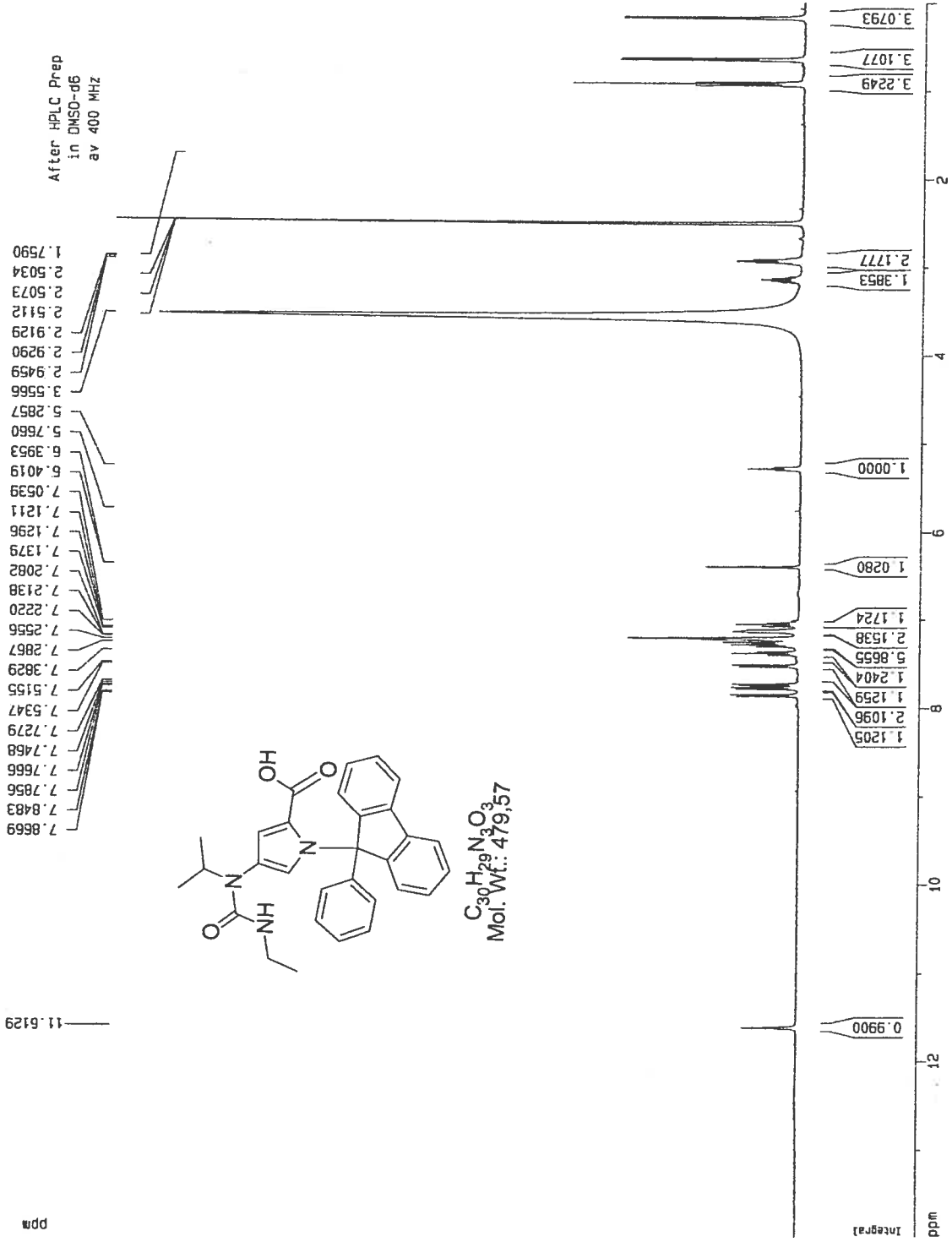


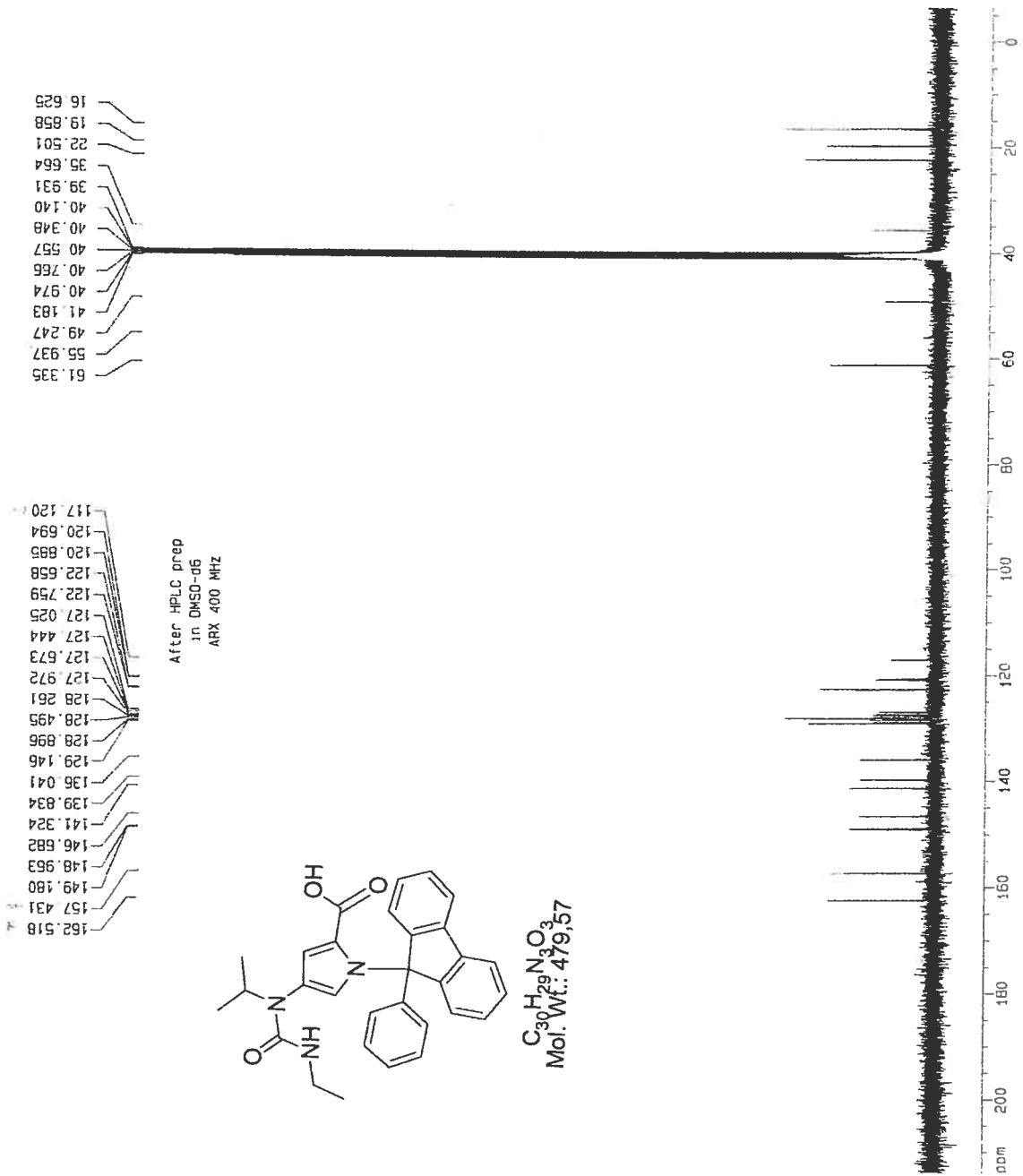
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
4.59	6202416	536576	65.87
5.64	458734	70320	4.87
5.83	874129	146508	9.28
6.13	57311	8762	0.61
6.34	65853	13722	0.70
6.47	122531	19727	1.30
6.66	55623	12586	0.59
6.97	474469	88805	5.04
7.18	514556	70099	5.46
7.41	121032	20601	1.29
7.81	76300	12167	0.81
9.28	393110	47723	4.17

