

Université de Montréal

Synthèse d'analogues de prodigiosine

Par

Benoit Jolicoeur

Département de Chimie

Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maîtrise es science (M. Sc.)

En Chimie

Mars 2007

© Benoit Jolicoeur, 2007

Université de Montréal



DD

3

US4

2007

V.027



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.

Mars 2007

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse d'analogues de prodigiosine

présenté par :

Benoit Jolicoeur

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Richard Giasson
(président du jury)

James D. Wuest
(membre du jury)

William D. Lubell
(directeur de recherche)

À mes parents André et Diane,

SOMMAIRE

La chimie des pyrroles profite d'un intérêt croissant dû à l'abondance de pyrrole dans les produits naturels, pharmaceutiques et les nouveaux matériaux. De plus en plus d'alcaloïdes contenant des pyrroles sont isolés de sources marines et terrestres. Ces composés ont attiré l'attention des chimistes tant pour leurs propriétés biologiques que pour leur défi architectural. Parmi ceux-ci, la famille des prodigiosines a montré de nombreux effets biologiques. Bien que la toxicité reliée à ces alcaloïdes naturels a jusqu'ici limité leur utilisation en clinique, des études préliminaires de structure activité ont démontré que la toxicité des prodigiosines peu être contrôlée.

La structure des prodigiosines a été élucidée dans les années 1960. Depuis, plusieurs efforts de synthèse ont permis de préparer des prodigiosines et des dérivés. Par contre, plusieurs substitutions n'ont pas encore été explorées. Une méthodologie permettant de nouvelles substitutions et plus de diversité est donc souhaitable.

Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire consistent d'abord au développement d'une méthodologie de synthèse orientée vers la diversité des 4-alkoxy-2,2'-bipyrroles et des premiers exemples de 4-amino-2,2'-bipyrroles à partir de la 4-hydroxyproline. Un des 4-amino-2,2'-bipyrroles a été utilisé pour la première synthèse d'aminoprodigiosine.

En second lieu, nous présentons différentes stratégies permettant de fonctionnaliser les 2,2'-bipyrroles et ainsi augmenter la diversité des substituents sur ce motif. Ces travaux ouvrent la voie à la synthèse d'une gamme d'analogues de produits naturels possédant un 2,2'-bipyrrole.

MOTS CLÉS

Prodigiosine, 4-aminoprodigiosine, pyrrole, 2,2'-bipyrrole, produit naturel, 4-hydroxyproline, 4-alkoxypyrrole, 4-aminopyrrole, réaction de Paal-Knorr, groupe protecteur.

ABSTRACT

The chemistry of pyrroles benefits from a growing interest because of the abundance of pyrrole in natural products, pharmaceuticals and new materials. A growing number of pyrrole-containing alkaloids are isolated from marine and terrestrial sources. These compounds have attracted chemists' attention for their biological properties as well as for their architectural challenge. Among them, the prodigiosin family exhibits a wide range of biological effects. Although their toxicity has precluded the application of prodigiosins as therapeutic agents, preliminary structure-activity studies have demonstrated that the toxicity of prodigiosins can be modulated.

The structure of prodigiosins was elucidated in the 1960's. Since then, many synthetic efforts have led to prodigiosins and some derivatives. On the other hand, many substitution patterns have yet to be explored. A methodology allowing novel substitutions and a greater diversity is desirable.

The research presented in this thesis consists firstly in the development of an efficient methodology for the diversity-oriented synthesis of 4-alkoxy-2,2'-bipyrroles and the first examples of 4-amino-2,2'-bipyrroles from 4-hydroxyproline. One of the 4-amino-2,2'-bipyrrole examples has been used in the first synthesis of an aminoprodigiosin.

Secondly, we present different strategies to functionalize 2,2'-bipyrroles and improve the diversity of substituted bipyrrole and prodigiosin examples. This study opens the way to the synthesis of a range of natural product analogs possessing a 2,2'-bipyrrole.

KEY WORDS

Prodigiosin, 4-aminoprodigiosin, pyrrole, 2,2'-bipyrrole, natural product, 4-hydroxyproline, 4-alkoxypyrrole, 4-aminopyrrole, Paal-Knorr reaction, protecting group.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	IV
MOTS CLÉS	IV
ABSTRACT	V
KEY WORDS	V
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES SCHÉMAS	IX
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XI
REMERCIEMENTS	XIII

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1.1 Les pyrroles	2
1.2 Description et histoire des prodigiosines	3
1.3 Structure des prodigiosines	5
1.4 Biosynthèse des prodigiosines	7
1.5 Activités des prodigiosines	8
1.6 Synthèses totales de prodigiosines et de dérivés	11
1.7 Alcaloïdes reliés aux prodigiosines	17
1.8 Références	18

CHAPITRE 2 :

2.1 Récents développements en synthèse de pyrroles	21
2.2 Élaboration d'une stratégie de synthèse	23
2.3 Différentes approches expérimentées	24
2.4 Section expérimentale	28
2.5 Références	34

CHAPITRE 3 :

Article 1 : Jolicoeur, B. et Lubell, W. D. *Org. Lett.* « 4-Alkoxy- and 4-Amino-2,2'-bipyrrole Synthesis », **2006**, 8, 6107-6110.

	VII
3.1 Introduction	36
3.2 Abstract	37
3.3 Introduction	37
3.4 Results and discussion	38
3.5 Conclusion	43
3.6 Experimental section	44
3.7 References	59
3.8 Contribution du co-auteur pour l'article 1	62
CHAPITRE 4 : FONCTIONNALISATION DES 2,2'-BIPYRROLES	
4.1 Étude de fonctionnalisation des 2,2'-bipyrroles	64
4.2 Section expérimentale	67
4.3 Références	71
CHAPITRE 5 : CONCLUSION	
5.1 Conclusion	73
ANNEXE :	
Données spectrales des chapitres 2 et 4	II

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1

Figure 1. Structure de produits synthétiques et naturels contenant des pyrroles	2
Figure 2. Culture bactérienne de colonies rouges de <i>Serratia Marcescens</i>	3
Figure 3. La fresque de Raffaello «Messe de Bolsena» au Vatican	4
Figure 4. Exemples représentatifs de la famille des prodigiosines	5
Figure 5. Distribution des isomères de prodigiosine selon l'acidité du milieu	5
Figure 6. Représentation des deux tautomères de prodigiosines	6
Figure 7. Biosynthèse d'undécylprodigiosine 12	7
Figure 8. Structures d'immunosuppresseurs et de GX15-070	9
Figure 9. Structures d'alcaloïdes reliés aux prodigiosines	17

CHAPITRE 2

Figure 1. Rétrosynthèse de nouveaux dérivés de prodigiosine	23
--	----

CHAPITRE 3

Figure 1. Representative natural products containing 2,2'-bipyrrole	37
Figure 2. 4-Amino- and 4-methoxy-2,2'-bipyrroles 18 and 19	42

LISTE DES SCHÉMAS

CHAPITRE 1

Schéma 1. Synthèse de la prodigiosine 1 par condensation et déshydrogénation	11
Schéma 2. Synthèse du bipyrrrole aldéhyde 21 par couplage oxydatif intramoléculaire	12
Schéma 3. Synthèse du bipyrrrole aldéhyde 21 par la cyclisation d'un vinyl tricarbonyle	13
Schéma 4. Synthèse du bipyrrrole aldéhyde 21 impliquant l'oxydation par l'oxygène singulet	13
Schéma 5. Synthèse de prodigiosines par réaction de couplage croisé	14
Schéma 6. Synthèse de prodigiosines à conformation restreinte par métathèse	15
Schéma 7. Synthèse du bipyrrrole aldéhyde 21 par une réaction de couplage de Suzuki	15

CHAPITRE 2

Schéma 1. Synthèse de 4-amino et 4-hydroxypyrrole-2-carboxylates à partir de la 4-oxoprolinate de benzyle	21
Schéma 2. Synthèse de pyrroles 1,2,5-trisubstitués à partir d'esters de méthyle	22
Schéma 3. Tentative de formation des pyrroles A et B à partir des tricétones 15a,b	24
Schéma 4. Oxydation de cétones homoallyliques en présence d'aminopyrroles	26
Schéma 5. Étude préliminaire de la formation des 4-amino-2,2'-bipyrrroles	27

CHAPITRE 3

Scheme 1. Prior Methodology for Pyrrole Synthesis	39
Scheme 2. Synthesis of 2-Acyl-4-aminopyrroles 10	39
Scheme 3. Synthesis of 2-Acyl-4-alkoxypyrroles 12	40
Scheme 4. Synthesis of 2,2'-Bipyrrroles 18 and 19	41
Scheme 5. Synthesis and Conformational Analysis of 4-Morpholinoprodigiosin 22	43

CHAPITRE 4

Schéma 1. Synthèse des 4-alkoxypyrroles	65
Schéma 2. Synthèse des 4-méthoxy et 4-benzyloxy-2,2'-bipyrrroles	66

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE 1

Tableau 1. Temps de survie moyen des rats greffés du cœur

9

LISTE DES ABRÉVIATIONS

[α]	rotation spécifique [en (deg mL) / (g dm)]
AcOEt	acétate d'éthyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	butyle
°C	degré Celsius
calcd	<i>calculated</i>
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CsA	cyclosporine A
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique en partie par million
d	doublet
dd	doublet de doublet
DCM	dichlorométhane
DMB	2,4-diméthoxybenzyle
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthyl sulfoxide
Et	éthyle
ES-MS	<i>Electron Spray Mass Spectroscopy</i>
h	heure
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
Hz	hertz
IC ₅₀	concentration d'inhibition à 50%
j	jour
<i>J</i>	constante de couplage
KHMDS	hexaméthylidisilazane de potassium
LCMS	<i>Liquid Chromatography Mass Spectroscopy</i>
m	multiplet
M	molaire (mole/litre)
Me	méthyle

mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minutes
mL	millilitre
mmol	millimole
mol %	pourcentage par mole
m.p.	<i>Melting Point</i>
NaHMDS	hexaméthylidisilazane de sodium
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
p.f.	point de fusion
Ph	phényle
PhF	9-(9-phénylfluorényle)
ppm	partie par million
RMN	résonance magnétique nucléaire
rt	<i>Room temperature</i>
s	singulet
t	triplet
Tf	triflyle
THF	tétrahydrofurane
tp	température de la pièce
Ts	tosyle
μL	microlitre (10 ⁻⁶ L)

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier le professeur William D. Lubell pour m'avoir permis d'effectuer un stage ainsi que mes études de maîtrise dans son groupe de recherche. Je le remercie de la confiance qu'il m'a témoignée durant mes études. Sa passion pour la chimie, ses connaissances et son sens critique ont grandement contribué à faire de moi le scientifique que je suis aujourd'hui.

Je remercie aussi tous les membres du groupe de recherche, anciens et présents, avec qui j'ai eu la chance de travailler et de qui j'ai beaucoup appris. Notamment, Jérôme Cluzeau, avec qui j'ai effectué un stage d'été, Philippe Deaudelin, qui a collaboré à ce projet lors d'un stage d'été ainsi que Susan Del Valle et Wajih Ben Tahar, pour avoir partagé agréablement mon quotidien au D-620.

Je remercie également Sylvie Bilodeau du laboratoire de résonance magnétique nucléaire, Dalbir Sekhon pour les analyses et purifications par LC-MS ainsi que Lyne Laurin et Mildred Bien-Aimé pour leur assistance aux tâches administratives.

Enfin, je tiens à remercier de tout cœur ma famille, André, Diane et Stéphane pour leur appui inconditionnel. Merci pour votre support moral et financier, mais surtout pour votre amour. Merci à ma conjointe, Sophie, pour sa patience, sa compréhension et son amour.

Chapitre 1
Introduction

1.1 Les pyrroles

Les pyrroles sont des unités très importantes en chimie moderne. En plus d'être présents dans plusieurs produits naturels, ils sont utilisés tant pour leurs propriétés pharmaceutiques que pour les propriétés physiques dans le domaine des matériaux et des polymères. Le pyrrole est le constituant majeur des tétrapyrroles naturels, tels l'hème (composante de l'hémoglobine) et la chlorophylle (Figure 1), et de nombreux alcaloïdes naturels de complexité et d'activité biologiques variables. En chimie médicinale, différents pyrroles ont donné lieu à la mise en marché d'agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens¹ et antiulcères,² en plus d'être utilisés en chimiothérapie.³ Le pyrrole pentasubstitué, atorvastatin calcium (Lipitor, Figure 1), qui contrôle le taux de cholestérol sanguin⁴ a été le premier médicament à rapporter plus d'un milliard de dollars de vente à sa première année sur le marché. En 2006, il a été le médicament le plus lucratif avec des ventes de 12.886 milliards de dollars américains.

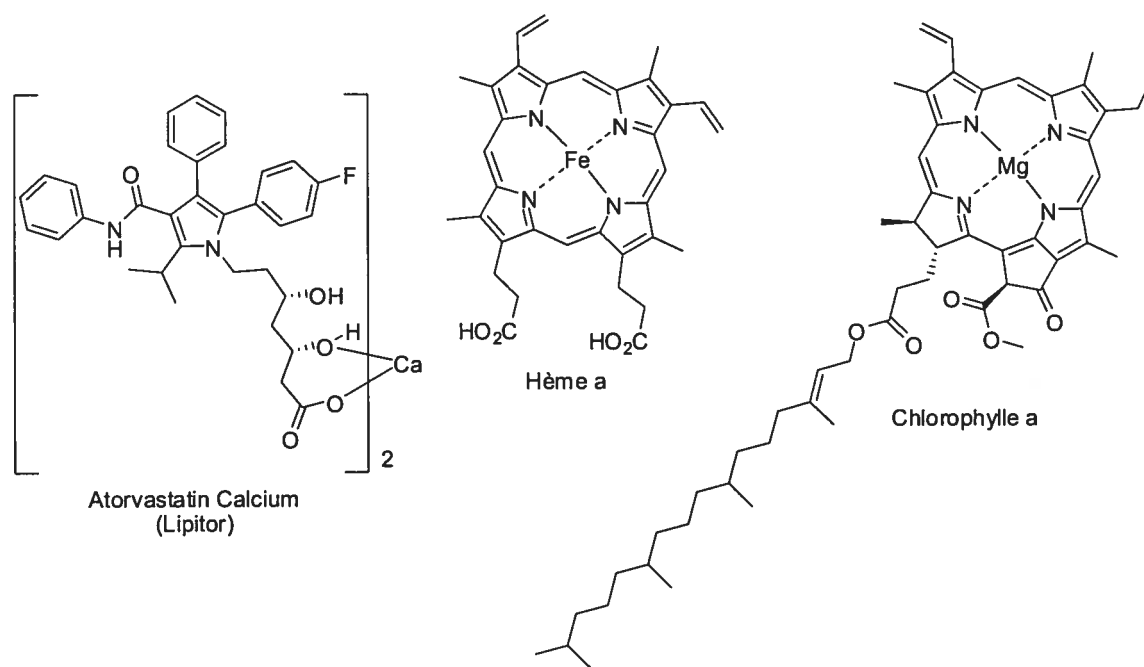


Figure 1. Structure de produits synthétiques et naturels contenant des pyrroles

1.2 Description et histoire des prodigiosines

Les prodigiosines sont une classe de pigments rouges qui ont montrés de remarquables et nombreux effets biologiques, entre autre, en tant qu'agent anticancéreux, antibactérien, antimalarien, et immunosuppresseur. Ces alcaloïdes sont produits par des microorganismes tels les *Streptomyces*, un genre d'actinomycète, et les *Serratia*, un genre d'entérobactérie. Les prodigiosines furent isolés pour la première fois de *Serratia Marcescens*. Les prodigiosines doivent leur nom aux nombreux événements prodigieux (« *prodigious* » en anglais) auxquels ils ont été associés dans l'histoire. En effet, les colonies bactériennes (Figure 2) produites par ces bactéries peuvent ressembler à des gouttes de sang, ce qui aurait induit en erreur nos prédécesseurs.



Figure 2. Culture bactérienne de colonies rouges de *Serratia Marcescens*

La littérature historique mentionne plusieurs événements reliés à de la « nourriture saignante » due à la présence de ces colonies bactériennes dans le pain et les hosties. Un des récits les plus anciens remonte à l'époque d'Alexandre Le Grand, en 322 avant Jésus Christ. Les soldats macédoniens ont interprété la présence de sang dans le pain comme un bon présage pour le sang qui serait versé dans la ville assiégée. Ils ont utilisé cette explication pour justifier l'horrible massacre qu'ils ont ensuite infligé aux habitants de la ville de Tyr.⁵ Le cas le plus célèbre est celui du miracle eucharistique de Bolsena,⁶ une ville au nord de Rome, qui a marqué le XIII^e siècle. En 1263, lors de la célébration d'une messe, l'hostie tenue par le prêtre au-dessus du calice prit une couleur rosée et des gouttes de sang tombèrent. Le Pape Urbain IV reconnu le miracle et institua la fête du *Corpus Domini*. Cet événement a donné lieu à la construction de la cathédrale d'Orvieto de style gothique italien où des reliques sont conservées. En 1508, Sanzio Raffaello a peint la célèbre fresque «Messe de Bolsena» dans les appartements du Pape Julius II au Vatican (Figure 3) qui relate cet événement.



Figure 3. La fresque de Raffaello «Messe de Bolsena» au Vatican

1.3 Structure des prodigiosines

Le squelette des prodigiosines est formé d'un tripyrrolométhène. Les trois pyrroles sont souvent nommés A, B et C pour plus de précision (Figure 4). La plupart des prodigiosines varient par les chaînes ou les cycles alkyles sur le pyrrole C.

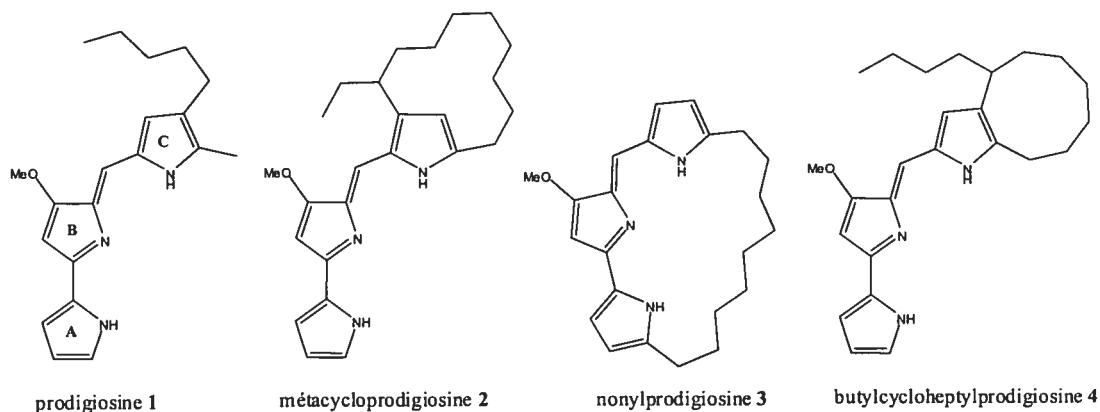


Figure 4. Exemples représentatifs de la famille des prodigiosines

Il est important de noter qu'ils peuvent tous exister en tant que deux isomères stables *E* et *Z* (Figure 5). La distribution de chaque isomère et l'interconversion sont fortement dépendantes du pH du milieu. Autrement dit, le degré de protonation de l'atome d'azote basique influence la distribution des formes *E/Z*.⁷ En milieu acide, l'isomère **III** est prédominant alors qu'en milieu basique on retrouve principalement l'isomère **II**. C'est l'isomérisation *E/Z* de la liaison double exocyclique de l'azafulvène qui est responsable de ce processus.

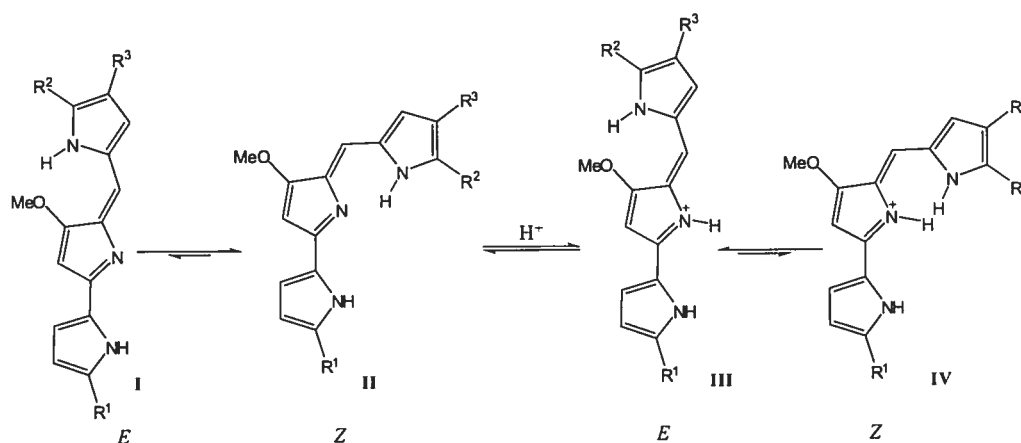


Figure 5. Distribution des isomères de prodigiosine selon l'acidité du milieu

La structure chimique des prodigiosines en milieu basique peut être représentée par les deux tautomères **V** et **VI** (Figure 6) qui diffèrent essentiellement par la position du site basique sur l'azote du pyrrole B ou C. Des études de résonance magnétique nucléaire en solution que le tautomère **VI** est favorisé.⁷ Par contre, l'analyse cristallographique par rayon X de la longueur des liaisons de certains dérivés à l'état solide indiquent hors de tout doute qu'ils sont mieux représentés par le tautomère **V**.⁸

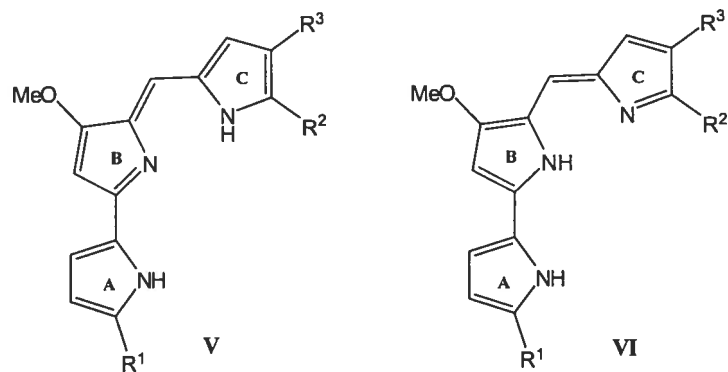


Figure 6. Représentation des deux tautomères de prodigiosines

1.4 Biosynthèse des prodigiosines

La biosynthèse des prodigiosines a été largement étudiée⁹⁻¹¹ et suggère une voie totalement différente de celle des tétrapyrroles naturels connus tels que les porphyrines. Les résultats montrent que l'undécylprodigiosine **12** est dérivée de la proline (**8**), la glycine (**5**), la sérine (**7**), la méthionine (**9**) et plusieurs unités acétate (**6**). La condensation entre le bipyrrole carboxaldéhyde **11** et 2-undécylpyrrole (**10**) est non-enzymatique (Figure 7). Les dérivés macrocycliques [métacycloprodigiosines (**2**), butylcycloheptylprodigiosines (**4**), etc.] sont produits par une cyclisation oxydative d'undécylprodigiosine **12** catalysée par des enzymes.

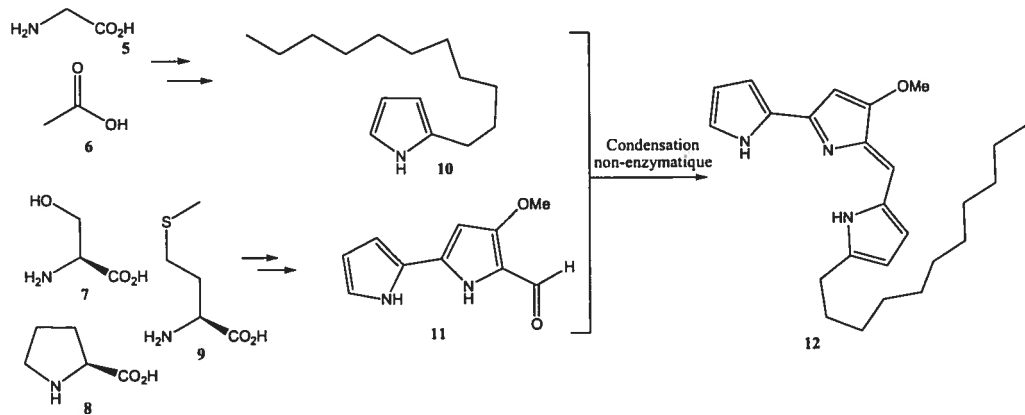


Figure 7. Biosynthèse d'undécylprodigiosine **12**

1.5 Activités des prodigiosines

L'activité anticancéreuse des prodigiosines a été expliquée par deux différents modes d'action. Le premier, proposé par Manderville et Melvin^{12,13} et plus tard supporté par Fürstner et Grabowski,¹⁴ suggère que la toxicité des prodigiosines soit associée à son potentiel à faciliter la coupure oxydative du double brin d'ADN par l'activation réductrice du Cu(II). Le deuxième mécanisme, proposé par Ohkuma et Wasserman^{15,16} et supporté par Sessler et Magda,¹⁷ met en évidence la capacité des prodigiosines à effectuer le transport transmembranaire des ions H⁺ et Cl⁻ à l'intérieur des cellules. Une partie de l'explication de ce mécanisme vient du fait que l'activité *in vitro* des prodigiosines est dépendante de la concentration extracellulaire d'ions chlorure et l'effet n'est pas dû aux canaux ioniques de chlore.^{15,16}

Le dérivé GX15-070 (Obatoclax) (Figure 8) est le premier analogue de prodigiosine à entrer en phase clinique en oncologie.¹⁸ Il fait présentement l'objet d'essais cliniques de phase 1 et 2, dans le traitement de la leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et d'un essai de phase 1 distinct dans le traitement de tumeurs solides. Il a été conçu pour déclencher l'apoptose en inhibant les protéines anti-apoptotiques qui sont surexprimées dans les cellules cancéreuses.

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont été réalisées sur des prodigiosines naturelles et synthétiques pour connaître leur action sur le système immunitaire. Les résultats montrent un mécanisme d'action différent des immunosuppresseurs présentement utilisés en clinique (cyclosporine A [CsA] et FK506, Figure 8) qui sont des inhibiteurs de calcineurine (CaN) et qui bloquent la progression des cellules T au début de la phase G₁ du cycle cellulaire.¹⁹ Les prodigiosines inhibent la transduction du signal des interleukines IL-2.

Le dérivé PNU-156804²⁰ (Figure 8) est le résultat d'un programme d'optimisation et il a fait l'objet d'une étude *in vivo* sur des rats greffés du cœur. Le temps de survie moyen des rats ayant reçu oralement 40 mg kg⁻¹ de PNU-156804 est de 10.3±1.5 jours comparativement à 6.3±0.5 jours pour les rats sans traitement. L'administration de 5 mg kg⁻¹ de CsA a permis de prolonger leur vie à 46.6±30.2 jours, mais en additionnant au

traitement 20 mg kg^{-1} de PNU-156804 le temps de survie est passé à 85.3 ± 23.8 jours (Tableau 1). L'action synergétique de PNU-156804 avec CsA est donc très prometteuse pour prévenir le rejet après une greffe d'organe. L'administration conjointe de PNU-156804 et de Rapamycine (Rapamune[®], Sirolimus) (Figure 8) a montré un effet additif, mais non synergétique.²¹

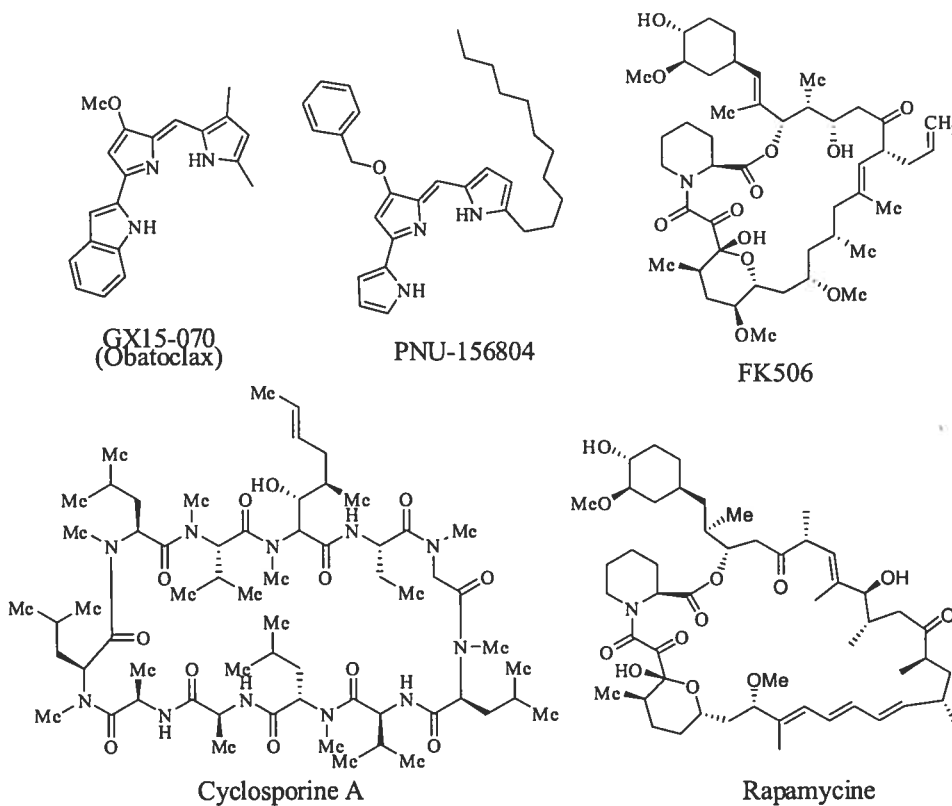


Figure 8. Structures d'immunosuppresseurs et de GX15-070

Tableau 1. Temps de survie moyen des rats greffés du cœur

Traitement (administration orale)	Dose (mg kg^{-1})	Temps de survie moyen (jours)
Aucun traitement	-	6.3 ± 0.5
CsA	5	46.6 ± 30.2
PNU-156804	40	10.3 ± 1.5
PNU-156804 + CsA (4:1)	20 + 5	85.8 ± 23.8

Finalement, les prodigiosines ont aussi été étudiées pour leur effet prononcé sur le parasite humain de la malaria (*Plasmodium falciparum*) à des doses inférieures au seuil de cytotoxicité (IC₅₀ de métacycloprodigiosine **2** : $5 \times 10^{-3} \mu\text{g mL}^{-1}$).²²⁻²⁴

1.6 Synthèses totales de prodigiosines et de dérivés

La première synthèse totale d'une prodigiosine a été accomplie par Rapoport et collaborateurs²⁵ en 1962 et a servi de preuve pour l'assignation de la structure (Schéma 1). Cette synthèse consiste d'abord à former le pyrrole **15** par condensation du sel de diéthyl *N*-éthoxycarbonylglycinate de sodium **14** avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle (**13**). Une *O*-alkylation de l'hydroxypyrrole **15**, suivi d'une hydrolyse sélective de l'ester en position 4 et d'une décarboxylation donne le 3-méthoxypyrrole **17**. La condensation avec la pyrroline **18** se fait ensuite avec un très faible rendement. La pyrrolidine **19** est déshydrogénée à l'aide de palladium sur charbon pour former le bipyrrrole **20**. L'aldéhyde **21** est ensuite formé par la réduction de McFadyen-Stevens qui consiste en une décomposition thermique de l'acylsulfonylhydrazide obtenu en faisant réagir l'ester avec de l'hydrazine et un chlorure d'arylsulfonyle. La condensation finale catalysée à l'acide mime la biosynthèse qui fut proposée ultérieurement pour obtenir la prodigiosine **1**.

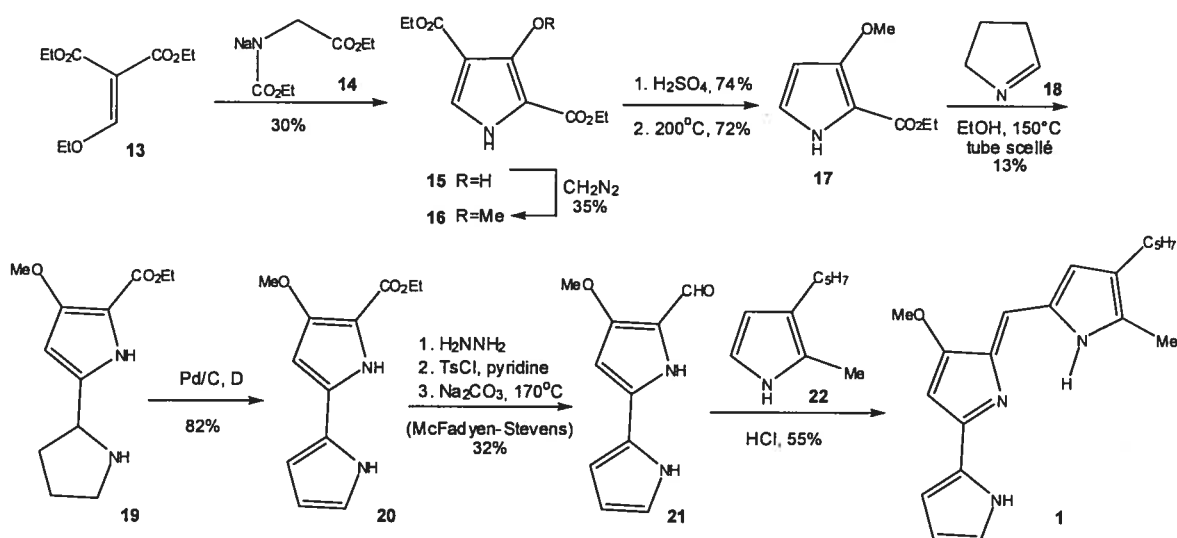


Schéma 1. Synthèse de la prodigiosine **1** par condensation et déshydrogénation

Depuis ce premier effort de synthèse, cinq différentes synthèses de prodigiosines naturelles et d'analogues de synthèse ont été effectuées. Une autre voie de synthèse, développée par Boger et collaborateurs²⁶ à la fin des années 1980 (Schéma 2), a permis d'obtenir le bipyrrrole aldéhyde **21** avec un meilleur rendement et d'effectuer une étude préliminaire de structure-activité sur les dérivés ainsi formés. Le pyrrole **26** est formé par réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électron sur la tétrazinedicarboxylate de

diméthyle **23**, suivi par une contraction réductive de cycle du diazine **25**. Une hydrolyse sélective de l'ester en position 5 permet d'obtenir l'acide **27** qui subit une décarboxylation en présence d'iode pour former le pyrrole tétrasubstitué **28**. L'hydrogénolyse de ce dernier produit le pyrrole **29** qui est condensé avec **30** pour obtenir le dérivé d'urée **31**. Le bipyrrrole est ensuite formé par une réaction intramoléculaire de couplage oxydatif en présence d'une quantité stœchiométrique de Pd(OAc)₂ sur support solide (2-3 % Pd, 1 % polystyrène réticulé). La saponification de l'urée cyclique suivi par la réduction de McFadyen-Stevens de l'ester a permis d'obtenir le bipyrrrole aldéhyde **21**.

