

**Université de Montréal**

**Synthèse de nouveaux analogues de la phénylalanine**

Par

Aurélie Dörr

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maîtrise ès science (M. Sc.)

En Chimie

Avril 2007

© Aurélie Dörr, 2007



①

3

UB4

2007

V.033

## AVIS

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

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

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

## NOTICE

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

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

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

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèses de nouveaux analogues de la phénylalanine

Présenté par :

Aurélie Dörr

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président Rapporteur : Prof Jeffrey W. Keillor, *Ph.D*

Membre du Jury : Prof Robert Lortie, *Ph.D*

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

Accepté le :

## RÉSUMÉ

Ce mémoire présente nos études sur une stratégie efficace développée pour la synthèse de cétones homoallyliques substituées à partir de l'addition en cascade de réactifs de Grignard alcéniques sur des ester carboxyliques catalysée par des sels de cuivre. L'utilisation de ces cétones homoallyliques a permis d'obtenir une série de divers pyrroles substitués ainsi que d'analogues de la phénylalanine avec des caractères  $\pi$ -enrichie et  $\pi$ -déficient.

Les dérivés pyrrolylalanine et pyridazinyalanine sont obtenus à partir de l'entité chirale, l'acide L-aspartique. L'étape clé de cette stratégie repose sur la synthèse de cétones homoallyliques intermédiaires à partir de la réaction d'additions en cascade catalysée au cuivre, de bromure de vinylmagnésium sur des analogues d'esters  $\beta$ -méthyl de *N*-(Boc)-aspartate. Les cétones homoallyliques résultantes soumises à une ozonolyse, suivies d'une condensation de Paal-Knorr avec des amines, ont donné des acides aminés hétérocycliques.

Afin d'évaluer l'impact de la densité électronique de ces divers arylalanines sur l'équilibre conformationnel du lien amide *N*-terminal de la proline, le (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-méthylpyridazinyl)alanine a été introduit dans un dipeptide modèle Ac-Xaa-Pro-NHMe. L'influence du résidu électroniquement pauvre 3-pyridazinyalanine et des résidus phénylalanine et cyclohexylalanine, sur la population d'isomère du prolyl amide, est comparée afin d'étudier les interactions hydrophobique et  $\pi$ -electronique sur l'équilibre du lien prolyl amide. La population majeure de l'isomère *trans* du lien amide *N*-terminal de la proline est augmentée en diminuant la densité aromatique du résidu aromatique en position *N*-terminal.

## MOTS CLÉS

Cétone homoallylique, réaction en cascade catalysée au cuivre, réactif de Grignard vinylique substitués, ozonolyse, pyrrole, analogue de la phénylalanine, pyridazinyllalanine, pyrrolylalanine, densité électronique, isomérisation *cis-trans*, interaction aromatique-prolyl, géométrie du prolyl amide, interaction cation- $\pi$ , interaction hydrophobique, proline.

## ABSTRACT

This thesis relates our studies toward development of the synthesis of substituted homoallylic ketones from the copper-catalyzed cascade addition of alkenyl Grignard reagents to carboxylic esters. The homoallylic ketones produced have been used to provide a set of diverse substituted pyrroles, as well as  $\pi$ -rich and  $\pi$ -deficient phenylalanine analogues.

Pyrrolylalanine and pyridazinylalanine derivatives were obtained from L-aspartic acid as chiral adduct. The  $\beta$ -methyl ester *N*-(Boc)-aspartate analogs were reacted in copper-catalyzed cascade additions of vinylmagnesium bromide to provide homoallylic ketone intermediates, which upon subsequent ozonolysis and Paal-Knorr condensation with amines gave heterocyclic amino acids.

With the interest of studying the influence of the electronic density of arylalanines on the prolyl amide isomer population, (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-méthylpyridazinyl)alanine was next introduced into Ac-Xaa-Pro-NHMe as a model dipeptide. The influence of the electron-deficient 3-pyridazinylalanine residue on the prolyl amide isomer population was then compared with phenylalanine and cyclohexylalanine to dissect the hydrophobic and  $\pi$ -electronic interactions on the prolyl amide equilibrium. The major prolyl amide *trans*-isomer population can be augmented by decreasing the aromatic ring electron density of the *N*-terminal arylalanine residue.

## KEY WORDS

Homoallylic ketone, copper-catalyzed cascade reaction, alkyl-substituted vinyl Grignard reagent, ozonolysis, pyrrole, phenylalanine analogue, pyridazinylalanine, pyrrolylalanine, electronic density, *cis-trans* isomerization, aromatic-prolyl interaction, prolyl amide geometry, cation- $\pi$  interaction, hydrophobic interaction, proline.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>i</b>
<b>MOTS CLÉS</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>iii</b>
<b>KEY WORDS</b>	<b>iv</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>v</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>ix</b>
<b>LISTE DES SCHÉMAS</b>	<b>xi</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>xiii</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES</b>	<b>xiv</b>
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>xviii.</b>
<b>CHAPITRE 1</b>	
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Les unité carbonylées $\gamma,\delta$ -insaturées	2
1.1.1 Importance	2
1.1.2 Synthèse de cétones homoallyliques	3
1.2 Les peptides	7
1.2.1 Généralités	7
1.2.2 Les structures secondaires des peptides	8
1.3 Importance de la géométrie du lien amide <i>N</i> -terminal de la proline dans les peptides	9
1.3.1 Le lien amide et l'équilibre conformationnel de la proline	9
1.3.2 Peptides biologiquement actifs contenant une proline	11

1.4	Stabilisation du lien amide <i>N</i> -terminal de la proline	12
1.4.1	Utilisation de contraintes conformationnelles	12
1.4.2	Utilisation des interactions stériques	16
1.5	Références	19

## CHAPITRE 2

### Article 1 :

<b>Pyrroles and Homoallylic Ketones by way of Copper-Catalyzed</b>	<b>30</b>
--	-----------

### **Cascade Additions of Alkyl-Substituted Vinyl Grignard Reagents**

#### **to Esters**

2.1	Abstract	31
2.2	Introduction	32
2.3	Results and Discussion	34
2.4	Conclusion	43
2.5	Experimental	44
2.6	Acknowledgements	62
2.7	References	62

## CHAPITRE 3

<b>Synthèse de dérivés <math>\pi</math>-déficients de la phénylalanine</b>	<b>69</b>
--	-----------

3.1	Introduction	70
3.2	Tentatives de synthèse de la (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Boc)-3-(pyridazinyl)alanine 3.1	71
3.3	Conclusion	74
3.4	Partie expérimentale	75
3.5	Références	78

**CHAPITRE 4****Article 2 :**

<b>Synthesis of a new <math>\pi</math>-Deficient Phenylalanine Derivative from a Common 1,4-Diketone Intermediate and Study of the Influence of Aromatic Density on Prolyl Amide Isomer Population</b>	<b>81</b>
4.1 Abstract	82
4.2 Introduction	83
4.3 Results and Discussion	85
4.3.1 Pyridazinylalanine Synthesis	85
4.3.2 Synthesis and Conformational Analysis of Ac-Xaa-Pro-NHMe Dipeptide Models	90
4.4 Conclusion	94
4.5 Experimental	94
4.6 Acknowledgements	108
4.7 References	109

**CHAPITRE 5**

<b>Synthèse de dérivés <math>\pi</math>-enrichies de la phénylalanine</b>	<b>113</b>
5.1 Introduction	114
5.2 Synthèse d'analogues 2-pyrrolylalanine	122
5.2.1 Tentative de synthèse du (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Boc)-3- (5-méthylpyrrol-2-yl)alanine <b>5.54</b>	122
5.2.2 Synthèse du (2 <i>S</i> )- <i>N</i> - <i>N'</i> -bis-(phénylsulfonyl)- 3-(2-pyrrolyl)alanine <b>5.70</b>	125

5.2.3 Tentatives de synthèse du ( <i>S,S</i> )- <i>N</i> -acétyl- (2-pyrrolyl)alaninyl-prolyl <i>N'</i> -méthylamide <b>5.73</b>	128
5.3 Conclusion	130
5.4 Partie expérimentale	131
5.5 Références	139
<b>CHAPITRE 6</b>	
<b>Conclusion</b>	<b>143</b>
<b>ANNEXE A</b>	
<b>Information soutenance à l'article 1</b>	<b>A1</b>
<b>ANNEXE B</b>	
<b>Information soutenance à l'article 2</b>	<b>B1</b>
<b>ANNEXE C</b>	
<b>Information soutenance aux chapitres 3 et 5</b>	<b>C1</b>
<b>ANNEXE D</b>	
<b>Proceeding:</b>	
<b>The Influence of <math>\pi</math>-Deficient Phenylalanine Derivatives on Prolyl Amide Isomer Population; Dörr, A. A. ; Lubell, W. D. <i>Peptide Science</i>. <b>2006</b>, 43 rd, 68-69.</b>	<b>D1</b>
<b>ANNEXE E</b>	
<b>Article 3:</b>	
<b>Three-Step Solution-Phase Combinatorial Access to 1,2-Disubstituted and 1,2,5-Trisubstituted Pyrroles from Carboxylic Esters; Hansford, K, A.; Zanzavora, V.; Dörr, A.; Lubell, W. D. <i>J. Comb. Chem.</i> <b>2004</b>, 6, 893-898.</b>	<b>E1</b>

## LISTE DES FIGURES

## CHAPITRE 1

<b>Figure 1.1</b>	Exemples de produits naturels contenant une entité carbonylée $\gamma,\delta$ -insaturée	2
<b>Figure 1.2</b>	Addition 1,4 de réactifs métalliques alcéniques sur des composés $\alpha,\beta$ -insaturés	3
<b>Figure 1.3</b>	Exemples de diverses méthodologies pour la synthèse de cétones homoallyliques	4
<b>Figure 1.4</b>	Additions en cascade de réactifs de Grignard vinyliques sur des dérivés d'acide carboxyliques	5
<b>Figure 1.5</b>	Addition en cascade de bromure de vinyle magnésium substitués sur des dérivés d'acide carboxyliques	6
<b>Figure 1.6</b>	Angles de torsion d'une chaîne peptidique	8
<b>Figure 1.7</b>	Structure générale des repliements $\beta$ et $\gamma$	9
<b>Figure 1.8</b>	Formes de résonance du lien amide	9
<b>Figure 1.9</b>	Isomérisation du lien amide	10
<b>Figure 1.10</b>	Isomérisation du lien amide de la proline	11
<b>Figure 1.11</b>	Exemples représentatifs de lactames bicycliques	12
<b>Figure 1.12</b>	Exemples de prolines modifiées utilisées pour contrôler la conformation du lien amide <i>N</i> -terminal	14
<b>Figure 1.13</b>	Isomérisation <i>cis-trans</i> du lien amide aromatique-prolyl, avec l'interaction aromatique-prolyl <i>cis</i> stabilisante	17

**CHAPITRE 2**

**Figure 2.1** Yields of polysubstituted pyrroles 2.9-2.13 44

**CHAPITRE 3**

**Figure 3.1** Synthèse de dérivés pyridazinyllalanine à partir  
de l'acide L-aspartique 69

**CHAPITRE 4**

**Figure 4.1** *N*-Fmoc-L-pyrazinyllalanine 4.22 and  
*N*-Boc-L-pyridazinyllalanine 4.14 83

## LISTE DES SCHÉMAS

### CHAPITRE 2

<b>Scheme 2.1</b>	Cascade addition in the absence of copper salts	36
<b>Scheme 2.2</b>	Synthesis of homoallylic ketones <b>2.2-2.8</b> by copper – Catalyzed cascade addition	37
<b>Scheme 2.3</b>	Addition of two different Grignard reagents to methyl <i>p</i> -methoxybenzoate	41
<b>Scheme 2.4</b>	Synthesis of 2,4-di-, 2,3,5-tri- and 2,3,4,5-tetrasubstituted pyrroles <b>2.9-2.13</b>	43

### CHAPITRE 3

<b>Schéma 3.1</b>	Condensation du cétoaldéhyde <b>3.2</b> avec $H_2N-NH_2 \cdot H_2O$	70
<b>Schéma 3.2</b>	Tentative de synthèse de la (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Boc)-3-(pyridazinyl)- alanine <b>3.9.1</b>	72

### CHAPITRE 4

<b>Scheme 4.1</b>	Synthesis of homoallylic ketone <b>4.5</b> and diketone <b>4.8</b>	85
<b>Scheme 4.2</b>	Synthesis of <i>N</i> -Boc-L-pyridazinylalanine <b>4.14</b>	87
<b>Scheme 4.3</b>	Synthesis of <i>N</i> -Boc-L-pyridazinylalaninol <b>4.13</b> from methyl ester <b>4.3</b>	88
<b>Scheme 4.4</b>	Synthesis of <i>N</i> -(acetyl)dipeptide <i>N</i> '-methylamides <b>4.21a-c</b>	90