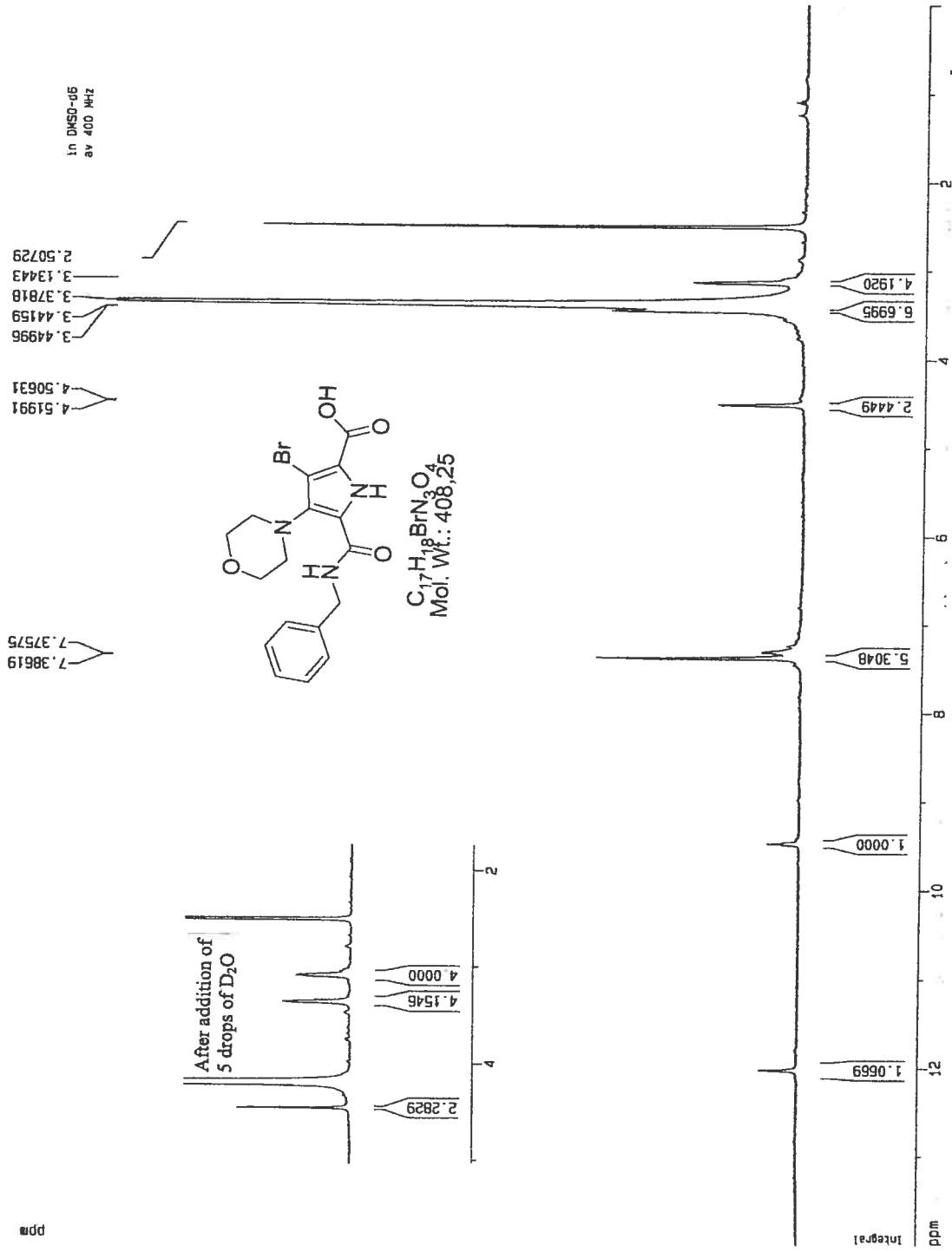


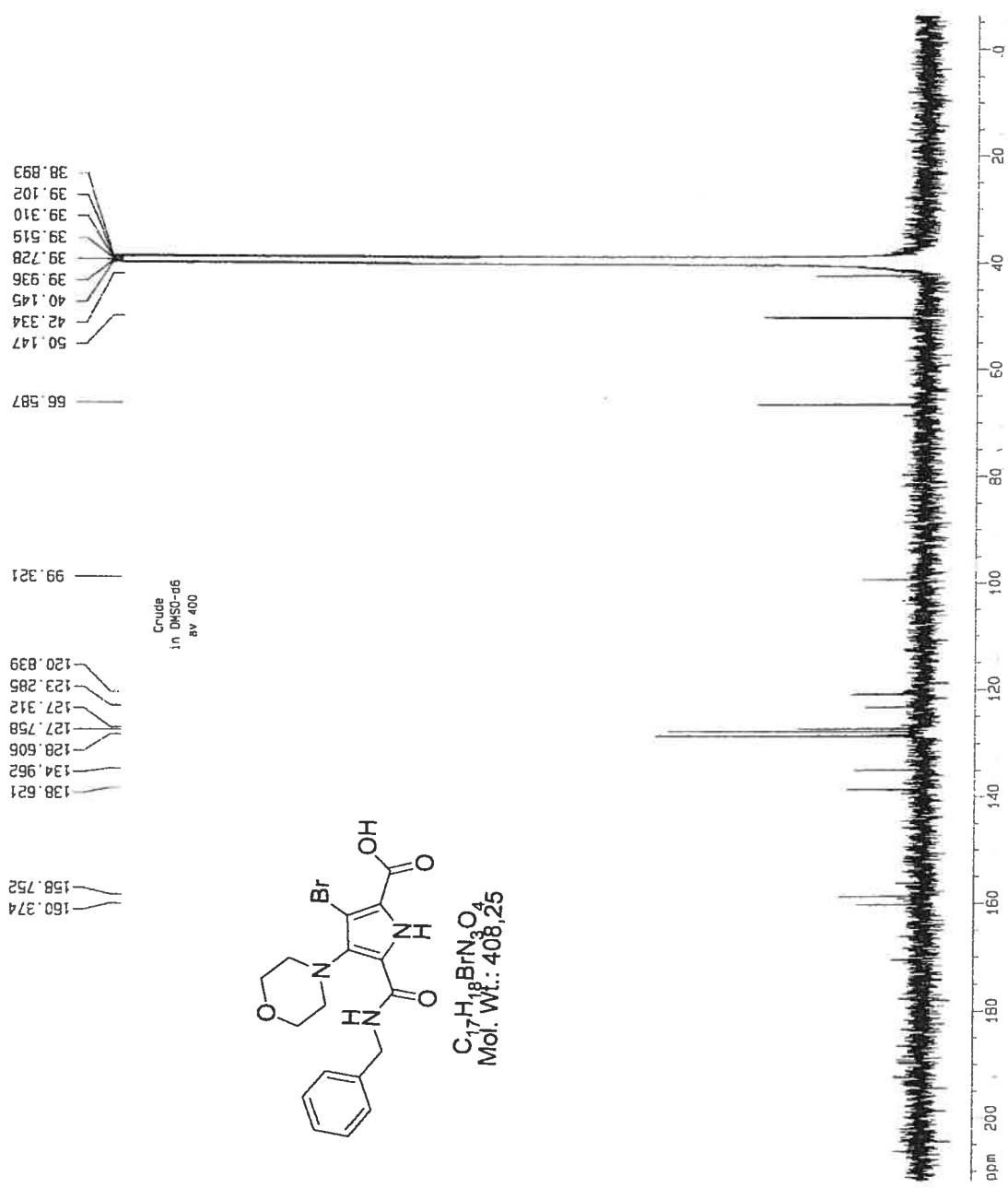


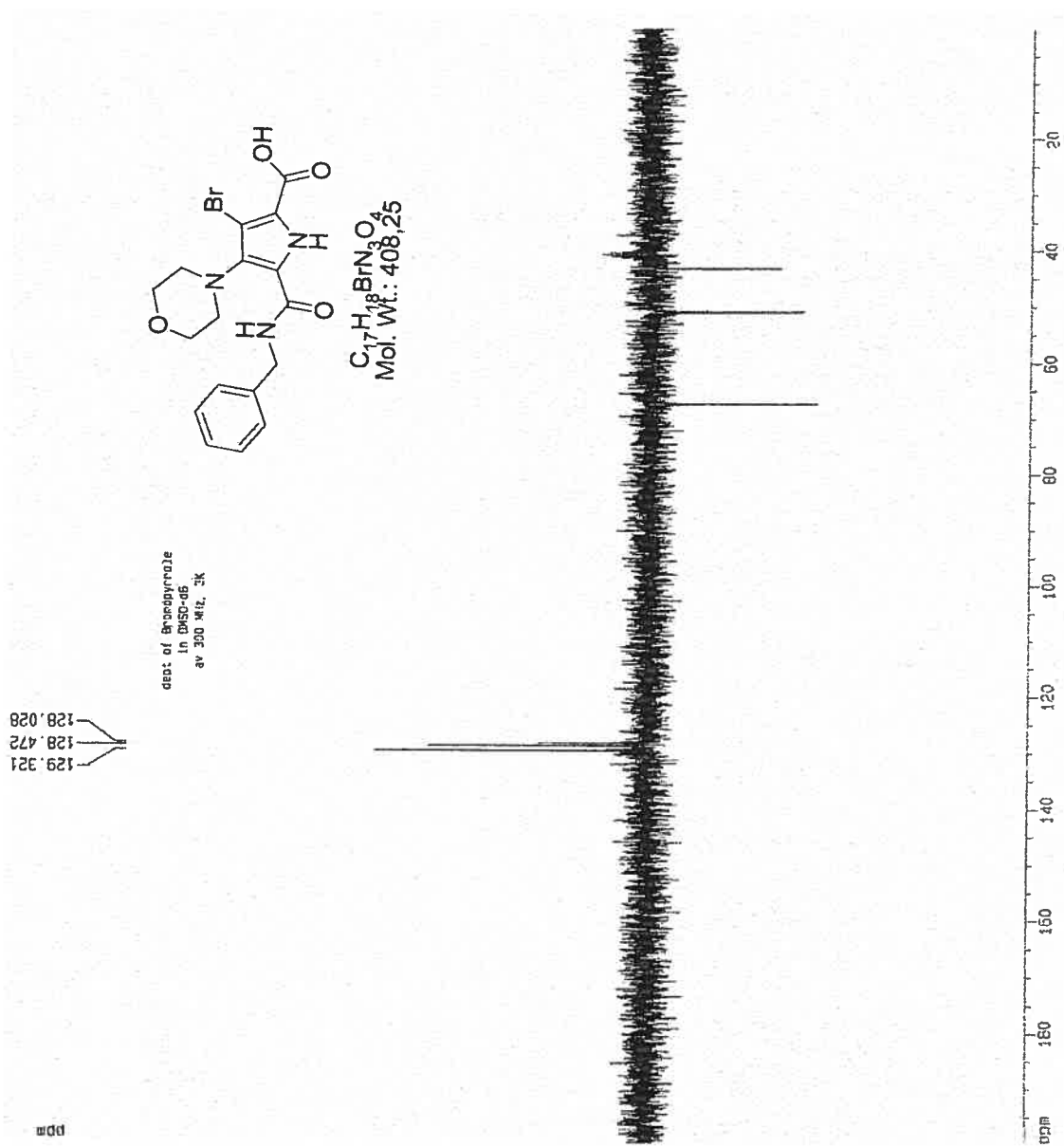




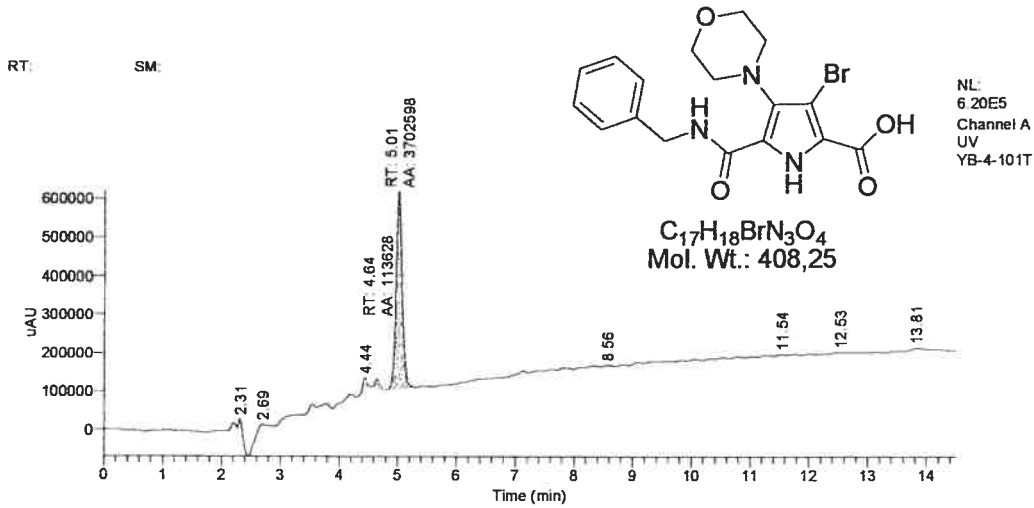




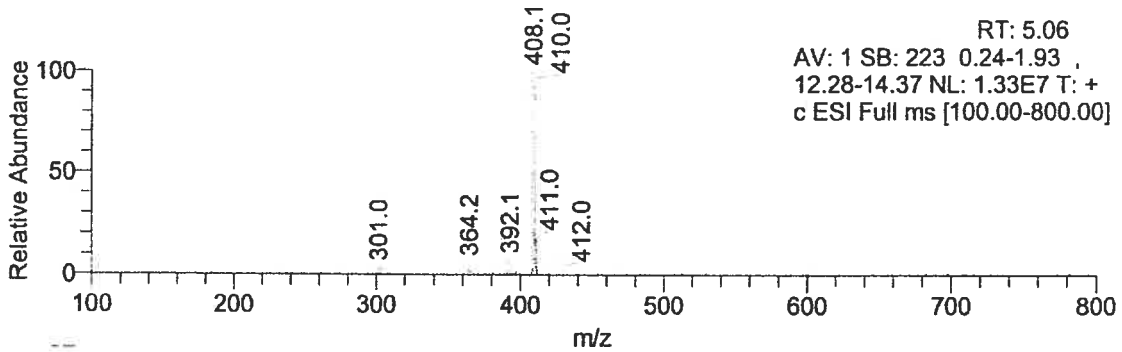




Run Time (min): 14.49
 Comments: 20-80B%, A=H2O, B=ACN, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL,
 col:YMC ODS 50x4.6mm, Channel A =214, B=254, C =280
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\ms



RT	Peak Area	Peak Height	Area %
4.64	113628	22670	2.98
5.01	3702598	513184	97.02



Selective *tert*-Butyl Ester Deprotection in the Presence of Acid Labile Protecting Groups with Use of ZnBr₂

Ramesh Kaul, Yann Brouillette, Zohreh Sajjadi, Karl A. Hansford, and William D. Lubell*

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succursale Centre Ville, Montréal,
Québec, Canada H3C 3J3

Received May 25, 2004

Abstract: Chemoselective hydrolysis of *tert*-butyl esters in the presence of other acid-labile groups has been explored by employing α -amino esters and ZnBr₂ in DCM. Although *N*-Boc and *N*-trityl groups were found to be labile, PhF protected amines were compatible with these Lewis acid deprotection conditions such that a variety of *N*-(PhF)amino acids were prepared in good yields from their corresponding *tert*-butyl esters.