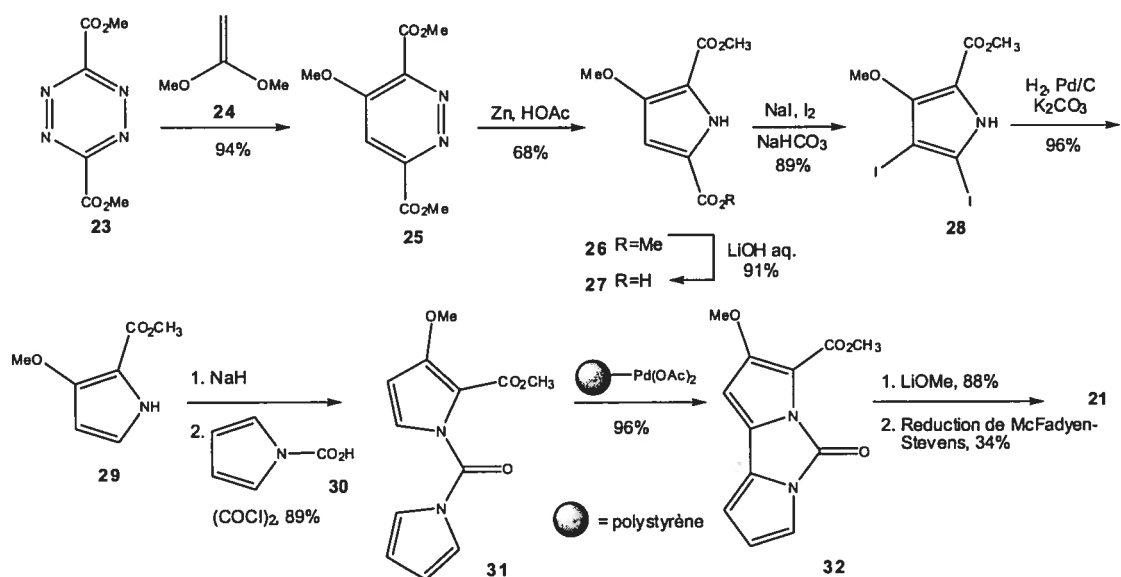


Schéma 2. Synthèse du bipyrrrole aldéhyde **21** par couplage oxydatif intramoléculaire

Par la suite, deux synthèses ont été publiées par Wasserman et collaborateurs. La première (Schéma 3), publiée en 1989,²⁷ implique la formation d'un β -hydroxypyrrole à partir d'une unité vinyl tricarbonyle. Cette dernière est d'abord préparée en traitant le pyrrole-2-carboxaldéhyde (**33**) avec le dianion de l'acétoacétate d'éthyle **34**. L'alcool obtenu est déshydraté avec HCl gazeux dans le chloroforme pour former l'énone **35**. Le méthylène activé est oxydé en présence de *N,N*-diméthyl-*p*-nitrosoaniline. Le tricarbonyl **36** cyclise en présence d'amine primaire²⁸ pour former le pyrrole. Dans le cas présent, la 3,4-diméthoxybenzylamine est utilisée pour former le bipyrrrole **38**. L'alcool est converti en méthyl éther et les groupements diméthoxybenzyle et tosyle sont clivés. Le bipyrrrole aldéhyde **21** est obtenu par la réduction de McFadyen-Stevens de l'ester **20**.

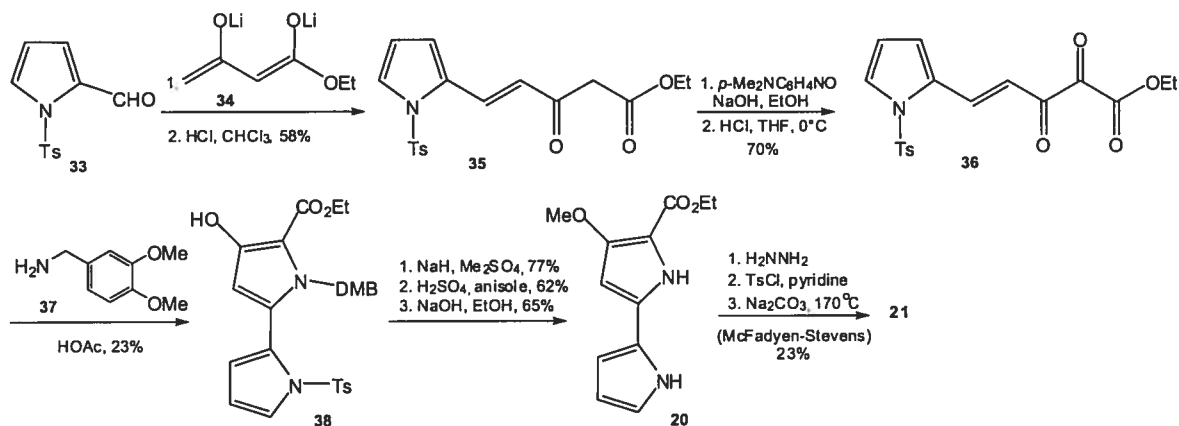


Schéma 3. Synthèse du bipyrrôle aldéhyde **21** par la cyclisation d'un vinyl tricarbonyle

La deuxième synthèse développée par Wasserman²⁹ implique l'oxydation par l'oxygène singulet du ester *tert*-butylique du pyrrole **39** pour former l'intermédiaire iminohydropéroxyde **40**. Cet intermédiaire n'est pas isolé, mais peut réagir avec différents nucléophiles.³⁰ En utilisant le pyrrole comme nucléophile et en réduisant l'ester par la réaction de McFadyen-Stevens, l'aldéhyde **21** est obtenu (Schéma 4).

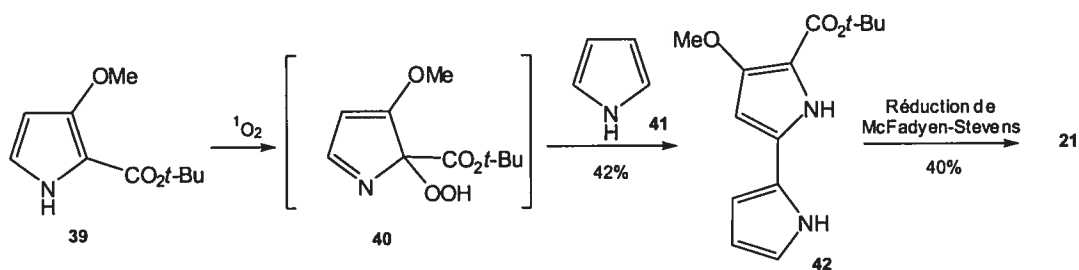


Schéma 4. Synthèse du bipyrrôle aldéhyde **21** impliquant l'oxydation par l'oxygène singulet

Malgré la généralité de la méthode de formation du pyrrolopyrrométhène catalysée à l'acide, les rendements sont faibles. Une alternative à ces synthèses biomimétiques a été proposée par D'Alessio et collaborateurs^{20,31} lors d'un programme d'optimisation de la structure des prodigiosines pour améliorer leurs propriétés en tant qu'immunosuppresseur. La synthèse débute par la condensation de l'aldéhyde **43** avec la pyrrolinone **44** qui forme le pyrrolylméthylène. Ce dernier est traité avec l'anhydride trifluorométhansulphonique

pour obtenir le triflate **45**. Le couplage de Suzuki avec l'acide pyrrol-2-ylboronique **46** produit les dérivés de prodigiosines correspondants (Schéma 5).

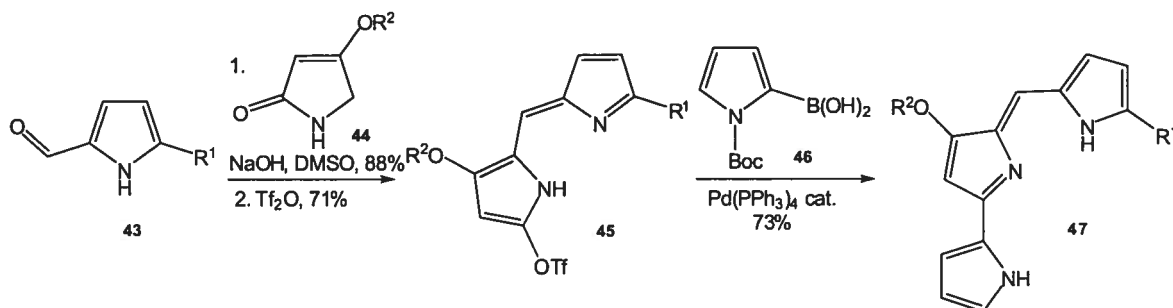


Schéma 5. Synthèse de prodigiosines par réaction de couplage croisé

En sachant que l'interconversion des conformères est dépendante du pH du milieu et qu'il est peu probable que les deux conformères aient la même affinité au récepteur biologique, Fürstner et collaborateurs ont utilisé l'approche de D'Alessio pour construire des prodigiosines qui possèdent une conformation (E/Z) définie (Schéma 6).³² La première synthèse de nonylprodigiosine macrocyclique implique la condensation de l'aldéhyde **48** avec la pyrrolinone **49** suivi d'un traitement avec l'anhydride trifluorométhansulphonique pour produire le triflate **50**. Un couplage de Suzuki avec l'acide boronique **51** forme le diène **52**. La cyclisation de ce dernier par métathèse a donné de meilleurs résultats en utilisant le catalyseur **53** plutôt que les catalyseurs de type Grubbs. L'hydrogénation du cycloalcène **54** en présence du catalyseur de Wilkinson a permis d'obtenir avec un très bon rendement le dérivé nonylprodigiosine **55**.

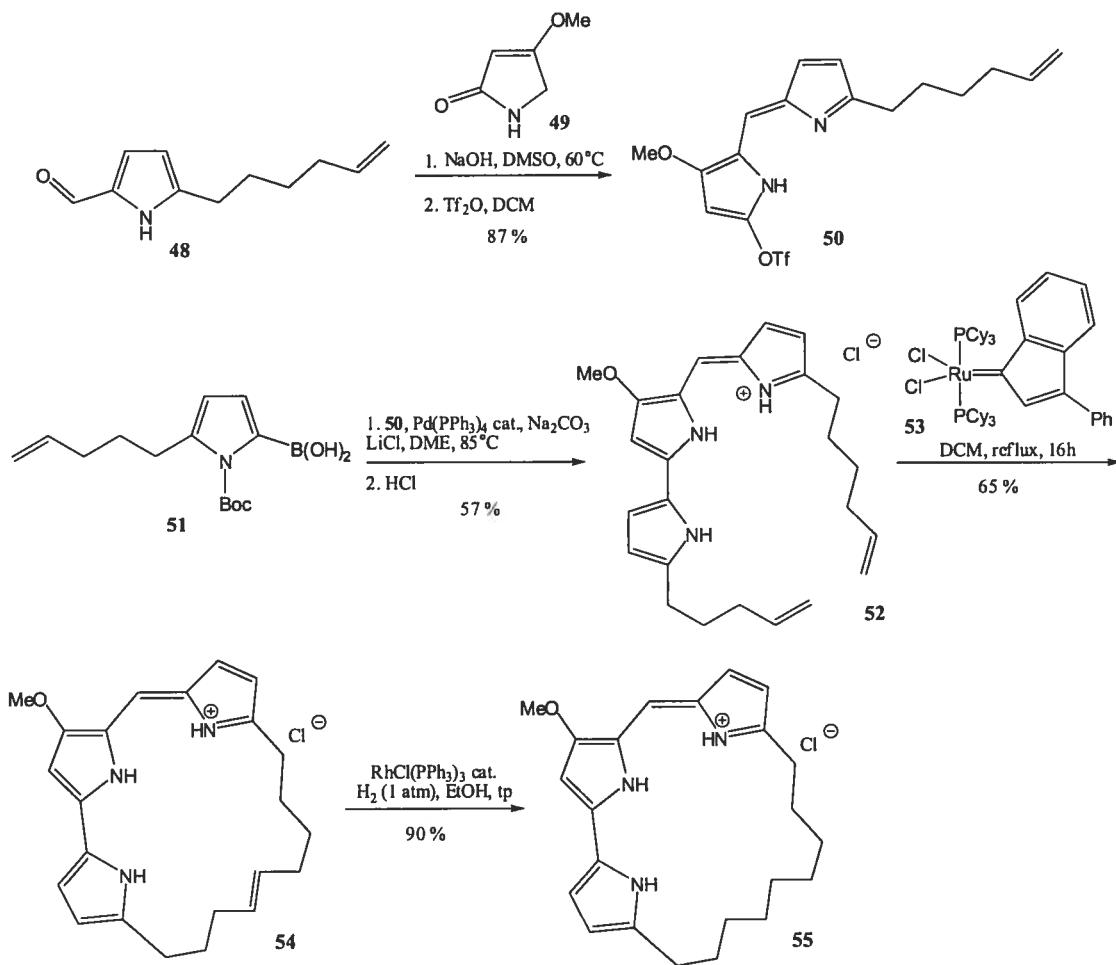


Schéma 6. Synthèse de prodigiosines à conformation restreinte par métathèse

La plus récente synthèse a été publiée par Tripathy et Lavallée de la compagnie Gemin X Biotechnologies Inc. à Montréal. Ils ont adapté et utilisé à l'échelle du kg la synthèse de D'Alessio (Schéma 7).¹⁸

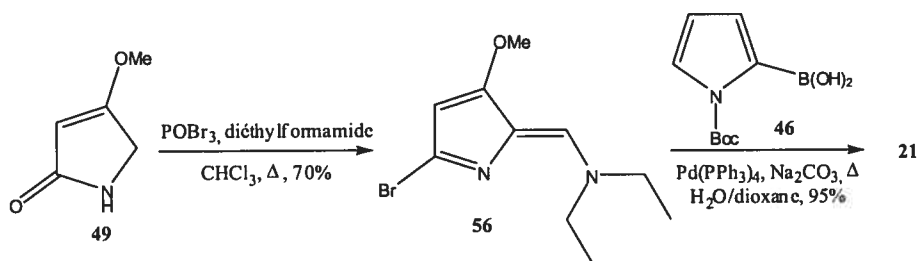


Schéma 7. Synthèse du bipyrrrole aldéhyde **21** par une réaction de couplage de Suzuki

Cette synthèse en deux étapes implique une réaction d'haloformylation sur la pyrrolone **49**, suivi d'un couplage de Suzuki avec l'acide boronique **46** menant directement au bipyrrrole aldéhyde **21**, le précurseur naturel des prodigiosines. Cette synthèse a permis de préparer plusieurs analogues de prodigiosines en plus de supporter le développement à grande échelle du GX15-070 (Figure 8) pour des essais cliniques.

1.7 Alcaloïdes reliés aux prodigiosines

Il existe d'autres produits naturels qui ont des structures semblables à celles des prodigiosines. L'alcaloïde roséophiline (Figure 9) est aussi un pigment rouge et a été isolé d'une culture de *Streptomyces griseoviridis*. Contrairement aux prodigiosines, il possède un méthoxyfurane plutôt qu'un méthoxypyrrole et un macrocycle comprenant un hétérocycle. Le défi de sa synthèse a été relevé à plusieurs reprises.⁵ Cet alcaloïde s'est avéré cytotoxique envers les cellules leucémiques, mais cette activité ne serait pas due à l'oxydation de l'ADN.¹⁴ Son mécanisme d'action est encore mal connu. Les tambjamines ont surtout été isolées à partir d'organismes marins, contrairement aux prodigiosines qui proviennent principalement d'organismes terrestres. Elles sont impliquées dans le mécanisme de défense des micro-organismes contre leurs prédateurs. Elles possèdent un groupement énamine à la place d'un des pyrroles. Leur activité sur l'ADN est similaire à celle des prodigiosines.³³

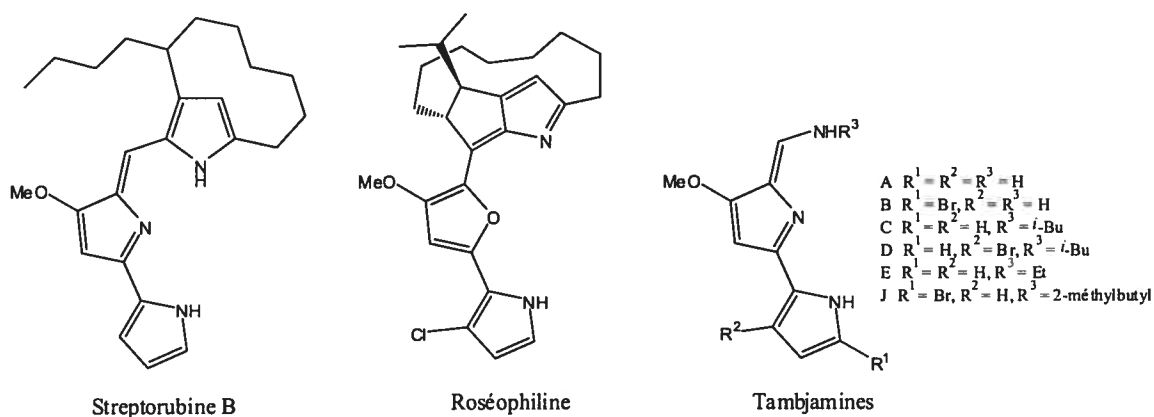


Figure 9. Structures d'alcaloïdes reliés aux prodigiosines

1.8 Références

- (1) Cheng, X.-M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1994**, *29*, 332.
- (2) Cheng, X.-M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1995**, *30*, 307.
- (3) Gaudilliere, B.; Bernardelli, P.; Berna, P. *Ann. Rep. Med. Chem.* **2001**, *36*, 293-318.
- (4) Zhao, S. P.; Zhang, D. Q. *Clinica Chimica Acta* **2004**, *339*, 189-194.
- (5) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603.
- (6) Bennett, J. W.; Bentley, R. *Adv. Appl. Microbiol.* **2000**, *47*, 1-32.
- (7) Rizzo, V.; Morelli, A.; Pinciroli, V.; Sciangula, D.; D'Alessio, R. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 73-78.
- (8) Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W.; Kataoka, T.; Nagai, K. *Chembiochem* **2001**, *2*, 60-68.
- (9) Cushley, R. J.; Anderson, D. R.; Lipsky, S. R.; Sykes, R. J.; Wasserman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6284-6286.
- (10) Gerber, N. N.; McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C.; Vining, L. C. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1155-1163.
- (11) Wasserman, H. H.; McKeon, J. E.; Santer, U. V. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, *3*, 146-149.
- (12) Melvin, M. S.; Calcutt, M. W.; Noffle, R. E.; Manderville, R. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 742-748.
- (13) Park, G.; Tomlinson, J. T.; Melvin, M. S.; Wright, M. W.; Day, C. S.; Manderville, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 113-116.
- (14) Fürstner, A.; Grabowski, E. J. *Chembiochem* **2001**, *2*, 706-709.
- (15) Ohkuma, S.; Sato, T.; Okamoto, M.; Matsuya, H.; Arai, K.; Kataoka, T.; Nagai, K.; Wasserman, H. H. *Biochem. J.* **1998**, *334*, 731-741.
- (16) Sato, T.; Konno, H.; Tanaka, Y.; Kataoka, T.; Nagai, K.; Wasserman, H. H.; Ohkuma, S. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 21455-21462.
- (17) Sessler, J. L.; Eller, L. R.; Cho, W. S.; Nicolaou, S.; Aguilar, A.; Lee, J. T.; Lynch, V. M.; Magda, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5989-5992.
- (18) Dairi, K.; Tripathy, S.; Attardo, G.; Lavalley, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2605-2606.

- (19) Stepkowski, S. M.; Napoli, K. L.; Wang, M. E.; Qu, X.; Chou, T.-C.; Kahan, B. D. *Transplantation* **1996**, *62*, 986-994.
- (20) D'Alessio, R.; Bargiotti, A.; Carlini, O.; Colotta, F.; Ferrari, M.; Gnocchi, P.; Isetta, A.; Mongelli, N.; Motta, P.; Rossi, A.; Rossi, M.; Tibolla, M.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2557-2565.
- (21) Stepkowski, S. M.; Erwin-Cohen, R. A.; Behbod, F.; Wang, M. E.; Qu, X.; Tejpal, N.; Nagy, Z. S.; Kahan, B. D.; Kirken, R. A. *Blood* **2002**, *99*, 680-689.
- (22) Isaka, M.; Jaturapat, A.; Kramyu, J.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1112-1113.
- (23) Kim, H. S.; Hayashi, M.; Shibata, Y.; Wataya, Y.; Mitamura, T.; Horii, T.; Kawauchi, K.; Hirata, H.; Tsuboi, S.; Moriyama, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, *22*, 532-534.
- (24) Lazaro, J. E. H.; Nitcheu, J.; Predicala, R. Z.; Mangalindan, G. C.; Nesslany, F.; Marzin, D.; Concepcion, G. P.; Diquet, B. *J. Nat. Toxins* **2002**, *11*, 367-377.
- (25) Rapoport, H.; Holden, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635-642.
- (26) Boger, D. L.; Patel, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405-1415.
- (27) Wasserman, H. H.; Lombardo, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1725-1728.
- (28) Wasserman, H. H.; Cook, J. D.; Fukuyama, J. M.; Rotello, V. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1721-1724.
- (29) Wasserman, H. H.; Petersen, A. K.; Xia, M. D.; Wang, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7587-7589.
- (30) Wasserman, H. H.; Xia, M. D.; Wang, J. J.; Petersen, A. K.; Jorgensen, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6145-6148.
- (31) D'Alessio, R.; Rossi, A. *Synlett* **1996**, *6*, 513-514.
- (32) Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275-8280.
- (33) Melvin, M. S.; Ferguson, D. C.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6861-6869.

Chapitre 2.
Stratégie de synthèse de nouveaux analogues 4-aza-prodigiosines

2.1 Récents développements en synthèse de pyrroles

Une méthode de synthèse des 4-amino-2-carboxylates de pyrrole a été développée pour permettre une meilleure diversité dans le développement de composés pharmaceutiques, de polymères et de matériaux (Schéma 1)¹. Une série de 4-amino-1H-pyrrole-2-carboxylates de benzyle a été synthétisée à partir de la 4-oxoprolinate **1** avec des rendements de 61 à 84%. Il a été proposé que la condensation d'une amine primaire ou secondaire avec la cétone de l'oxoprolinate **1** forme un ion iminium qui tautomérise en position 3 pour donner l'énamine **2**. L'élimination de l'anion phénylfluorényle forme ensuite un intermédiaire azadiène **3** qui s'aromatise en pyrrole. L'ajout d'acide *p*-toluènesulfonique (10 mol %) catalyse la réaction et un excès d'amine (400 mol %) est nécessaire pour une conversion complète. En chauffant la réaction à 50°C, le temps de réaction a été diminué à 4 h et les rendements ont été augmentés. Le 4-hydroxypyrrole **5** a été obtenu en faisant réagir l'oxoprolinate avec l'hydroxyde d'ammonium aqueux en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (10 mol %) dans le THF à 50°C avec un rendement de 70%.

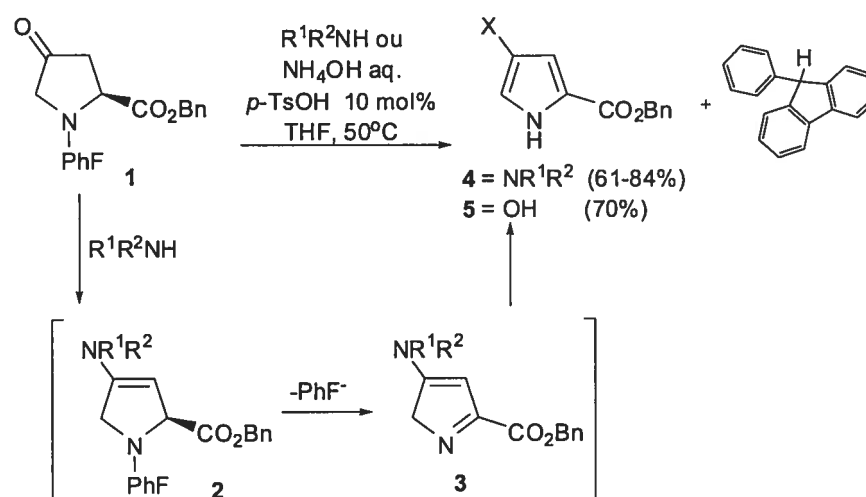


Schéma 1. Synthèse de 4-amino et 4-hydroxypyrrole-2-carboxylates à partir de la 4-oxoprolinate de benzyle

Une autre stratégie de synthèse orientée vers la diversité a permis de préparer une petite librairie de 30 pyrroles 1,2-disubstitués et 1,2,5-trisubstitués à partir d'esters en 3 étapes (Schéma 2)². Les esters de méthyle aromatiques, α -aminés et aliphatiques **6** en présence d'un excès de bromure de vinylmagnésium (500 mol %) et de cyanure de cuivre

(I) (30-50 mol%) dans le THF produisent les cétones homoallyliques **7** correspondantes³. Les oléfines produites ont été oxydées en méthyl cétones et en aldéhydes **8** respectivement par les conditions de Tsuji-Wacker⁴ et par ozonolyse. La formation des pyrroles **9** a été complétée par condensation de quatre amines primaires et de l'ammoniaque avec **8** sous des conditions de Paal-Knorr.^{5,6}

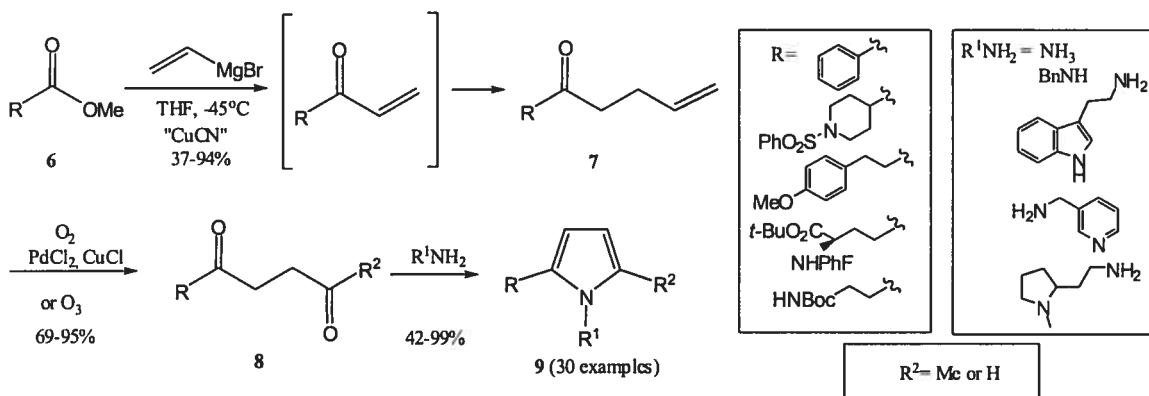


Schéma 2. Synthèse de pyrroles 1,2,5-trisubstitués à partir d'esters de méthyle

2.2 Élaboration d'une stratégie de synthèse

En combinant les deux synthèses de pyrroles présentées précédemment, nous avons élaboré une approche permettant de produire des 2,2'-bipyrroles substitués de façon unique. Ces unités pourraient servir à construire des analogues de produits naturels comme les prodigiosines, la streptorubine B et les tambjamines. La rétrosynthèse imaginée utilise la *trans*-4-hydroxy-L-proline (**10**) comme produit de départ abordable (≈ 160 \$US/mol)¹.

Dans la synthèse envisagée, le pyrrole A pourrait être formé par la transformation de l'acide **10** en ester, suivie de la réaction en cascade avec le bromure de vinylmagnésium pour former la cétone γ,δ -insaturée **11**, de l'oxydation de l'oléfine **11** et de la condensation avec une amine pour former le pyrrole A. Parallèlement, l'hydroxyproline **10** pourrait être transformée en pyrrole en protégeant l'amine avec un groupement phénylfluorényle, suivi par l'oxydation de l'alcool en cétone pour obtenir l'oxopyrrolidine **11** (Figure 1). Ce dernier donnera accès en une étape aux 4-amino- et 4-alkoxypyrroles en utilisant la réaction présentée précédemment au Schéma 1. Une fois les 2,2'-bipyrroles **12** formés, la condensation avec les pyrrole-2-carboxaldéhydes **13** produira les analogues de prodigiosine **14**. Alternativement, une formylation du bipyrrole **12**, suivi d'une condensation avec un pyrrole C produirait aussi les dérivés de prodigiosines **14**. Par contre, cette dernière approche ajoute une étape linéaire à la synthèse.

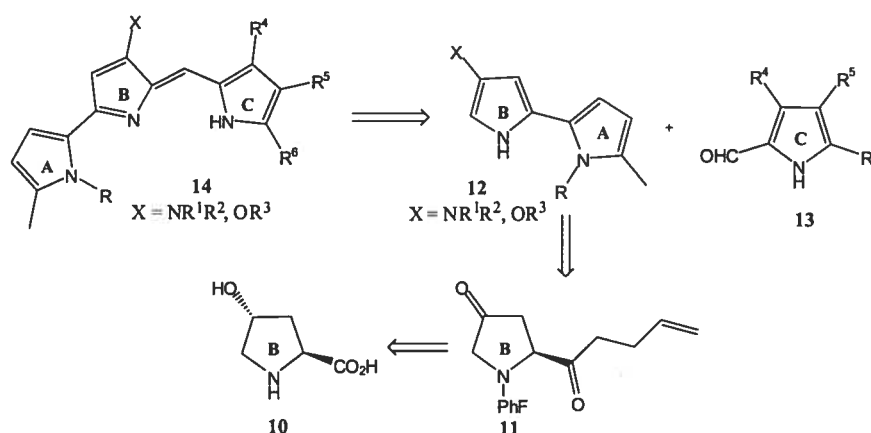


Figure 1. Rétrosynthèse de nouveaux dérivés de prodigiosine

¹ VWR International Research Organic and Lab Chemicals Catalog 2005-2007.

2.3 Différentes approches expérimentées

L'approche la plus directe qui a été imaginée consiste à former un composé possédant à la fois l'oxopyrrolidine, précurseur du 4-aminopyrrole, et la 1,4-dicétone, précurseur de la réaction de Paal-Knorr, pour former le bipyrrrole en une seule réaction en présence d'amines primaires. Pour étudier cette possibilité, l'oléfine **11** a été oxydée sous des conditions de Tsuji-Wacker (O_2 , $PdCl_2$, $CuCl$)⁴ et avec OsO_4 et $NaIO_4$ ⁷ pour former respectivement le méthyl cétone **15a** et l'aldéhyde **15b** (Schéma 3). Les tentatives de réaction de **15a,b** avec des amines primaires et l'ammoniaque n'ont pas permis d'isoler le bipyrrrole correspondant. Des mélanges complexes de produits ont été obtenus pour toutes les conditions expérimentées. La seconde approche consistait à utiliser une amine secondaire pour former l'aminopyrrole sans effectuer la cyclisation de Paal-Knorr^{5,6} sur la fonction 1,4-dicétone. La réaction de **15a** avec la diméthylamine dans l'acétonitrile a produit l'aminopyrrole **16** désiré, mais un équilibre a pu être observé avec la forme cyclique **17** où l'azote du pyrrole attaque la cétone pour former un cycle à 6 membres. Après 4 jours en solution dans le $CDCl_3$, le rapport de **16/17** déterminé par RMN est passé de 1 :5 à 4 :1. Les tentatives de formation de bipyrrrole à partir du mélange de **16** et **17** avec l'ammoniaque, n'ont donné aucune réaction.

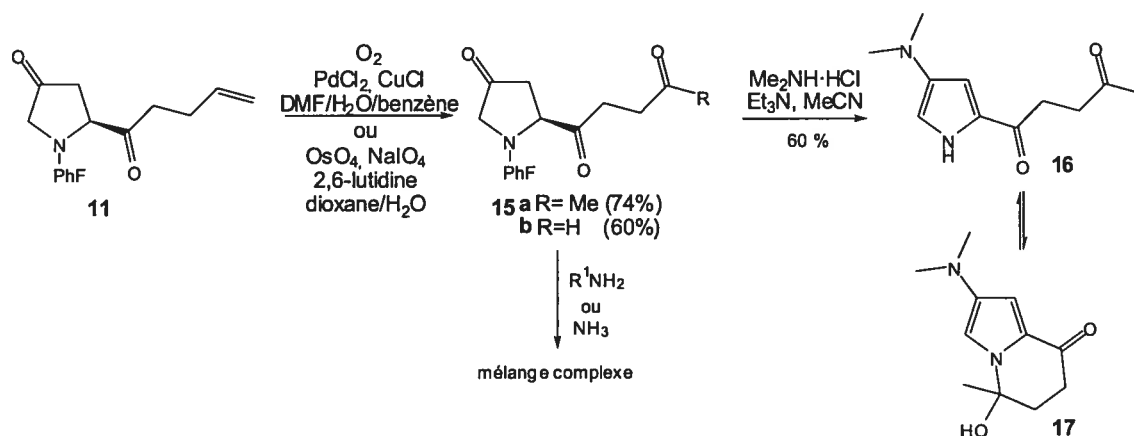


Schéma 3. Tentative de formation des pyrroles A et B à partir des tricétones **15a,b**

L'oxopyrrolidine **11** a été utilisé pour former différents 4-aminopyrroles **18** et **20** avant d'oxyder l'oléfine des composés obtenus. L'oxydation du 4-morpholinopyrrole **18** sous les conditions de Tsuji-Wacker n'a pas donné le méthyl cétone attendu (Schéma 4). Le pyrrole riche en électron est probablement trop réactif pour ces conditions et

décompose. Un groupement *tert*-butylcarbonyle a été ajouté à l'azote du pyrrole **18** pour diminuer la densité électronique de ces pyrroles, mais le pyrrole **19** ainsi produit a également décomposé lors de l'oxydation.