### CHAPITRE 5

<b>Schéma 5.1</b>	Synthèse de ( <i>S</i> )-3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)alanine <b>5.6</b>	114
-------------------	---	-----

<b>Schéma 5.2</b>	Synthèse racémique de dérivés 3-(2-carboxy-3-oxo-5-pyrrolyl)alanine <b>5.11a-c</b>	115
<b>Schéma 5.3</b>	Synthèse racémique de dérivés 3-pyrrolylalanine	116
<b>Schéma 5.4</b>	Synthèse racémique du 3-pyrrolylalanine <b>5.29</b> et de ses dérivés	117
<b>Schéma 5.5</b>	Synthèse racémique tentée pour le 3-(2-pyrrolyl)alanine <b>5.35</b>	118
<b>Schéma 5.6</b>	Synthèse racémique de dérivés 3-(2-pyrrolyl)alanine	120
<b>Schéma 5.7</b>	Synthèse racémique du dérivé 2-pyrrolylalanine <b>5.49</b>	120
<b>Schéma 5.8</b>	Synthèse et tentative de protection du pyrrole <b>5.51</b>	122
<b>Schéma 5.9</b>	Synthèse et tentative de protection du pyrrole <b>5.59</b>	123
<b>Schéma 5.10</b>	Synthèse et tentative de protection du pyrrole <b>5.52</b>	124
<b>Schéma 5.11</b>	Synthèse du dérivé (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Boc)-3-(2-pyrrolyl)alanine <b>5.68</b>	126
<b>Schéma 5.12</b>	Synthèse et oxydation de l'alcool <b>5.69</b>	127
<b>Schéma 5.13</b>	Synthèse et oxydation du ( <i>S,S</i> )- <i>N</i> -(acétyl)-3-(2-pyrrolyl)- alaninyl-proline <i>N'</i> -méthylamide <b>5.73</b>	128



## LISTE DES TABLEAUX

## CHAPITRE 2

- Table 2.1** Reaction conditions and yields for the synthesis of homoallylic ketones **2.2-2.8** 39
- Table 2. 2** Conditions for the addition of two different Grignard reagents to methyl *p*-methoxybenzoate 42

## CHAPITRE 4

- Table 4.1** Influence of solvent on chemical shift and amide isomer equilibrium in **4.21** 91

## LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

[ $\alpha$ ]	rotation spécifique [en (deg·mL)/(g·dm)]
Ac	acétyle
AcOH	acide acétique
Ar	aryle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bn	benzyle
bp	<i>boiling point</i> (point d'ébullition)
br	<i>broad</i> (large)
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
5- <i>t</i> BuPro	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5- <i>tert</i> -butylproline
<i>c</i>	concentration
°C	degré Celcius
calcd	<i>calculated</i> (calculé)
CBz	benzyloxycarbonyle
CCM	chromatographie sur couches minces
Cha	cyclohexylalanine
COSY	<i>correlated spectroscopy</i> (spectroscopie de corrélation)
$\delta$	déplacement chimique en parties par million
d	doublet
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[4.5.0]undec-7-ène
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine

DIBAL	diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	2,2-diméthoxypropane
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinone
DMSO	dimethylsulfoxide
DPPA	diphénylphosphoroazidate
ee	excès énantiomérique
EDCI	<i>N</i> -éthyle <i>N'</i> -(3-diméthylaminopropyle)carbodiimide
Et	éthyle
Et <sub>2</sub> O	éther diéthylique
EtOAc	acétate d'éthyle
EtOH	éthanol
g	gramme
h	heure
HOBt	hydroxybenzotriazole
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (chromatographie liquide à haute performance)
HRMS	<i>high resolution mass spectroscopy</i> (spectroscopie de masse à haute résolution)
Hz	hertz
I <sup>2</sup> AA	3-amino indilizidin-2-one-9-carboxylate
Im	imidazole
<i>J</i>	constante de couplage

LCMS	<i>liquid chromatography mass spectroscopy</i> (spectroscopie de masse d'une chromatographie liquide)
$\mu$	micro ( $10^{-6}$ )
m	multiplet
M	mole par litre
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
Me <sub>2</sub> S	méthyle sulfide
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
MMPP	magnésium monoperphthalate
mol	mole
mol%	pourcentage par mole
mp	<i>melting point</i> (point de fusion)
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (résonance magnétique nucléaire)
NMM	<i>N</i> -méthylmorpholine
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i> ( effet nucléaire d'Overhauser)
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> (spectroscopie selon l'effet nucléaire d'Overhauser)
Pal	3-(6-méthylpyridazinyl)alanine
pf	point de fusion

Ph	phényle
Phe	phénylalanine
ppm	parties par million
Pyr	pyridine
q	quadruplet
$R_f$	<i>retention flow</i> (rapport frontal)
RMN	résonance magnétique nucléaire
rt	<i>room temperature</i> (température de la pièce)
$R_t$	<i>retention time</i> (temps de rétention)
s	singulet
t	triplet
TBDMS	<i>tert</i> -butyl diméthylsilyle
TBTU	<i>benzotriazol-1-yl-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate</i>
TEMPO	<i>2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy, free radical</i>
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TLC	<i>thin layer chromatography</i> (chromatographie sur couches minces)
TMG	tétraméthylguanidine
TMS	triméthylsilyle
TOCSY	<i>total correlation spectroscopy</i> (spectroscopie de corrélation totale)
tp	<i>température de la pièce</i>
$T_r$	<i>temps de rétention</i>
<i>p</i> -TsOH	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Xaa	acide aminé de configuration L

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, un grand merci au professeur William D. Lubell pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ces études de maîtrise au sein de son laboratoire de chimie organique de l'Université de Montréal, ainsi que pour ses conseils, sa disponibilité, son enthousiasme et son dynamisme.

Également, merci à tous les membres, passés et présents, du groupe Lubell : James Dettwiller, Cluzeau Jérôme, Guillaume Jeanotte, Ramesh Kaul, John Blankenship, Mallem H. V. Ramana Rao, Mandar Bodas, Damien Boeglin, Simon Surprenant, Susan Seaman, Teresa Lama, Galaud Fabrice, Christophe Pardin, Gil Fridkin, Benoît Jolicoeur, Wajih Ben Tahar, Hassan Hiden, Phillipe Deaudelin, Godina Tanya, Andrew G. Jamieson, Mildred Bien-Aimé ainsi que les membres de mon laboratoire pour m'avoir supporté ☺ : Karl A. Hansford, Zohreh Sajjadi et Nicolas Genest. Et enfin, Carine Bourguet pour sa bonne humeur, et sa grande disponibilité !

Merci aussi à Sylvie Bilodeau et Minh Tan Phan Viet du Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire ainsi que Dalbir Sekhon, Alexandra Fürtos et Karine Venne du Laboratoire de Spectroscopie de Masse pour leurs services.

J'aimerais aussi exprimer toute ma reconnaissance envers ma famille et mes amis à l'autre bout du monde, aussi bien en Nouvelle-Calédonie qu'en France, pour leur amour et leur soutien, malgré la distance et les océans qui nous séparent.....

Et merci de tout ♥ à Nada, Stéphane, Katia et Adnane, Julie et Ralph,  
Florence et Nicolas, Janet et Nicolas, Anna-Maria et Marc, Foun, Marie-Pier, Fadella,  
Amanda, Irina, Ekaterina, Dounia et tous ceux que j'oublie.....pour vos  
encouragements et votre amour !

*A ma famille, mes amis et Muse .....*



# **CHAPITRE 1**

## **Introduction**

## 1.1. Les unités carbonylées $\gamma,\delta$ -insaturées

### 1.1.1 Importance

Le motif carbonylé  $\gamma,\delta$ -insaturé est présent dans beaucoup de produits naturels possédant une vaste étendue de propriétés biologiques, tels que des dérivés malyngamides,<sup>1a-c</sup> miliusilane,<sup>1d</sup> katsumadains,<sup>1e</sup> et des phéromones.<sup>1f-g</sup> (Figure 1.1). En particulier, la cétone  $\gamma,\delta$ -insaturée constitue un intermédiaire de synthèse de nombreux hétérocycles<sup>2-4</sup> et terpénoïdes<sup>5</sup> et un excellent précurseur de composés 1,4-dicétones utiles pour la préparation de composés cycliques et hétérocycliques tels que des cyclopentanones, pyrroles, furanes, thiophènes et pyridazines.<sup>6</sup>

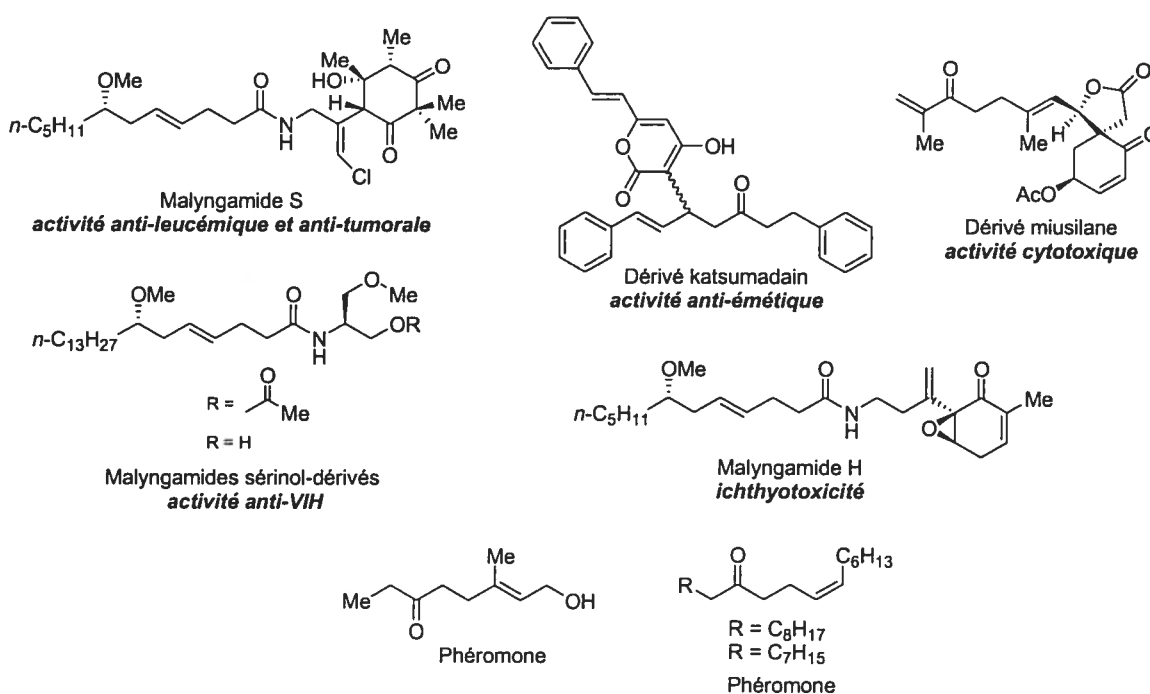
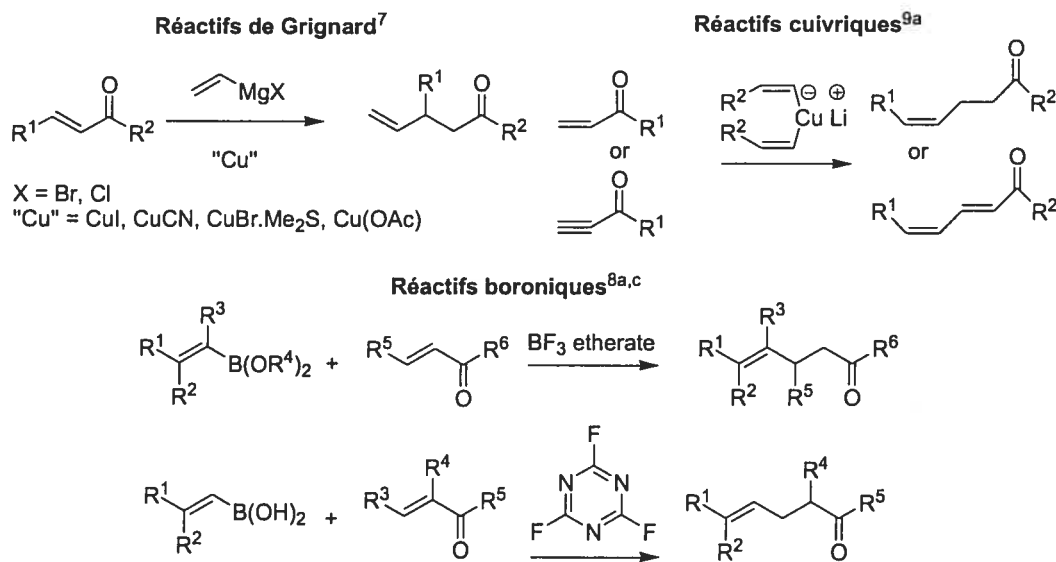


Figure 1.1. Exemples de produits naturels contenant une entité carbonylée  $\gamma,\delta$ -insaturée.