The acid labile protecting groups, such as the *tert*-butyl ester and *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) amine protecting groups, are commonly used in amino acid, peptide and natural product synthesis.^{1,2} When such protecting groups are used ensemble, their selective deprotection often becomes a desirable step for an effective synthesis sequence. Typically, strong protic acids,¹ such as HCl, H₂SO₄, and TFA, are not selective under aqueous conditions and effect cleavage of all acid labile protection. On the other hand, in organic solvents, such acids have demonstrated practical selectivity. For example, the *N*-Boc group can be specifically removed in the presence of a *tert*-butyl ester by using 1 M HCl in ethyl acetate,³ as well as by using concentrated H₂SO₄ in *tert*-butyl acetate.⁴ These protocols have proven effective for the selective deprotection of the amine of a variety of *N*-(Boc)-amino *tert*-butyl esters. Recently, the opposite selectivity was reported and it was claimed that *tert*-butyl esters could be selectively cleaved in the presence of an *N*-Boc group by using Lewis acids such as CeCl₃·7H₂O–NaI in acetonitrile,⁵ and ZnBr₂ in DCM.⁶ Previously, reports have also claimed that ZnBr₂ in DCM could mediate selective *N*-Boc deprotection from secondary amines in the presence of *N*-Boc protected primary amines.⁷

(1) Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1999; pp 65–67 and 404–408.

(2) Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*, 2nd Ed.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 1994.

(3) Gibson, F. S.; Bergmeier, S. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3216.

(4) Lin, L. S.; Lanza, T.; Laszlo, Stephen E. de.; Truong, Q.; Kamenecka, T.; Hagmann, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7013.

(5) Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4430.

(6) Wu, Y-Q.; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Vaal, M. J.; Hamilton, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2847.

(7) Nigam, S. C.; Mann, A.; Taddel, M.; Wermuth, C. G. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3139.

Exploring one of these protocols for the synthesis of (3*S*,6*R*,10*S*)-3-*N*-(Boc)amino quinolizidin-2-one-10-carboxylic acid,⁸ we treated the corresponding *tert*-butyl ester⁹ **1a** with 500 mol % of ZnBr₂ in DCM at room temperature for 12 h. After aqueous workup as described,⁶ TLC analysis of the crude product showed a baseline material corresponding to the free amino acid indicating that both the *N*-(Boc)amino and *tert*-butyl ester groups were cleaved. The quinolizidinone amino acid **2a** was then recovered as its *N*-Boc derivative by treating the aqueous solution with Boc anhydride and sodium bicarbonate.

In our hands, this failure provoked a more detailed investigation of the use of ZnBr₂ in DCM for the selective removal of *tert*-butyl esters in the presence of acid labile protecting groups. In particular, we examined the ZnBr₂ conditions on substrates bearing Boc, trityl, and 9-(9-phenylfluorenyl) (PhF) amino protecting groups as well as allyl esters and *tert*-butyl ethers. A series of *N*-protected amino *tert*-butyl esters were treated under the same standard conditions, namely, the substrates were dissolved in DCM and exposed to 500 mol % of ZnBr₂ with stirring at room temperature for 24 h (12 h in the case of *N*-(Boc)glycine *tert*-butyl ester **1b** for comparison with the earlier report).⁶

N-(Boc)glycine *tert*-butyl ester **1b** had been reported to be selectively converted to its respective acid without loss of Boc protection with use of ZnBr₂ in DCM for 12 h.⁶ Revisiting this claim, *N*-(Boc)glycine *tert*-butyl ester **1b** was treated with ZnBr₂ under the identical conditions. After 12 h, both the *N*- and *C*-terminal protecting groups were lost and baseline material was detected by TLC. Treatment of the aqueous phase from the reaction workup with 1.5 equiv of 9-fluorenylmethyl succinimidyl carbonate (Fmoc-OSu) for 12 h provided *N*-(Fmoc)glycine in 80% overall yield from **1b**. Similarly, *N*-(Boc)-, *N*-(trityl)-, and *N*-(PhF)alanine *tert*-butyl esters (**1c–e**) were treated with ZnBr₂ in DCM and both the Boc and trityl groups were cleaved along with the *tert*-butyl ester as demonstrated by TLC (4:1:1 ⁿBuOH:AcOH:H₂O). Free alanine was similarly recovered as its Fmoc derivative by treatment of the aqueous phase as described above for **2b**. On the other hand, *N*-(PhF)alanine *tert*-butyl ester **1e** was selectively hydrolyzed to its corresponding *N*-(PhF)amino acid **2e** in 75% yield.