Le 4-diméthylaminopyrrole **20** a été utilisé pour étudier l'influence d'un substituent électroattracteur en position 2 sur le pyrrole durant l'oxydation de l'oléfine (Schéma 4). Le 2-trichloroacétylpyrrole **23** a été préparé en utilisant le chlorure de trichloroacétyle dans le DCM. Une purification par filtration sur silice a permis d'isoler facilement **23** avec un excellent rendement de 95%. Le groupement trichloroacétyle étant favorable aux substitutions nucléophiles, les pyrroles 2-carboxylate de méthyle **21** et *N*-éthyl-2-carboxamide **22** ont pu être préparés en utilisant le MeONa et éthylamine respectivement. Lors de la protection du pyrrole **20** en sulfonamide, le 2-benzènesulfonylpyrrole **25** a été obtenu comme produit secondaire avec un rendement de 8%. Les deux pyrroles possédant les groupements les plus électroattracteurs, soit le trichloroacétyle et le phénylsulfonyle en position 2, ont permis d'obtenir les cétones **24** et **27** avec des faibles rendements de 8 et 10 % respectivement.

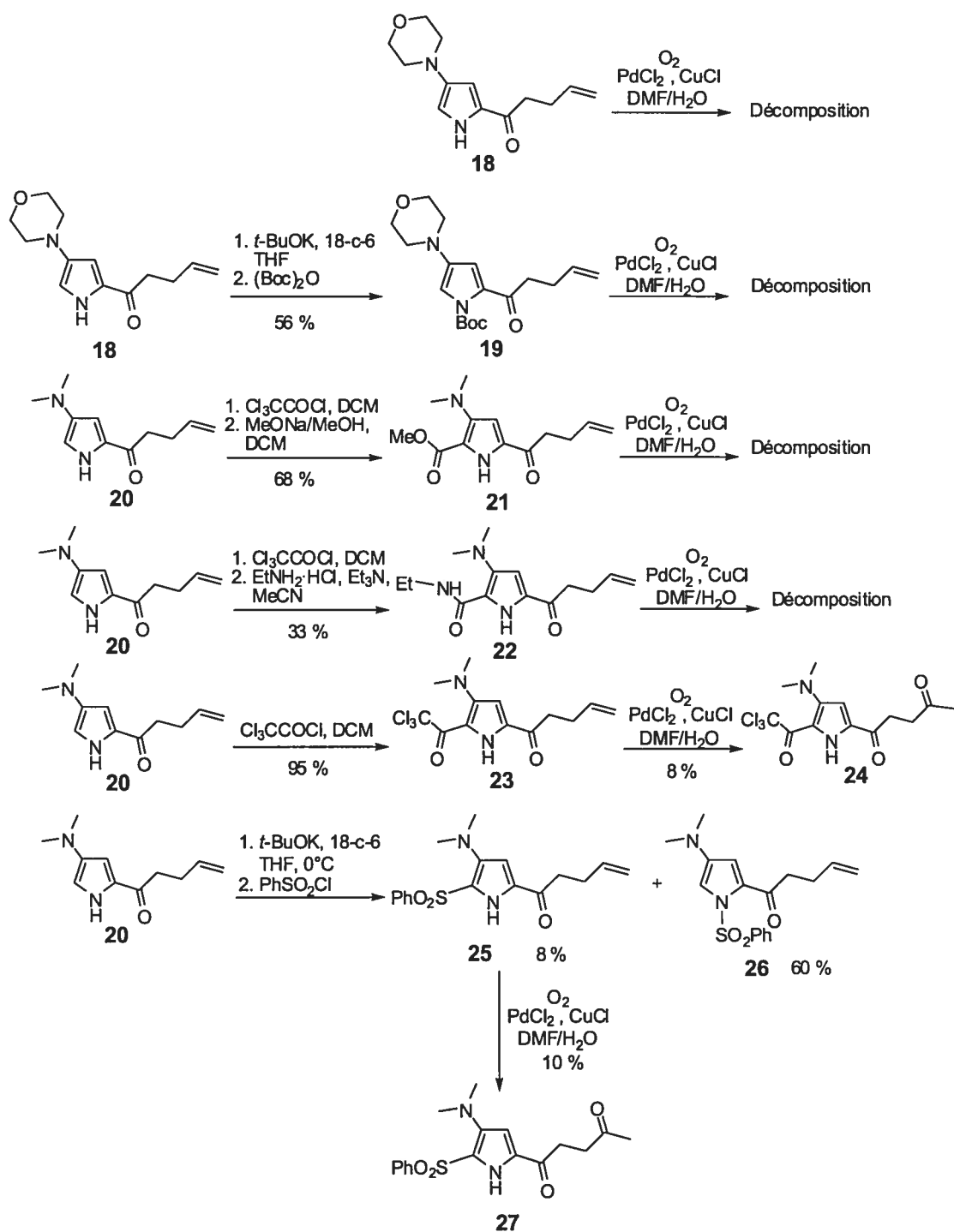


Schéma 4. Oxydation des cétones homoallyliques en présence d'aminopyrroles

Ces résultats indiquent qu'une protection de l'azote du pyrrole avec un fort groupement électroattracteur est nécessaire. Cela permettrait à la fois une diminution de la densité électronique du cycle du pyrrole pour effectuer l'oxydation de l'oléfine et agirait

comme bloqueur pour empêcher l'attaque de l'azote sur la cétone formée par l'oxydation, tel qu'observé par l'équilibre entre **16** et **17** (Schéma 3). Pour valider cette hypothèse, le 4-morpholinopyrrole **18** a été protégé en sulfonamide avec un rendement de 84%. La forte influence du sulfonamide sur la densité électronique du pyrrole a pu être observée en comparant le déplacement chimique des protons aromatiques du pyrrole. En effet, les protons à 6.60 et 6.55 ppm sont respectivement déblindés à 7.20 et 6.75 ppm suite à l'introduction du phénylesulfonyl sur l'azote du pyrrole. Tel qu'attendu, l'oxydation de Tsuji-Wacker⁴ sur le sulfonamide ainsi produit a permis d'obtenir 80% de rendement de la 1,4-dicétone **28**. L'étude préliminaire de la cyclisation de type Paal-Knorr^{5,6} a permis d'obtenir les premiers exemples de 4-morpholino-2,2'-bipyrroles en utilisant *n*-butylamine et benzylamine avec des modestes rendements non optimisés de 33% et 25% respectivement. Pour cette transformation, une quantité stoechiométrique de TiCl_4 était nécessaire pour permettre la cyclisation (Schéma 5).

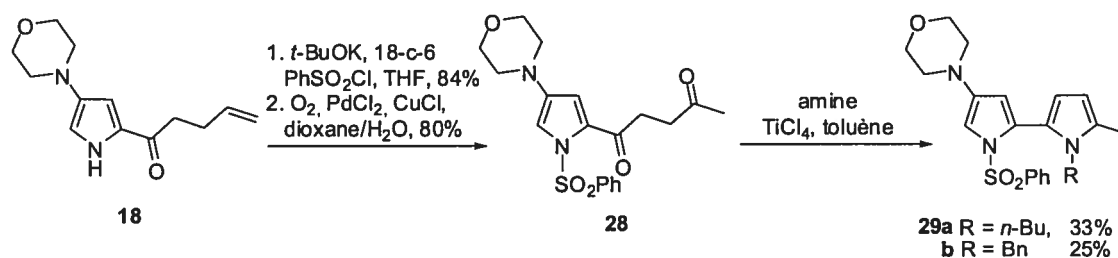


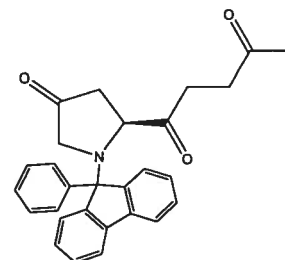
Schéma 5. Étude préliminaire de la formation des 4-amino-2,2'-bipyrroles

Notons que toutes les tentatives de cyclisation de la dicétone **28** ont échoué en utilisant le formate d'ammonium, le carbonate d'ammonium ou l'acétate d'ammonium, alors qu'aucune réaction ne se produisait. La *N,N*-Diméthylhydrazine, le 3-aminopropionitrile, le 1,1,1,3,3,3-hexadiméthylsilazane, la 2-(2-pyridyl)éthylamine et la *N*-benzylhydroxylamine n'ont pas permis de cycliser pour donner le bipyrrole attendu. La réaction de **27** avec l'hydrazine n'a pas rendu possible la formation de la 3-(pyrrol-2-yl)pyridazine correspondant.

2.4 Section expérimentale

1-[(2S)-4-Oxo-1-(9-phényl-9H-fluorèn-9-yl)pyrrolidin-2-yl]pentan-1,4-dione (15a)

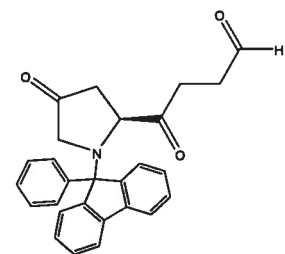
À une suspension de PdCl₂ (65 mg, 0.34 mmol) et CuCl (182 mg, 1.84 mmol) dans un mélange de DMF/H₂O/benzène (7: 1: 2, 10 mL) sous atmosphère d'oxygène est ajouté la cétone γ,δ -insaturée



11 (préparée tel que décrit à la page 45 du chapitre 3) (750 mg, 1.84 mmol) dans de DMF/H₂O/benzène (7: 1: 2, 6 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h sous atmosphère d'oxygène et traité avec une solution aqueuse d'acide citrique (32 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 30 à 40 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler **15a** (571 mg, 74 %) sous forme de mousse blanche. $[\alpha]_D^{20}$ 289.2 (c 2.90, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.22 (m, 13H), 3.59-3.54 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (dd, $J=2.0, 18.6$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.66 (dd, $J=9.5, 18.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 216.1; 210.0; 207.4; 148.4; 146.8; 142.6; 141.6; 140.2; 129.8; 129.4; 129.1; 128.8; 128.5; 128.2; 127.6; 126.7; 126.1; 121.0; 120.5; 78.4; 63.6; 57.9; 38.0; 37.3; 33.7; 30.3; ES-MS $[M+H]^+$ = 424.1. HRMS Calc. pour $[M+Na^+]$ C₂₈H₂₅NO₃Na 446.1726, mesuré 446.1736.

4-Oxo-[(2S)-4-oxo-1-(9-phényl-9H-fluorèn-9-yl)pyrrolidin-2-yl]butanal (15b)

À une solution de **11** (100 mg, 0.25 mmol) dans un mélange de dioxane (6 mL) et d'eau (2mL) sont ajoutés la 2,6-lutidine (50 μ L, 0.50 mmol), l'OsO₄ (2.5 % dans *t*-BuOH, 0.005 mmol) et le NaIO₄ (214 mg, 1.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante

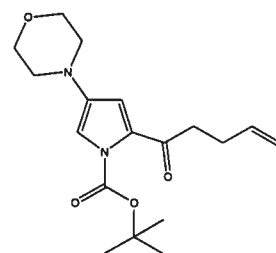


pendant 3 h, puis partagé entre H₂O et DCM. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec DCM. Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant

30 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **15b** sous forme de mousse blanche (60 mg, 60%). $[\alpha]_D^{20}$ 33.8 (c 2.10, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H), 7.78-7.24 (m, 13H), 3.59-3.56 (m, 3H), 2.89- 2.81 (m, 1H), 2.63 (t, *J*= 5.5Hz, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.25 (dd, *J*=1.7, 18.5 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J*=9.6, 18.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 215.2; 208.7; 200.1; 147.9; 146.2; 142.0; 141.1; 139.7; 129.3; 129.0; 128.7; 128.3; 128.0; 127.7; 127.2; 126.3; 125.7; 120.5; 120.1; 77.9; 63.1; 57.4; 38.5; 37.4; 31.8; ES-MS $[M+H^+]$ = 410.1. HRMS Calc. pour $[M+Na^+]$ C₂₇H₂₃NO₃Na 432.1570, mesuré 432.1560.

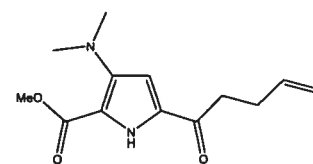
4-Morpholino-2-pent-4-énoyl-1H-pyrrole-1-carboxylate de *tert*-butyle (19)

Une solution de 4-morpholinopyrrole **18** (100 mg, 0.427 mmol), le *tert*-butoxide de potassium (72 mg, 0.65 mmol) et l'éther couronne 18-6 (11 mg, 0.04 mmol) dans le THF (1 mL) est agitée pendant 30 min avant d'y ajouter (Boc)₂O (188 mg, 0.861 mmol) dans le THF (4 mL). Après 48 h, H₂O (8 mL) et AcOEt (8 mL) sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (8 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 40 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **75** (80 mg, 0.24 mmol) sous forme d'huile jaune avec un rendement de 56% ainsi que 22% du produit de départ (22 mg, 0.09 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (dd, *J*=1.1, 2.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J*=1.0, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H), 3.81 (t, *J*=4.2 Hz, 4H), 2.93 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.81 (t, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.43 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.4, 148.9, 139.7, 137.1, 133.4, 115.2, 111.4, 110.0, 84.5, 66.3, 50.3, 39.9, 28.6, 27.6; HRMS Calc. pour $[M+H^+]$ C₁₈H₂₇N₂O₄ 335.1965, mesuré 335.1957.



3-(Diméthylamino)-5-pent-4-énoyl-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle (21)

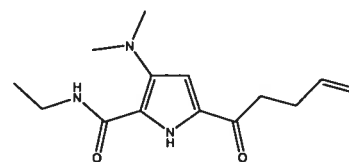
Une solution de **20** (200 mg, 1.04 mmol) in DCM (15 mL) est traitée avec Cl₃CCOCl (0.13 mL, 1.2 mmol) et agité pendant 1 h à température ambiante. Au mélange réactionnel est ajoutée une solution aqueuse de



KH₂PO₄ (1 M) suivi de AcOEt. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par filtration sur gel de silice (80 % AcOEt/hexane) et le solvant est évaporé. Le 2-(trichloroacétyl)pyrrole correspondant dans le DCM (15 mL) est immédiatement traité avec 25 % MeONa dans le MeOH (2.3 mL, 10 mmol). Après 2 h d'agitation, une solution saturée en NH₄Cl est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 30 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **21** sous forme de solide jaune (178 mg) avec un rendement de 68%. P.f. 68°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (br s, 1H), 6.47 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.89 (m, 8H), 2.46 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.3; 159.9; 136.9; 130.6; 115.5; 104.5; 51.7; 44.5; 37.4; 28.2 (deux carbones aromatiques ne sont pas observés); HRMS Calc. pour [M+H⁺] C₁₃H₁₉N₂O₃ 251.1390, mesuré 251.1401.

3-(Diméthylamino)-*N*-éthyl-5-pent-4-énoyl-1H-pyrrole-2-carboxamide (22)

Le 2-(trichloroacétyl)pyrrole correspondant est préparé tel que décrit précédemment dans la synthèse de l'ester **21** à

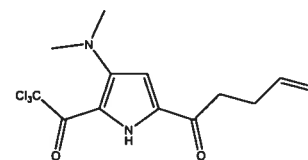


partir de **20** (100 mg, 0.520 mmol). Le 2-(trichloroacétyl)pyrrole dans l'acétonitrile (10 mL) est immédiatement traité avec une solution du sel d'hydrochlorure de diéthylamine (128 mg, 1.56 mmol) et triéthylamine (0.08 mL, 0.6 mmol) dans l'acétonitrile (10 mL). Après 2 h d'agitation, une solution saturée en NH₄Cl est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 40 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **22** sous forme d'huile jaune (45 mg) avec un rendement de 33%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 6.80 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.86 (t, *J*=7.3 Hz, 2H),

2.68 (s, 6H), 2.46 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 189.7; 160.1; 141.1; 137.0; 129.8; 123.1; 115.3; 107.5; 46.4; 37.2; 33.6; 28.3; 14.9.

1-(4-(Diméthylamino)-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1H-pyrrol-2-yl)pent-4-èn-1-one (23)

Le 2-(trichloroacétyl)pyrrole **23** est préparé tel que décrit dans la synthèse de l'ester **21** à partir de **20** (75 mg, 0.39 mmol). Le

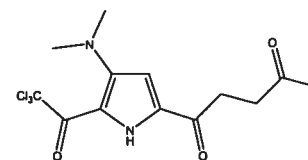


2-(trichloroacétyl)pyrrole **23** a été isolé sous forme d'huile jaune (124 mg) avec un rendement de 95 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (br s, 1H), 6.45 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 2.95 (m, 8H), 2.50 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 190.8; 168.5; 154.3; 136.5 ;133.1; 115.8; 113.6; 102.8; 96.2; 43.9; 37.8; 27.9; ES-MS $[\text{M}+\text{H}^+]=337.1$; HRMS Calc. pour $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 337.0272, mesuré 337.0270.

Procédure générale pour l'oxydation de Tsuji-Wacker (Méthode A):

1-(4-(Diméthylamino)-5-(2,2,2-trichloroacétyl)-1H-pyrrol-2-yl)pentane-1,4-dione (24)

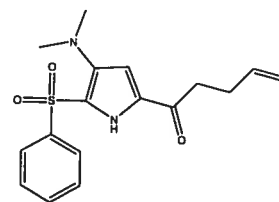
Une suspension de PdCl_2 (9 mg, 0.05mmol) et de CuCl (25 mg, 0.253 mmol) dans le DMF (7 mL) et H_2O (1 mL) est agitée



sous atmosphère d'oxygène pendant 15 min avant d'y ajouter la cétone γ,δ -insaturée **23** (85 mg, 0.253 mmol) dans le DMF (7 mL) et H_2O (1 mL). La réaction est agitée pendant 24 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse d'acide citrique 10 % (35 mL) et AcOEt (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec AcOEt . Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 40 % d' AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **24** sous forme d'huile jaune (6 mg) avec un rendement de 8%. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.69 (br s, 1H), 6.80 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.45 (s, 3H). HRMS Calc. pour $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_3$ 353.0221, mesuré 353.0224.

1-(3-(Diméthylamino)-2-(phénylesulfonyl)-1H-pyrrol-5-yl)pent-4-èn-1-one (25)

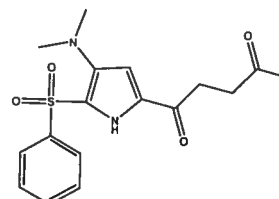
Le pyrrole **25** a été isolé comme produit secondaire lors de la protection du pyrrole **20** en sulfonamide **26**, tel que décrit à la page 50 du chapitre 3. Le pyrrole **25** a été isolé sous forme de



mousse jaune (40 mg) avec un rendement de 8%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 2.85 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.45 (q, $J=6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 141.6, 136.7, 133.2, 131.0, 128.9, 126.8, 120.8, 115.5, 105.0, 45.1, 37.4, 27.9 (un carbone quaternaire aromatique n'est pas observé); HRMS Calc. pour $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 333.1267, mesuré 333.1265.

1-[4-Diméthylamino-2-benzènesulfonyl-1-H-pyrrol-2-yl]pentan-1,4-dione (27)

Le pyrrole **27** a été obtenu suite à l'oxydation de Tsuji-Wacker de la cétone γ,δ -insaturée **25** (40 mg, 0.12 mmol) conformément à la méthode A. La purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant



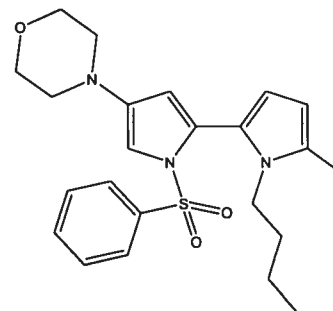
40 % d'AcOEt dans l'hexane a permis d'isoler le pyrrole **26** (4 mg, 0.011 mmol) sous forme d'huile jaune avec un rendement de 10%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (bs, 1H), 7.94 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.9, 189.0, 141.7, 133.2, 130.8, 128.9, 128.5, 126.9, 120.9, 106.2, 45.2, 36.8, 31.9, 29.9. HRMS Calc. pour $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 349.1217, mesuré 349.1217.

Procédure générale pour la cyclisation de type Paal-Knorr

(Méthode B - non optimisé)

4-Morpholino-1-benzènesulfonyl-1'-*n*-butyl-5'-méthyl-2,2'-bipyrrole (29a)

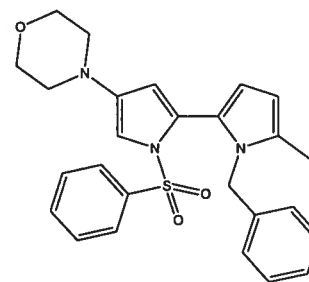
Une solution de TiCl_4 1M dans le toluène (150 μL , 0.154 mmol) est ajoutée à **28** (50 mg, 0.13 mmol) et *n*-butylamine (25 μL , 0.26 mmol) dans le toluène (5 mL) à 0°C. Après



l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange réactionnel est agité pendant 18 h, avant d'être filtré sur la célite avec AcOEt puis avec CHCl₃. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 30-40 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le bipyrrrole **29a** (18 mg) sous forme d'huile rouge avec un rendement non optimisé de 33%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (m, 3H), 7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.02 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 5.82 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 3.82 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 3.58 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (quin, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.17 (quin, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.80 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2; 133.3; 130.1; 128.5; 127.6; 127.5; 120.1 111.7; 111.2; 105.9; 105.4; 66.4; 50.1; 44.4; 32.8; 32.8; 19.9; 13.7; 12.6 (un carbone quaternaire aromatique n'est pas observé); ES-MS [M+H⁺] = 428.2; HRMS Calc. pour [M+H⁺] C₂₃H₃₀N₃O₃S 428.2002, mesuré 428.2009.

4-Morpholino-1-benzènesulfonyl-1'-benzyl-5'-méthyl-2,2'-bipyrrrole (**29b**)

Préparé selon la méthode B (non optimisé) à partir de **28**. La purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 20-30 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution a permis d'isoler le bipyrrrole **29b** (30 mg) sous



forme d'huile rouge avec un rendement non optimisé de 25%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (m, 3H), 7.38 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.76 (m, 3H), 5.92 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.76 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.82 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.08 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.9; 138.8; 138.3; 133.4; 130.7; 128.5; 128.4; 127.4; 126.9; 126.7; 125.9; 121.4; 112.3; 111.2; 106.4; 105.3; 66.3; 49.9; 48.0; 12.7.

Références :

- (1) Marcotte, F. A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2601-2603.
- (2) Hansford, K. A.; Zanzarova, V.; Dorr, A.; Lubell, W. D. *J. Combi. Chem.* **2004**, *6*, 893-898.
- (3) Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887-4890.
- (4) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369-384.
- (5) Knorr, L. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2863-2870.
- (6) Paal, C. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2756-2767.
- (7) Yu, W. S.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z. M.; Jin, Z. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.

Chapitre 3

Article 1 :

Jolicoeur, B. et Lubell, W.D. « 4-Alkoxy- and 4-Amino-2,2'-bipyrrrole Synthesis »
Org. Lett. **2006**, 8, 6107-6110.

3.1 Introduction

Le chapitre 3, présenté sous forme d'article, montre les résultats de la synthèse des 4-méthoxy-2,2'-bipyrroles et des premiers exemples de 4-amino-2,2'-bipyrroles. Les 2,2'-bipyrroles ont été synthétisés en 6 ou 7 étapes à partir de la 4-hydroxy-*N*-(9-phényl-9-fluorényl)prolinate de méthyle. Cette nouvelle approche combine deux récentes méthodologies de synthèse de pyrrole. Ceci permettra d'étudier la chimie des 4-amino-2,2'-bipyrroles qui, à notre connaissance, n'a pas encore été explorée. L'ouverture de nouvelles voies de substitution sur les bipyrroles est souhaitable pour étudier la relation de structure / activité de ces composés.

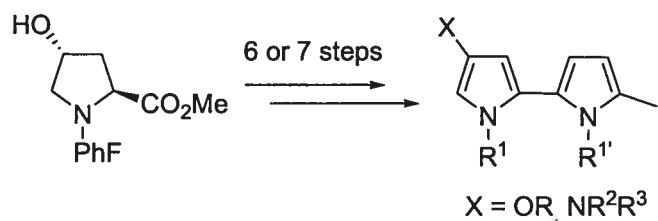
L'article démontre la versatilité de la méthode orientée vers la diversité. Son utilité a été prouvée par la synthèse du premier analogue 4-aminoprodigosine. La modification du groupement méthoxy du cycle B des prodigosines en amine pourrait permettre la création de nouveaux agents thérapeutiques.

4-Alkoxy- and 4-Amino-2,2'-bipyrrole Synthesis

Benoit Jolicoeur and William D. Lubell

*Département de chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville,
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7*

3.2 Abstract



4-Alkoxy-2,2'-bipyrroles and the first examples of 4-amino-2,2'-bipyrroles have been synthesized by a diversity-oriented strategy from 4-hydroxyproline. The bipyrrole products offer interesting potential as building blocks for making pyrrole products, as demonstrated by the first synthesis of an amino prodigiosin analogue.

3.3 Introduction

2,2'-Bipyrrole structures are components of natural products such as the prodigiosins,^{1,2} streptorubin B and the tambjamines (Figure 1). Encompassed in expanded porphyrins^{3,4} and conductive materials,^{5,6} bipyrroles have served in a wide range of applications.

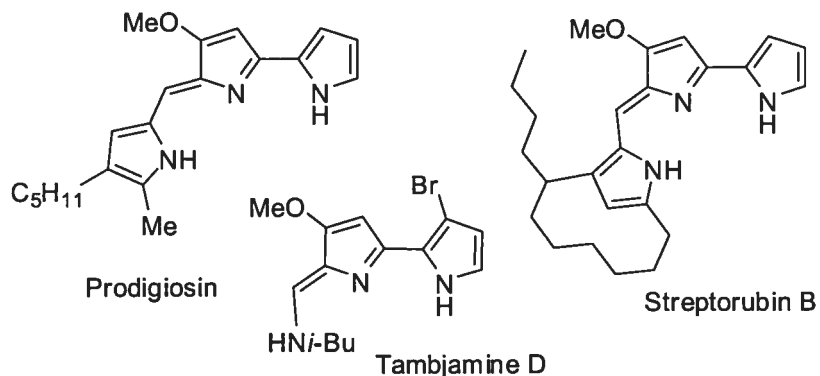


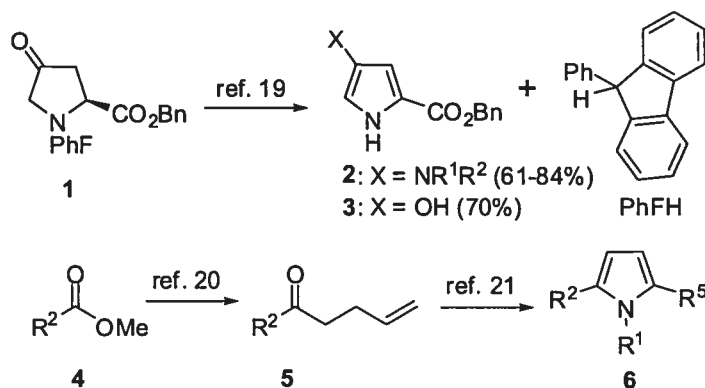
Figure 1. Representative natural products containing 2,2'-bipyrrole.

Among the synthetic routes that have been reported for making bipyrrrole, few strategies have been diversity-oriented.⁷⁻¹⁷ For example, toward achieving the first prodigiosin synthesis,⁷ Rapoport introduced the construction of a series of bipyrrroles by condensation of substituted pyrrole and Δ^1 -pyrroline precursors, followed by dehydrogenation. Focused on the synthesis of the key 4-methoxy-2,2'-bipyrrrole-5-carboxaldehyde intermediate employed in this prodigiosin synthesis, four strategies were later achieved featuring intramolecular Pd(II)-promoted 2,2'-diaryl coupling,⁹ amination of a vicinal tricarbonyl intermediate,¹⁰ intermolecular oxidative coupling of pyrrole and pyrrole-2-carboxylate precursors with singlet oxygen,¹⁵ and Pd catalyzed cross-coupling of bromopyrrole and pyrrole boronate starting materials.¹⁷ In addition, symmetrical 2,2'-bipyrrroles have recently been prepared using hypervalent iodine(III)-induced oxidative couplings of 3-alkyl- and 3-arylpyrroles.¹⁶

Methodology for enhancing the diversity of bipyrrrole units is desired to further structure-activity relationship studies of interesting pyrrole products. For example, elaborating the B-ring methoxy group to provide other ethers has improved the therapeutic potential of certain prodigiosin analogues.¹⁸ Moreover, to the best of our knowledge, the chemistry of 4-amino-2,2'-bipyrrroles has yet to be explored.

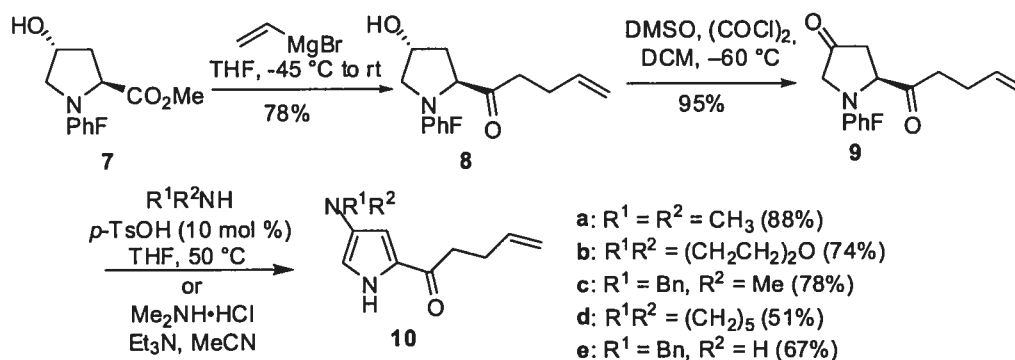
3.4 Results and discussion

In our earlier explorations of new methodology for pyrrole synthesis, 4-aminopyrrole-2-carboxylates **2** were found to be effectively prepared by reacting 4-oxo-*N*-(PhF)prolinate **1** with an amine and catalytic acid at 50 °C in a polar solvent [PhF = 9-(9-phenylfluorenyl)].¹⁹ 4-Hydroxypyrrole-2-carboxylate **3** was similarly made on treatment of 4-oxoprolinate **1** with aqueous ammonium hydroxide and *p*-TsOH in THF (Scheme 1).¹⁹ In addition, 1,2,5-trisubstituted pyrroles **6** were prepared by a practical three-step protocol featuring the synthesis of homoallylic ketone **5** by exposure of methyl ester **4** to excess of vinylmagnesium bromide in the presence of a catalytic amount of a copper salt (Scheme 1),²⁰ followed by olefin oxidation and Paal-Knorr condensation.²¹ Novel syntheses of 4-alkoxy- and 4-amino-2,2'-bipyrrroles have now been developed using strategies that combine elements of these past methods for substituted pyrrole synthesis.



Scheme 1. Prior Methodology for Pyrrole Synthesis

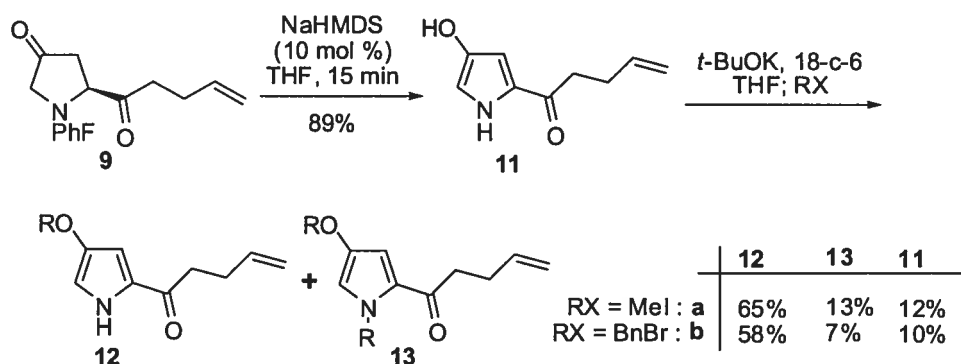
4-Alkoxy- and 4-amino-2,2'-bipyrroles were synthesized from 4-hydroxyproline as an inexpensive starting material.²² As reported, homoallylic ketone **8** was prepared in 78% yield from 4-hydroxy-*N*-(PhF)prolinate **7** by the addition of freshly prepared vinyl magnesium bromide in THF (Scheme 2).²⁰



Scheme 2. Synthesis of 2-Acyl-4-aminopyrroles **10**

Oxidation of alcohol **8** was performed using oxalyl chloride and dimethyl sulfoxide to furnish 4-oxopyrrolidine **9** in 95% yield after purification by column chromatography.²³ 2-Acyl-4-aminopyrroles **10b-e** were prepared under similar conditions previously used to make amino pyrrole-2-carboxylates **2**. Treatment of 4-oxopyrrolidine **9** with a primary or secondary amine in the presence of a catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid in warm THF caused elimination of 9-phenylfluorene (PhFH) and formation of the desired pyrroles **10b-e** in 51-78% yields. In the case of 4-dimethylaminopyrrole **10a**, Et₃N (110 mol %) was used to partially neutralize dimethylamine hydrochloride (300 mol %) in acetonitrile prior to reaction with ketone **9**. Alternatively, 2-acyl-4-hydroxypyrrole **11** was prepared in 89% yield by exposure of ketone **9** with a catalytic amount of sodium bis(trimethylsilyl)amide

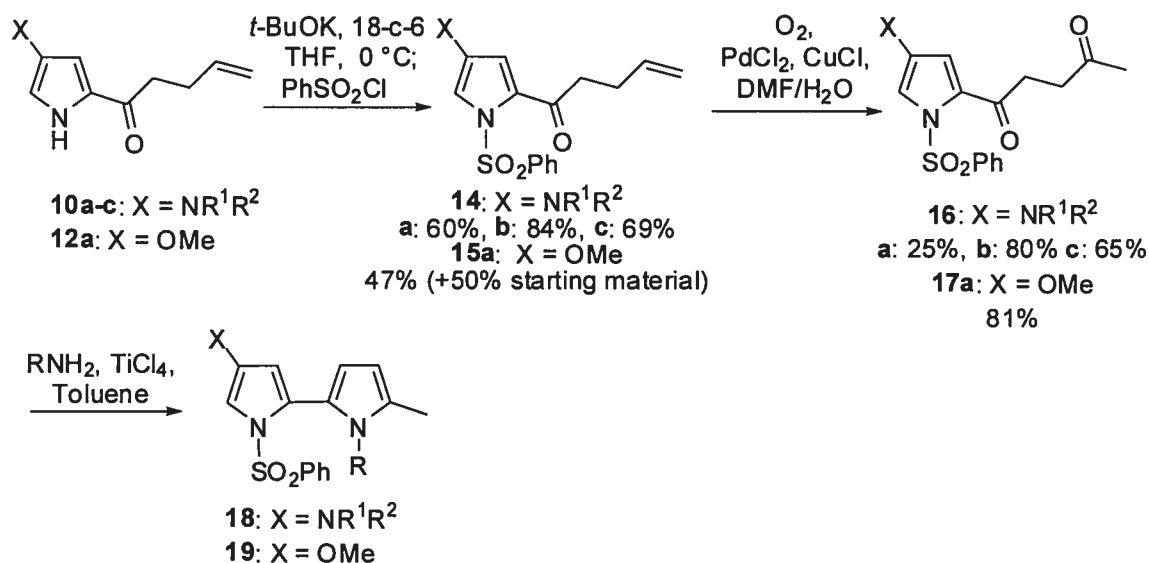
(10 mol %) in THF for 15 min (Scheme 3). *O*-Alkylation of 4-hydroxypyrrole **11** was accomplished by deprotonation with potassium *tert*-butoxide followed by the addition of methyl iodide or benzyl bromide in, respectively, 65% and 58% yield. Under these conditions, some *N*- and *O*-bisalkylated side product **13** was also obtained together with starting material (Scheme 3).