Vu le large champ d'application des structures carbonylées  $\gamma,\delta$ -insaturées, leur synthèse a suscité un vif intérêt dans la littérature et de nombreuses méthodologies ont donc été rapportées.

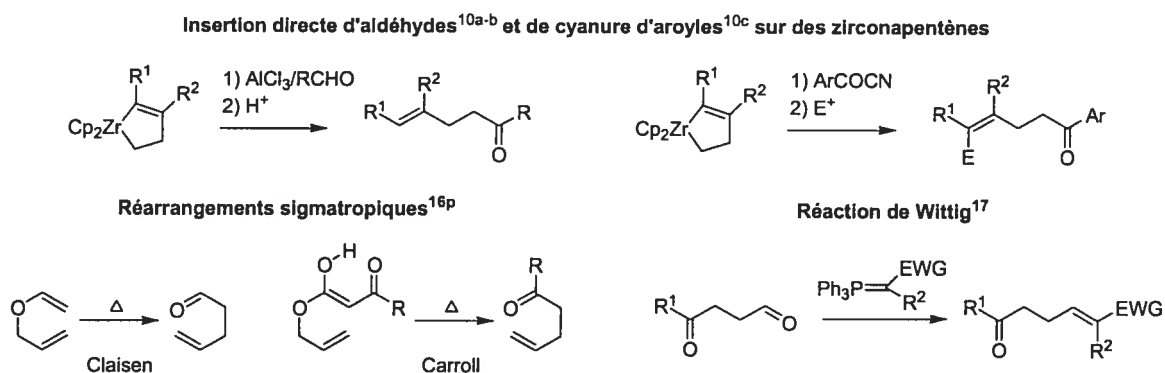
### 1.1.2 Synthèse de cétones homoallyliques

Parmi les nombreuses méthodes existant pour la construction d'unités carbonylées  $\gamma,\delta$ -insaturées, la plus largement utilisée est l'addition 1,4 de composés organométalliques sur des composés  $\alpha,\beta$ -insaturés. Par exemple des réactifs de Grignard alcéniques en présence<sup>7a-h</sup> et en absence<sup>7i-k</sup> de sels de cuivre, aussi bien que des réactifs alcéniques boroniques<sup>8</sup> et cuivriques<sup>8</sup> ont permis la synthèse de cétones homoallyliques avec de bons résultats. (Figure 1.2).



**Figure 1.2. Addition 1,4 de réactifs métalliques alcéniques sur des composés  $\alpha,\beta$ -insaturés.**

De nombreuses autres approches ont aussi été employées pour la synthèse de cétones homoallyliques tels que l'insertion directe d'aldéhyde<sup>10a-b</sup> et de cyanure d'aroyles<sup>10c</sup> sur des composés zirconapentène, l'allylation d'éthers d'énol silylés,<sup>11</sup> ainsi que diverses allylations de composés insaturés catalysées par du ruthénium, palladium, cuivre et nickel.<sup>12-15</sup> Les réarrangements sigmatropiques<sup>16</sup> de Claisen-Cope et de Carroll ainsi que la méthodologie de Wittig<sup>17</sup> ont aussi trouvé leur utilité dans la synthèse de cétones homoallyliques (Figure 1.3).

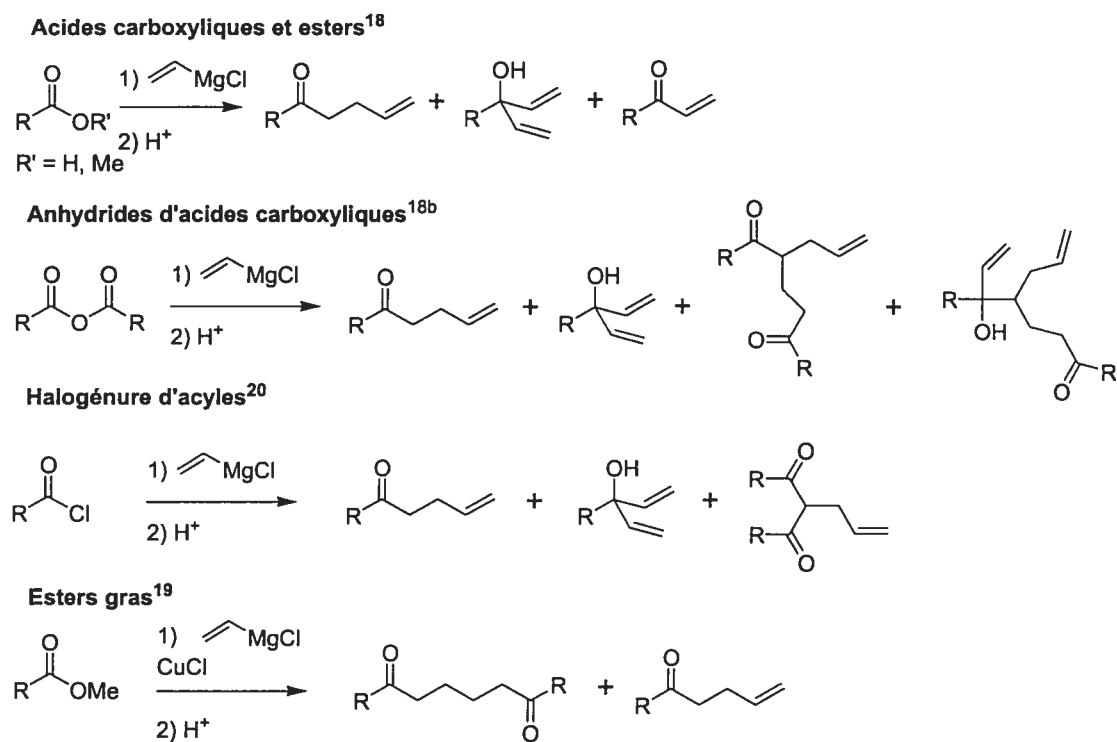


**Figure 1.3. Exemples de diverses méthodologies pour la synthèse de cétones homoallyliques.**

La littérature a rapporté que peu d'études sur la synthèse de composés carbonylés  $\gamma,\delta$ -insaturés par l'addition en cascade d'un excès d'halogénure de vinyle magnésium sur divers dérivés d'acides carboxyliques incluant les acides carboxyliques,<sup>18</sup> les esters,<sup>18b,19</sup> les anhydrides d'acides carboxyliques,<sup>18b</sup> et les halogénures d'acyle<sup>20</sup> (Figure 1.4). Mais les faibles rendements et les formations compétitives de produits secondaires tels que

divers alcools tertiaires et de cétones alcéniques ont limité l'utilisation de ces méthodologies.

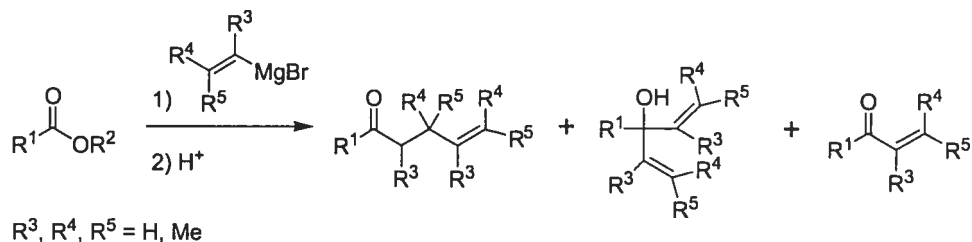
L'utilisation de sels de cuivre CuCl au cours de la réaction d'esters gras avec un excès de chlorure de vinyle magnésium a aussi permis d'obtenir des mélanges de 1,6-diones et de cétones homoallyliques avec des rendements de 6 à 47 %.<sup>19</sup>



**Figure 1.4. Additions en cascade de réactifs de Grignard vinyliques sur des dérivés d'acides carboxyliques.**

Des mixtures de cétone homoallyliques et d'alcools tertiaires ont aussi été isolées de la réaction en cascade d'halogénures de vinyle magnésium substitués par des

groupements méthyles sur des acides carboxyliques, des esters et des anhydrides d'acide carboxyliques en absence de sels de cuivre (Figure 1.5).<sup>21</sup>



**Figure 1.5. Addition en cascade de bromure de vinyle magnésium substitués sur des dérivés d'acide carboxyliques.**<sup>21</sup>

Des travaux récents dans notre groupes de recherche ont démontré que l'utilisation de sels de cuivre  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  et  $\text{CuCN}$  en quantités catalytiques (30-50 mol%) a procuré d'importantes améliorations au niveau des rendements des cétones homoallyliques au détriment de la formation quasi insignifiante d'alcools tertiaires résultant d'une double addition 1,2 du réactif de Grignard lors de la réaction en cascade de bromure de vinyle magnésium sur des esters méthyliques aliphatiques, aromatiques et  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -aminés *N*-protégés.<sup>22</sup>

Suite au succès de cette réaction en présence de sels de cuivre, la réaction a été étendue à la synthèse en un seul pot de cétones homoallyliques substituées par l'addition en cascade de réactifs de Grignard vinyliques substitués par des groupements méthyle et phényle sur le 4-méthoxybenzoate de méthyle et le *N*-Boc- $\beta$ -alaninate de méthyle. Le deuxième chapitre de ce mémoire de maîtrise présente les résultats obtenus au cours de cette étude.

Les troisième, quatrième et cinquième chapitres présenteront quant à eux l'utilisation de cette méthodologie dans la synthèse de nouveaux analogues de la phénylalanine possédant diverses densités électroniques.

## **1.2. Les peptides**

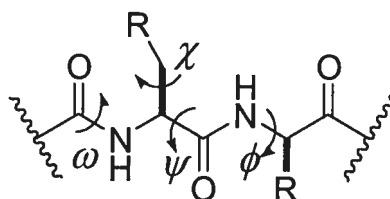
### **1.2.1 Généralités**

Les peptides sont constitués d'une chaîne d'acides  $\alpha$ -aminés formant des polymères et constituent une classe importante de composés intervenant dans divers domaines de la biochimie, physiologie et pharmacologie. Plusieurs peptides fonctionnent comme des hormones, des neurotransmetteurs, des antibiotiques, des toxines et immunosupresseurs.<sup>23</sup>

Le développement de médicaments basé sur une structure peptidique demeure limité dû à leur dégradation rapide, leur instabilité métabolique et leur flexibilité conformationnelle. Puisque l'activité des peptides biologiquement actifs est souvent liée à leur conformation, l'étude et la synthèse de mimes peptidiques constitue un important domaine de la chimie. En effet, le design de structures peptidiques permet d'induire ou de stabiliser des structures secondaires.<sup>24-25</sup> Les contraintes ainsi générées au niveau du mime peptidique peuvent favoriser une certaine conformation qui augmente l'activité biologique en stabilisant la conformation bioactive, éliminer les conformères facilement dégradés, et éliminer les conformères responsables de réponses biologiques non-désirées.<sup>26</sup>

### 1.2.2 Les structures secondaires des peptides

La conformation d'un peptide est décrite selon quatre angles de torsion : l'angle  $\phi$  qui est défini par C(O)-N-C $_{\alpha}$ -C(O), l'angle  $\psi$  qui est défini par N-C $_{\alpha}$ -C(O)-N, l'angle  $\chi$  qui définit les chaînes latérales et l'angle de torsion du lien amide  $\omega$  (Figure 1.6).<sup>27</sup> La structure des peptides se répartit en plusieurs niveaux hiérarchiques. La structure primaire, ou séquence, d'un peptide correspond à la succession linéaire des acides aminés (ou résidus) le constituant et constitue la structure la plus importante car la conformation et la fonction d'un peptide en dépendent. La structure secondaire décrit le repliement local du squelette carboné d'un peptide. Les différentes structures secondaires comprennent entre autre, les hélices  $\alpha$ , les feuilletts plissés  $\beta$ , les épingles  $\beta$  et les repliements  $\beta$  et  $\gamma$ . L'étude des structures secondaires des peptides est importante pour comprendre la relation entre la structure secondaire du peptide et l'activité biologique.