On investigation of the scope of the deprotection of *tert*-butyl esters in the presence of PhF amino protection, the use of no less than 500 mol % of ZnBr₂ and longer reaction times (24 h) provided good conversion and yield (Table 1). In DCM, ZnBr₂ forms a suspension. Although ZnBr₂ is readily soluble in THF, no reaction was observed in THF. Coordination of ZnBr₂ by the Lewis basic THF may likely compete with ester complexation and thereby prevent hydrolysis.

A series of functional groups were shown to be compatible with these hydrolysis conditions including olefins (**2f**) and methyl (**2g** and **2h**) and allyl esters (**2n** and **2o**) as

(8) Halab, L.; Becker, J. A. J.; Darula, Z.; Tourwé, D.; Kieffer, B. L.; Simonin, F.; Lubell, W. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5353.

(9) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2163.

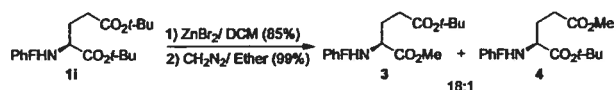
TABLE 1. *N*-Protected Amino Acids **2** from *N*-Protected Amino *tert*-Butyl Esters **1**

Entry	<i>tert</i> -Butyl Ester 1	Acid 2	Yield (%)	Entry	<i>tert</i> -Butyl Ester 1	Acid 2	Yield (%)
a			75 ^a	j			80
b			80 ^b	k			14
c			73 ^b	l			74
d			80 ^b	m			26
e			75	n			76
f			78	o			80
g			75	p			36 ^c
h			75				38 ^c
i			85 ^c				

^a Isolated yield after reprotection with Boc. ^b Isolated yield after reprotection with Fmoc. ^c 1000 mol % of ZnBr₂.

well as *tert*-butyl ethers (**2l**). On the other hand, more Lewis basic functionality such as alcohols (**2k**) and amides (**2m**) inhibited the reaction. For example, exposure of (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-*N*-(PhF)proline *tert*-butyl ester **1k** to 500 mol % of ZnBr₂ in DCM for 24 h gave only 14% of the corresponding acid **2k** along with 45% of recovered starting material. Increasing the amount of ZnBr₂ to 1500 mol % only doubled the yield (27%) of acid **2k**. Similarly, the amide, (2*S*)-*N*-(PhF)pyroglutamate *tert*-butyl ester **1m**, reacted with 500 mol % of ZnBr₂ to give acid **2m** in only 26% yield; however, employment of 1000 mol % of ZnBr₂ improved the yield to 61%. In addition, in the presence of 1000 mol % of ZnBr₂, diamino azelate ketone **1p** gave diacid **2p** in only 36% yield along with monoacid **2p'** in 38% yield, presumably because of catalyst inhibition by the ketone moiety.

Remarkable selectivity was observed with *N*-(PhF)-glutamate α,γ di-*tert*-butyl ester **1i**. After treatment with 1000 mol % of ZnBr₂ in DCM for 24 h followed by aqueous workup, ¹H NMR spectral analysis showed cleavage of one *tert*-butyl ester group. The resulting crude monoester monoacid (**2i**) was converted to its corresponding methyl *tert*-butyl diester (**3**) by using diazomethane in diethyl ether. Comparison of the proton spectra of authentic



α -*tert*-butyl- γ -methyl-*N*-(PhF)glutamate (**4**)¹⁰ with the

(10) Koskinen, A. M. P.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1859.

resulting diester demonstrated the predominant product to be α -methyl- γ -*tert*-butyl *N*-(PhF)glutamate (**3**). Relative to the singlet of γ -methyl ester **4**, the corresponding singlet for α -methyl ester **3** appeared at 0.4 ppm downfield due to the influence of the neighboring aromatic PhF group. Similarly, the α -*tert*-butyl ester singlet appeared at 0.2 ppm downfield of its γ -*tert*-butyl singlet counterpart. Integration of the methyl ester singlets at 3.2 and 3.6 ppm demonstrated that the ratio of α - to γ -methyl esters **3:4** was 18:1. γ -*tert*-Butyl *N*-(PhF)glutamate **2i** was thus produced regioselectively in 85% yield. Selectivity for the α - versus the γ -*tert*-butyl ester of *N*-(PhF)glutamate likely arises from initial coordination of ZnBr₂ by the PhF-bearing nitrogen prior to Lewis acid activation of the *tert*-butyl ester. Similar coordination of the α -amine and α -carboxylate groups by copper carbonate has been used for the selective protection of the ω -amine of Orn and Lys.¹¹ Moreover, complexation of the α -amine and α -carboxylate groups by copper carbonate has been used to selectively hydrolyze the α -methyl ester of aspartate α,β -dimethyl ester.¹² To the best of our knowledge, this application of ZnBr₂ represents the first example of selective hydrolysis of an α -*tert*-butyl ester of an α -amino α,ω -di-*tert*-butyl dicarboxylate. In addition, the selective hydrolysis of *tert*-butyl ester **11** in the presence of α -*tert*-butyl ether was observed and may also be due to precoordination of ZnBr₂ to the PhF nitrogen prior to ester cleavage.