Scheme 3. Synthesis of 2-Acyl-4-alkoxypyrroles **12**

Attempts to oxidize olefins **10a-e** using the Tsuji-Wacker protocol (O_2 , $PdCl_2$, $CuCl$),²⁴ ozonolysis, and $OsO_4/NaIO_4$ conditions²⁵ all led to decomposition of the electron-rich pyrrole ring. The protection of pyrroles **10** and **12** with an electron-withdrawing group was pursued to reduce nucleophilicity;²⁶ however, moderate electron-withdrawing groups, such as Boc at the 1-position and a carboxylate at the 2-position, failed to prevent pyrrole decomposition during Tsuji-Wacker oxidation. Protection of the nitrogen of pyrroles **10a-c** and **12a** as the corresponding phenylsulfonamides **14a-c** and **15a** was achieved by reacting the pyrrolyl anion, formed with potassium *tert*-butoxide, with phenylsulfonyl chloride in THF. The influence of the sulfonamide on the electron density of the aromatic ring was indicated by comparison of the 1H NMR spectra of pyrroles **10b** and **14b** in which the chemical shifts of the ring protons at 6.60 and 6.55 ppm were deshielded, respectively, on sulfonylation to 7.20 and 6.75 ppm. In the case of 4-dimethylaminopyrrole **10a**, besides the desired sulfonamide **14a** (60% yield), the corresponding 2-phenylsulfonylpyrrole was isolated as a side product in 8% yield. With sulfonamide protected pyrroles **14a-c** and **15a** in hand, the Tsuji-Wacker oxidation protocol performed effectively to convert the

homoallylic ketones into 1,4-diones **16a-c** and **17a** in yields of 25-81% after purification by column chromatography (Scheme 4).



Scheme 4. Synthesis of 2,2'-Bipyrroles **18** and **19**

In the Paal-Knorr annulation, 1,4-diones **16a-c** and **17a** failed to react under a variety of condensation conditions, presumably due to the influence of the relatively electron-deficient aromatic ring on the neighboring carbonyl group.⁸ By employing a modification of the Paal-Knorr condensation that had been used to make sterically crowded 1,2,5-trisubstituted pyrroles,^{8,27} annulation was achieved by exposing 1,4-diketones **16b-c** and **17a** to primary amines in the presence of stoichiometric TiCl₄ (Scheme 4). Ammonia failed to react with 1,4-diketone **16b** under similar conditions; however, aniline reacted with **17a** to give bipyrrole **19a** in 94% yield. Using the same conditions, 2-(*p*-nitrophenyl)ethylamine and 2-(phenylthio)ethylamine gave incomplete conversion to bipyrroles **18c** and **19b**, respectively, and significant amounts (>50%) of starting material were recovered. Using this Paal-Knorr condensation protocol, six examples of 4-amino-2,2'-bipyrroles **18a-f** and two different 4-methoxy-2,2'-bipyrroles **19a,b** were prepared in 33-94% yields after purification by chromatography over silica gel (Figure 2).

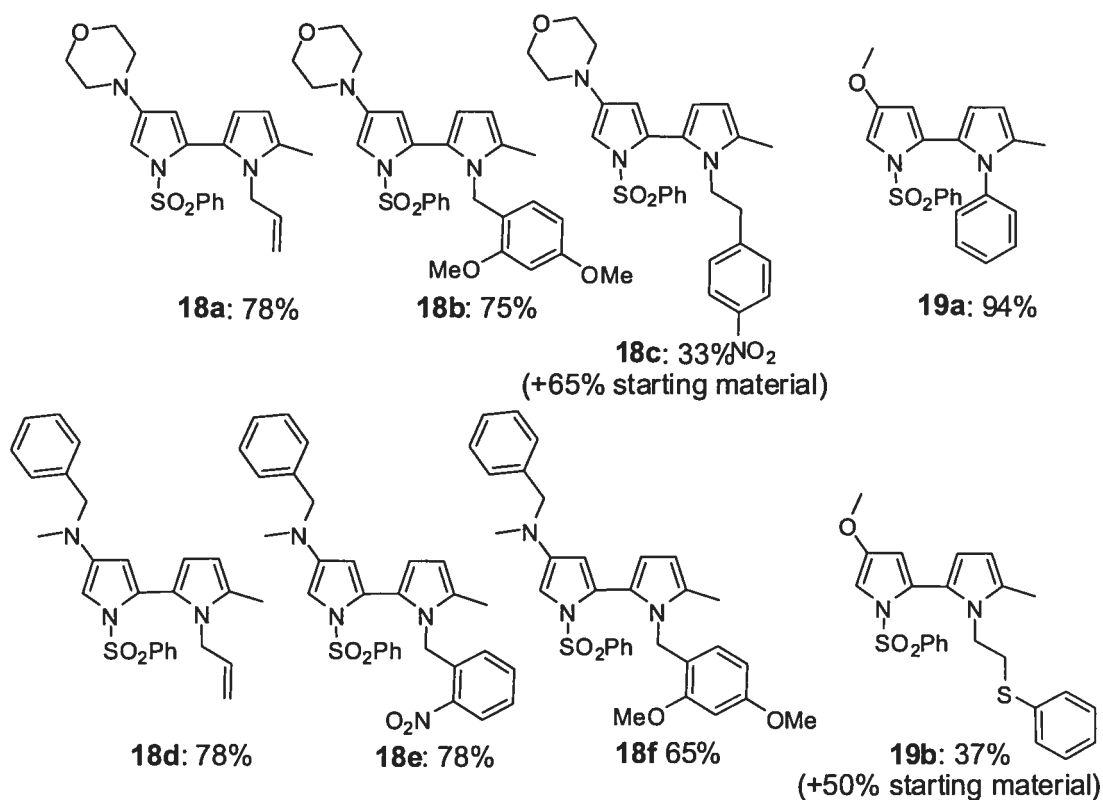
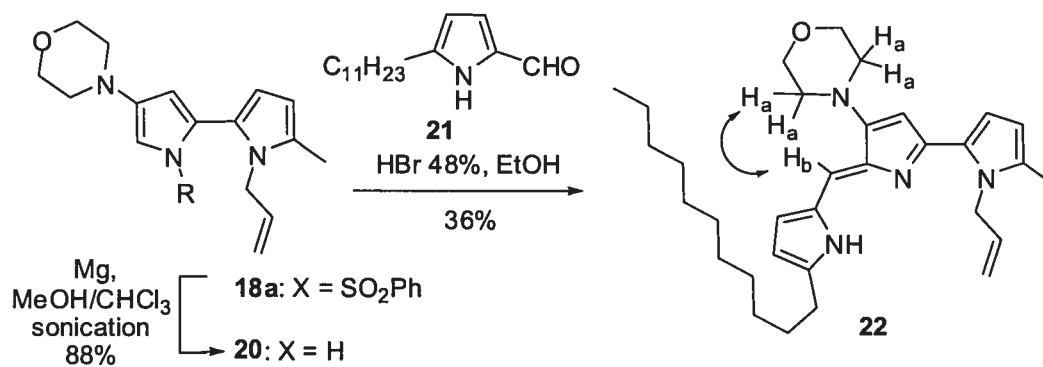


Figure 2. 4-Amino- and 4-methoxy-2,2'-bipyrroles **18** and **19**.

Finally, to demonstrate the utility of the bipyrrole products, 4-morpholino-2,2'-bipyrrole **18a** was employed in the first synthesis of a 4-aminoprodigiosin analogue (Scheme 5). Removal of the sulfonamide from aminobipyrrole **18a** was more difficult than anticipated, and many previously reported conditions for desulfonation were unsuccessful.²⁸⁻³⁸ Deprotection of sulfonamido bipyrrole **18a** was successfully achieved using magnesium turnings in a methanol/chloroform (99:1) mixture under ultrasonic irradiation for 5 min to provide bipyrrole **20**.²⁶ 2-Undecylpyrrole-5-carboxaldehyde **21** was prepared by formylation³⁹ of 2-undecylpyrrole.⁴⁰ The condensation of pyrrole aldehyde **21** with bipyrrole **20** was performed in EtOH on addition of a catalytic quantity of 48 % aq HBr. The red pigment 4-morpholinoprodigiosin **22** was separated from unreacted formylpyrrole **21** by preparative HPLC and isolated as its TFA salt in 36% yield. Saturation of the upfield signals for the morpholine methylene protons (H_a) caused NOE enhancement of the dipyrrolomethene proton signal (H_b) indicative of their close proximity in the α -conformer in $CDCl_3$ (Scheme 5).



Scheme 5. Synthesis and Conformational Analysis of 4-Morpholinoprodigiosin **22** (double tipped arrows indicate characteristic observed NOE)

3.5 Conclusion

4-Hydroxyproline was used as precursor for making a set of 1,1'-disubstituted 4-alkoxy- and 4-amino-2,2'-bipyrrroles. Among these first examples of 4-amino-2,2'-bipyrrroles, morpholino adduct **18a** was also used to prepare the first 4-aminoprodigiosin **22**. Considering the power of this method for providing bipyrrroles with varying ring substituents and the growing use of such intermediates for the synthesis of natural products and pyrrole analogues exhibiting interesting activity, this approach should be of general interest and utility for the community engaged in medicinal chemistry and material science.

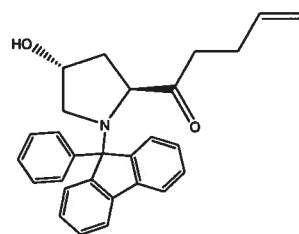
3.6 Experimental section

General Experimental Methods

Reactions were performed under anhydrous conditions, glassware was flame-dried and the reactions were performed under argon atmosphere. Anhydrous solvents (THF, CH₃CN, toluene, CH₂Cl₂ and DMF) were obtained by passage through solvent filtration systems (GlassContour, Irvine, CA). (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-*N*-(9-phenylfluoren-9-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester was synthesized as previously described (Blanco, M.-J.; Sardina, F.J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4748-4755.). 2-(phenylthio)ethylamine was synthesized as previously described (Katritzky, A.R.; Xu, Y.-J.; He, H.-Y.; Mehta, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5590-5594). Chromatography was performed using silica gel (Silicycle; 230-400 mesh). Melting points are uncorrected. NMR spectra were recorded on either a Bruker AV 400-MHz or AV 300-MHz spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm (δ units) downfield from internal tetramethylsilane [(CH₃)₄Si], residual CHCl₃ (δ 7.27 and 77.2). Optical rotations were measured with a Perkin-Elmer 341 polarimeter at 589 nm. Specific rotations are reported as follow: $[\alpha]_{\text{temp}}$, concentration (*c* in g/100 mL) and solvent. Accurate mass measurements were performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal on a LC-MSD-Tof instrument from Agilent technologies in positive electrospray mode. Either protonated molecular ions (M+H)⁺ or sodium adducts (M+Na)⁺ were used for empirical formula confirmation.

1-[(2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-1-(9-phenyl-9-fluorenyl)-pyrrolidin-2-yl]-pent-4-en-1-one (**8**)

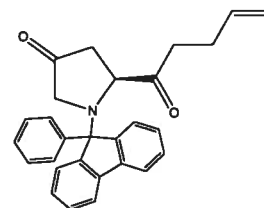
Vinyl bromide (7.76 mL, 0.11 mol) was condensed in THF (50 mL) cooled to -78°C. The solution was added via a canula to a stirred suspension of magnesium turnings (2.43 g, 0.10 mol) in THF (50 mL)



in a two-neck flask equipped with a dry ice/acetone condenser and a water bath. The reaction was stirred 30 min after complete disappearance of magnesium and cooled to -45°C. The Grignard reagent (0.86 M) was titrated with menthol using 2,2'-dipyridyl as indicator. A solution of ester **7** (8.0 g, 20.7 mmol) in THF (42 mL) was added to the freshly prepared Grignard reagent over 5 min. After stirring the reaction mixture for 1 h, the cold bath was replaced with an ice bath at 0°C, and the mixture was allowed to slowly warm to

room temperature with stirring for 3 days. The reaction mixture was quenched by treatment with saturated NH_4Cl solution (200 % v/v based on total reaction volume) at 0°C . After vigorous shaking, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated NH_4Cl solution, saturated NaHCO_3 solution, pH 6.8 buffer, brine, dried (MgSO_4) and evaporated. The crude product was purified by column chromatography over florisil (100-200 mesh) using 20-50 % EtOAc in hexane as eluent. Evaporation of the collected fractions gave homoallylic ketone as a white foam (6.62 g, 78 %): $[\alpha]_D^{20}$ 223 (*c* 2.05, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.09 (m, 13H), 5.63 (m, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.62 (quintet, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.61 (dd $J = 5.3, 9.9$ Hz, 1H), 3.24 (dd $J = 5.4, 9.0$ Hz, 1H), 3.00 (dd $J = 5.8, 9.9$ Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.06-1.84 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 212.8, 148.3, 145.3, 142.3, 141.7, 139.3, 137.2, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 126.8, 119.9, 119.6, 114.7, 77.2, 76.2, 69.8, 64.2, 56.9, 38.6, 27.0. HRMS Calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ 410.2115, found 410.2113.

1-[(2S)-4-Oxo-1-(9-phenyl-9-fluorenyl)-pyrrolidin-2-yl]-pent-4-en-1-one (9)

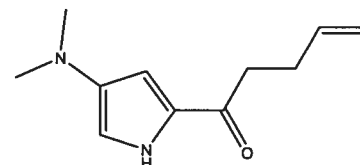


A stirred solution of oxalyl chloride (0.13 mL, 1.52 mmol) in DCM (1 mL) at -60°C was treated with DMSO (0.22 mL, 3.17 mmol) in DCM (1 mL). After stirring for 30 min. a solution of 1-[(2S,4R)-4-hydroxy-1-(PhF)-pyrrolidin-2-yl]-pent-4-en-1-one (**8**, 540 mg, 1.32 mmol) in DCM (3 mL) was added dropwise to the mixture. The reaction mixture was stirred for 3h at -60°C , treated with DIEA (1.38 mL, 7.92 mmol) over 20 min, allowed to warm to room temperature for 30 min, and treated with KH_2PO_4 1M (200 % v/v). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, washed with saturated NaCl solution and dried over anhydrous MgSO_4 . The filtered solution was concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel using CHCl_3 as eluent. Evaporation of the collected fractions gave ketone **9** (510 mg, 95%) as a white foam: $[\alpha]_D^{20}$ 188.8 (*c* 2.95, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.22 (m, 13H), 5.76-5.69 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 3H), 1.65 (dd, $J = 9.2, 18.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 215.3, 209.3, 147.8, 146.2, 142.0, 141.1, 139.7, 137.0, 129.2, 128.9, 128.6, 128.2, 127.9, 127.6,

127.1, 126.3, 125.6, 120.5, 120.0, 115.1, 77.8, 62.8, 57.2, 38.6, 38.3, 27.2. HRMS Calcd for $[M+Na^+]$ $C_{28}H_{25}NO_2Na$ 430.1778, found 430.1773.

4-Dimethylamino-2-(pent-4-enoyl)-pyrrole (10a)

A stirred solution of *N*-PhF-pyrrolidinone **9** (100 mg, 0.25 mmol) in acetonitrile (15 mL) was treated with dimethylamine hydrochloride (80 mg, 0.74 mmol) and triethylamine (0.04 mL, 0.27 mmol).

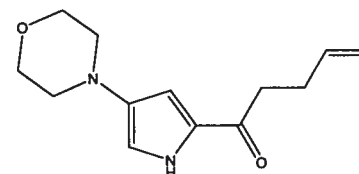


The reaction was stirred overnight at room temperature and treated with an aqueous solution of KH_2PO_4 (100 % v/v, 1 M) followed by 20 mL of EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel (50 % EtOAc/hexane) to afford 4-dimethylaminopyrrole **10a** (40 mg, 85 %) as a pale brown solid: mp 75°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (br s, 1H), 6.52 (dd, $J = 1.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 1.9, 2.8$ Hz, 1H), 5.92-5.85 (m, 1H), 5.11-4.98 (m, 2H), 2.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.50-2.44 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.5, 142.2, 137.4, 130.0, 115.1, 110.1, 103.9, 42.9, 36.9, 28.9. ES-MS $[M+H^+] = 193.1$. HRMS Calcd for $[M+H^+]$ $C_{11}H_{17}N_2O$ 193.1335, found 193.1344.

General Method A:

4-Morpholino-2-(pent-4-enoyl)-pyrrole (10b)

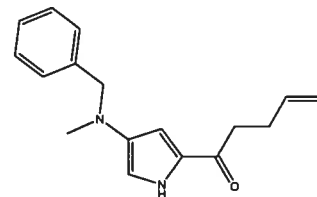
A stirred solution of *N*-PhF-pyrrolidinone **9** (580 mg, 1.42 mmol) in 30 mL of THF was treated with morpholine



(0.47 mL, 5.68 mmol) followed by *p*-toluenesulfonic acid (26 mg, 0.14 mmol), heated to 50°C, stirred overnight and treated with a solution of saturated aqueous NH_4Cl (40 mL) followed by 30 mL of EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica using 50% ethyl acetate in hexane as eluant. Evaporation of the collected fractions yielded 4-morpholino-pyrrole **10b** (245 mg, 74%) as a beige solid: mp 112-113 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.91-5.80 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 3.85 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.6, 141.2, 137.3, 130.1,

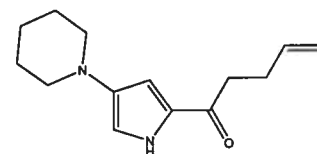
115.2, 110.7, 104.3, 66.5, 51.2, 36.9, 28.9. ES-MS $[M+H]^+$ = 235.1. HRMS Calcd for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$ 235.1441, found 235.1449.

4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-2-(pent-4-enoyl)-pyrrole (10c)



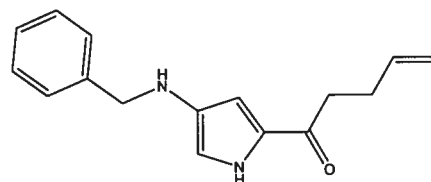
The title compound was prepared according to method A using *N*-benzyl-*N*-methylamine. Purification by column chromatography on silica gel (25 % EtOAc/hexane) afforded 4-(benzylmethylamino)pyrrole **10c** (1.02 g, 78 %) as a yellow solid: mp 72°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (br s, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.84 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.5, 141.5, 138.6, 137.4, 129.9, 128.4, 127.9, 127.0, 115.1, 110.1, 103.9, 59.3, 39.8, 36.9, 28.9. HRMS Calcd for $[M+H]^+$ $C_{17}H_{21}N_2O$ 269.1648, found 269.1656.

4-Piperidinyl-2-(pent-4-enoyl)-pyrrole (10d)



The title compound was prepared according to method A using piperidine as amine. Purification by column chromatography on silica gel (20 % EtOAc/hexane) afforded 4-piperidinylpyrrole **10d** (26 mg, 51 %) as a brown oil: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (br s, 1H), 6.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.91-5.80 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 2.93 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.42 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 189.6, 142.0, 137.4, 129.9, 115.1, 111.1, 105.0, 52.3, 36.9, 29.0, 25.5, 23.9. ES-MS $[M+H]^+$ = 233.2. HRMS Calcd for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{21}N_2O$ 233.1648, found 233.1657.

4-Benzylamino-2-(pent-4-enoyl)-pyrrole (10e)

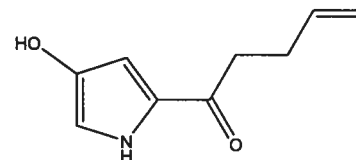


The title compound was prepared according to method A using benzylamine. Purification by column chromatography on silica gel (25 % EtOAc/hexane) afforded 4-benzylaminopyrrole **10e** (21 mg, 67 %) as a brown oil: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (br s, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 6.49 (dd, J = 1.7, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 1.7, 2.7 Hz, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz,

2H), 2.47-2.41 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 139.6, 137.4, 137.3, 129.8, 128.5, 127.6, 127.2, 115.1, 110.1, 104.5, 51.5, 36.9, 28.9. ES-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 255.1$. HRMS Calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 255.1491, found 255.1485.

4-Hydroxy-2-(pent-4-enoyl)-pyrrole (11)

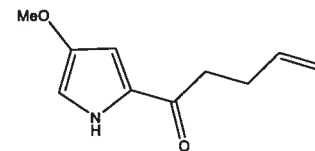
A solution of *N*-PhF-4-oxo-proline **9** (1.00 g, 2.45 mmol) in THF (70 mL) was treated with NaHMDS 1M in toluene (0.25 mL, 0.25 mmol), stirred for 15 min, treated with a saturated aqueous NH_4Cl solution followed by 20 mL of EtOAc. The layers were agitated, separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel (30% EtOAc/hexane). Evaporation of the collected fractions yielded 4-hydroxypyrrole **11** (347 mg, 2.10 mmol) as a brown oil in 86 % yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (br s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.20-5.80 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 144.1, 137.1, 128.1, 115.4, 111.5, 105.3, 36.9, 29.0. ES-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 166.0$. HRMS Calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 166.0863, found 166.0865.



General Method B:

4-Methoxy-2-(pent-4-enoyl)-pyrrole (12a)

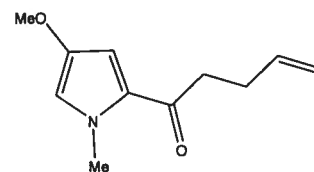
A solution of 4-hydroxy-2-(pent-4-enoyl)pyrrole **11** (1.123 g, 6.798 mmol) in THF (25 mL) was added to a solution of potassium *t*-butoxide (839 mg, 7.48 mmol) and 18-crown-6 (180 mg, 0.680 mmol) in THF (50 mL) at 0°C . The mixture was stirred for 30 min, treated with a solution of methyl iodide (440 μL , 7.14 mmol) and warmed to room temperature. The solution was stirred for 5h and treated with water followed by EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel (20 % EtOAc/hexane). Evaporation of the collected fractions yielded **12a** as a brown solid (796 mg, 4.44 mmol) in 65 % yield: mp 54°C . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (br s, 1H), 6.67 (dd, $J = 1.7, 3.1$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.7, 2.8$ Hz, 1H), 5.91-5.84 (m, 1H), 5.10-4.98 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (100



MHz, CDCl₃) δ 189.8, 149.4, 137.2, 128.4, 115.2, 108.7, 102.5, 58.1, 36.9, 28.8. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₁₀H₁₄NO₂ 180.1019, found 180.1023.

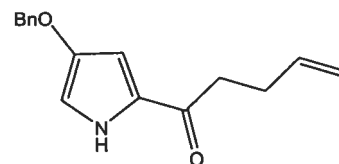
1-Methyl-4-methoxy-2-(pent-4-enoyl)-1H-pyrrole (13a)

This side product was isolated from the formation of **12a** following method B as an orange oil in 13 % yield. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.08-4.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.8, 146.6, 137.2, 127.0, 115.0, 114.6, 103.9, 57.6, 37.7, 37.2, 28.5. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₁₁H₁₆NO₂ 194.1176, found 194.1183.



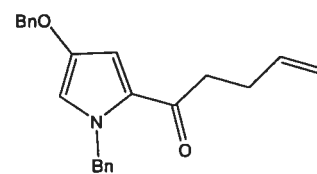
4-Benzyloxy-2-(pent-4-enoyl)-pyrrole (12b)

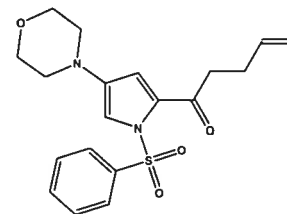
Prepared according to method B using benzylbromide. Purification by column chromatography on silica gel (10 % EtOAc/hexane) afforded **12b** (107 mg, 58 %) as a yellow solid: mp 67°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (br s, 1H), 7.42-7.34 (m, 5H), 6.66 (dd, *J* = 1.7, 3.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 1.7, 2.8 Hz, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.8, 148.1, 137.2, 136.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.5, 115.1, 110.9, 103.6, 73.0, 36.8, 28.8. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₁₆H₁₈NO₂ 256.1332, found 256.1338.



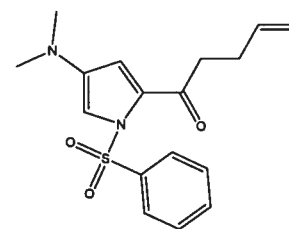
1-Benzyl-4-benzyloxy-2-(pent-4-enoyl)-1-benzyl-pyrrole (13b)

This side product was isolated from the formation of **12b** as a brown oil in 7 % yield: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.26 (m, 8H), 7.10 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.91-5.80 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.1, 146.1, 138.2, 137.4, 136.8, 128.5 (2C), 128.1, 127.6, 127.3, 127.0, 126.9, 115.5, 115.0, 106.2, 72.9, 52.4, 38.3, 28.9. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₂₃H₂₄NO₂ 346.1801, found 346.1813.



General Method C:**4-Morpholino-2-(pent-4-enoyl)-1-(phenylsulfonyl)pyrrole (14b)**

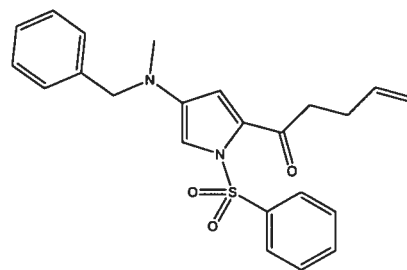
A solution of 4-morpholino-2-(pent-4-enoyl)pyrrole **10b** (43 mg, 0.18 mmol) in THF (2mL) was added to a solution of potassium *t*-butoxide (29 mg, 0.26 mmol) and 18-crown-6 (5 mg, 0.02 mmol) in THF (2 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 15 min, treated with a solution of benzenesulfonyl chloride (0.03 mL, 0.22 mmol) in THF (1 mL). The ice bath was removed and the solution was allowed to warm to room temperature, stirred for 3h and treated with water followed by EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel (40% EtOAc/hexane). Evaporation of the collected fractions yielded **14b** as a brown solid (57 mg, 84 %): mp 122°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 2H), 3.82 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.98 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.9, 139.6, 139.2, 136.8, 133.4, 132.2, 128.6, 127.8, 115.3, 113.9, 113.0, 66.3, 50.1, 38.5, 28.4. ES-MS [M+H] = 375.2. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₁₉H₂₃N₂O₄S 375.1373, found 375.1375.

4-Dimethylamino-2-(pent-4-enoyl)-1-(phenylsulfonyl)pyrrole (14a)

The title compound was prepared according to method C from pyrrole **10a**. Purification by column chromatography on silica gel (25 % EtOAc/hexane) afforded sulfonamide **14a** as a brown solid (90 mg, 52 %): mp 87°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.62-7.47 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 2.74 (m, 8H), 2.32 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.8, 139.2, 136.8, 133.2, 131.3, 129.6, 128.5, 127.6, 115.2, 114.1, 111.6, 41.8, 38.4, 28.4. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₁₇H₂₁N₂O₃S 333.1267, found 333.1270.

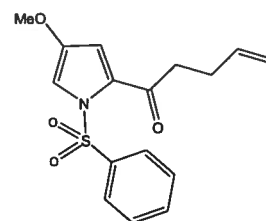
4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-2-(pent-4-enoyl)-1-(phenylsulfonyl)pyrrole (14c)

The title compound was prepared according to method C from pyrrole 10c. Purification by column chromatography on silica gel (30 % EtOAc/hexane) afforded sulfonamide 14c (710 mg, 51%) as a yellow solid: mp 102°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.1, 139.6, 139.3, 137.8, 136.9, 133.3, 132.2, 128.6, 128.5, 127.7, 127.3, 115.3, 114.1, 111.6, 58.1, 39.0, 38.6, 28.5. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₂₂H₂₅N₂O₃S 409.1580, found 409.1578.



4-Methoxy-2-(pent-4-enoyl)-1-(phenylsulfonyl)pyrrole (15a)

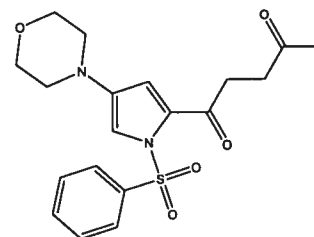
The title compound was prepared according to method C from pyrrole 12a. Purification by column chromatography on silica gel (50-100 % CHCl₃/hexane followed by 10 % MeOH/CHCl₃ to recover starting material) afforded sulfonamide 15a as a beige solid (660 mg, 47 %): mp 119°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.0, 148.1, 139.2, 136.7, 133.5, 131.1, 128.7, 127.8, 115.4, 113.5, 110.7, 58.0, 38.5, 28.4. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₁₆H₁₈NO₄S 320.0951, found 320.0960.



General Method D:

1-[4-Morpholino-1-(phenylsulfonyl)-pyrrol-2-yl]-pentane-1,4-dione (16b)

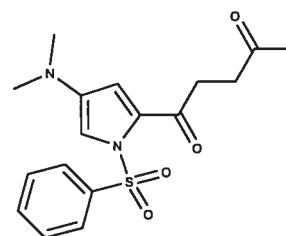
A suspension containing PdCl₂ (66 mg, 0.37 mmol) and CuCl (190 mg, 1.9 mmol) in DMF/water (7 : 1, 56 mL) was stirred under oxygen atmosphere for 15 min, treated with γ,δ -unsaturated ketone 14b (700 mg, 1.87 mmol) in DMF/water (7 : 1, 8 mL), stirred overnight under oxygen atmosphere at room temperature and treated with 10% citric acid in water (130 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc.



The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel (55 % EtOAc/hexane) afforded dione **16b** (71 mg, 80 %) as a yellow solid: mp 144°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.99-2.91 (m, 6H), 2.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.0, 186.8, 139.6, 139.0, 133.4, 131.7, 128.6, 127.7, 114.3, 112.9, 66.3, 50.0, 37.0, 32.7, 29.8. ES-MS [M+H⁺] = 391.1. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₁₉H₂₃N₂O₅S 391.1322, found 391.1328.

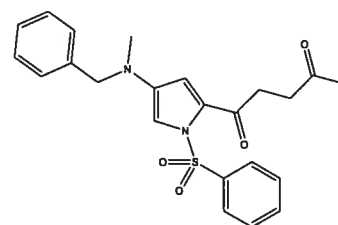
1-[4-(Dimethylamino)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl]pentane-1,4-dione (16a)

The title compound was prepared according to method D from pyrrole **14a**. Purification by column chromatography on silica gel (20-60 % EtOAc/hexane) afforded dione **16a** as a brown oil (38 mg, 25 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (m, 8H), 2.13 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.1, 186.7, 140.4, 139.2, 133.3, 131.6, 128.6, 127.6, 114.4, 111.7, 41.9, 37.0, 32.8, 29.9. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₁₇H₂₁N₂O₄S 349.1216, found 349.1214.



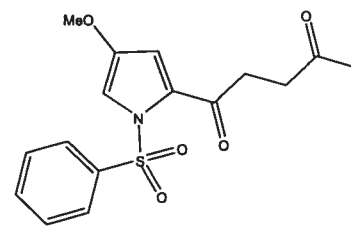
1-[4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-1-(phenylsulfonyl)-pyrrol-2-yl]pentane-1,4-dione (16c)

The title compound was prepared according to method D from pyrrole **14c**. Purification by column chromatography on silica gel (20-70 % EtOAc/hexane) afforded dione **16c** as an orange solid (446 mg, 65 %): mp 126°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.72 (m, 5H), 2.11 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.0, 186.8, 139.6, 139.1, 137.7, 133.2, 131.7, 128.5, 128.4, 127.6, 127.5, 127.2, 114.3, 111.5, 57.9, 38.9, 37.0, 32.8, 29.8. HRMS Calcd for [M+H⁺] C₂₃H₂₅N₂O₄S 425.1529, found 425.1532.



1-[4-(methoxy)-1-(phenylsulfonyl)-pyrrol-2-yl]pentane-1,4-dione (17a)

The title compound was prepared according to method D from pyrrole 15a. Purification by column chromatography on silica gel (40 % EtOAc/hexane) afforded dione 17a as a

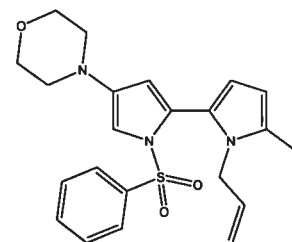


yellow solid (212 mg, 81 %): mp 152°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.1 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.8, 186.9, 148.1, 139.0, 133.5, 130.6, 128.7, 127.7, 113.7, 110.8, 57.9, 36.9, 32.7, 29.8. HRMS Calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$ 336.0900, found 336.0904.