**Figure 1.6. Angles de torsion d'une chaîne peptidique**

Parmi les différentes structures secondaires, les repliements jouent un rôle important dans la structure, la fonction et la biologie des peptides.<sup>28</sup> Il existe une variété de ces repliements qui ont été catégorisés en fonction des angles dièdres  $\phi$  et  $\psi$  du



deuxième ( $i+1$ ) et troisième ( $i+2$ ) résidus pour les repliements  $\beta$  et du second ( $i+1$ ) résidu pour les tours  $\gamma$  (Figure 1.7).<sup>28-31</sup>

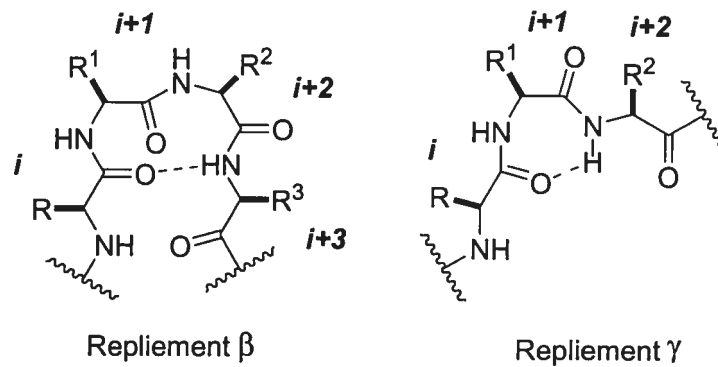


Figure 1.7. Structure générale des repliements  $\beta$  et  $\gamma$ .

### 1.3 Importance de la géométrie du lien amide N-terminal de la proline dans les peptides.

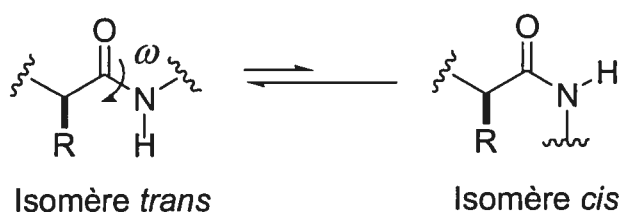
#### 1.3.1 Le lien amide et l'équilibre conformationnel de la proline

Un peptide est un polymère d'acide  $\alpha$ -aminé qui est constitué de liens amides. Le lien amide est caractérisé par une forme de résonance où un lien double est obtenu entre le carbone et l'azote du lien peptidique (Figure 1.8).



Figure 1.8. Formes de résonance du lien amide.

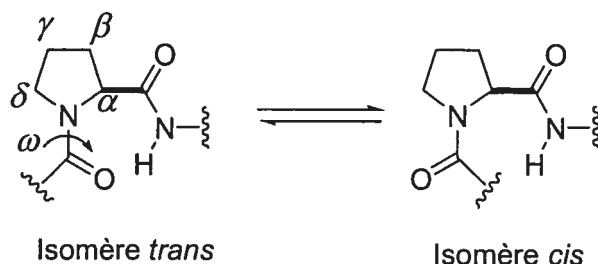
Cela a pour conséquence d'amener le carbone, l'oxygène du carbonyle ainsi que l'azote et le proton de l'amide dans un même plan. L'angle de torsion de ce lien,  $\omega$ , défini par les atomes du squelette peptidique  $C_\alpha-C(O)-N-C_\alpha$  peut prendre deux valeurs, soit  $0^\circ$  pour l'isomère *cis*, soit  $180^\circ$  pour l'isomère *trans* (Figure 1.9). L'isomère avec le lien *trans* possède la plus basse énergie et est généralement retrouvé pour tous les liens peptidiques sauf pour les amides *N,N*-disubstitués.



**Figure 1.9. Isomérisation du lien amide.**

Les peptides incorporant des acides aminés *N*-alkylés ou de type pyrrolidine et pipéridine adoptent la géométrie *cis* ( $\omega = 0^\circ$ ) de façon significative et parfois même majoritaire pour l'amide *N*-terminal de ces acides aminés. La proline est un exemple d'intérêt car c'est le seul acide aminé protéinogénique cyclique naturel possédant cette propriété. La déstabilisation de l'isomère *trans* peut être causée par la répulsion stérique entre le carbone  $\delta$  du cycle pyrrolidine et le carbone  $\alpha$  de l'acide aminé *N*-terminal de la proline. Cette interaction a aussi pour effet de diminuer la différence d'énergie entre les isomères et de diminuer la barrière de rotation des isomères *cis* et *trans* du lien Xaa-Pro.<sup>32</sup> Cette isomérisation *cis-trans* des peptides est un processus lent qui est impliqué dans le mécanisme de repliement des protéines. Le lien Xaa-Pro joue donc un rôle important

dans le processus de formation de structures définies chez les protéines, décrivant souvent l'étape limitante du processus de repliement des protéines.<sup>33</sup> Ainsi, les peptides qui contiennent une proline peuvent montrer une isomérisation *cis-trans* du lien Xaa-Pro (Figure 1.10). Certaines enzymes catalysent même l'isomérisation du lien amide *N*-terminal de la proline, par exemple la peptidylprolyl *cis-trans* isomérase (PIP).<sup>34</sup>



**Figure 1.10. Isomérisation du lien amide de la proline.**

### 1.3.2 Peptides biologiquement actifs contenant une proline.

De nombreux peptides biologiquement actifs présentent un équilibre conformationnel autour de l'amide *N*-terminal de la proline en solution. Par exemple, cet équilibre se retrouve chez l'auréobasine E, un peptide antifongique;<sup>35</sup> la morphiceptine, un ligand du récepteur opiacé  $\mu$ ;<sup>36</sup> la bradykinine, une hormone peptidique ayant de multiples effets biologiques;<sup>37</sup> l'oxytocine et la vasopressine, des hormones neurohypophyséales;<sup>38</sup> et chez le domaine *C*-terminal du pilin de *Pseudomonas aeruginosa*, un bacille à Gram-négatif (germe responsable de la manifestation de la fibrose kystique), un pathogène chez des individus ayant des déficiences au niveau du système immunitaire.<sup>39</sup> Il a aussi été proposé qu'un repliement- $\beta$  de type VI, possédant

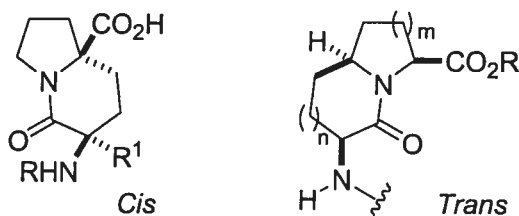
un lien amine *cis* à la position *N*-terminale d'une proline, est nécessaire pour le clivage catalytique par la thrombine de la boucle V<sub>3</sub> de la protéine gp120 du VIH, qui précède l'infection.<sup>40</sup>

Etant donné que des peptides biologiquement actifs présentent une population significative d'isomère *cis* de l'amide *N*-terminal de la proline, il est essentiel d'élaborer des méthodologies afin de favoriser spécifiquement la géométrie du lien amide *N*-terminal de la proline afin de stabiliser cet isomère et de pouvoir déterminer l'importance de cette conformation sur l'activité biologique.

## 1.4 Stabilisation du lien amide *N*-terminal de la proline.

### 1.4.1 Utilisation de contraintes conformationnelles

L'utilisation de prolines rigidifiées a été rapportée pour contraindre le lien amide *N*-terminal de la proline. Ainsi, certains mimétiques rigidifient le squelette peptidique par un lien covalent, donnant lieu à la formation de structures bicycliques, tel les lactames bicycliques ou les azabicycloalkanes (Figure 1.11).<sup>24a,41</sup>



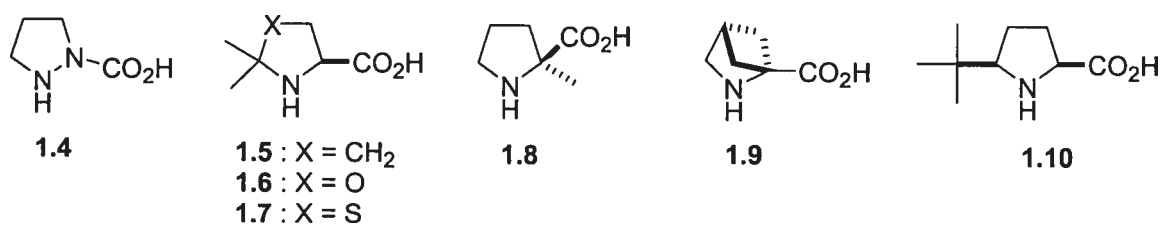
- 1.1 : R<sup>1</sup> = H  
 1.2 : R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph  
 R = Fmoc ou Boc

Acides aminés azabicycloalkanes

**Figure 1.11. Exemples représentatifs de lactames bicycliques.**

Les acides aminés indolizidin-2-one-3-amino-6-carboxylate **1.1** et **1.2**, des acides aminés azabicycloalkanes mimant l'isomère *cis* du lien amide *N*-terminal de la proline, ont été incorporés dans des peptides biologiquement actifs.<sup>42</sup> Le bicyclic **1.1** a été substitué dans une zone de flexibilité conformationnelle aux résidus Ser<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup> de la bradykinine [Arg-Pro<sup>2</sup>-Pro<sup>3</sup>-Gly-Phe-Ser<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe-Arg], une hormone qui agit sur les muscles lisses, qui dilate les vaisseaux sanguins et qui augmente la perméabilité des capillaires, afin de déterminer la conformation du peptide actif. La très faible activité de l'analogue à déplacer la bradykinine du récepteur a démontré que le lien amide Ser<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup> adopte une conformation *trans*.<sup>42a</sup> Un autre dérivé bicyclique **1.2** a été utilisé dans la synthèse d'analogues de la somatostatine qui ont manifesté une grande affinité aux récepteurs de la somatostatine, démontrant l'importance d'un repliement  $\beta$  de type VI (lien amide *cis*) dans le site actif du récepteur.<sup>42b</sup> L'acide aminé (6*S*)-indolizidin-2-one-3-amino-9-carboxylate **1.3** (I<sup>2</sup>AA où *m* et *n* = 1, Figure 1.11) qui mime l'isomère *trans* du lien amide *N*-terminal de la proline,<sup>43</sup> est introduit aux positions *i+1* et *i+2* dans les régions de repliement  $\beta$  de la Grimicidine S (GS) [*cyclo*(Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro)<sub>2</sub>]. L'analogue [(6*S*)-I<sup>2</sup>aa<sup>4-5,4'-5'</sup>]GS favorise la formation d'un repliement  $\beta$  qui stabilise un feuillet plissé  $\beta$ -anti-parallèle.<sup>44</sup>

Divers analogues de la proline ont aussi été synthétisés dans le but de modifier le ratio d'isomères *cis* et *trans* du lien amide *N*-terminal de la proline (Figure 1.12). Le cycle de la proline peut être modifié en remplaçant le C $\alpha$  de la proline par un azote pour former l'aza-proline **1.4** qui une fois incorporé dans un peptide, favorise l'isomère *cis* donnant lieu à des repliements  $\beta$  de type VI.<sup>45-46</sup>



**Figure 1.12. Exemples de prolines modifiées utilisés pour contrôler la conformation du lien amide *N*-terminal.**

Des interactions stériques ont également été utilisées pour contraindre l'isomérisation du lien amide *N*-terminal de la proline et ainsi favoriser l'un ou l'autre des isomères *cis* ou *trans*. Deux groupements méthyles ont été incorporés à la position 5 de la proline<sup>47</sup> **1.5** et à la position 2 d'oxazolidine<sup>48</sup> **1.6** et de thiazolidine<sup>48</sup> **1.7**. Le dérivé 5,5-diméthyl-proline **1.5** a été incorporé dans un tripeptide dérivé de la ribonucléase du pancréas bovin qui adopte préférentiellement la géométrie *cis* du lien amide *N*-terminal de la proline, avec une population *cis* de plus de 88% dans l'eau à 20°C.<sup>49</sup> Peu d'exemples de l'utilisation de la 5,5-diméthyl-proline **1.5** sont rapportés dans la littérature probablement du à sa synthèse racémique difficile. Une forme optiquement pure (>96% ee) de la 5,5-diméthyl-proline **1.5** a quand même pu être obtenue par une résolution de la DL-5,5-diméthyl-proline.<sup>49</sup> Ainsi, les dérivés oxazolidine et thiazolidine 2,2-diméthylés **6** et **1.7** plus facilement synthétisés, sont préférentiellement utilisés afin d'augmenter la population d'isomères *cis* de l'amide *N*-terminal de la proline. En particulier, l'incorporation de l'acide aminé 2,2-diméthyl-thiazolidine **1.7** à l'intérieur de peptides modèles peut induire la conformation *cis* jusqu'à 100%.<sup>48b-c</sup> La 2,2-diméthyl-oxazolidine

**1.6** insérée à l'intérieur de mimés de la boucle V<sub>3</sub> de la protéine gp120 du VIH favorise aussi une géométrie *cis* du lien amide *N*-terminal (80% dans le DMSO à 32°C).<sup>48a</sup>

Le 2-méthyl-proline **1.8**<sup>50</sup> et le 2-carboxy-2,4-méthanoproline **1.9**<sup>51</sup> ont été préparés et introduits dans des peptides pour induire une configuration *trans* du lien amide *N*-terminal. Ainsi, les dérivés *N*-acétyl-*N'*-méthyl amide de la 2-méthylproline favorisent l'isomère *trans* à plus de 98% et les dérivés *N*-acétyl-*N'*-méthyl amide et *N*-acétyl-L-Tyr-*N'*-méthyl amide de la 2-carboxy-2,4-méthanoproline favorisent la géométrie *trans* du lien amide *N*-terminal de la proline à plus de 95%.