Evidence that the ZnBr₂ ester cleavage proceeded without α -epimerization was provided from examples **2a**, **2k**, and **2p**, which were delivered as pure diastereomers. Moreover, specific rotations of α -amino acids after *tert*-butyl ester removal compared well with those of materials obtained from independent synthesis indicating that racemization had not occurred after the ZnBr₂ treatment.

A probable mechanism for ZnBr₂-mediated *tert*-butyl ester hydrolysis has been proposed involving coordination

of zinc to both oxygens of the ester followed by decomplexation with water.⁶ In the case of PhF amino esters, the alkylamine likely coordinates to the zinc prior to the coordination of α -carbonyl oxygen and cleavage of the *tert*-butyl ester with evolution of isobutene.

In conclusion, attempts failed to selectively remove *tert*-butyl esters in the presence of *N*-(Boc)amines and in contrast to an earlier report,⁶ instead of the *N*-(Boc)amino acid, *N*-deprotected amino acid was produced. On the other hand, selective deprotection of *tert*-butyl esters in the presence of *N*-(PhF)amines with ZnBr₂ in DCM provided an effective means for obtaining *N*-(PhF)amino acids possessing a wide range of functional group diversity. Lewis basic groups, such as alcohols, amides, and ketones, may retard the reaction. Notable regiocontrol was demonstrated by the selective hydrolysis of the α -*tert*-butyl ester of α,γ -di-*tert*-butyl *N*-(PhF)glutamate with these conditions. This chemoselective Lewis acid hydrolysis of acid functional groups should be of general utility for the synthesis of multifunctional systems.

Experimental Section

General Procedure for the Selective Removal of *tert*-Butyl Esters. A stirred solution of *N*-protected amino acid *tert*-butyl ester (1 mmol) in 5 mL of dichloromethane was treated with 500 mol % of ZnBr₂ at room temperature, stirred for 24 h, treated with water (20 mL), and stirred again for 2 h. The organic phase was separated. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (20 mL). The organic portions were dried, filtered, and evaporated to yield the corresponding acid. The resulting acids were chromatographed with 1:1 ethyl acetate/hexane containing 1% acetic acid as eluant.

(2S)-*N*-(PhF)azetidine-2-carboxylic acid (2j**):** yield 80% from **1j**; mp 107.5–108.5 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 130.1 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR δ 7.68–7.08 (m, 13H), 3.63 (m, 1H), 3.5 (dd, 1H, *J* = 16.9, 8.31 Hz), 3.31 (dd, 1H, *J* = 9.07, 7.75 Hz), 2.04 (m, 2H); ¹³C NMR δ 172.5, 75.9, 59.5, 46.8, 20.3; HRMS calcd for C₂₃H₁₉NO₂ [M⁺] 341.1415, found 341.1406.

Acknowledgment. This work was supported by grants from Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT), Valorisation-Recherche Québec (VRQ), and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). We thank Mr. Dalbir Sekhon for mass spectral analysis. Mr. Guillaume Jeannotte and Mr. Simon Surprenant are respectively thanked for supplying *N*-(trityl)- and *N*-(PhF)alanine *tert*-butyl esters.

Supporting Information Available: General experimental details and characterization data for **1a**, **1g**, **1h**, **1m**, **1p**, **2e**, **2g**, **2h**, and **2p**, as well as ¹H and ¹³C NMR spectra of **1d–f**, **1i–o**, **2a**, **2f**, and **2i–p**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO0491206

- (11) Crivici, A.; Lajole, G. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 49.
- (12) Dener, J. M.; Zhang, L.-H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1159.
- (13) Christie, B. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1239.
- (14) Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *109*, 236.
- (15) Lubell, W. D.; Jamison, T. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3511.
- (16) Humphrey, J. M.; Bridges, R. J.; Hart, J. A.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2467.
- (17) Atfani, M.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3184.
- (18) Lombart, H. G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9437.
- (19) Barlos, K.; Papaioannu, D.; Theodoropoulos, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1324.
- (20) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7463.
- (21) Golakoti, T.; Yoshida, W. Y.; Chaganty, S.; Moore, R. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9093.
- (22) Trzeciak, A.; Bannwarth, W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4557.
- (23) Lodder, M.; Wang, B.; Hecht, S. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9421.
- (24) Gmeiner, P.; Feldman, P. L.; Chu-Moyer, M. Y.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3068.