General Method E:

4-Morpholino-1-phenylsulfonyl-1'-allyl-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (18a)

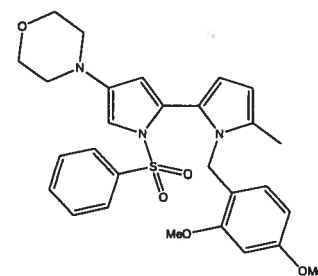
A solution of TiCl_4 1M in toluene (430 μL , 0.431 mmol) was added dropwise to dione 16b (140 mg, 0.359 mmol) and allylamine (54 μL , 0.718 mmol) in toluene (15 mL). After stirring



for 18 h, the reaction was treated with a solution of saturated aqueous NH_4Cl followed by 20 mL of EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (15 mL x 2) and CHCl_3 (15 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica gel (45 % ethyl acetate/hexane). Evaporation of the collected fractions yielded bipyrrole 18a (116 mg, 78%) as a brown oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.00 (dd, $J = 1.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 1.4, 17.1$ Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.92 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 138.3, 134.6, 133.3, 130.4, 128.5, 127.4, 126.8, 120.6, 115.4, 112.3, 110.9, 106.1, 105.3, 66.4, 50.0, 46.7, 12.4. ES-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 412.2$. HRMS Calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 412.1689, found 412.1696.

4-Morpholino-1-phenylsulfonyl-1'-(2,4-dimethoxybenzyl)-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (18b)

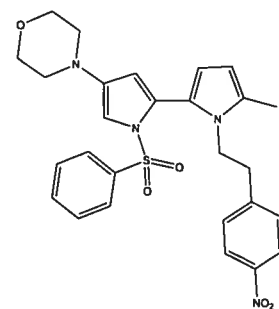
The title compound was prepared according to method E from pyrrole **16b** using 2,4-dimethoxybenzylamine. Purification by column chromatography on silica gel (50 % EtOAc/hexane) afforded bipyrrole **18b** as a brown oil (29 mg) in 75 % yield. ¹H



NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.75 (m, 10H), 2.82 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 156.8, 141.0, 138.3, 133.2, 130.7, 128.5, 127.4, 127.0, 126.9, 121.2, 119.6, 112.4, 110.6, 106.1, 105.3, 103.9, 97.7, 66.4, 55.2, 55.1, 49.9, 42.6, 12.4. HRMS Calcd for C₂₈H₃₂N₃O₅S [M+H⁺] 522.2057, found 522.2063.

4-Morpholino-1-phenylsulfonyl-1'-[2-(*p*-nitrophenyl)ethyl]-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (18c)

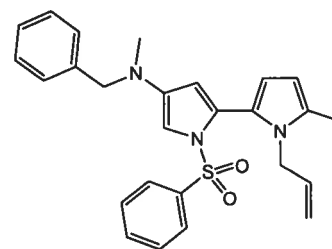
The title compound was prepared according to method E from pyrrole **16b** using 2-(*p*-nitrophenyl)ethylamine. Purification by column chromatography on silica gel (50 % EtOAc/hexane) afforded bipyrrole **18c** as a red foam (11 mg) in 33 % yield, and 16



mg (65 %) of recovered **16b**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.7, 146.6, 141.9, 137.8, 133.5, 130.2, 129.9, 128.6, 127.4, 127.3, 123.5, 121.3, 111.8, 111.3, 106.5, 105.2, 66.3, 49.8, 45.7, 36.9, 12.6. ES-MS [M+H⁺] = 521.1. HRMS Calcd for C₂₇H₂₉N₄O₅S [M+H⁺] 521.1853, found 521.1865.

4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-1-phenylsulfonyl-1'-allyl-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (18d)

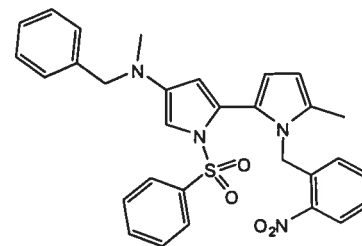
The title compound was prepared according to method E from pyrrole 16c using allylamine. Purification by column chromatography on silica gel (20 % EtOAc/hexane) afforded



bipyrrole 18d as a red oil (150 mg) in 95 % yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 4.97 (dd, $J = 1.5, 10.3$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 1.5, 17.1$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 138.1, 137.9, 134.5, 133.1, 130.4, 128.3, 128.2, 127.7, 127.2, 127.1, 127.0, 121.1, 115.4, 111.8, 111.7, 105.9, 103.8, 57.8, 46.7, 38.7, 12.4. HRMS Calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 446.1907, found 446.1896.

4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-1-phenylsulfonyl-1'-(*o*-nitrobenzyl)-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (18e)

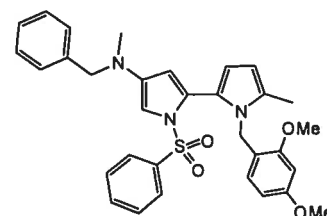
The title compound was prepared according to method E from pyrrole 16c using *o*-nitrobenzylamine. Purification by column chromatography on silica gel (30 % EtOAc/hexane) afforded bipyrrole 18e as a red oil (30 mg, 0.056 mmol) in 78 % yield.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (tt, $J = 1.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 5H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 140.8, 138.3, 137.9, 135.4, 134.1, 133.3, 130.2, 128.6, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 127.3, 127.0, 125.9, 124.9, 121.6, 113.4, 111.3, 107.1, 104.3, 57.8, 45.3, 38.7, 12.4. HRMS Calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 541.1904, found 541.1910.

4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-1-phenylsulfonyl-1'-(2,4-dimethoxybenzyl)-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (18f)

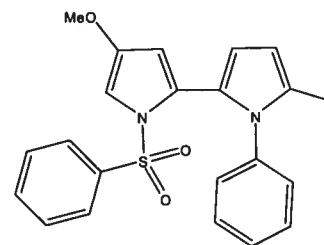
The title compound was prepared according to method E from pyrrole 16c using 2,4-dimethoxybenzylamine. Purification by column chromatography on silica gel (20-70 % EtOAc/hexane) afforded bipyrrole 18f as a



red oil (85 mg) in 65 % yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 2.3, 8.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.91 (m, 2H), 5.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 156.8, 141.3, 138.2, 137.8, 133.1, 130.8, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.4, 127.3, 127.0, 121.8, 119.7, 112.0, 111.5, 106.0, 103.9, 103.8, 97.8, 57.9, 55.2, 55.1, 4276, 38.6, 12.4. HRMS Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 556.2265, found 556.2265.

4-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1'-phenyl-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (19a)

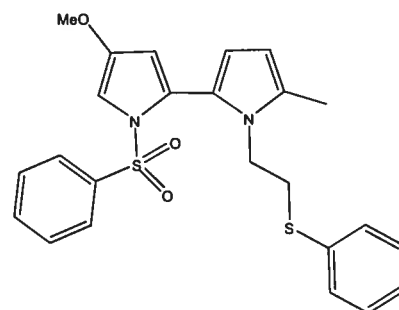
The title compound was prepared according to method E from **17a** using aniline. Purification by column chromatography on silica gel (30 % EtOAc/hexane) afforded bipyrrole **19a** as a



red foam (33 mg, 0.084 mmol) in 94 % yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.03 (m, 2H), 5.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.7, 138.5, 138.1, 133.1, 131.4, 128.4, 128.1, 127.9, 127.0 (2C), 126.3, 121.7, 112.4, 110.7, 106.2, 102.3, 57.1, 12.9. HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 393.1267, found 393.1258.

4-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1'-[2-(phenylthio)ethyl]-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (19b)

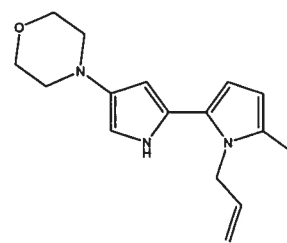
The title compound was prepared according to method E from **17a** using 2-(phenylthio)ethylamine. Purification by column chromatography on silica gel (30 % EtOAc/hexane) afforded bipyrrole **19b** as a red foam (25



mg, 37 %), as well as 15 mg (50 %) recovered **17a**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.21 (m, 10H), 6.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.80 (m, 5H), 2.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150.2, 138.1, 133.5, 130.2, 129.5, 129.0, 128.9, 128.6, 127.4, 126.3, 125.9, 120.3, 112.4, 111.2, 106.3, 103.1, 57.5, 44.0, 33.0, 12.5. HRMS Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 453.1301, found 453.1308.

4-Morpholino-1'-allyl-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (20)

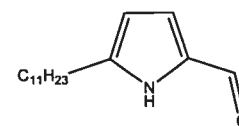
A solution of *N*-phenylsulfonylbipyrrole **18a** in MeOH under a balloon of argon was treated with Mg turnings, followed by one drop of CHCl_3 to activate the reaction. The flask was placed in a sonicator bath for 5 min, and let stand in a water bath for 20 min.



The mixture was filtered through a short pad of silica gel that was washed with ethyl acetate. The filtrate was evaporated to give bipyrrole **20** (28 mg, 88 %) as red oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (bs, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.03-5.93 (m, 3H), 5.20 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.95 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 135.1, 129.7, 126.1, 124.2, 115.6, 106.6, 106.4, 101.8, 98.0, 66.7, 51.4, 46.3, 12.1. ES-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 272.3$.

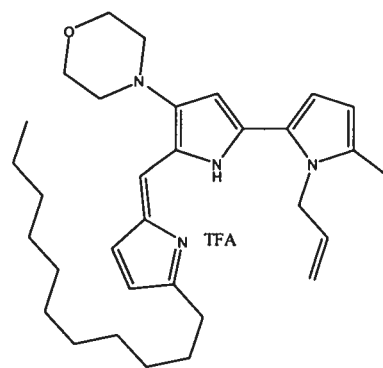
5-Undecylpyrrole-2-carboxaldehyde (21)

A solution was prepared by adding POCl_3 (0.12 mL, 1.26 mmol) to DMF (0.10 mL, 1.26 mmol) at 0°C , warmed to room temperature and stirred for 1 h. The resulting solution was slowly added to 2-undecylpyrrole (70 mg, 0.316 mmol) in DMF (2 mL) at 0°C . The ice bath was removed and the mixture was stirred for 15 h at room temperature, treated with saturated NaHCO_3 (10 mL) followed by DCM. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (5 mL x 2). The organic layers were combined, washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated to a residue that was purified by column chromatography on silica using 0-15 % ethyl acetate in hexane as eluant. Evaporation of the collected fractions gave a pink solid (53 mg, 67 %): mp 47°C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.4, 3.8$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 2.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.65 (quin, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.35-1.20 (m, 16H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 143.7, 131.8, 122.9, 109.4, 31.9, 29.6 (2C), 29.5, 29.3 (2C), 29.2, 29.0, 27.8, 22.7, 14.1. HRMS Calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}$ 250.2165, found 250.2174.



4-Morpholino-undecylprodigiosin·TFA (22)

A solution of 4-morpholinobipyrrole **20** (35 mg, 0.13 mmol) and 5-undecylpyrrole-2-carboxaldehyde **21** (36 mg, 0.14 mmol) in EtOH was stirred at 50°C. On addition of 5 drops of 48% HBr, the solution immediately turned deep purple. After 30 min. the heating bath was removed and the solution was allowed to cool to room temperature with stirring overnight. The mixture was concentrated on a rotary evaporator and the residue was purified by chromatography on neutral alumina (0-20 % AcOEt/Hexane) to yield a mixture of 5-undecylpyrrole-2-carboxaldehyde **21** and 4-morpholino-undecylprodigiosin **22**. These two compounds were separated by preparative HPLC on a Gillson Prep HPLC (prevail C18 reversed phase analytical column, 22 x 250 mm, 5 μ , Alltech). Elution was performed at a flow rate of 15 mL/min and used isocratic conditions with 80 %B, where A = H₂O – 0.05 % TFA and B = MeCN – 0.05 % TFA. Concentration of the collected fractions by evaporation under vacuum followed by lyophilisation afforded 4-morpholinoprodigiosin as its TFA salt, a red pigment, (24 mg, 36 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.99 (s, 1H), 12.11 (bs, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 2.2, 3.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.04-5.95 (m, 2H), 5.27 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.89 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.32 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H) 2.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.67 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40-1.20 (m, 16H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 152.2, 149.1, 139.8, 133.3, 127.3, 126.8, 124.4, 122.9, 119.2, 117.9, 117.4, 114.5, 113.5, 111.4, 99.4, 66.4, 52.8, 47.4, 32.1, 29.8 (2C), 29.7, 29.5, 29.4, 29.1, 28.5, 22.9, 14.3, 12.7; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -76.9 (s, 3F). HRMS Calcd for [M+H⁺] C₃₂H₄₇N₄O 503.3744, found 503.3745.



3.7 References

- (1) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603.
- (2) Bennett, J. W.; Bentley, R. *Adv. App. Microbiol.* **2000**, *47*, 1-32.
- (3) (a) Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17-55. (b) Sessler, J. L.; Aguilar, A.; Sanchez-Garcia, D.; Seidel, D.; Köhler, T.; Arp, F.; Lynch, V. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1887-1890.
- (4) Sessler, J. L.; Seidel, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5134-5175.
- (5) Hung, S. L.; Wen, T. C.; Gopalan, A. *Mater. Lett.* **2002**, *55*, 165-170.
- (6) Krondak, M.; Broncova, G.; Anikin, S.; Merz, A.; Mirsky, V. M. *J. Solid State Electr.* **2006**, *10*, 185-191.
- (7) (a) Rapoport, H.; Holden, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635-642. (b) Rapoport, H.; Castagnoli, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2178-2181. (c) Rapoport, H.; Castagnoli, N.; Holden, K. G. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 883-885. (d) Rapoport, H.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2727-2731. (e) Bordner, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3824-3828.
- (8) Hinz, W.; Jones, R. A.; Patel, S. U.; Karatza, M.-H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3753-3758.
- (9) Boger, D. L.; Patel, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405-1415.
- (10) Wasserman, H. H.; Lombardo, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1725-1728.
- (11) Nonell, S.; Bou, N.; Borrell, J. I.; Teixido, J.; Villanueva, A.; Juarranz, A.; Canete, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3405-3408.
- (12) Melvin, M. S.; Calcutt, M. W.; Nofle, R. E.; Manderville, R. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 742-748.
- (13) Merz, A.; Anikin, S.; Lieser, B.; Heinze, J.; John, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 449-455.
- (14) Skowronek, P.; Lightner, D. A. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 889-899.
- (15) Wasserman, H. H.; Xia, M. D.; Wang, J. J.; Petersen, A. K.; Jorgensen, M.; Power, P.; Parr, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7419-7425.
- (16) Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007-2010.
- (17) Dairi, K.; Tripathy, S.; Attardo, G.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2605-2606.

- (18) D'Alessio, R.; Bargiotti, A.; Carlini, O.; Colotta, F.; Ferrari, M.; Gnocchi, P.; Isetta, A.; Mongelli, N.; Motta, P.; Rossi, A.; Rossi, M.; Tibolla, M.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2557-2565.
- (19) Marcotte, F. A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2601-2603.
- (20) Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887-4890.
- (21) Hansford, K. A.; Zanzarova, V.; Dorr, A.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 893-898.
- (22) Gill, P.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2658-2659.
- (23) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
- (24) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369-384.
- (25) Yu, W. S.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z. M.; Jin, Z. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.
- (26) Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531-11563.
- (27) Broadbent, H. S.; Burnham, W. S.; Olsen, R. K.; Sheeley, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 757-767.
- (28) Magnus, P.; Gallagher, T.; Schultz, J.; Or, Y. S.; Ananthanarayan, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2706-2711.
- (29) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2367-2371.
- (30) Kim, S. H.; Figueroa, I.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2601-2604.
- (31) Sabitha, G.; Reddy, B. V. S.; Abraham, S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1569-1570.
- (32) Muratake, H.; Natsume, M. *Heterocycles* **1989**, *29*, 783-794.
- (33) Knowles, H.; Parsons, A. F.; Pettifer, R. M. *Synlett* **1997**, 271-272.
- (34) Fresneda, P. M.; Molina, P.; Sanz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 851-854.
- (35) Yasuhara, A.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 595-596.
- (36) Rokach, J.; Hamel, P.; Kakushima, M.; Smith, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4901-4904.
- (37) Bamford, S. J.; Luker, T.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1157-1160.

- (38) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817-2825.
- (39) D'Alessio, R.; Rossi, A. *Synlett* **1996**, 513-514.
- (40) Wasserman, H. H.; Rodgers, G. C.; Keith, D. D. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1851-1854.

3.8 Contribution du co-auteur pour l'article 1

J'ai découvert la nouvelle voie de synthèse des 4-amino-2,2'-bipyrroles, 4-alkoxy-2,2'-bipyrroles et du 4-morpholinoprodigiosine **22**. J'ai effectué l'ensemble des réactions et de la caractérisation des molécules présentées dans cet article. J'ai aussi écrit la majeure partie du manuscrit. La contribution du professeur William D. Lubell pour l'article 1 (4-Alkoxy- and 4-Amino-2,2'-bipyrrole Synthesis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6107-6110.) se situe au niveau de la supervision de la recherche et de la rédaction de l'article.

Chapitre 4

Fonctionnalisation des 2,2-bipyrroles

4.1 Étude de fonctionnalisation des 2,2'-bipyrroles

Les bipyrroles ont souvent été synthétisés à partir de pyrroles utilisés comme des blocs de construction. La fonctionnalisation de ces pyrroles est alors pratiquement limitée à la substitution électrophile et préférentiellement en position α . La synthèse élaborée par D'Alessio et collaborateurs a permis de produire une quarantaine de dérivés de prodigiosines dont l'activité a pu être évaluée. Bien que de précieuses informations ont été fournis par cette étude, peu de positions ont été substituées et seulement une faible diversité est possible par cette voie de synthèse.¹ Nous avons donc tenté de démontrer que notre voie synthèse permet une plus grande diversité en plus de donner accès aux amino-2,2'-bipyrroles.

Les prodigiosines naturelles ne sont pas substituées à la position 5'. Les 2,2'-bipyrroles présentés au chapitre 2 possèdent tous un groupement méthyle à ce site. Bien que les données biologiques² préliminaires obtenues sur des dérivés de prodigiosines synthétiques ont montré qu'un groupement méthyle à la position 5' est légèrement bénéfique, la synthèse de 2,2'-bipyrroles non substitués à cette position est souhaitable pour permettre l'introduction de différentes fonctionnalités.

Avant de réaliser la synthèse de bipyrroles non substitués en 5', nous avons d'abord tenté d'optimiser la synthèse des 4-alkoxybipyrroles. La transformation de l'oxopyrrolidine **1** avec 10 mol % de NaHMDS a permis une conversion complète en 15 min avec un rendement de 89%, tel que présenté au chapitre 2. Suite à cette observation, nous avons émis l'hypothèse que la réaction pourrait s'effectuer avec une quantité sous stœchiométrique grâce à la libération de l'anion 9-phénylfluorényle qui agirait ensuite comme base pour poursuivre la réaction. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons fait réagir l'oxopyrrolidine **1** avec 10 mol % de l'anion 9-phénylfluorényle et l'hydroxypyrrole **2** correspondant a été obtenu avec un rendement similaire de 90% (Schéma 1). Une *O*-alkylation a permis ensuite de former l'alkoxybipyrrole correspondant en traitant l'hydroxypyrrole **2** avec le *tert*-butoxide de potassium suivi de l'électrophile correspondant pour former les 4-méthoxy et 4-benzyloxybipyrroles **3a,b**. Lors de cette *O*-alkylation, la réaction compétitive de *N*-alkylation a produit 13% et 7% respectivement de **4a** et **4b** (Schéma 1).

Les 4-méthoxy et 4-benzyloxy pyrroles ont aussi pu être obtenus en un seul pot à partir de l'oxopyrrolidine **1** avec un rendement similaire à la réaction en 2 étapes de 57% dans le cas du 4-méthoxypyrrole **3a**, mais avec un rendement moindre de 36% dans le cas du 4-benzyloxy pyrrole **3b** (Schéma 1). Cette réaction en une étape consiste à faire réagir l'oxopyrrolidine **1** avec 105 mol % de l'anion 9-phénylfluorényle avant d'ajouter un électrophile tel l'iodure de méthyle ou le bromure de benzyle. Lors de la formation du benzyloxy pyrrole **3b** sous ces conditions, le 3-benzyl-4-hydroxypyrrole **5b** a été obtenu avec un rendement de 9% alors que 33% de l'hydroxypyrrole **2** a été isolé.

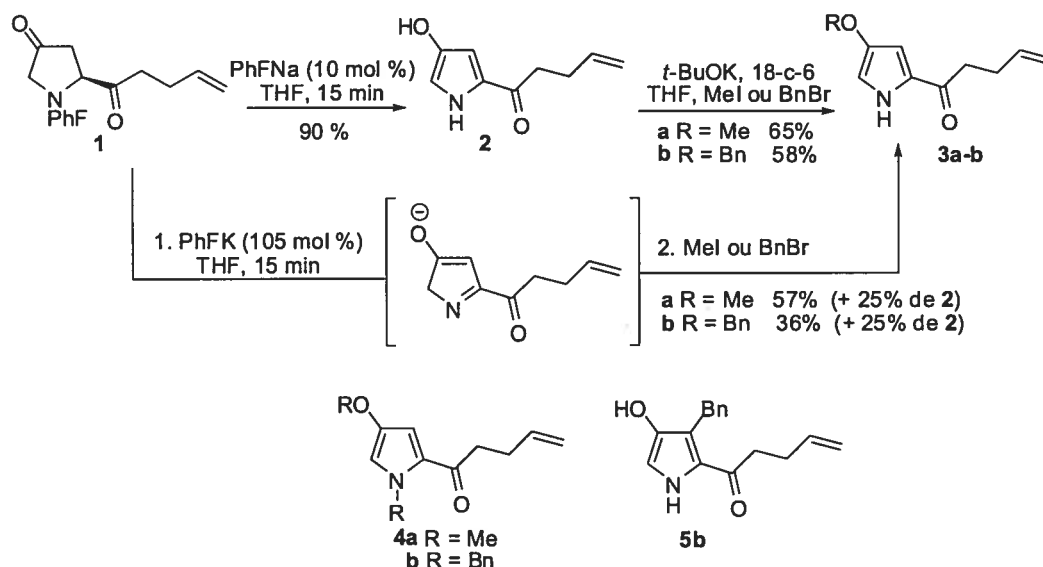


Schéma 1. Synthèse des 4-alkoxy pyrroles

Lors de toutes les formations de 4-aminopyrroles et 4-alkoxy pyrroles le 9-phénylfluorène peut être isolé facilement par chromatographie puisqu'il est très peu polaire comparativement aux autres produits de la réaction. Il peut ensuite être utilisé pour la formation de 4-hydroxypyrrole **2** en formant l'anion en présence d'hydruure de sodium ou d'hydruure de potassium.

Cette étude a permis de découvrir une nouvelle voie de synthèse rapide et efficace pour la formation du 4-hydroxypyrrole **2** qui utilise le groupement protecteur libéré lors de

la réaction comme réactif. De plus, l'alkylation de l'alcool **2** permet d'obtenir les 4-alkoxy-pyrroles **3a,b** efficacement.

Les 4-alkoxy-pyrroles **3a,b** ont d'abord été protégés en sulfonamides **6a,b** avant d'être oxydés à l'aldéhydes en présence de OsO₄, NaIO₄ et 2,4-lutidine³ avec des rendements modérés de 68% et 62%. (Schéma 2) La méthylcétone **7b**, obtenue par oxydation de Tsuji-Wacker,⁴ et les aldéhydes **7a,c** ont été cyclisés par une réaction de type Paal-Knorr^{5,6} en utilisant un excès de la 2,4-diméthoxybenzylamine en présence d'une quantité stoechiométrique de TiCl₄^{7,8} dans le toluène. Les bipyrroles **8a,c** et le 5'-méthylbipyrrole **8b** ont été isolés avec des rendements entre 65% et 71% après purification par chromatographie sur colonne.

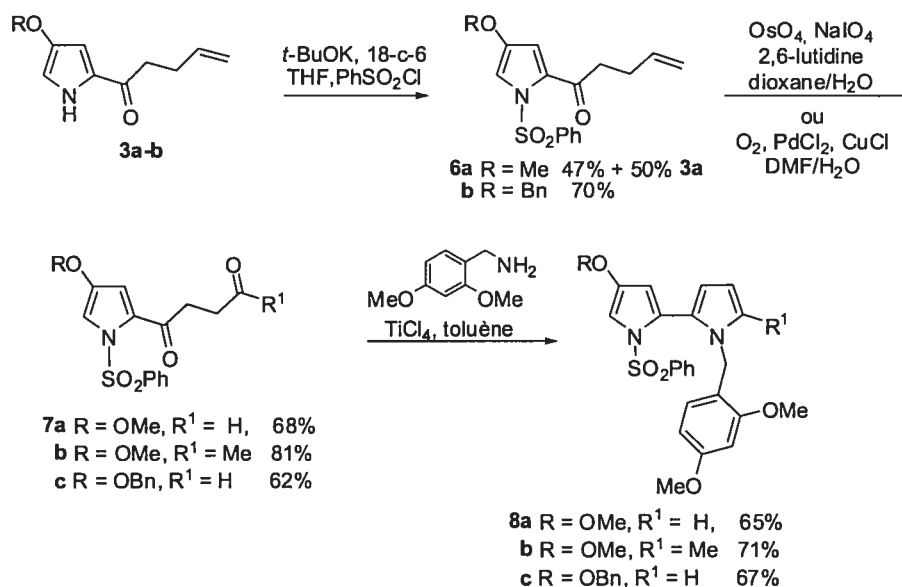


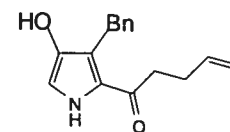
Schéma 2. Synthèse des 4-méthoxy et 4-benzyloxy-2,2'-bipyrroles

En résumé, la versatilité de la synthèse présentée précédemment a pu être démontrée en synthétisant de nouvelles unités 2,2'-bipyrroles ne possédant pas de groupement méthyle en position 5'. Ces 2,2'-bipyrroles pourront servir autant à la préparation de nouveaux matériaux qu'à la synthèse de dérivés de prodigiosines. Cette étude a permis d'apprendre que la réaction de formation du 4-hydroxypyrrole **2** à partir de l'oxopyrrolidine **1** peut être effectuée en utilisant l'anion 9-phénylfluorényle généré *in situ* dans la réaction. Cette réaction permet une économie d'atome et un excellent rendement.

4.2 Section expérimentale :

Les détails expérimentaux et la caractérisation des composés **1**, **2**, **3a,b**, **4a,b**, **6a** et **7b** présentés dans ce chapitre ont été présentés au chapitre 2.

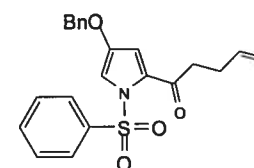
4-Hydroxy-2-(pent-4-énoyl)-3-benzyl-1-(phénylesulfonyl)pyrrole (**5b**)



Le pyrrole **5b** a été isolé comme produit secondaire lors de la synthèse du pyrrole **3b** sous les conditions suivantes.

Une solution de 9-phénylfluorène (260 mg, 1.078 mmol) et d'hydrure de potassium (40 mg, 1.030 mmol) dans le THF (20 mL) est agitée pendant 15 min. L'oxopyrrolidine **1** (400 mg, 0.980 mmol) est ajoutée et l'agitation est maintenue pendant 30 min avant d'addition du bromure de benzyle (200 μ L, 1.666 mmol). La réaction est agitée pendant 24 h, puis H₂O (25 mL) et AcOEt (25 mL) sont ensuite ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 10 à 40 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **5b** sous forme de solide jaune brun (22 mg) avec un rendement de 9%. L'hydroxypyrrole **2** et le benzyloxy pyrrole **3b** ont aussi été isolés de cette réaction avec des rendements de 33% et 36% respectivement. Pf 98°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (bs, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 6.48 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.8 (m, 2H), 4.78 (bs, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.72 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.0, 140.5, 137.5, 137.3, 128.9, 128.5, 126.9, 126.0, 124.5, 115.2, 106.0, 36.6, 30.9, 29.1; HRMS Calc. pour [M+H⁺] C₁₆H₁₈NO₂ 256.1332, mesuré 256.1332.

4-Méthoxy-2-(pent-4-énoyl)-1-(phénylesulfonyl)pyrrole (**6b**)

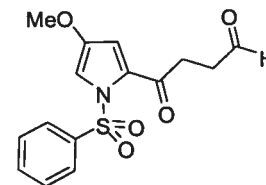


Une solution de 4-benzyloxy-2-(pent-4-énoyl)pyrrole **3b** (190 mg, 0.745 mmol) dans le THF (7 mL) est additionnée à une solution de *tert*-butoxide de potassium (133 mg, 1.191 mmol) et d'éther couronne 18-6 (20 mg, 0.074 mmol) dans le THF (7 mL). Le mélange est agité pendant 15 min avant d'y ajouter une solution de chlorure de benzènesulfonyle (130 μ L, 1.043 mmol)

dans le THF (7 mL). La réaction est agitée pendant 3 h. Après avoir ajouté H₂O (20 mL) et AcOEt (20 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 60 à 90 % CHCl₃ dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le pyrrole **6b** sous forme d'une huile claire (206 mg) avec un rendement de 70%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.59 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 6H), 6.75 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.94 (m, 4H), 2.71 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.32 (q, *J*=6.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.0, 146.7, 139.1, 136.7, 135.9, 133.5, 131.0, 128.7 (deux carbones), 128.4, 127.9, 127.7, 115.4, 114.0, 111.9, 72.8, 38.5, 28.4; HRMS Calc. pour [M+H⁺] C₂₂H₂₂NO₄S 396.1264, mesuré 396.1274.

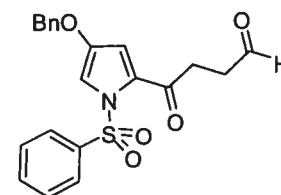
Procédure générale pour la synthèse des aldéhydes (Méthode A)

4-(4-Méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl)-4-oxobutanal (7a)



À une solution de l'oléfine **6a** (90 mg, 0.282 mmol) dans un mélange de dioxane/H₂O (4.5 mL/1.5 mL) est ajoutée la 2,6-lutidine (66 µL, 0.564 mmol), OsO₄ (2.5 % dans le 2-méthyl-2-propanol, 74 µL, 5.64 µmol) et NaIO₄ (241 mg, 1.13 mmol). La réaction est agitée pendant 3 h. Après l'ajout de H₂O (8 mL) et AcOEt (8 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt (10 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 25 % d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler l'aldéhyde **7a** avec un rendement de 68% sous forme de solide blanc. Pf 131°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.59 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.77 (t, *J*=6.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.9, 185.8, 147.8, 138.6, 133.3, 130.1, 128.4, 127.5, 113.5, 110.7, 57.7, 37.1, 30.9; HRMS Calc. pour [M+H⁺] C₁₅H₁₆NO₅S 322.0743, mesuré 322.0737.

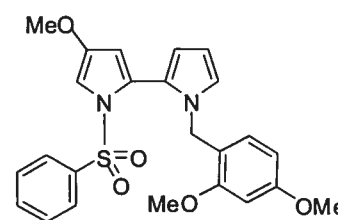
4-(4-Benzyloxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl)-4-oxobutanal (7c)



Préparé selon la méthode A à partir de 7c. La purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant 40-50% d'AcOEt dans l'hexane comme solvant d'élution a permis d'isoler l'aldéhyde **6b** (112 mg) sous forme de mousse grise avec un rendement de 62%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.57 (tt, $J=1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 6H), 6.84 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.97 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=6.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.2, 186.1, 146.7, 138.8, 135.9, 133.5, 130.3, 128.64, 128.59, 128.3, 127.7, 127.6, 114.3, 112.1, 72.7, 37.3, 31.2; HRMS Calc. pour $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$ 398.1057, mesuré 398.1057.

Procédure générale B

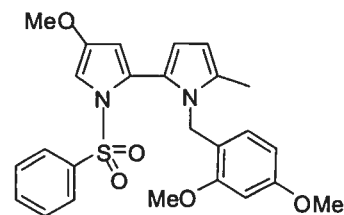
4-Méthoxy-1-phénylsulfonyl-1'-(2,4-diméthoxybenzyl)-2,2'-bipyrrole (8a)



Une solution de TiCl_4 1M dans le toluène (75 μL , 0.075 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte à 7a (16 mg, 0.050 mmol) et 2,4-diméthoxybenzylamine (52 μL , 0.35 mmol) dans le toluène (5 mL). Après 18 h, la réaction est traitée avec une solution saturée en NH_4Cl . Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec DCM. Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant DCM comme solvant d'élution. L'évaporation des fractions collectées permet d'isoler le bipyrrole **8a** sous forme d'huile incolore (15 mg) avec un rendement de 65%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (m, 3H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J=2.3, 8.3$ Hz, 1H), 6.08 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J=1.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 157.7, 150.3, 138.3, 133.5, 129.5, 128.6, 127.4, 125.9, 122.9, 121.7, 119.1, 112.8, 111.0, 107.0, 103.9, 103.0, 98.2, 57.5, 55.3, 55.2, 45.7; HRMS Calc. pour $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 453.1479, mesuré 453.1472.

4-Méthoxy-1-phénylesulfonyl-1'-(2,4-diméthoxybenzyl)-5'-methyl-2,2'-bipyrrole (8b)

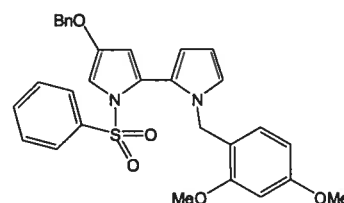
Préparé selon la méthode B à partir de 7b. La purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant DCM comme solvant d'élution a permis d'isoler le bipyrrole



8b (99 mg) sous forme de mousse grise avec un rendement de 71%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=1.1, 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=2.3, 8.4$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.92 (m, 2H), 5.77 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 156.7, 150.0, 138.2, 133.3, 130.7, 128.5, 127.4, 126.7, 126.3, 121.0, 119.4, 112.5, 110.5, 106.2, 103.8, 102.7, 97.8, 57.4, 55.2, 55.1, 42.6, 12.3; HRMS Calc. pour $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 467.1635, mesuré 467.1630.