La 5-*tert*-butylproline (5-*t*BuPro) **1.10**<sup>52</sup> a été développée dans le but de déstabiliser l'isomère *trans* de l'amide *N*-terminal de la proline à l'aide d'interactions stériques entre le groupement *tert*-butyl et la chaîne peptidique en position *N*-terminale. Cette déstabilisation de l'isomère *trans* qui a pour effet d'augmenter la population d'isomère *cis*,<sup>53</sup> a été utilisée pour étudier la stabilisation de repliements  $\beta$  de type VI dans les peptides.<sup>54</sup> En effet, l'incorporation de la 5-*tert*-butylproline **1.10** dans des dipeptides modèles Ac-Xaa-5-*t*BuPro-NHMe avec une variété d'acides aminés *N*-terminal a révélé une préférence pour la géométrie *cis* de l'amide *N*-terminal de la 5-*tert*-butylproline contrairement aux dipeptides contenant la proline qui optent majoritairement pour une géométrie *trans*.<sup>54</sup> La conformation de ces peptides dépend de la stéréochimie de l'acide aminé *N*-terminal. Des repliements  $\beta$  de types VIa et VIb sont obtenus selon que l'on passe d'un acide aminé avec une configuration L à D, à la position Xaa, respectivement. La 5-*tert*-butylproline **1.10**, lorsque incorporé dans des térapeptides modèles Ac-Xaa-Yaa-5-*t*BuPro-Zaa-XMe a permis d'obtenir une population d'isomère *cis* du lien *N*-terminal de la 5-*tert*-butylproline supérieure à 80% dans l'eau, avec un

résidu alkyle à la position Xaa, un résidu aromatique à la position Yaa et soit un résidu alanine ou lysine à la position Zaa.<sup>54c</sup> Des repliements  $\beta$  de types VIa sont obtenus pour ces térapeptides méthylester.

#### 1.4.2 Utilisation des interactions aromatiques

Les arylalanines tels que la phénylalanine, la tyrosine, le tryptophane ou l'histidine jouent des rôles importants dans le repliement et l'activité biologique de beaucoup de peptides et protéines.<sup>23</sup> Les interactions aromatiques non covalentes d'arylalanines, incluant les interactions  $\pi$ - $\pi$ ,<sup>56</sup>  $\pi$ -cation,<sup>57</sup> et NH- $\pi$ ,<sup>58</sup> ont relevé un grand intérêt en ce qui concerne la fonction et le contrôle de la structure des protéines. En effet, il a été suggéré que ces forces spécifiques stabilisent le repliement des protéines telles les hélices  $\alpha$  et les épingles  $\beta$ .<sup>55(b-e),56(i-k)</sup>

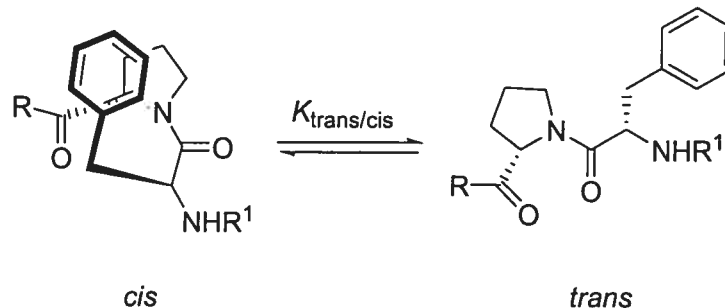
Comme indiqué précédemment, l'isomérisation *cis-trans* du lien amide *N*-terminal de la proline constitue une étape limitante dans le processus de repliement des protéines.<sup>33</sup> Il a été observé que des interactions aromatiques de résidus arylalanines *N*-terminal à la proline augmentent l'isomère *cis* du lien amide *N*-terminal de la proline et diminuent le taux d'isomérisation *cis-trans* dans les peptides grâce à une interaction stabilisante entre les noyaux aromatique et proline.<sup>58a,59-71</sup>

Des études ont démontré que les résidus aromatiques adjacents à la proline causent une augmentation du lien amide de géométrie *cis*. L'examen d'une base de donnée cristallographique a révélé que 5.7% des liens amide Xaa-Pro dans les peptides sont de conformation *cis*.<sup>33d,63</sup> Quand le résidu Xaa est Phe, ce pourcentage monte à 6.4% et atteint les 19.1% pour Tyr.<sup>71</sup> Le taux d'isomérisation *cis-trans* qui a été mesuré sur une



série de tétrapeptides acétyl-Gly-X-Pro-Gly-carboxamide (GXPG), où X est Tyr, Phe, Trp, Ala, ou Cha (cyclohexylamine), a révélé que le pourcentage des liens amide de conformation *cis* était largement supérieurs à ceux reportés dans la base de données, à savoir 62, 67, et entre 75 et 80% pour les peptides contenant respectivement Phe, Tyr et Trp comme résidu X.<sup>61</sup>

Ainsi, en plus des effets hydrophobes, une superposition du cycle aromatique et du cycle de la proline avec les protons  $H_{\alpha}$ ,  $H_{\beta}$  ou  $H_{\delta}$  de la proline centrés sous le cycle aromatique (Figure 1.13), a été suggérée pour stabiliser la conformation *cis* du lien amide *N*-terminal de la proline dans les protéines.<sup>58</sup> Cette interaction est de nature  $\pi$ -cationique tel que définie par Dougherty,<sup>56a,f</sup> en particulier entre le système  $\pi$ -aromatique et la charge partielle positive de l'azote du lien amide de la proline.



**Figure 1.13. Isomérisation *cis-trans* du lien amide aromatique-prolyl, avec l'interaction aromatique-prolyl *cis* stabilisante.**

Bien que les résidus aromatiques *N*-terminal de la proline ont démontré pouvoir diminuer le taux d'isomérisation *cis-trans*,<sup>33a</sup> peu de précisions ont été relatées concernant les facteurs par lesquels les résidus aromatiques augmentent les populations

d'isomère *cis* et augmentent la barrière énergétique de l'isomérisation. Nous avons récemment rapporté la synthèse d'une série de dipeptides *N*-acétyl-Xaa-*t*BuPro-*N'*-methylamide. Une augmentation de la population d'isomère *cis* a été observée par la variation du résidu aromatique Xaa de Phe à Tyr et à Trp.<sup>54c</sup> Cette tendance peut être causée par l'augmentation de la densité électronique dans les noyaux aromatiques. En effet, il a été montré que l'isomérisation *cis-trans* du lien *N*-terminal de la proline peut être contrôlée de manière électronique et stéréoélectronique à travers des interactions aromatique-prolyl.<sup>70b</sup> Des peptides modèles TXPN contenant des résidus aromatiques électroniquement riches (c.a.d, X = Trp, Tyr, et Phe) favorisent la géométrie *cis* pour les liens amide *N*-terminal de la proline avec  $\Delta G_{\text{trans/cis}} = -0.35, -0.58$  et  $-0.68$  kcal mol<sup>-1</sup> respectivement, contrairement aux résidus aromatiques électroniquement déficients (c.a.d. X = 4-NO<sub>2</sub>-phenylalanine et 4-pyridylalanine protonné) qui ne favorisent pas la conformation *cis*, avec  $\Delta G_{\text{trans/cis}} = -1.00$  and  $-1.19$  kcal mol<sup>-1</sup> respectivement.<sup>70b</sup>

Les interactions aromatique-prolyl peuvent former la base de structures très stables.<sup>59-62</sup> Par exemple, un hexapeptide X-Ar-*cis*-Pro-Xaa-Asp-X, où X est n'importe quel acide aminé et Xaa est un résidu aromatique, a une très haute tendance à adopter un repliement  $\beta$  de type VI.<sup>60</sup> L'isomère *cis* du lien amide *N*-terminal de la proline a résulté d'une superposition des noyaux aromatiques Tyr et Phe sur les faces opposées du noyau de la proline. Ces interactions aromatique-prolyl ont stabilisé des repliements  $\beta$  de type VI, structures dans lesquelles un lien amide de géométrie *cis* existe entre les résidus *i*+1 et *i*+2 (Pro).<sup>28,33d,53,54c,58a,65,72-74</sup> Par exemple, une étude systématique d'une séquence de térapeptides a démontré une augmentation de l'isomère *cis* pour les térapeptides *N*-

acétyle méthylester possédant un résidu aromatique *N*-terminal de la 5-*tert*-butylproline. Une conformation de repliement  $\beta$  de type VIa a été favorisée dans ces tétrapeptides.<sup>54c</sup>

Les troisième, quatrième et cinquième chapitres de ce mémoire feront appel à la méthodologie développée pour la synthèse de cétones homoallyliques, dans le but de synthétiser de nouveaux analogues de la phénylalanine possédant des caractères  $\pi$ -excessif et  $\pi$ -déficient. L'objectif est d'étudier l'impact de la densité électronique de ces divers arylalanines sur l'équilibre conformationnel du lien amide *N*-terminal de la proline dans des dipeptides modèle Ac-Xaa-Pro-NHMe.

## 1.5 Références

1. (a) Orjala, J. ; Nagle, D.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 764-768. (b) Wan, F.; Erickson, K. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1696-1699. (c) Appleton, D. R.; Sewell, M. A.; Berridge, M. V.; Copp, B. R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 630-631. (d) Zhang, H.-J.; Ma, C.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Tan, G. T.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 693-708. (e) Yang, Y. ; Kinoshita, K. ; Koyama, K. ; Takahashi, K. ; Tai, T. ; Nunoura, Y. ; Watanabe, K. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1672-1674. (f) Cossé, A, A.; Bartelt, R. J.; Zilkowski, B. W. *J. Nat. Prod.* **1002**, *65*, 1156-1160. (g) Yamamoto, I. ; Tanaka, S. ; Fujimoto, T. ; Ohta, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 747-750.
2. (a) Yoshida, M.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 2003-2008. (b) Tsuitsui, H.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1451-1460. (c) Tsuitsui, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1999**, 45-46.

3. (a) Kitamura, M.; Mori, Y.; Narasaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2373-2376. (b) Yoshida, M.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 144-145. (c) Koganemaru, Y.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 784-785. (d) Uchiyama, K.; Hayashi, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1261-1262. (e) Mikami, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2000**, 338-339.
4. (a) Tsuitsui, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2001**, 526-527. (b) Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Andrenacci R.; Balducci, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6097-61102. (c) Hosokawa, T.; Shimo, N.; Maeda, K.; Sonoda, A.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 383-386.
5. (a) Heathcock, C. H.; Graham, S.; Pirrung, M. C.; Plavac, F.; White, C. T. In *The total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., Ed.; Wiley: New-York, 1983; Vol. 5, Chapter 2. (b) Nowicki, J. *Molecules.* **2000**, *5*, 133-1050.
6. (a) Ellison, R. A. *Synthesis.* **1973**, 397-412. (b) Hansford, K. A.; Zanzavara, V.; Dörr, A.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 893-898. (c) Hansford, K. A.; Guarin, S. A. P.; Skene, W. G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7996-8000. (d) Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6107-6110. (e) Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 468-469. (f) Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 213-216. (g) Braun, R. U.; Zeitler, K.; Muller, T. J. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297-3300. (h) Baltazzi, E.; Krimen, L. I. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 511-556. (i) Chochois, H.; Sauthier, M.; Maerten, E.; Castaner, Y.; Mortreux, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11740-11746. (j) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389-392. (k) Mortensen, D. S.; Rodriguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838-

3848. (l) Raghavan, S.; Anuradha, K. *Synlett*. **5**, 711-713. (m) Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5392-5394. (n) Greatrex, B. W.; Kimber, M. C.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4239-4246. (o) Christopfel, W. C.; Miller, L. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4169-4175. (p) Bosshard, P.; Eugster, C. H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *7*, 377-490. (q) Dörr, A.; Lubell, W. *D. Biopolymers (Peptide Sci.)* **2007**, *88*, 290-299.
7. (a) Allin, S. M.; Khera, J. S.; Thomas, C. I.; Witherington, J.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1961-1964. (b) Giomi, D.; Piacenti, M.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4649-4653. (c) Totani, K.; Nagatsuka, T.; Takao, K.-I.; Ohba, S.; Tadano, K.-I. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1447-1450. (d) Han, Y.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7317-7320. (e) Ahn, K.-H. A.; Klassen, B. R.; Lippard, S. J. *Organometallics* **1990**, *9*, 3178-3181. (f) Hoye, T. R.; Magee, A. S.; Rosen, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3224-3226. (g) Mori, H.; Ohuchi, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 980-986. (h) Mori, H.; Ohuchi, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 559-565. (i) Larson, G. L.; Montes de López-Cepero, I.; Torres, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1673-1676. (j) Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T. *Isr. J. Chem.* **1973**, *11*, 71-74. (k) Cahiez, G.; Venegas, P.; Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **1992**, 1406-1408.
8. (a) Hara, S.; Hyuga, S.; Aoyama, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 247-250. (b) Takada, E.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7067-7070. (c) Hara, S.; Ishimura, S.; Suzuki, A. *Synlett* **1996**, 993-994. (d) Satoh, Y.; Serizawa, H.; Hara, S.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5225-5228. (e) Jacob, P.; Brown H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7832-7833.

9. (a) Näf, F.; Degen, P. *Helv. Chim. Acta.* **1971**, *54*, 1939-1949. (b) Ireland, R. E.; Wipf, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1425-1426. (c) Hooz, J.; Layton, R. B. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1626-1628. (d) Zheng, W. X.; Huang, X. *Synthesis.* **2002**, 2497-2502. (e) El-Batta. A.; Hage, T. R.; Ploktin, S.; Bergdahl, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 107-110. (e) Barbero, A.; Pulido, F. J.; Rincó, J. A.; Cuadrado, P.; Galisteo, D.; Martínez-García H. *Angew. Chem.; Int. Ed.* **2001**, *40*, 2101-2103.
10. (a) Zhao, C.; Yan, J.; Xi, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4355-4360. (b) Zhao, C.; Yu, T.; Xi, Z. *Chem. Commun.* **2002**, 142-143. (c) Zhou, S.; Yan, B.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4006-4012.
11. (a) Mukaiyama, T.; Nagaoka, H.; Ohshima, M.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1986**, 1009-1012. (b) Kudo, K.; Saigo, K.; Hashimoto, Y.; Houchigai, H.; Hasegawa, M. *Tetrahedron. Lett.* **1991**, *32*, 4311-4312. (c) Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Houchigai, H.; Hasegawa, M.; Saigo, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 848-856. (d) Ishihara, T.; Shinozaki, T.; Kuroboshi, M. *Chem. Lett.* **1989**, 1369-1372.
12. (a) Trost, B. M.; Martinez, J. A.; Kulawiec, R. J.; Indolese, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10402-10403. (b) Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2551-2552.
13. (a) Katritzky, A. R.; Huang, Z.; Fang, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7625-7627. (b) Zhao, L.; Lu, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3903-3906. (c) Wang, Z.; Lu, X. *Chem. Commun.* **1996**, 535-536. (d) Wang, Z.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2254-2255. (e) Tsuji, J.; Miniami, I.; Shimizu, I. *Chem. Lett.* **1983**, 1325-1326.
14. Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shigeyoshi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7440-7447.

15. Condon-Gueugnot, S.; Dupré, D.; Nédélec, J-Y, Périchon, J. *Synthesis* **1997**, 1457-1460.
16. (a) Saucy, G.; Marbet, R. *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 2091-2095. (b) Koreeda, M.; Luengo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5572-5573. (c) Morita, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6285-6286. (d) Higashino, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4193-4195. (e) Nordmann, G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4978-4979. (f) Tamio, H.; Akihiro Y.; Yoshihiko, I. *Syn. Commun.* **1989**, *19*, 2109-2115. (g) Büchi, G.; Vogel, D. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4664-4665. (h) Roberts, R. M.; Landolt, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2281-2282. (i) Masso, T.; Portella, A.; Rus, E. *Perfum. Flavor.* **1990**, *15*, 39-40. (j) Giersch, W.; Farris, I. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 1601-1606. (k) Murahashi, S. -I.; Makabe, Y.; Kunita, K. *J. Org. Chem.* *53*, **1988**, 4489-4495. (l) Kimmel, W.; Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1992-1998. (m) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704-706. (c) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Chem. Lett.* **1984**, 1721-1724. (o) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2603-2605. (p) Nowicki, J. *Molecules* **2000**, 1420-3049.
17. (a) Nishiyama, T.; Woodhall, J. F.; Lawson, E. N.; Kitching, W. J. *Org. Chem.* **1989**, *54*, 2183-2189. (b) Cornish, C. A.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2585-2598. (c) Cornish, C. A.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *25*, 2603-2606. (d) Kim, T. H.; Isoe, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 730-731.
18. (a) Suga, K.; Watanabe, S.; Yamaguchi, Y.; Tohyama, M. *Synthesis* **1970**, 189-190. (b) Suga, K.; Watanabe, S.; Fujita, T.; Takahashi Y. *J. Aust. Chem.* **1973**, *26*, 2123-2127. (c) Watanabe, S.; Suga, K.; Yamaguchi, Y. *J. Appl. Chem. Biotechnol.* **1972**, *22*, 43-50.

19. Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Takahashi, I. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2786-2787.
20. Suga, K.; Fujita, T.; Watanabe, S.; Takahashi, Y. *Synthesis* **1974**, 133-135.
21. (a) Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Saito, N. *J. Aust. Chem.* **1977**, *30*, 427-431. (b) Boccara, N.; Maitte, P. *Bull. Soc. Chim.* **1972**, *4*, 1448-1462.
22. Hansford, K. A.; Dettwiler, J.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887-4890.
23. Schmidt, G. *Top. Curr. Chem.* **1986**, *136*, 109-166.
24. (a) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H. -G., Lubell, W. D. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 12789-12854. (b) Gillepsie, P.; Cicariello, J.; Olsom, G. L. *Biopolymers* **1997**, *43*, 191-217.
25. (a) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267. (b) Gante, J. *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720. (c) Bursavich, M. G.; Rich, D. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 541-558.
26. Ball, J. B.; Alewood, P. F. *J. Mol. Recognit.* **1990**, *3*, 55-64.
27. (a) "IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature" *Biochemistry* **1970**, *9*, 3471-3479. (b) "Principles of Protein Structure"; Schultz, G. E.; Schirmer, R. H.; Cantor, C. R. Eds, Springer, New York, 1979.
28. Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv. Protein. Chem.* **1985**, *37*, 1-109.
29. Venkatachalam, C. M. *Biopolymers* **1968**, *6*, 1425-1436.
30. Milner-White, E. J.; Ross, B. M.; Ismail, R.; Belhadj-Mostefa, K.; Poet, R. *J. Mol. Biol.* **1988**, *204*, 777-782.
31. (a) Ball, J. B.; Alewood, P. F. *J. Mol. Recognit.* **1990**, *3*, 55-64. (b) Ball, J. B.; Andrews, P. F.; Alewood, P. F.; Hughes, R. A. *FEBS Lett.* **1990**, *273*, 15-18.
32. "Protein Folding"; Creighton, T. E. W. H. Freeman and company: New York, 1992.



33. (a) Grathwohl, C.; Wüthrich, K. *Biopolymers* **1981**, *20*, 2623-2633. (b) "*Perspectives in Peptide Chemistry*"; Eberle, A.; Geiger, R.; Wieland, T.; Eds.; Karger, Basel, 1981, pp 249-260. (c) Stein, R. L. *Adv. Protein. Chem.* **1993**, *44*, 1-24. (d) MacArthur, M. W.; Thornton, J. M. *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 397-412. (e) Bächinger, P.; Bruckner, P.; Timpl, R.; Engel, J. *Eur. J. Biochem.* **1978**, *90*, 605-613. (f) Brandts, J. F.; Halvorson, H. R.; Brennan, M. *Biochemistry* **1975**, *14*, 4953-4963. (g) Schmid, F. X.; Baldwin, R. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1978**, *75*, 4764-4768.
34. Fisher, G.; Bang, H.; Mech, C. *Biomed. Biochim. Acta.* **1984**, *43*, 1101-1111.
35. Fujikawa, A.; In, Y.; Inoue, M.; Ishida, T.; Nemoto, N.; Kobayashi, Y.; Kataoka, R.; Ikai, K.; Takesako, K.; Kato, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 570-578.
36. Yamasaki, T.; Ro, S.; Goodman, M.; Chung, N. N.; Schiller, P. W. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 708-719.
37. Juvvadi, P.; Dooley, D. J.; Humlet, C. C.; Lu, G. H.; Lunney, E. A.; Panek, R. L.; Skeeane, R.; Marshall, G. R. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1992**, *40*, 163-170.
38. Larive, C. K.; Guerra, L.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7331-7337.
39. McInnes, C.; Kay, C. M.; Hodges, R. S.; Sykes, B. D. *Biopolymers* **1994**, *34*, 1221-1230.
40. Johnson, M. E.; Lin, Z.; Padmanabhan, K.; Tulinsky, A.; Kahn, M. *FEBS Lett.* **1994**, *337*, 4-8.
41. Halab, L.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *Biopolymers* **2000**, *55*, 101-122.
42. (a) Gramberg, D.; Robinson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 861-864. (b) Gramberg, D.; Weber, C.; Beeli, R.; Inglis, J.; Bruns, C.; Robinson, J. A. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 1588-1606.

43. Lombart, H. -G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6147-6149.
44. Roy, S.; Lombart, H. -G.; Lubell, W. D.; Hancock, R. E. W.; Farmer, S. W. *J. Peptide Res.* **2002**, *60*, 198-214.
45. Didierjean, C.; Del Duca, V.; Benedetti, E.; Aubry, A.; Zouikri, M.; Marraud, M.; Boussard, G. *J. Peptide Res.* **1997**, *50*, 451-457.
46. Zouikri, M. Vicherat, A.; Aubry, A.; Marraud, M.; Boussard, G. *J. Peptide Res.* **1998**, *52*, 19-26.
47. Maggaard, V. W.; Sanchez, R. M.; Bean, J. W.; Moore, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 381-384.
48. (a) Wittelsberger, A.; Keller, M.; Scarpellino, L.; Patiny, L.; Acha-Orbea, H.; Mutter, M. *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1111-1115. (b) Mutter, M.; Wöhr, T.; Gioria, S.; Keller, M. *Biopolymers* **1999**, *51*, 121-128. (c) Keller, M.; Sager, C.; Dumy, P.; Schutkowski, M.; Fischer, G. S.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2714-2720. (d) Dumy, P.; Keller, M.; Ryan, D. E.; Rohwedder, B.; Wöhr, T.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 918-925. (e) Wöhr, T.; Wahl, F. Nefzi, A.; Rohwedder, B.; Sato, T.; Sun, X.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9218-9227.
49. An, S. S. A.; Lester, C. C.; Peng, J. -L.; Li, Y. -J.; Rothwarf, D. M.; Welker, E.; Thannhauser, T. W.; Zhang, L. S.; Tam, J. P.; Scheraga, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11558-11566.
50. (a) Delaney, N. G.; Madison, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6635-6641. (b) Flippen-Aderson, J. L.; Gilardi, R.; Karle, I. L.; Frey, M. H.; Opella, S. J.; Gierasch,