4-Benzyloxy-1-phénylesulfonyl-1'-(2,4-diméthoxybenzyl)-2,2'-bipyrrole (8c)

Préparé selon la méthode B à partir de 7c. La purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant



DCM comme solvant d'élution a permis d'isoler le bipyrrole 8c (88 mg) sous forme de mousse grise avec un rendement de 67%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=0.8, 8.1$ Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 7H), 6.99 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J=2.4, 8.3$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J=3.4$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J=1.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 157.7, 149.0, 138.1, 136.3, 133.4, 129.4, 128.6, 128.5, 128.1, 127.6, 127.3, 125.9, 122.9, 121.7, 119.0, 112.8, 111.4, 107.0, 104.1, 103.9, 98.2, 72.2, 55.23, 55.16, 45.6. HRMS Calc. pour $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 529.1792, mesuré 529.1778.

4.3 Références :

- (1) D'Alessio, R.; Rossi, A. *Synlett* **1996**, *6*, 513-514.
- (2) D'Alessio, R.; Bargiotti, A.; Carlini, O.; Colotta, F.; Ferrari, M.; Gnocchi, P.; Isetta, A.; Mongelli, N.; Motta, P.; Rossi, A.; Rossi, M.; Tibolla, M.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2557-2565.
- (3) Yu, W. S.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z. M.; Jin, Z. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.
- (4) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369-384.
- (5) Knorr, L. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2863-2870.
- (6) Paal, C. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2756-2767.
- (7) Broadbent, H. S.; Burnham, W. S.; Olsen, R. K.; Sheeley, R. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1968**, *5*, 757-767.
- (8) Hinz, W.; Jones, R. A.; Patel, S. U.; Karatza, M. H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3753-3758.

Chapitre 5
Conclusion

5.1 Conclusion

En conclusion, ce mémoire a été consacré au développement d'une nouvelle méthode de synthèse des 4-alkoxy-2,2'-bipyrroles permettant une plus grande diversité de fonctionnalisation ainsi qu'à la première synthèse de 4-amino-2,2'-bipyrroles. Ce projet a permis la première synthèse d'aminoprodigiosine en 10 étapes linéaires avec un rendement total de 8%. Le développement de cette synthèse nous a permis de découvrir une réaction de formation des 4-alkoxypyrroles en un pot à partir de *N*-(9-phényl-9-fluorényl)-2-acyl-4-oxopyrrolidine.

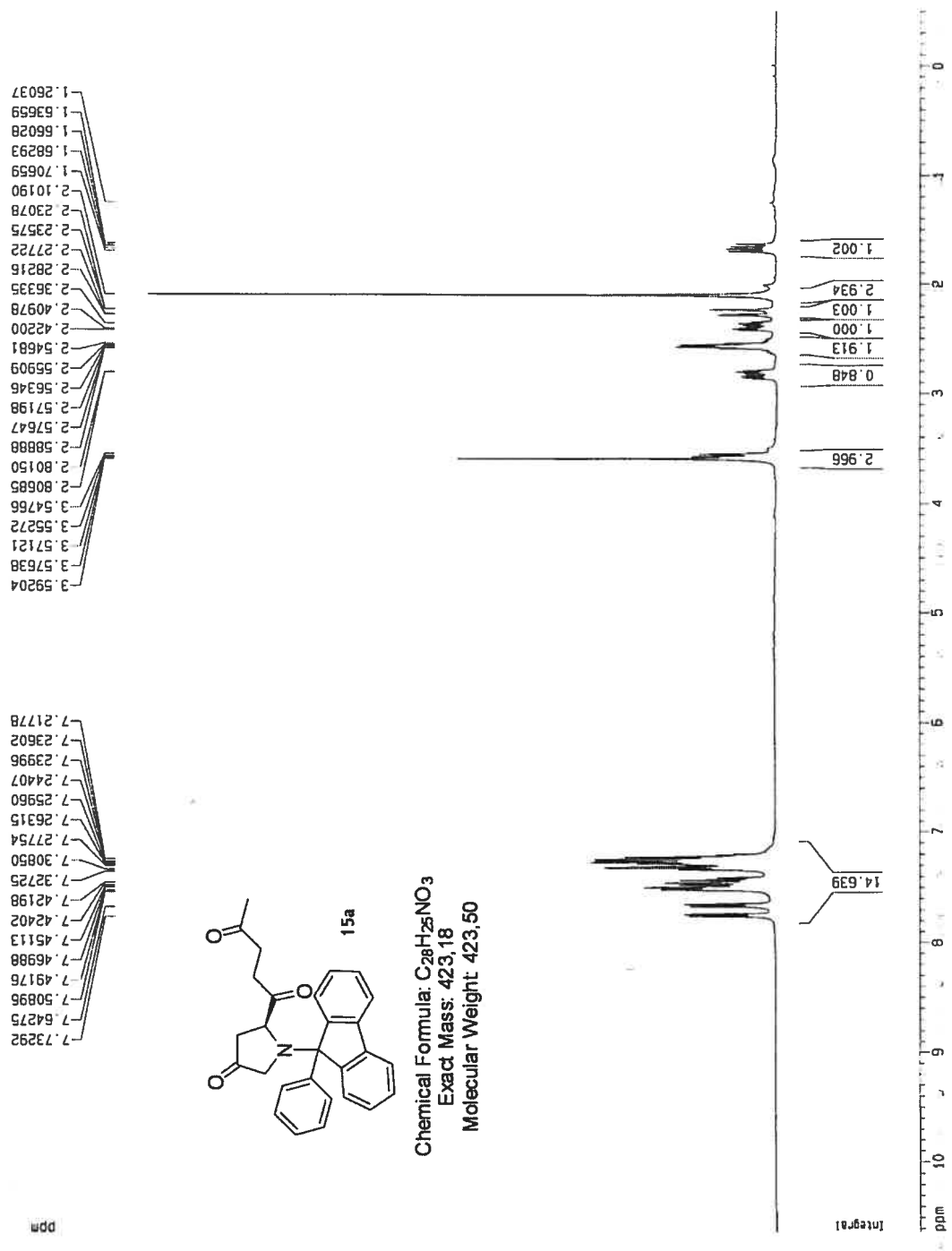
En considérant les possibilités offertes par cette nouvelle méthode pour former des bipyrroles possédant différents substituants et l'intérêt croissant de ce type d'intermédiaire pour la synthèse de produits naturels, cette approche devrait être utile pour des recherches futures en chimie médicinale et en chimie des matériaux.

La majeure partie des pyrroles et 2,2'-bipyrroles ainsi que la 4-aminoprodigiosine présentés dans ce mémoire, soit 40 produits, ont été soumis au centre de criblage à haut débit de l'Institut de Recherche en Immunologie et Cancérologie (IRIC) situé dans le Pavillon Marcelle-Coutu de l'Université de Montréal afin de déterminer leur activité avec différents systèmes et modèles biologiques.

L'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire devrait contribuer à l'avancement des méthodes de synthèse de 2,2'-bipyrroles en plus de fournir une nouvelle possibilité de substitution sur ce dernier. Les échantillons soumis au criblage enrichissent une librairie de composés et nous espérons que les connaissances qui seront apportées par les essais biologiques contribueront à l'étude de structure / activité des composés possédant des motifs 2,2'-bipyrroles. Ceci pourrait permettre le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

ANNEXE

Données spectrales des chapitres 2 et 4

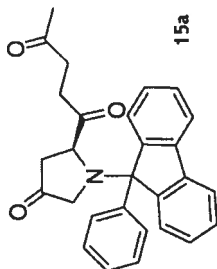


38.368
36.701
33.054
29.627

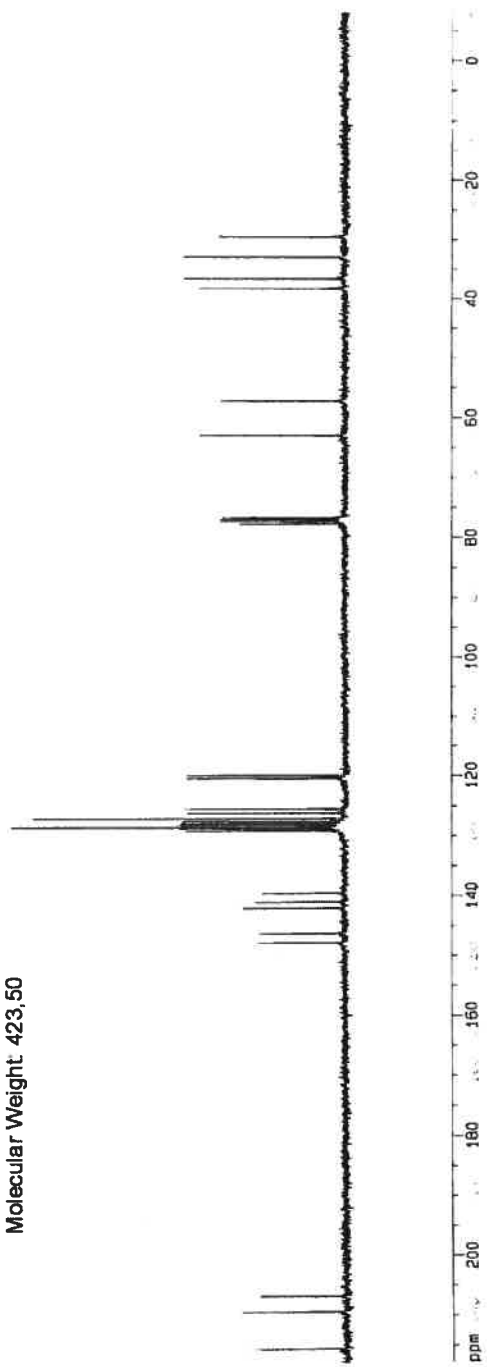
77.735
77.319
77.001
76.682
62.992
57.258

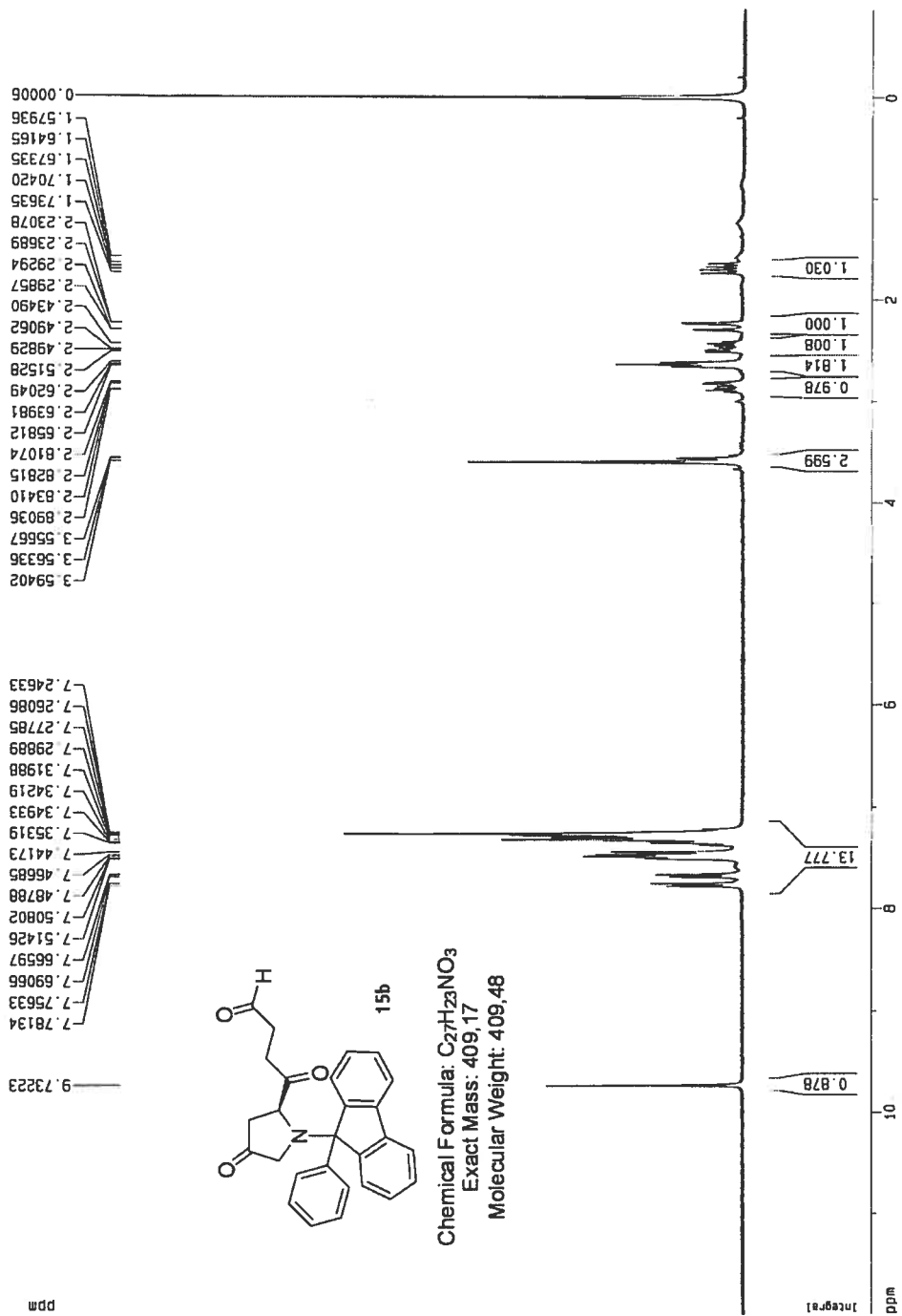
147.792
146.193
142.019
140.985
139.527
129.146
128.789
128.488
128.117
127.869
127.525
127.030
126.134
125.477
120.387
119.938

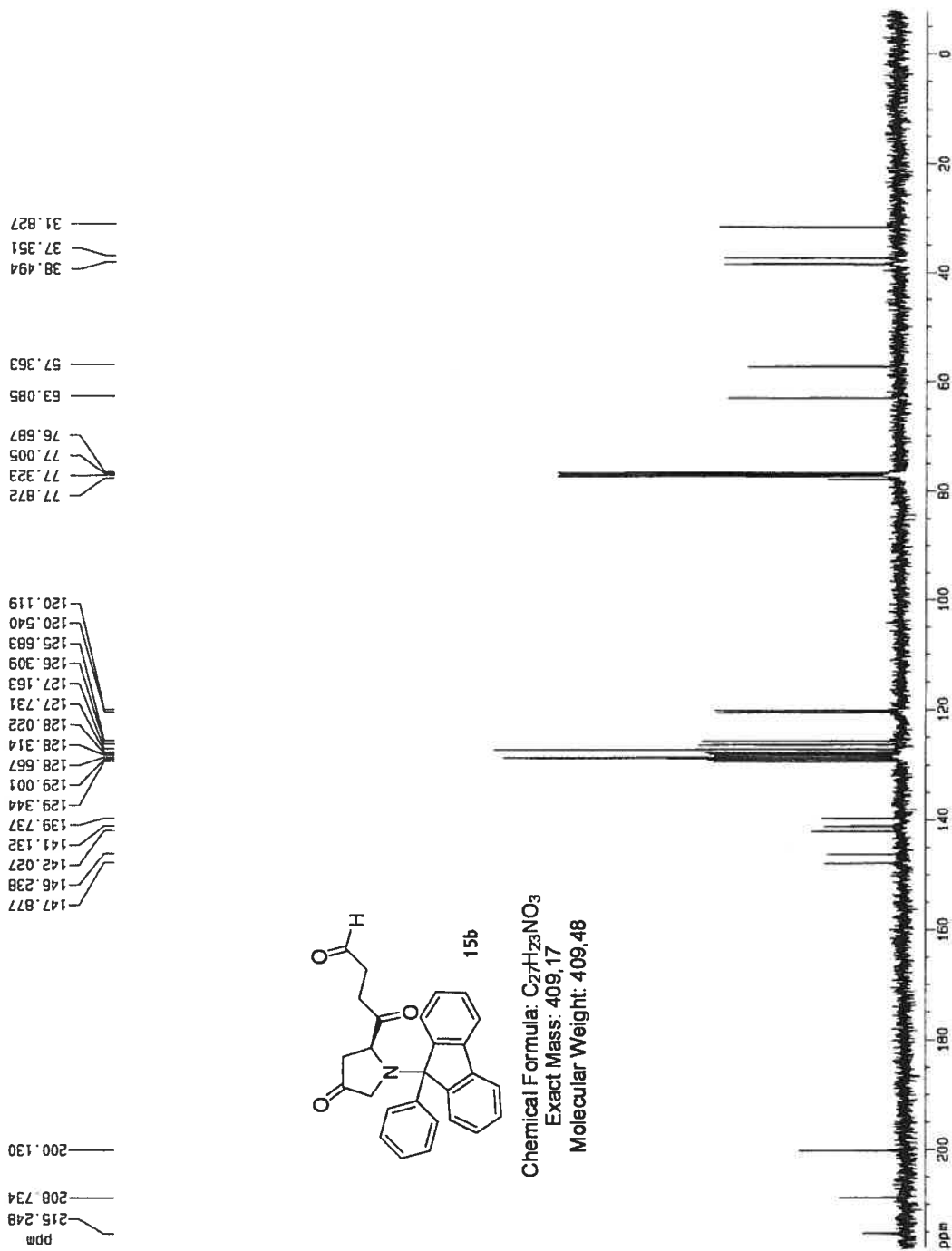
215.455
209.341
206.747

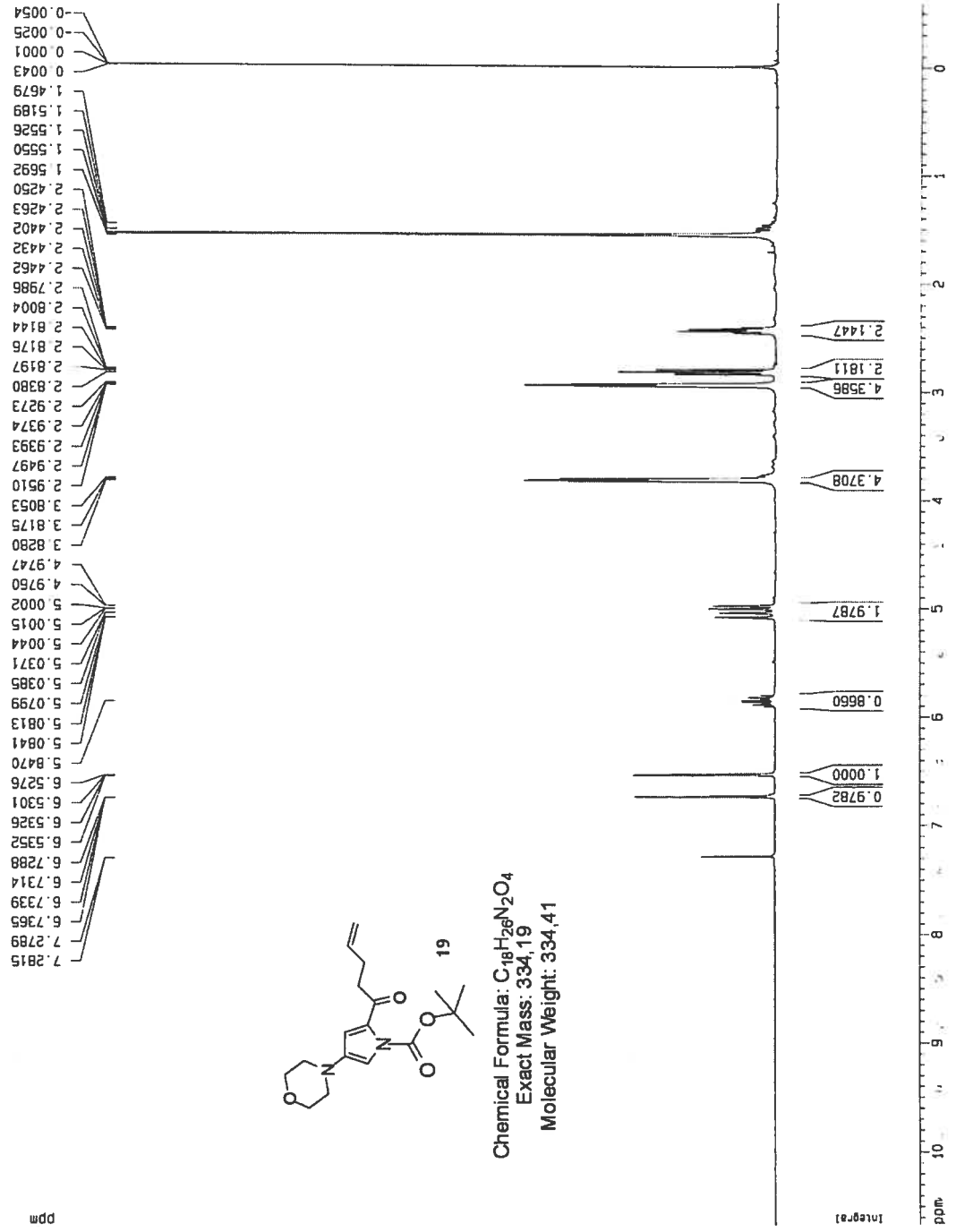


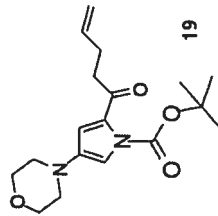
Chemical Formula: $C_{28}H_{25}NO_3$
Exact Mass: 423,18
Molecular Weight: 423,50





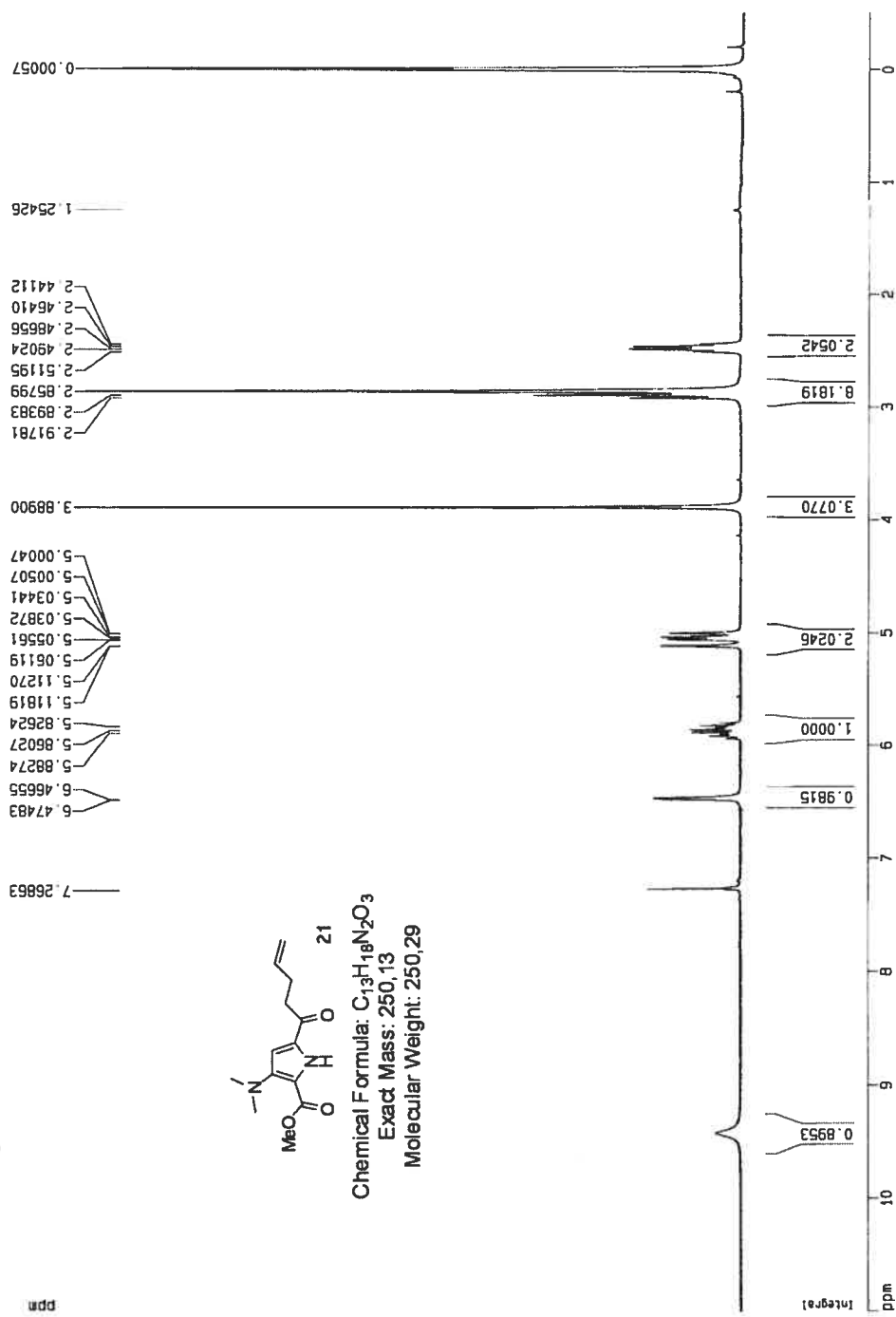


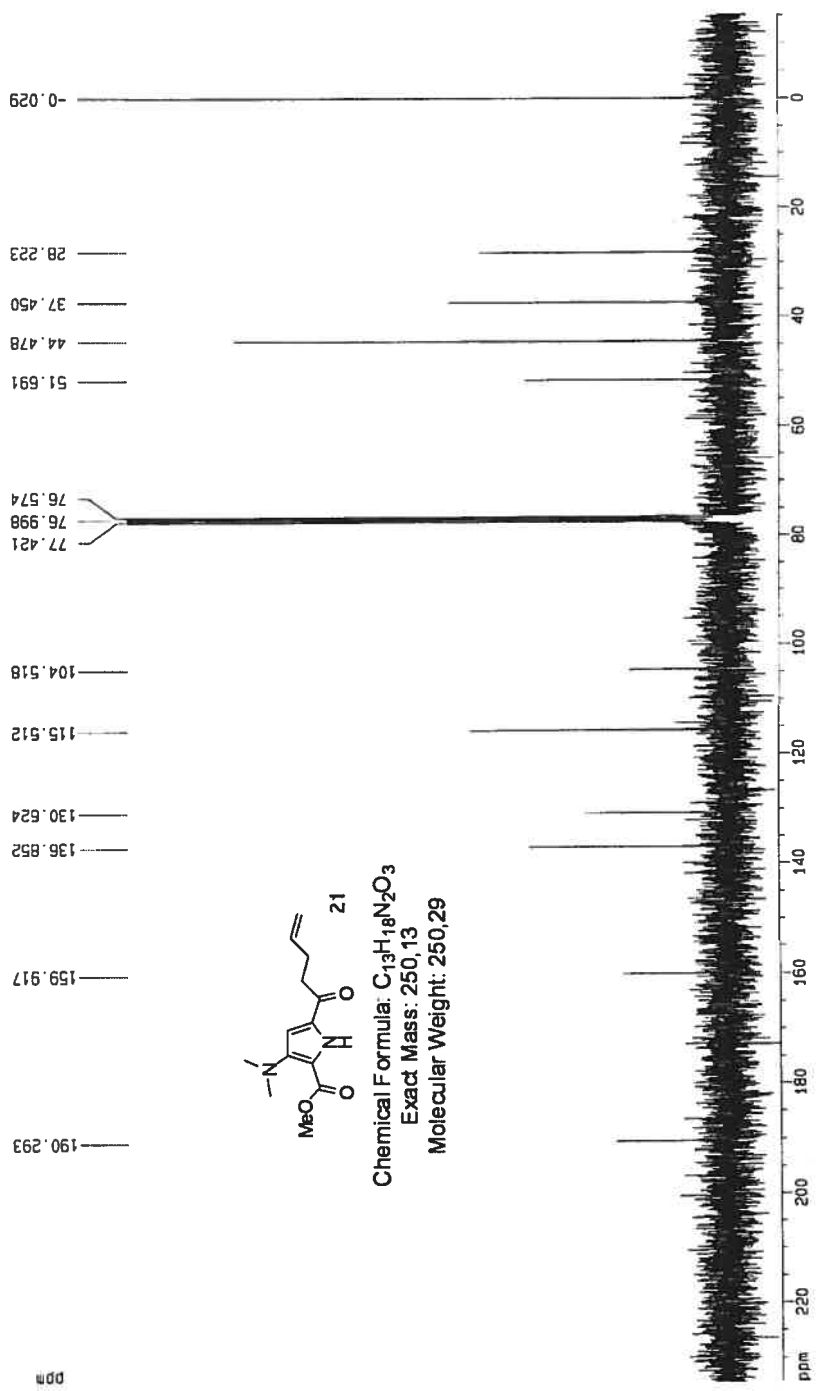


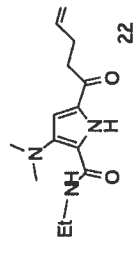
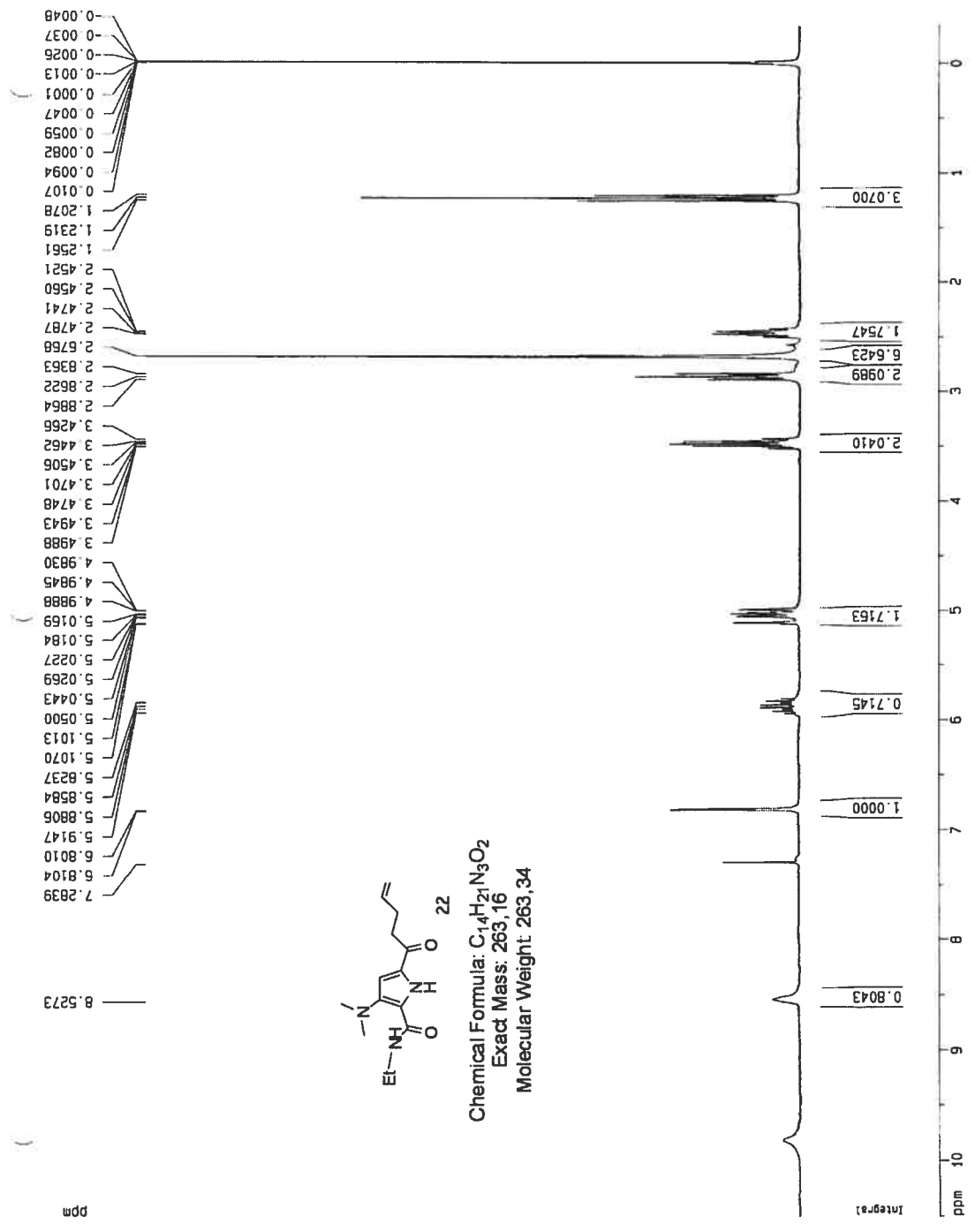


Chemical Formula: $C_{18}H_{26}N_2O_4$
 Exact Mass: 334,19
 Molecular Weight: 334,41

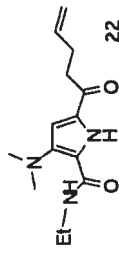
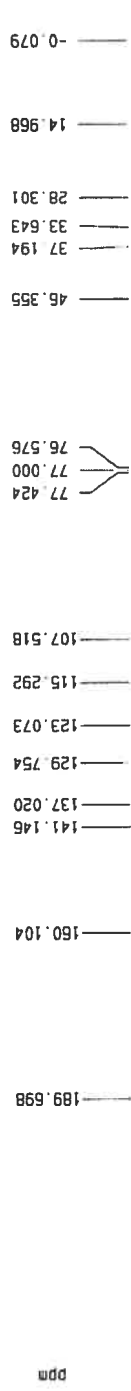