- L. M.; Goodman, M.; Madison, V.; Delaney, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6609-6614.
51. Montelione, G. T.; Hughes, P.; Clardy, J.; Scherega, H. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6765-6773.
52. Beausoleil, E.; l'Archevêque, B.; Bélec, L.; Atfani, M.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9447-9454.
53. Beausoleil, E.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12902-12908.
54. (a) Halab, L.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3312-3321. (b) Halab, L.; Lubell, W. D. *J. Peptide Sci.* **2001**, *7*, 92-104. (c) Halab, L.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2474-2484.
55. (a) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5434, et références citées. (b) Burley, S.; Petsko, G. *Science* **1985**, *229*, 23-28. (c) Butterfield, S. M.; Patel, P. R.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9751-9755. (d) Tatko, C. D.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9372-9373. (e) Mathur, P.; Ramakumar, S.; Chauhan, V. S. *Biopolymers* **2004**, *76*, 150-161. (f) Cockroft, S. L.; Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8594-8595. (g) Lee, D-W.; Baney, R. H. *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 1310-1315.
56. (a) Dougherty, D. *Science* **1996**, *271*, 163-167. (b) Ma, J. C.; Dougherty, D.A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303-1324. (c) Meccozzi, A.; West, A.; Dougherty, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2307-2308. (d) Chipot, C.; Maigret, B.; Pearlman, D.; Kollman, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2998-3005. (e) Kumpf, R. A.; Dougherty, D. A. *Science* **1993**, *261*, 1708-1710. (f) Dougherty, D. A.; Stauffer, D. A. *Science* **1990**, *250*, 1558-1560. (g) Gallivan, P.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 870-874. (h)

- Ito, K.; Nagase, K.; Morohashi, N.; Ohba, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 90-94. (i)
- Shi, Z.; Olson, C. A.; Kallenbach, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3284-3291. (j)
- Waters, M. L. *Biopolymers* **2004**, *76*, 435-445. (k) Orner, B. P.; Salvatella, X.; Quesada, J. S.; de Mendoza, J.; Giralt, E.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 117-119.
57. (a) Kumita, H.; Kato, T.; Jitsukawa, K.; Einaga, H.; Masuda, H. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3936-3942. (b) Perutz, M. F. *Philos. Trans. R. Soc. London A* **1993**, *314*, 105-112 et références citées (c) Adams, H.; Carver, F. J.; Hunter, C. A.; Osborne, N. J. *Chem. Commun.* **1996**, 2529-2530. (d) Adams, H.; Harris, K. D. M.; Humbury, G. A.; Hunter, C. A.; Livingstone, d.; McCabe, J. F. *Chem. Commun.* **1996**, 2531-2532.
58. (a) Pal, D.; Chakrabarti, P. *J. Mol. Biol.* **1999**, *124*, 2474-2484. (b) Bhattacharyya, R.; Chakrabarti, P. *J. Mol. Biol.* **2003**, *331*, 925-940.
59. Grathwohl, C.; Wüthrich, K. *Biopolymers* **1976**, *15*, 2025-2041.
60. (a) Dyson, H. J.; Rance, M.; Houghten, R. A.; Lerner, R. A.; Wright, P. E. *J. Mol. Biol.* **1988**, *201*, 161-200. (b) Yao, J.; Feher, V. A.; Espejo, B. F.; Reymond, M. T.; Wright, P. E.; Dyson, H. J. *J. Mol. Biol.* **1994**, *243*, 736-753. (c) Yao, J.; Dyson, H. J.; Wright, P. E. *J. Mol. Biol.* **1994**, *243*, 754-766.
61. Wu, W. -J.; Raleigh, D. P. *Biopolymers* **1998**, *45*, 381-394.
62. Kemmink, J.; Creighton, T. E. *J. Mol. Biol.* **1995**, *245*, 252-260.
63. Stewart, D. E.; Sarkar, A.; Wampler, J. E.; *J. Mol. Biol.* **1990**, *214*, 253-260.
64. Reimer, U.; Sherer, G.; Drewello, M.; Kruber, S.; Schutkowski, M.; Fischer, G. *J. Mol. Biol.* **1998**, *279*, 449-460.
65. Hutchinson, E. G.; Thornton, J. M. *Protein Sci.* **1994**, *3*, 2207-2216.

66. (a) Oka, M.; Montelione, G. T.; Scheraga, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7959-7979. (b) Montelione, G. T.; Arnolg, E.; Meinwald, Y. C.; Stimson, E. R.; Denton, J. B.; Huang, S. G.; Clardy, J.; Scheraga, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7946-7958.
67. Kemmink, J.; Vanmierlo, C. P. M.; Scheek, R. M.; Creighton, T. E. *J. Mol. Biol.* **1993**, *230*, 312-322.
68. Nardi, F.; Kemmink, J.; Stattler, M.; Wade, R. C. *J. Biomol. NMR.* **2000**, *17*, 63-77.
69. (a) Taylor, C. M.; Hardré, R.; Edwards, P. J. B.; Park, J. H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4413-4416. (b) Taylor, C. M.; Hardré, R.; Edwards, P. J. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1306-1315.
70. (a) Thomas, K. M.; Naduthambi, D.; Tririya, G.; Zondlo, N. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2397-2400. (b) Thomas, K. M.; Naduthambi, D.; Zondlo, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2216-2217.
71. (a) Stimson, E. R.; Montelione, G. T.; Meinwald, Y. C.; Rudolph, R. K. E.; Scheraga, H. A. *Biochemistry* **1982**, *21*, 5252-5262. (b) Juy, M.; Lam-Thanh, H.; Lintner, K.; Femandjian, S. *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1983**, *22*, 437-449.
72. Richardson, J. S. *Adv. Protein Chem.* **1981**, *34*, 167-339.
73. (a) Wilmot, C. M.; Thornton, J. M. *J. Mol. Biol.* **1988**, *203*, 221-232. (b) Wilmot, C. M.; Thornton, J. M. *Protein Eng.* **1990**, *3*, 479-493.
74. Müller, G.; Gurrath, M.; Kurz, M.; Kessler, H. *Protein Sruct. Funct. Gen.* **1993**, *15*, 235-251.

## CHAPITRE 2

### Article 1

Dörr, A. A.; Lubell, W. D. "Homoallylic Ketones and Pyrroles by way of Copper-Catalyzed Cascade Additions of Alkyl-Substituted Vinyl Grignard Reagents"

Accepté à *Canadian Journal of Chemistry*. **2007**.

## Homoallylic Ketones and Pyrroles by way of Copper-Catalyzed Cascade Additions of Alkyl-Substituted Vinyl Grignard Reagents to Esters.

Aurélie A. Dörr and William D. Lubell\*

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

Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

[lubell@chimie.umontreal.ca](mailto:lubell@chimie.umontreal.ca)

### 2.1 Abstract

Exploring the scope of the copper-catalyzed cascade addition of vinyl Grignard reagents to carboxylic esters, a set of substituted homoallylic ketones have been synthesized in 11-94 % yields from treatment of methyl 4-methoxybenzoate and methyl *N*-Boc- $\beta$ -alaninate with different methyl-, dimethyl- and phenyl-substituted vinyl Grignard reagents in the presence of catalytic amounts of CuCN in THF. The respective 2,4-di-, 2,3,5-tri- and 2,3,4,5-tetrasubstituted pyrroles were obtained in 47-93 % yields from the homoallylic ketones by a sequence featuring ozonolysis followed by Paal-Knorr condensation with ammonium formate.

**Key words:** copper-catalyzed cascade addition, homoallylic ketone, alkyl-substituted vinyl Grignard reagents, ozonolysis, pyrrole.

### Résumé

En étudiant l'étendue de la réaction d'addition en cascade de réactifs de Grignard vinyliques sur des esters carboxyliques catalysée par des sels de cuivre, une série de

cétones homoallyliques substituées a été synthétisée avec des rendements de 11-94 % à partir du 4-méthoxybenzoate de méthyle et du *N*-Boc- $\beta$ -alaninate de méthyle avec différents réactifs de Grignard vinyliques substitués par des groupements méthyle, diméthyle et phényle dans le THF. Des pyrroles 2,4-di, 2,3,5-tri et 2,3,4,5-tétrasubstitués ont été obtenus avec des rendements de 47-93 % à partir des cétones homoallyliques suite à une séquence réactionnelle incluant une ozonolyse suivie d'une condensation de Paal-Knorr avec de l'ammonium formate.

**Mots clés:** addition en cascade catalysée au cuivre, cétone homoallylique, réactif de Grignard vinylique substitués, ozonolyse, pyrrole.

## 2.2 Introduction

The  $\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl unit is a structural component of natural products,<sup>1</sup> and an important intermediate in the synthesis of terpenoids<sup>2</sup> and heterocycles such as pyrroles,<sup>3</sup> dihydropyrroles,<sup>3a,4</sup> pyridines<sup>5</sup> and isoquinolines.<sup>5a</sup> Moreover, homoallylic ketones are particularly useful as precursors to 1,4-diketone intermediates for the preparation of cyclopentanones,<sup>6</sup> pyrroles,<sup>7</sup> furans,<sup>7h-k,8</sup> thiophenes,<sup>7j-k</sup> and pyridazines.<sup>7k,9</sup>

In light of their broad utility for making compounds of biological and technological importance, the synthesis of  $\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds has attracted considerable interest. Among methods for synthesizing  $\gamma,\delta$ -unsaturated systems,<sup>10-14</sup> a notable one of choice has been the 1,4-addition of suitably substituted alkenyl metallic reagents to an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compound. For example, conjugate additions to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones of alkenyl Grignard reagents in the presence<sup>15a-h</sup> and absence<sup>15i-k</sup> of catalytic copper salts, as well as the 1,4-additions of



alkenyl copper<sup>16-19</sup> and boron<sup>20</sup> reagents, all have been used to make homoallylic ketones. Alternative methods for making  $\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl units include the direct insertion of aroyl cyanides<sup>21a</sup> and aldehydes<sup>21b,c</sup> to zirconacyclopentenes, the allylation of silyl enol ethers<sup>22</sup> and various allylations of unsaturated compounds under ruthenium,<sup>23</sup> palladium,<sup>24</sup> copper,<sup>25</sup> and nickel<sup>26</sup> catalysis. The Claisen-Cope<sup>1m,27</sup> and Carroll<sup>28</sup> rearrangements,<sup>29</sup> and Wittig<sup>30</sup> methodology have also found utility in the construction of  $\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds.

Homoallylic ketones have been obtained by the reaction of excess vinylmagnesium halide onto various carboxylic acid derivatives, including carboxylic acids,<sup>31a-c</sup> esters,<sup>31b,32</sup> acid anhydrides,<sup>31b</sup> and acid halides.<sup>33</sup> Low yields and the competitive formation of side products such as tertiary alcohols and alkenyl ketones have limited the utility of this methodology.<sup>31b-c,33</sup> Copper salts have been utilized to enhance product formation in these cascade addition processes. For example, CuCl was added to the cascade reaction of excess vinylmagnesium chloride to fatty carboxylic acids and esters to produce mixtures of 1,6-diones and homoallylic ketones in 6-47 % yields.<sup>32</sup> Significantly improved yields of homoallylic ketone were achieved in the cascade reaction of excess vinylmagnesium bromide to methyl esters by employing catalytic amounts of Cu(OAc)<sub>2</sub> or CuCN.<sup>34</sup> This version of the copper-catalyzed cascade addition proved effective for the synthesis of the parent but-4-en-1-ones using a variety of methyl carboxylates including aromatic and aliphatic esters as well as *N*-protected  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -amino esters.

Mixtures of homoallylic ketone and tertiary alcohol were also isolated from cascade reactions using  $\alpha$ -methyl-,  $\beta$ -methyl- and  $\beta,\beta$ -dimethyl substituted

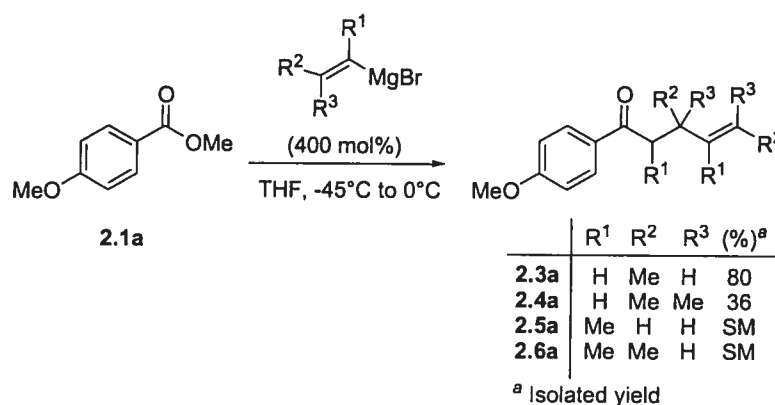
vinylmagnesium halides in additions to carboxylic acids, esters and acid anhydrides,<sup>35-36</sup> in the absence of copper. For example, treatment of methyl *p*-toluate with isopropenyl- and prop-1-enyl-magnesium bromides gave, respectively, 2,4-dimethyl-1-(*p*-tolyl)pent-4-en-1-one and 3-methyl-1-(*p*-tolyl)hex-4-en-1-one in 65 and 54% yields, along with 7-11% of the corresponding tertiary alcohol resulting from two sequential 1,2-addition reactions of the alkenyl Grignard reagent onto the ester carbonyl.<sup>35</sup> On the other hand, treatment of ethyl benzoate with 2-methylprop-1-enyl-magnesium bromide was reported to produce exclusively the tertiary alcohol 2,6-dimethyl-4-phenyl-heptadi-2,5-en-4-ol in 70% yield.<sup>36</sup>

In considering these issues,<sup>35-36</sup> and the success of the copper-catalyzed cascade addition of vinyl Grignard reagent to esters for preparing the parent but-4-en-1-ones,<sup>34</sup> the reactions of esters with various alkenyl Grignard reagents has now been investigated to provide substituted homoallylic ketones. The scope of this reaction has been examined by employing a diverse set of methyl-, dimethyl- and phenyl-substituted vinyl Grignard reagents on two substrates: methyl 4-methoxybenzoate and methyl *N*-Boc- $\beta$ -alaninate. Furthermore, the corresponding homoallylic ketones **2.2-2.8**, which were obtained in 11-94 % yields, were subsequently used to provide a diverse set of substituted pyrroles **2.9-2.13** in 47-93 % yields by a route featuring ozonolysis of the olefin to provide 1,4-dione and 4-oxo aldehyde intermediates for Paal-Knorr condensations with ammonium formate.