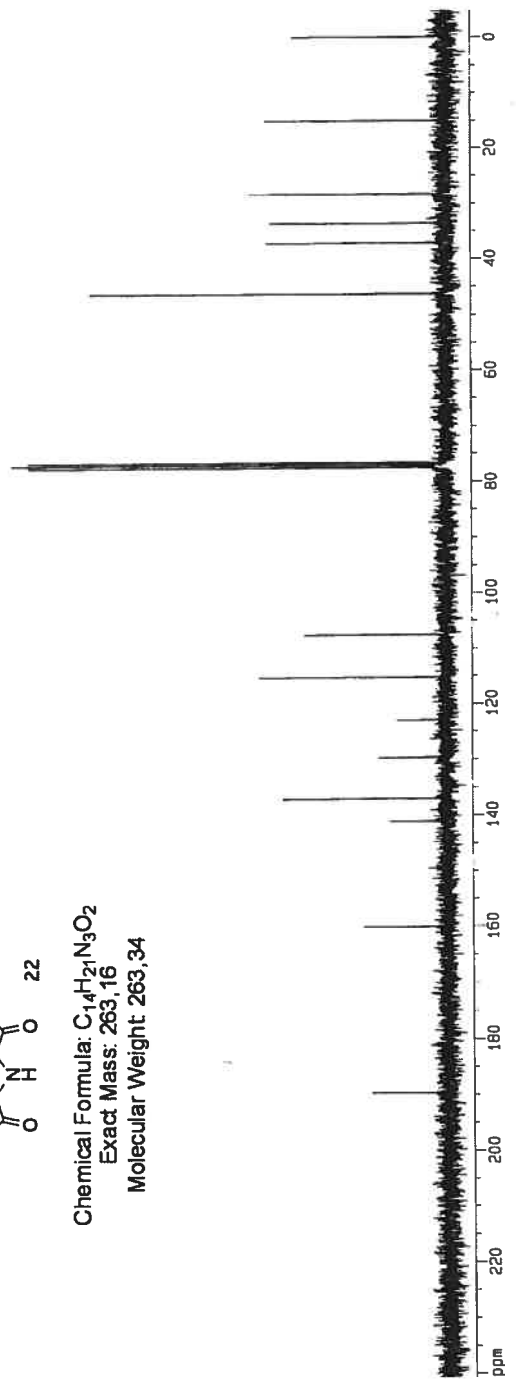


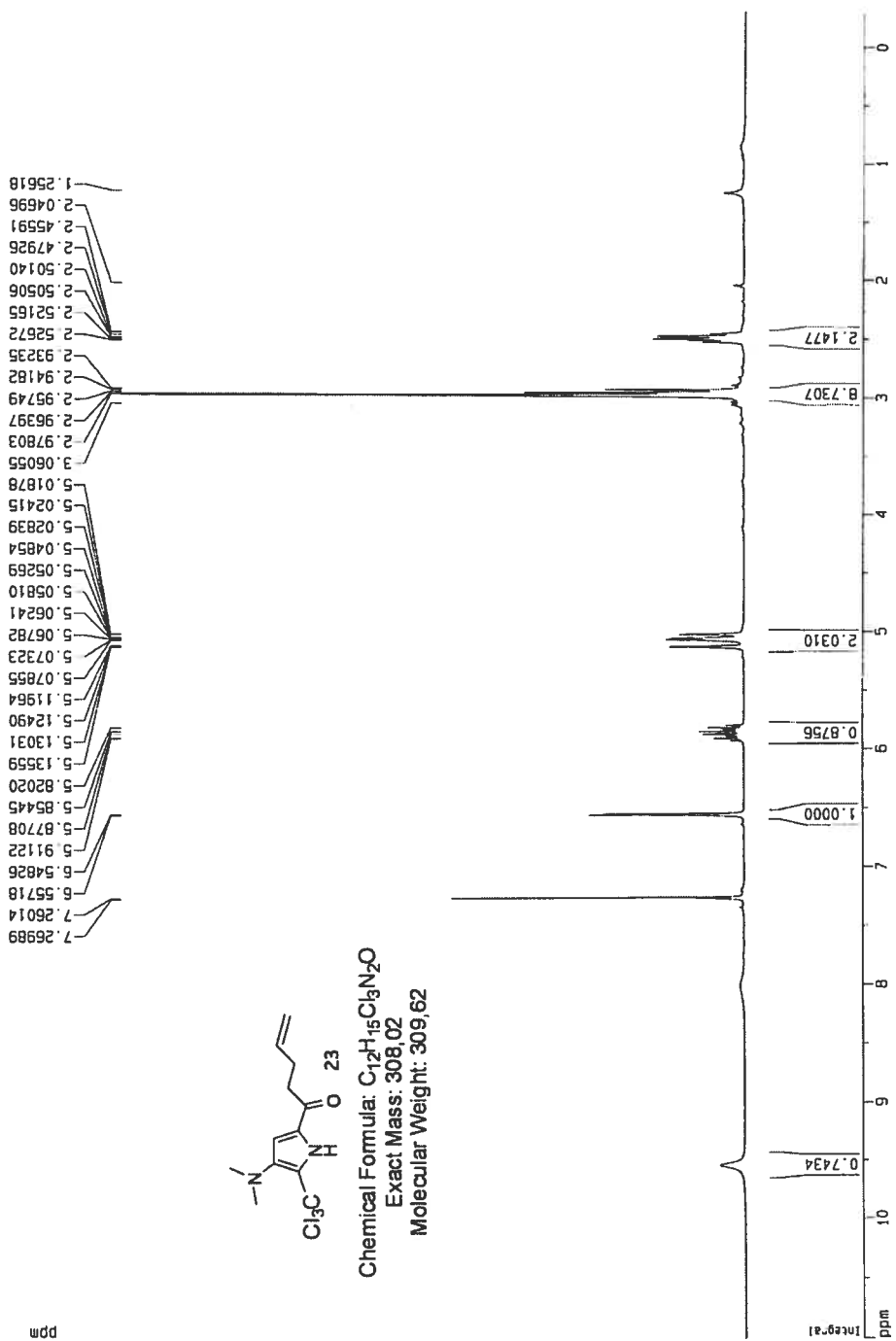


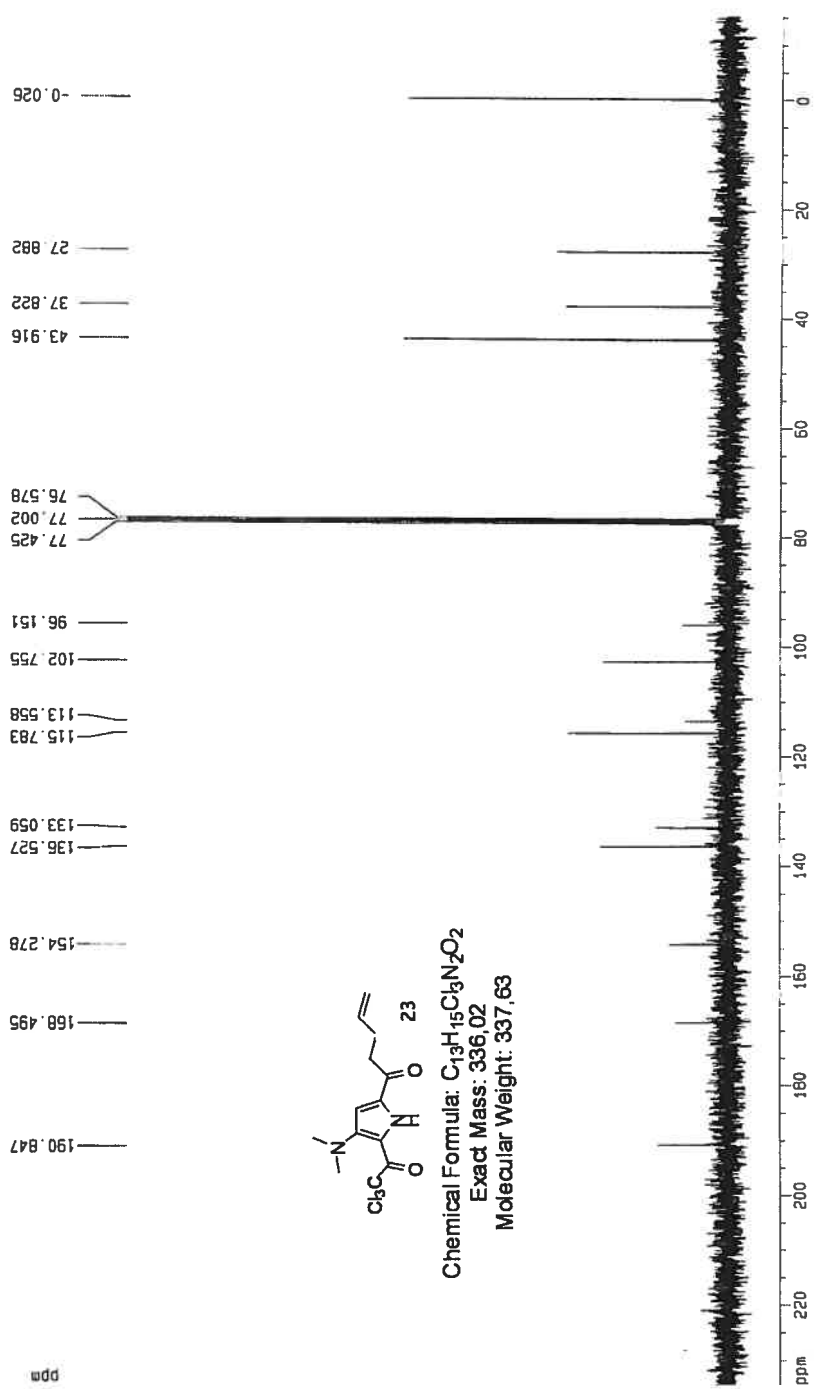
Chemical Formula: $C_{14}H_{21}N_3O_2$
Exact Mass: 263,16
Molecular Weight: 263,34

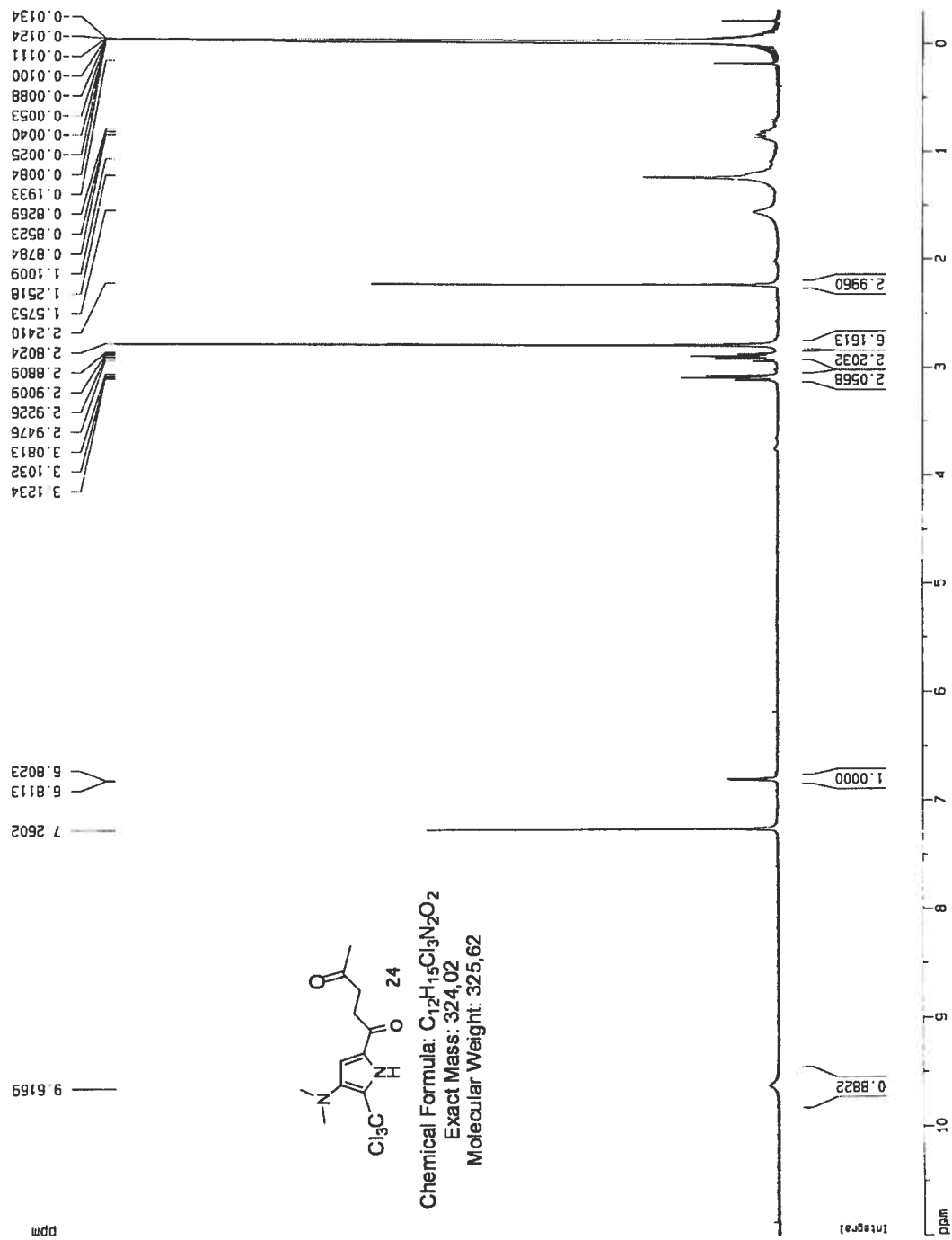


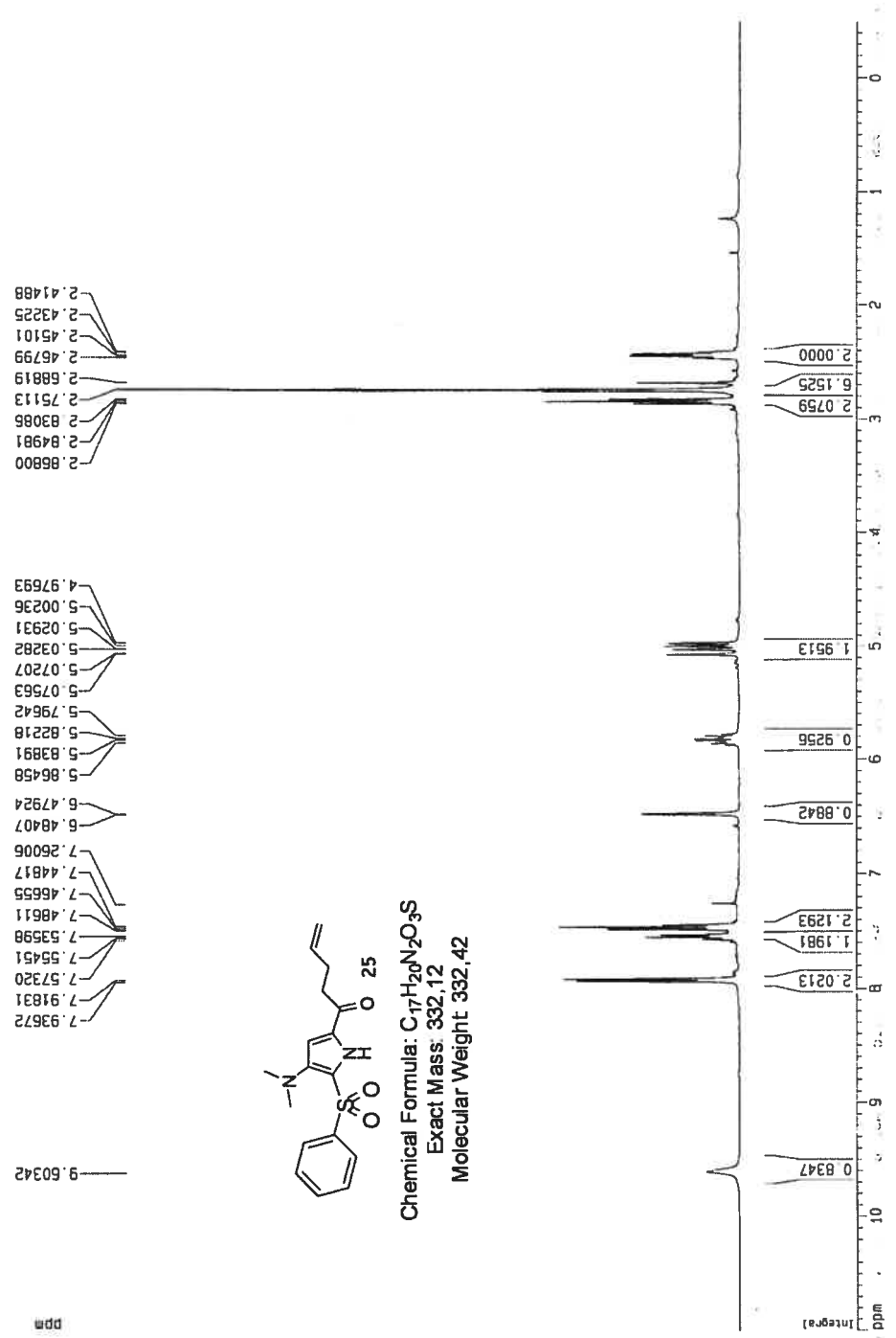
Chemical Formula: $C_{14}H_{21}N_3O_2$
Exact Mass: 263.16
Molecular Weight: 263.34

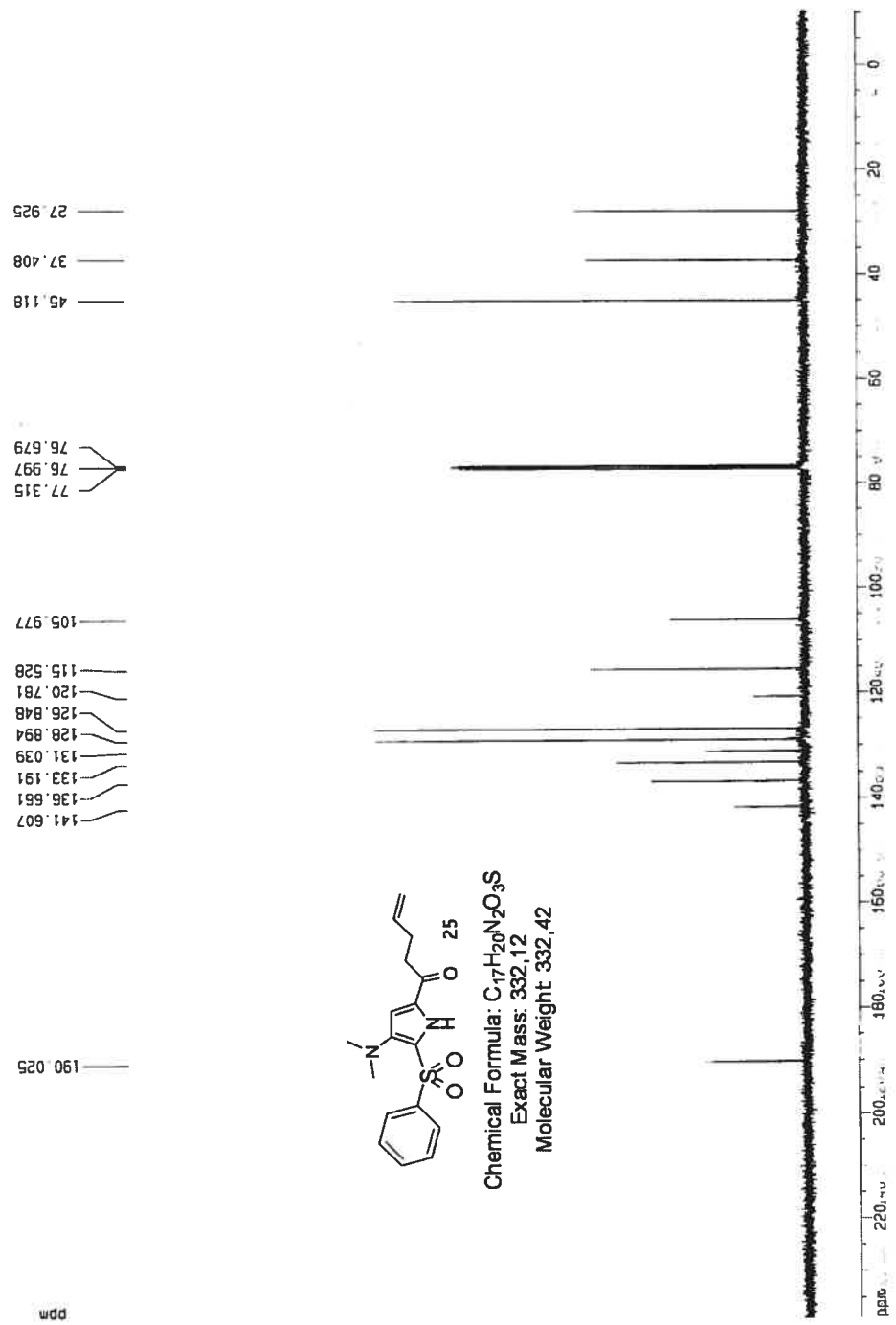


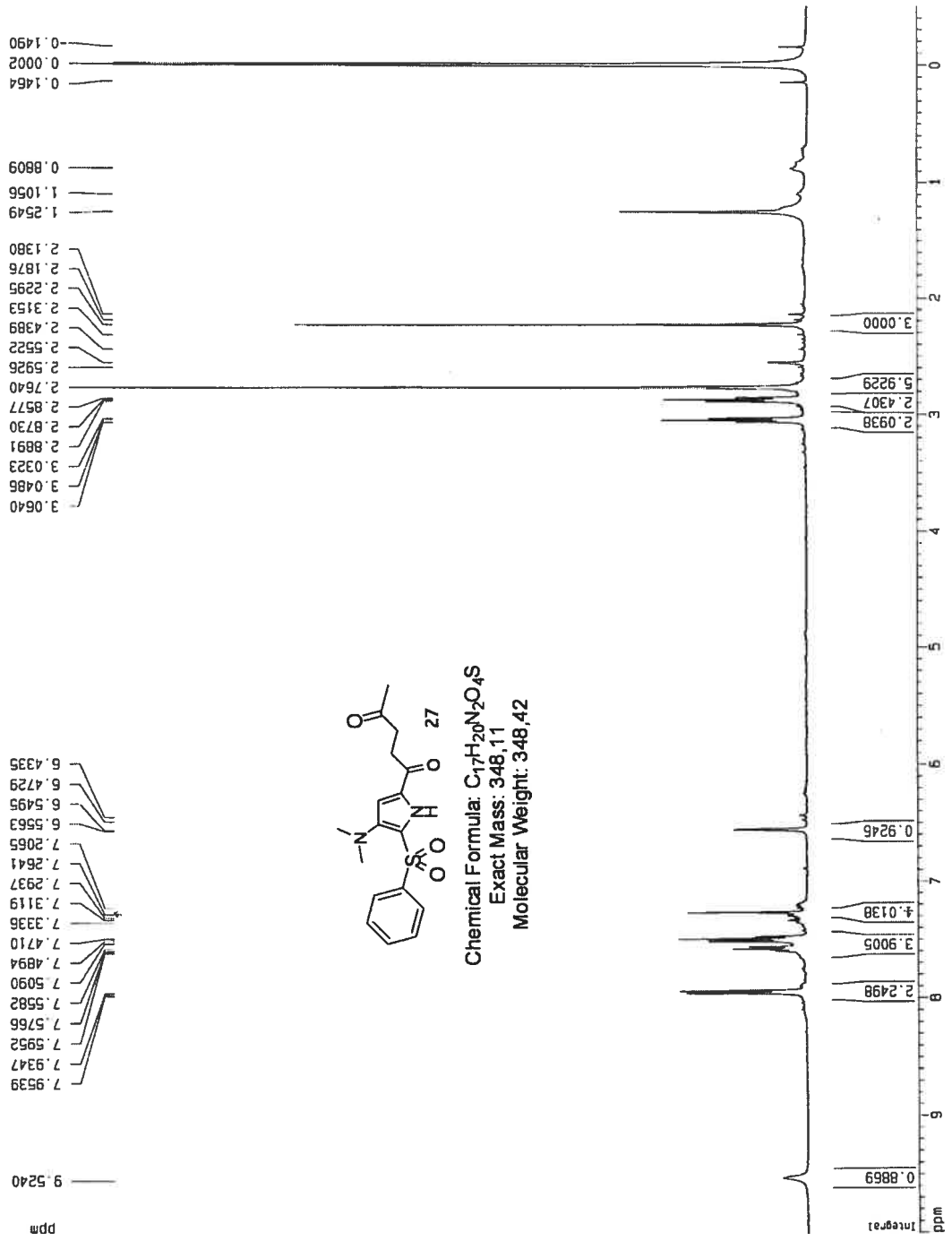


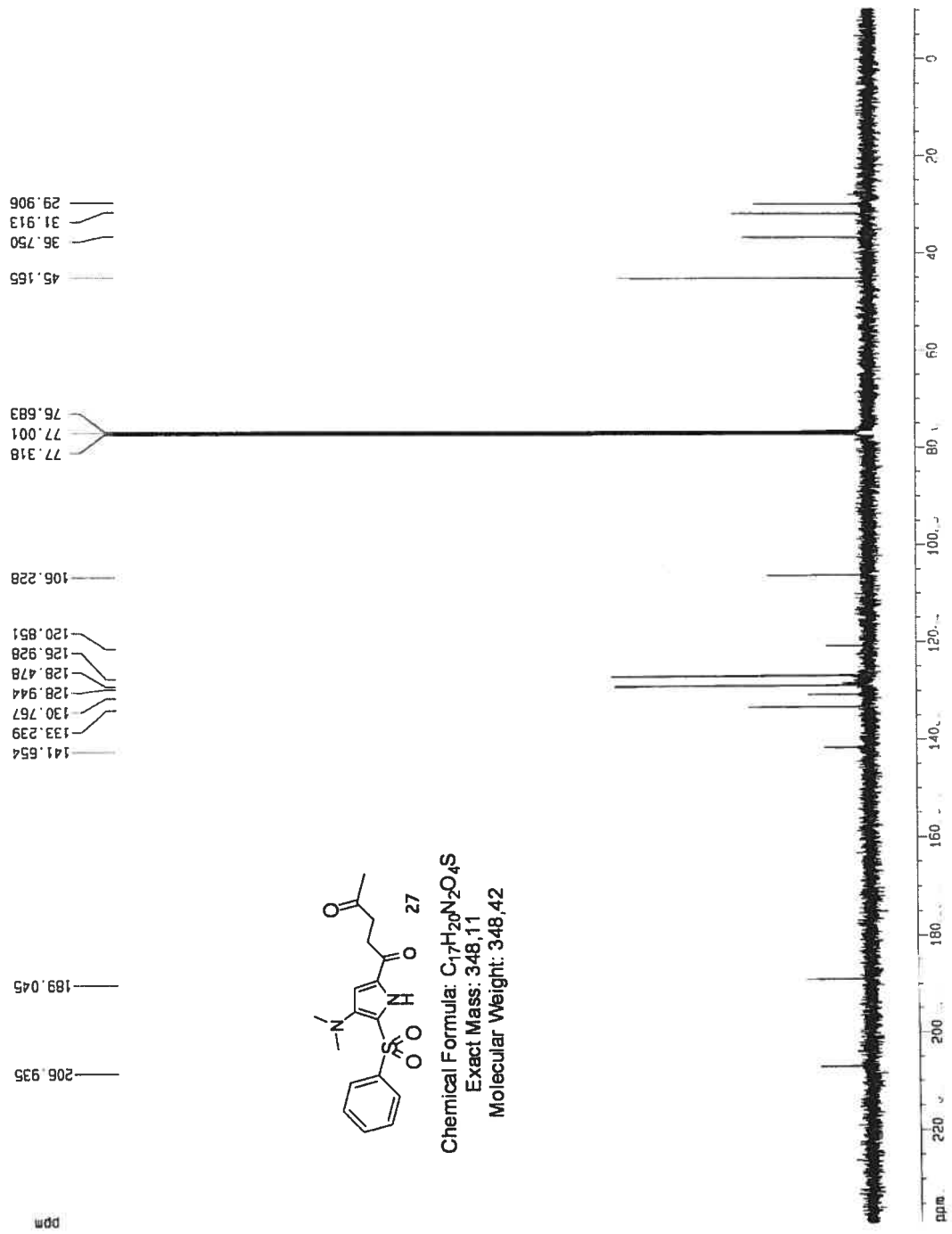


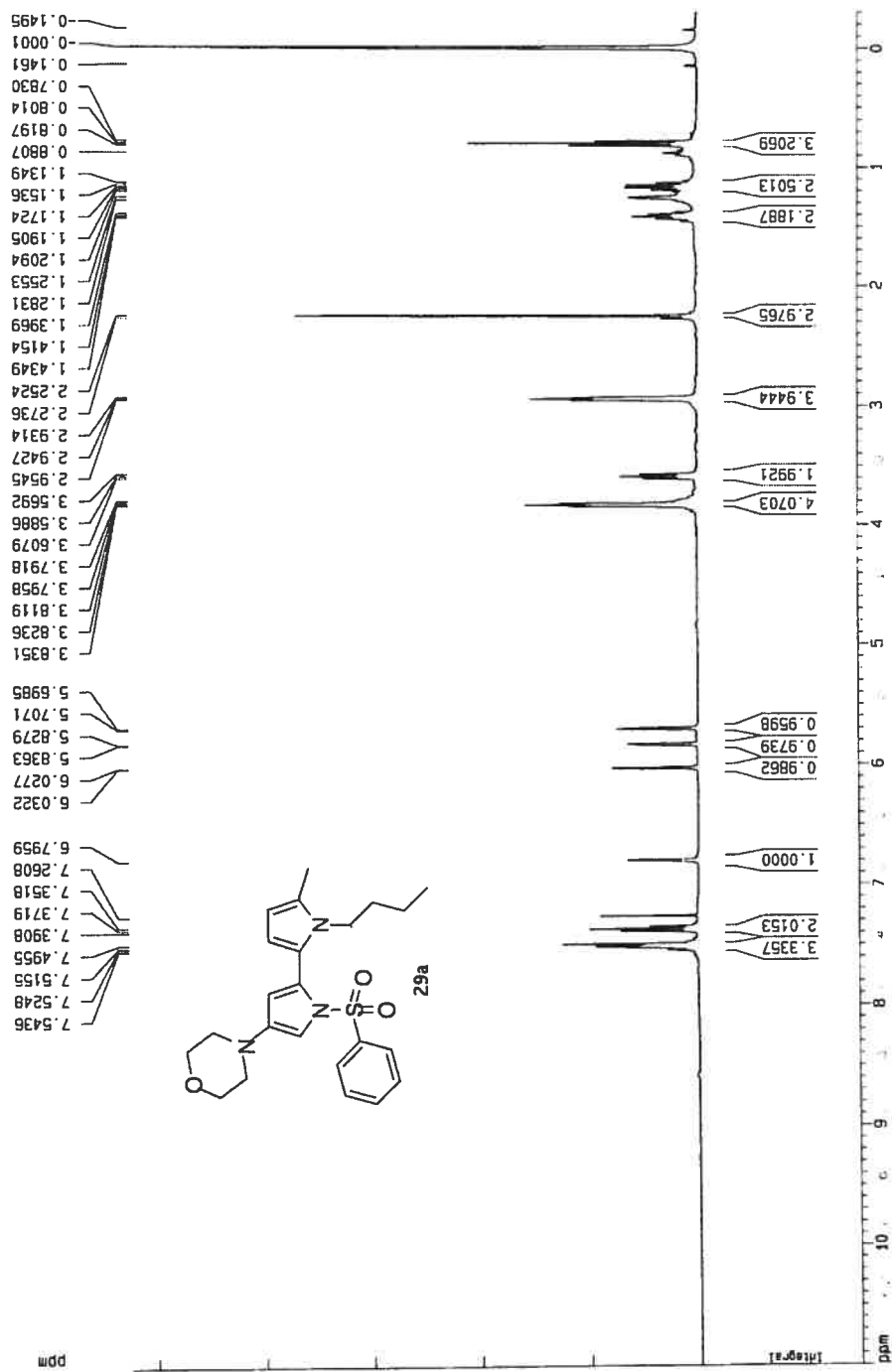


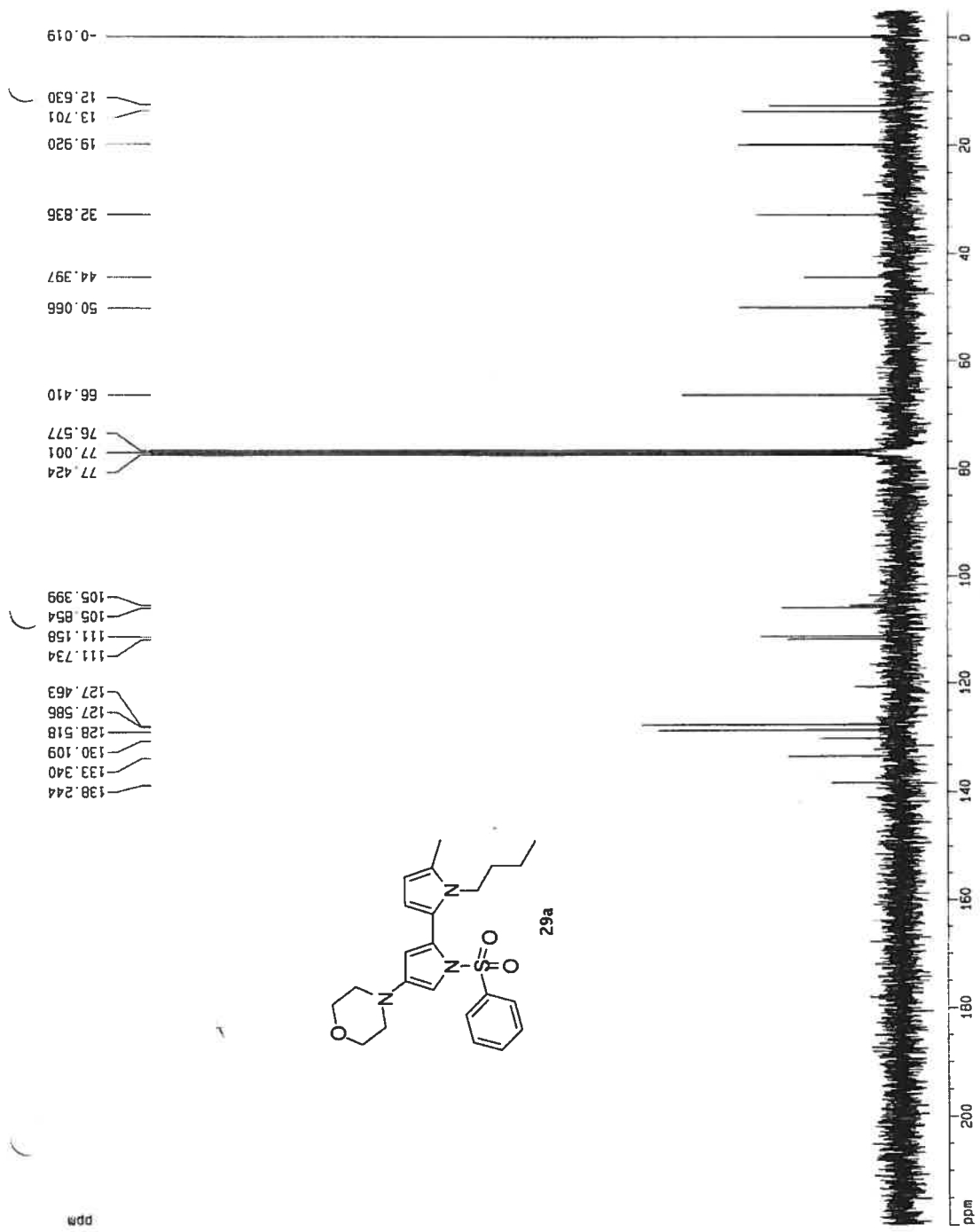


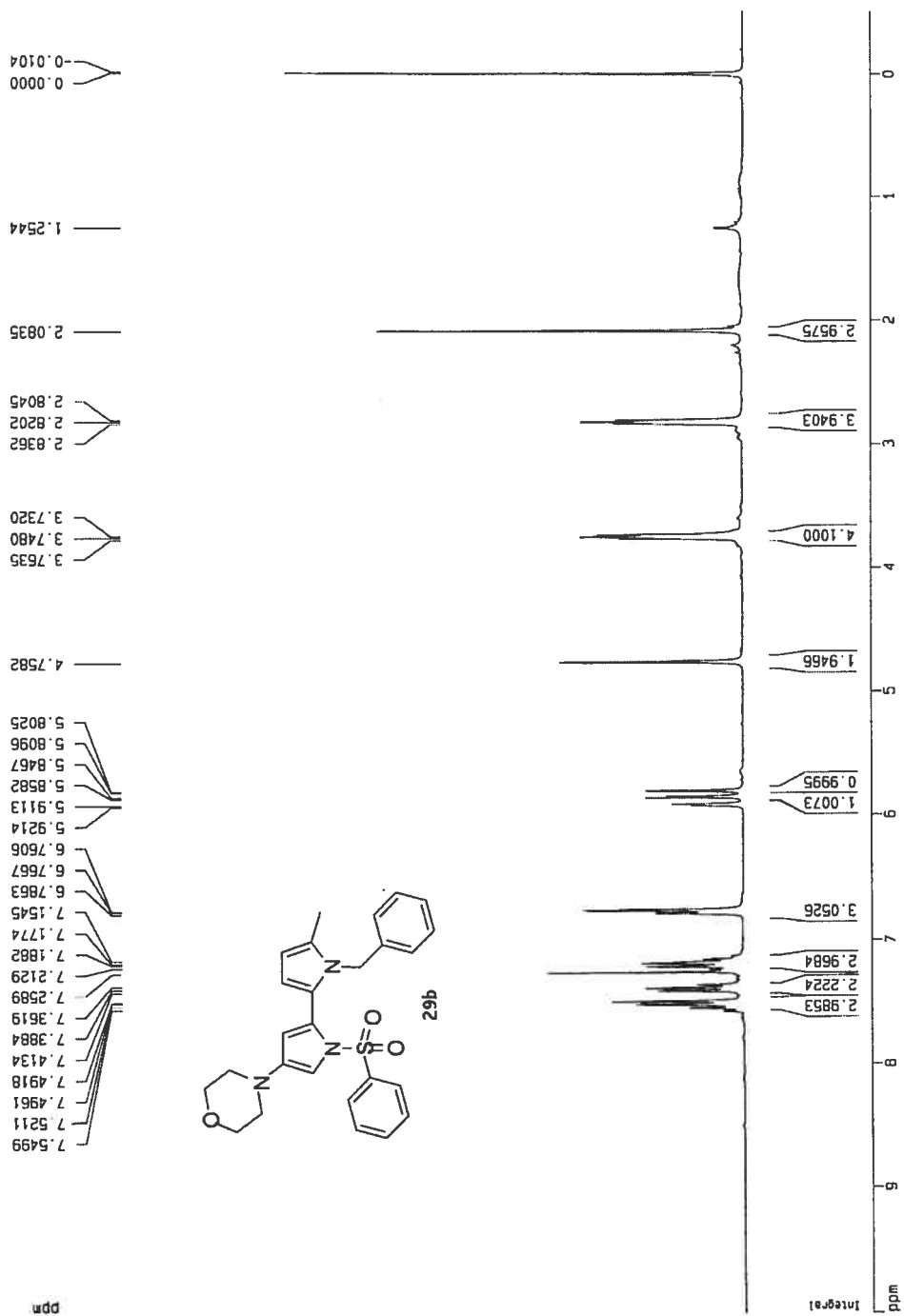


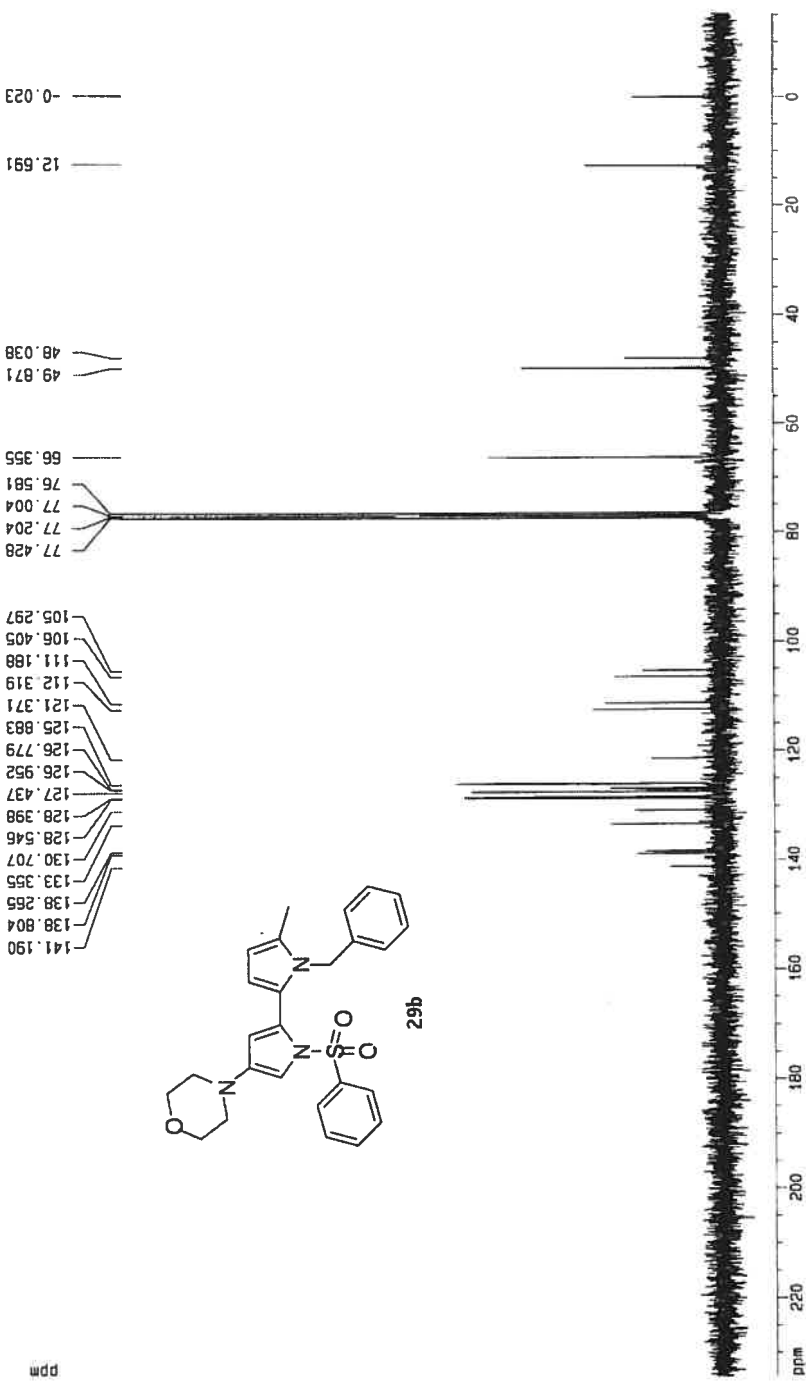


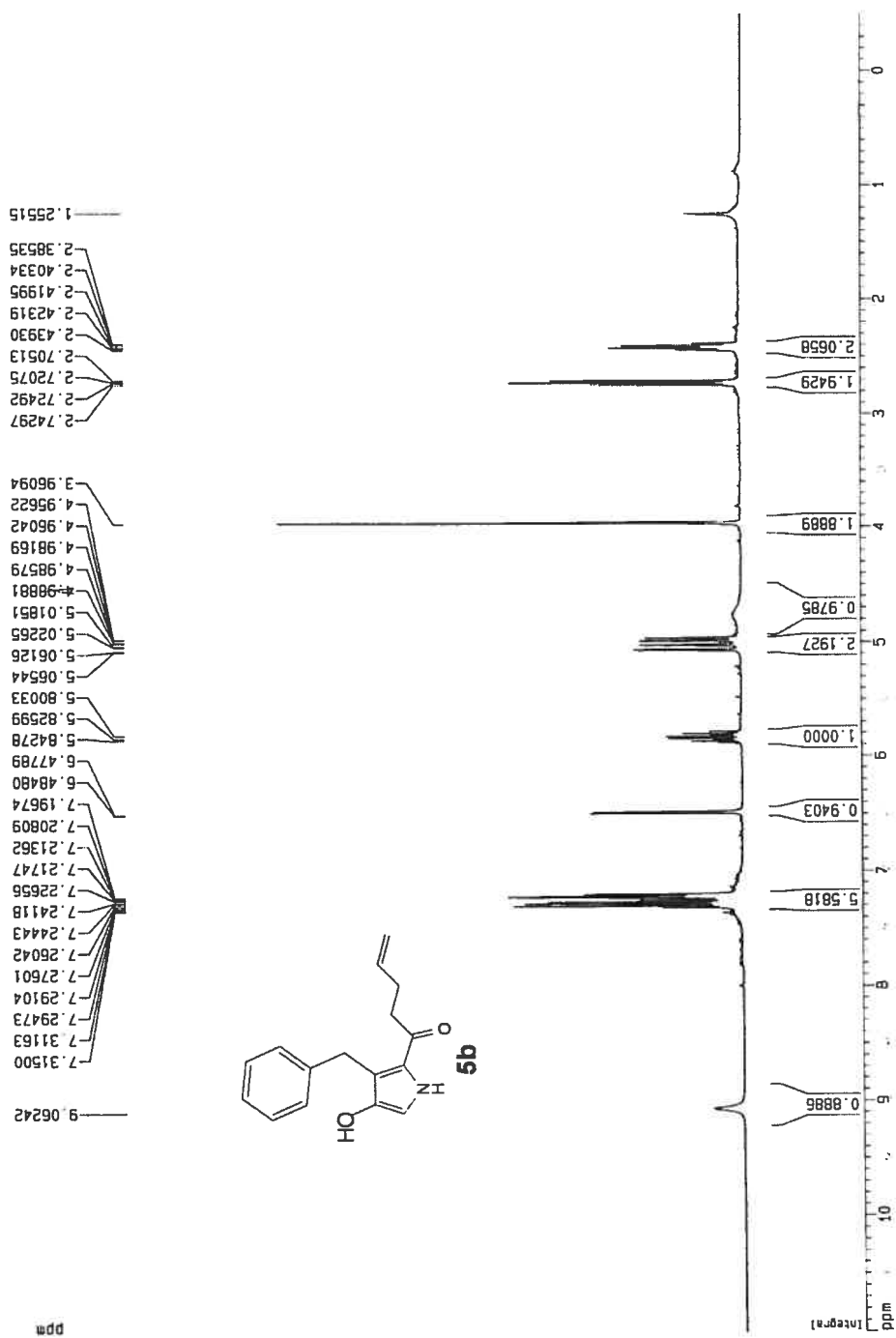


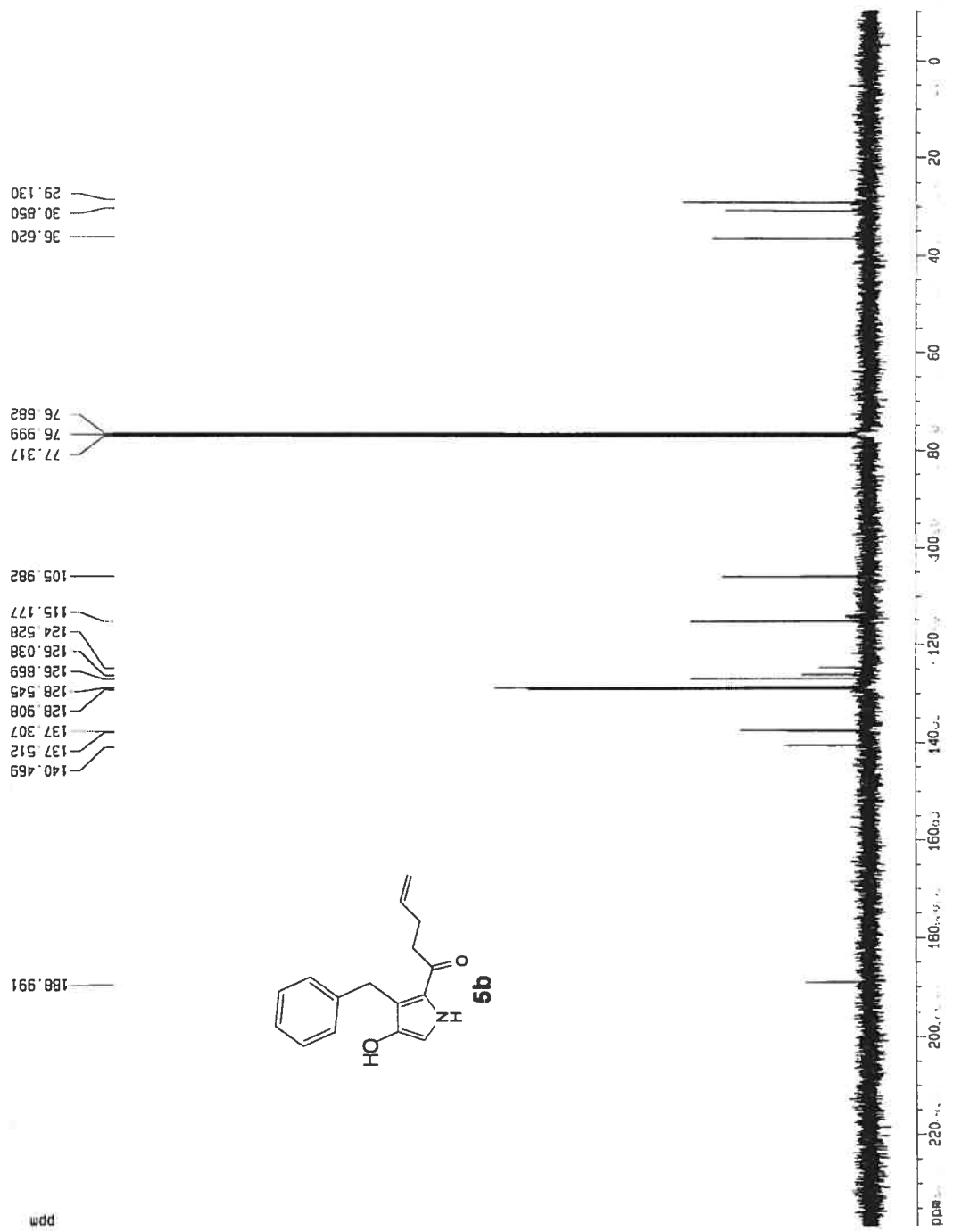


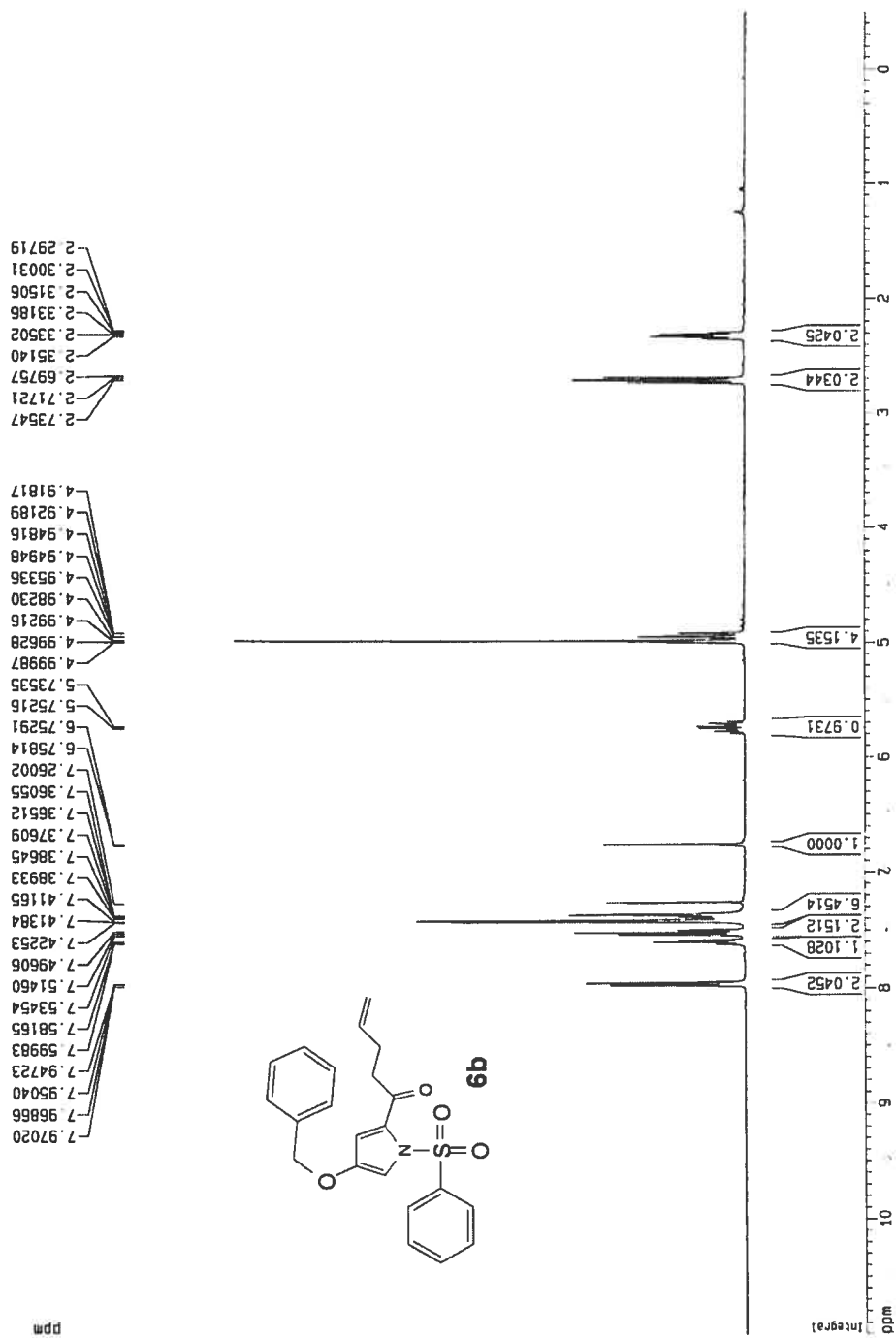


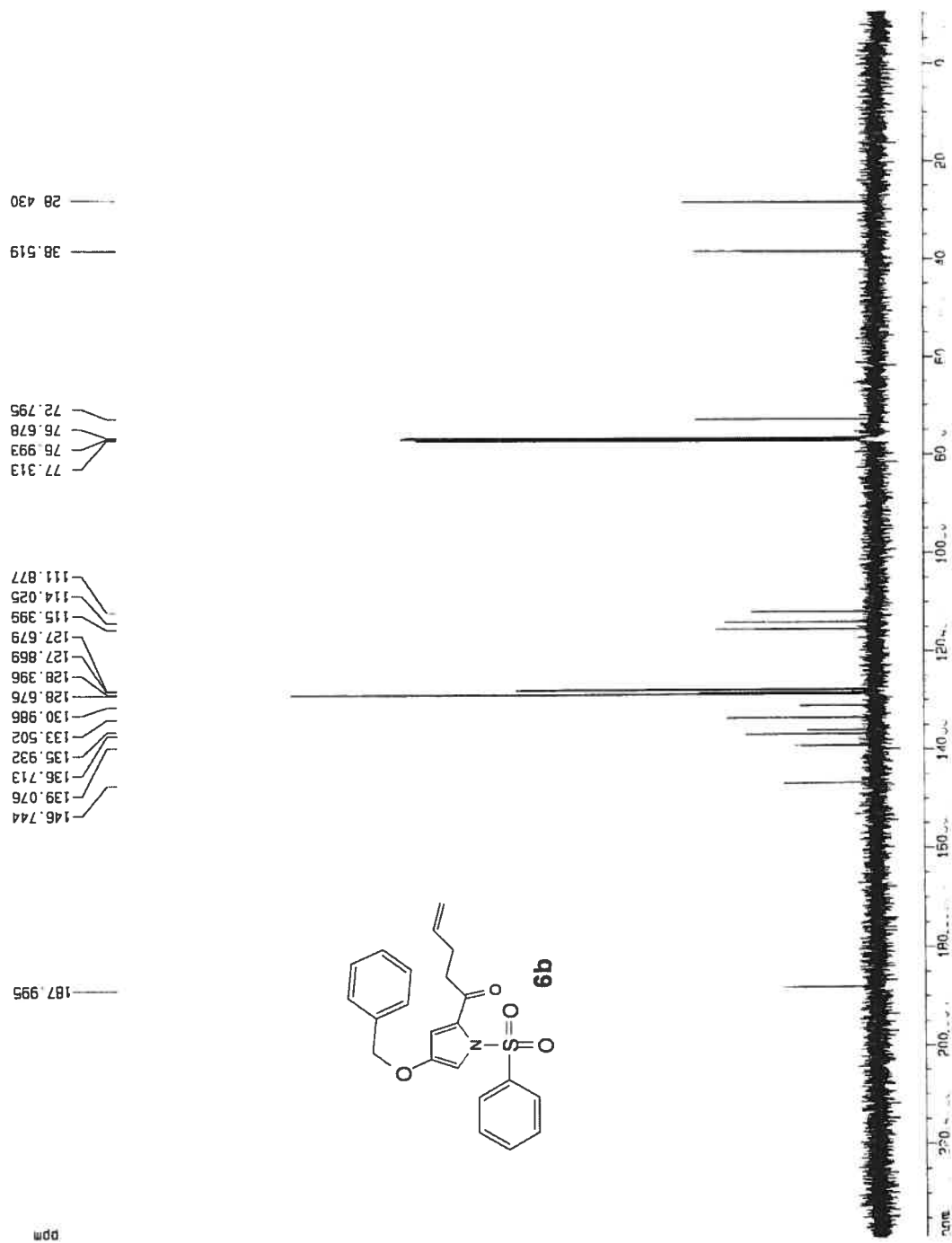


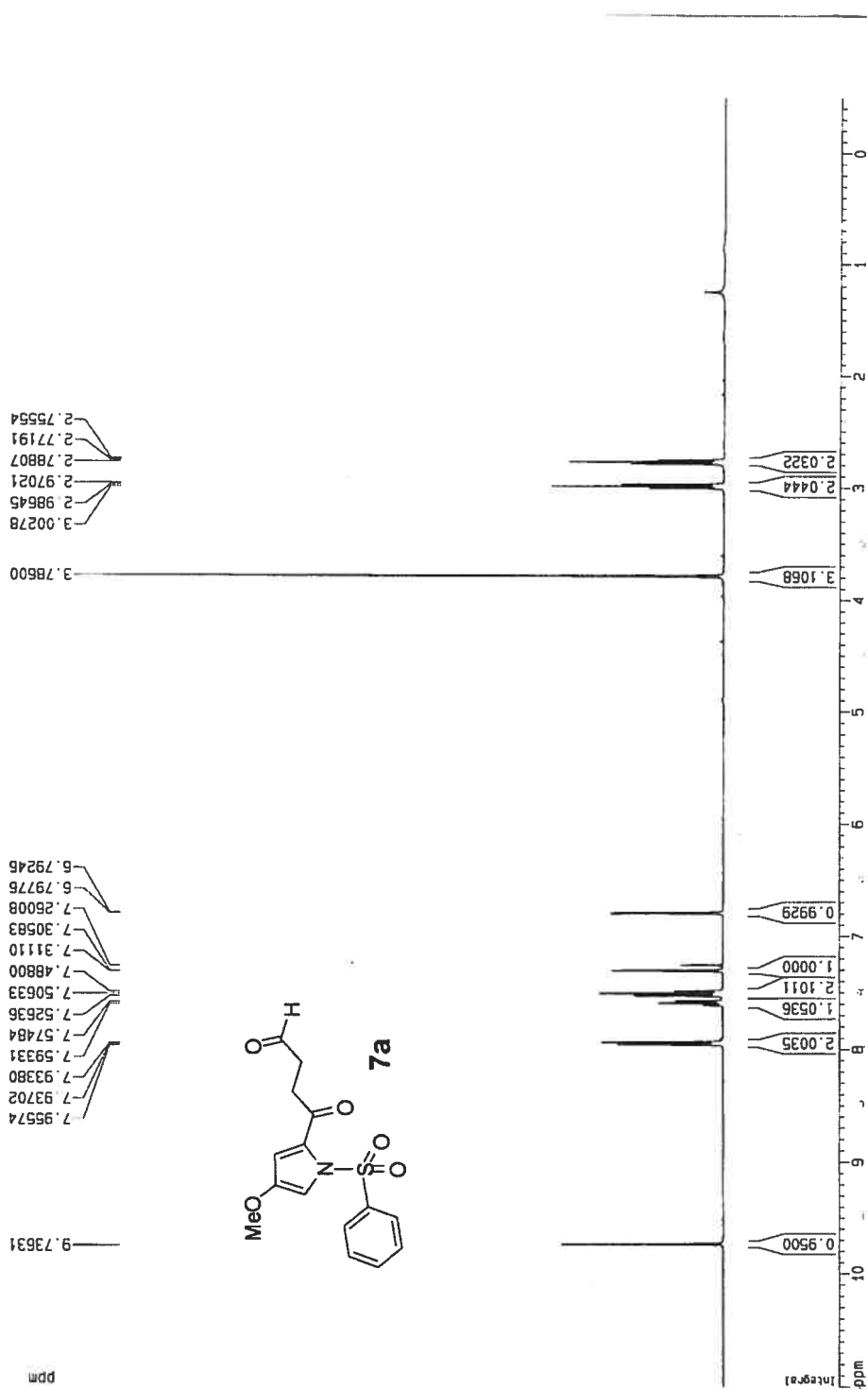


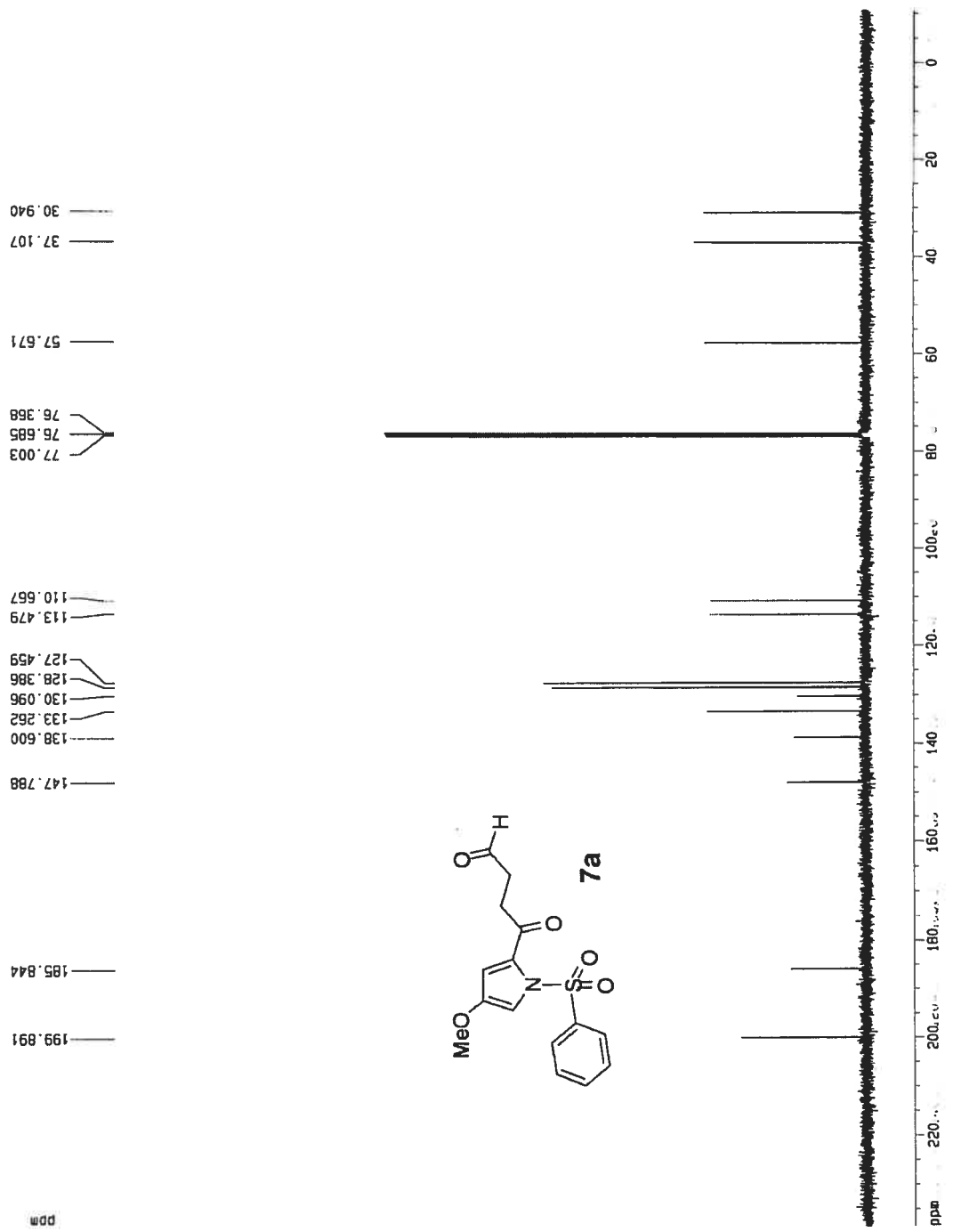


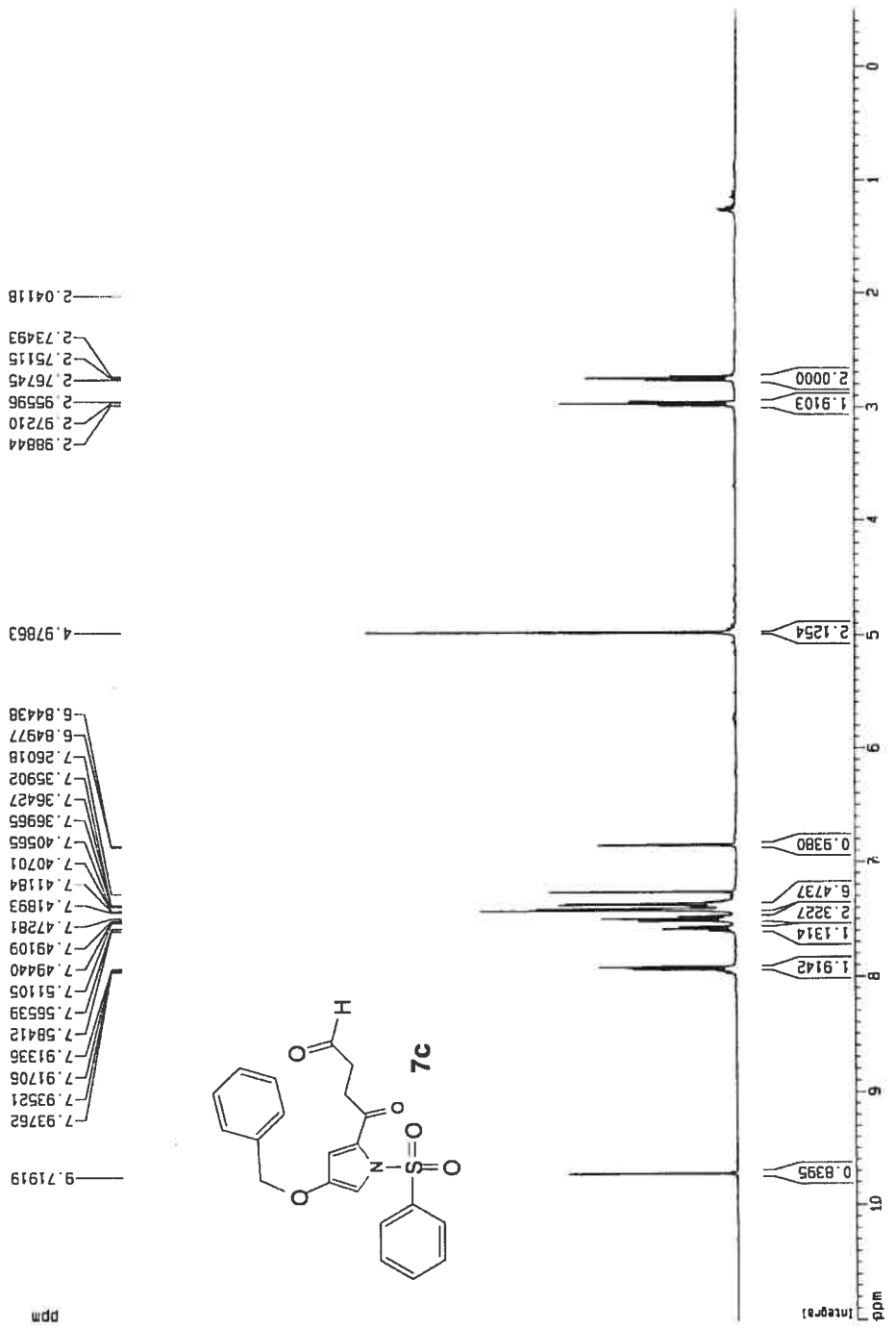












31.244
37.336

72.704
76.680
76.998
77.316

112.106
114.293
127.598
127.719
128.305
128.590
128.645
130.268
133.536
135.850
138.774
146.744

185.130

200.166

ppm