### **2.3 Results and Discussion**

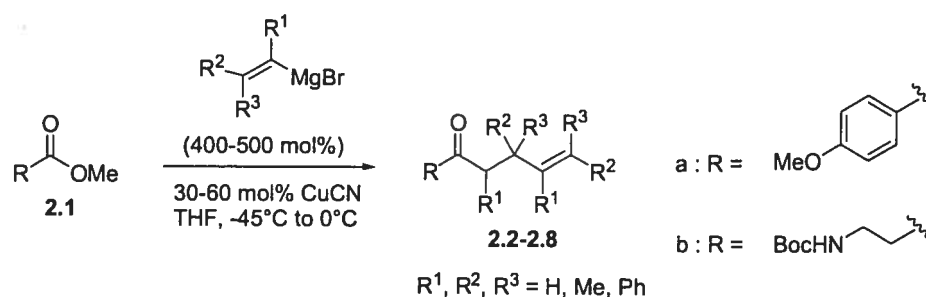
Methyl 4-methoxybenzoate and *N*-Boc- $\beta$ -alanine methylester were treated with a set of commercially available  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl and dimethyl substituted Grignard

reagents, as well as  $\alpha$ - and  $\beta$ -phenylvinyl Grignard reagents that were freshly prepared in-house. We first examined the cascade addition of 400 mol% of  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl and dimethyl substituted Grignard reagents to methyl 4-methoxybenzoate in the absence of copper salts (Scheme 2.1). Homoallylic ketones **2.3a** and **2.4a** were obtained in 80 % and 36 % yields from employing as Grignard reagent, respectively, 1-propenylmagnesium bromide and 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide. Only starting methyl ester was, however, recovered from the reactions using isopropenylmagnesium bromide and 1-methyl-1-propenylmagnesium bromide as Grignard reagent. The Cu-catalyzed cascade additions of substituted vinyl Grignard reagents were then performed using three types of conditions (Scheme 2.2). Condition A (Table 2.1) featured premixing Grignard reagent (400 mol%) and a catalytic amount of CuCN (30-40 mol%) in THF at  $-45^{\circ}\text{C}$  for 10 min before treatment with a solution of the ester. Condition B (Table 2.1) employed more CuCN (60 mol%) and a longer premixing time (i.e. 2 h) with the Grignard reagent (400 mol%) in THF at  $-45^{\circ}\text{C}$  before treatment with a solution of the ester, and Condition C was identical to condition B except for the use of more Grignard reagent (500 mol%).



**Scheme 2.1. Cascade addition in the absence of copper salts.**

Substituted homoallylic ketones **2.3-2.8** were usually obtained in relatively higher yields (11-94 %) using Condition B versus Condition A (9-88 % yields, Table 2.1). This improvement was more evident in the synthesis of homoallylic ketones from methyl 4-methoxybenzoate rather than from *N*-Boc- $\beta$ -alaninate which seemed less sensitive to the change. For example, the yields of homoallylic ketone **2.4a** possessing a quaternary gem-dimethyl carbon were improved from 66 % to 75 % yield using Condition B; however, in the case of the *N*-Boc- $\beta$ -alaninate-derived counterpart **2.4b** they dropped from 25% to 20% (Table 2.1, entries 3 and 10).



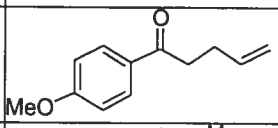
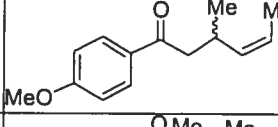
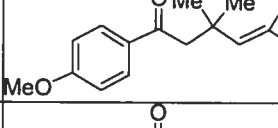
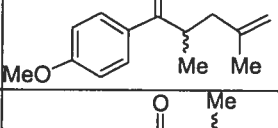
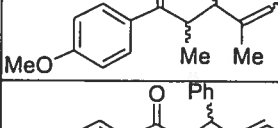
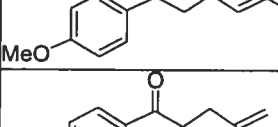
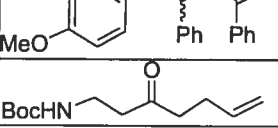

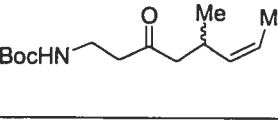
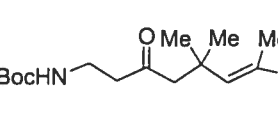
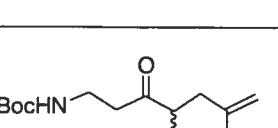
**Scheme 2.2. Synthesis of homoallylic ketones 2.2-2.8 by copper-catalyzed cascade addition.**

Some changes were observed using Condition C versus Condition B in the synthesis of homoallylic ketones from *N*-Boc- $\beta$ -alaninate. This amelioration was particularly evident for the synthesis of homoallylic ketones **2.5b** and **2.7b** respectively from using isopropenylmagnesium bromide and 2-phenylvinylmagnesium bromide; the yields were respectively improved from 38 % to 63 % and from 11 % to 78 % (Table 2.1, entries 11 and 13). On the other hand a minor 3-5 % improvement in yield was observed

in the synthesis of homoallylic ketones **2.3b** and **2.6b** using 500 mol% of 1-propenylmagnesium bromide or 1-methyl-1-propenylmagnesiumbromide, respectively (Table 2.1, entries 9 and 12), and no amelioration was observed in the case of the synthesis of homoallylic ketones **2.4b** and **2.8b** from respectively 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide and 1-phenylvinylmagnesium bromide (Table 2.1, entries 10 and 14).

Olefins **2.3a**, **2.3b** and **2.7b** were isolated as mixtures of double bond isomers from reactions employing the  $\beta$ -methyl- and  $\beta$ -phenyl-substituted vinyl Grignard reagents, 1-propenylmagnesium bromide and 2-phenylvinylmagnesium bromide. On the other hand, (4*Z*)-1-(4-methoxyphenyl)-3,5-diphenylpent-4-en-1-one **2.7a** was isolated in 61% yield as a single isomer. The ratios of *E/Z* isomers **2.3a**, **2.3b** and **2.7b** were measured by integration of the olefinic protons in their respective <sup>1</sup>H NMR spectra, as well as by LC-MS analysis in the case of **2.3a**. The *E* and *Z* geometry was assigned on the basis of the characteristic coupling constants of the vinylic protons<sup>(Table 2.1)</sup>. Homoallylic ketones **2.3a** and **2.3b** were observed to contain predominantly the *Z*-isomer (*E/Z* 35:65 and 29:71), and low selectivity was observed for olefin **2.7b** (*E/Z* 60:40). The influence of the reaction conditions on the stereoselectivity of the olefin has yet to be investigated, however the geometry of the double bond in the final product does not reflect the geometry of the starting Grignard reagent. For example, employing an isomeric mixture of *E*- and *Z*-2-phenylvinylmagnesium bromide, only *E*-isomer **2.7a** (Table 2.1, entry 6) was isolated from 4-methoxybenzoate and a nearly equal ratio of two isomers **2.7b** (Table 2.1, entry 13) was obtained from *N*-Boc- $\beta$ -alanine methylester.

**Table 2.1. Reaction conditions and yields for the synthesis of homoallylic ketones 2-8.**

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	product	reaction conditions	isolated yield (%)	J Hz E / Z	isomeric ratio LC-MS ( <sup>1</sup> H NMR)	(t <sub>R</sub> ) <sup>b</sup>	Ref
1	H	H	H		A	70	-	-	-	31a,c 37
					B	69				
2	H	Me	H		A	88	n.d. / 1.56, 10.01	35:65 (35:65 E/Z)	30.31, 29.82	-
					B	94				
3	H	Me	Me		A	66	-	-	-	-
					B	75				
4	Me	H	H		A	46	-	100 (> 99:1)	-	-
					B	81				
5	Me	Me	H		A	9	n.d.	71:16:13 (84:9:7)	33.45, 32.63, 32.28	-
					B	24 (33 <sup>a</sup> )				
6	H	Ph	H		A	61	5.63, 15.90	100 (> 99:1 E/Z)	-	-
					B	28 (73 <sup>a</sup> )				
7	Ph	H	H		A	24 (49 <sup>a</sup> )	-	100 (> 99:1)	-	-
					B	50				
8	H	H	H		A	94	-	-	-	7a
9	H	Me	H		A	55	n.d. / 1.65, 9.62	n.d. (29:71 E/Z)	27.51	-
					B	71				
					C	74				
10	H	Me	Me		A	25	-	-	-	-
					B	20				
					C	21				
11	Me	H	H		A	44	-	100 (> 99:1)	-	-
					B	38				
					C	63				

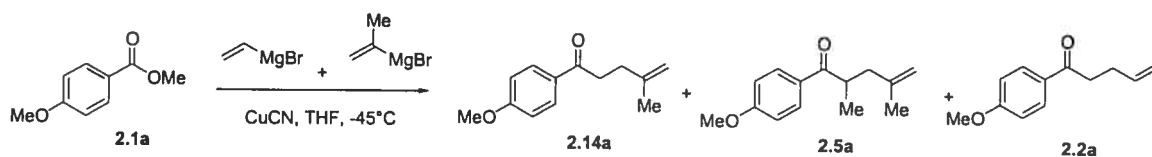
12	Me	Me	H	 <b>2.6b</b>	A	15 (26 <sup>a</sup> )	n.d.	n.d. (85:15)	30.93	-
					B	21 (34 <sup>a</sup> )				
					C	26 (49 <sup>a</sup> )				
13	H	Ph	Ph	 <b>2.7b</b>	A	22 (31 <sup>a</sup> )	6.21, 15.90 / 10.95, 11.47	n.d. (60:40 E/Z)	31.56	-
					B	11				
					C	78				
14	Ph	H	H	 <b>2.8b</b>	A	22	-	100 (> 99:1)	-	-
					B	41				
					C	38				

<sup>a</sup> Yields based on recovered starting methyl ester. <sup>b</sup> Retention time in minutes.

Mixtures of isomers were also isolated from reactions using 1-methyl-1-propenylmagnesium bromide. Homoallylic ketone **2.6a** was isolated as a mixture of three isomers, which were observed to exist in a 7.1:1.6:1.3 ratio by LC-MS analysis of three peaks possessing the same molecular weight, and in an 8.4:0.9:0.7 ratio as estimated by integration of the sets of aromatic doublets in the <sup>1</sup>H NMR spectrum. Homoallylic ketone **2.6b** was isolated as a mixture of two isomers that were inseparable by analytical LC-MS, and measured as an 8.5:1.5 ratio by integration of the vinyl protons in the <sup>1</sup>H NMR spectrum. Homoallylic ketones **2.6a** and **2.6b** may exist as mixtures of *syn* and *anti* diastereomers as well as *cis* and *trans* olefins; however, their assignment could not be made due to difficulties in separating pure isomers; instead, the mixtures were used directly for pyrrole synthesis as described below.

The ability to use mixtures of substituted vinyl organo-metallic reagents in multi-component reactions would provide novel access to a greater diversity of  $\gamma,\delta$ -unsaturated ketones. The cascade addition of two different Grignard reagents was thus explored by

adding vinylmagnesium bromide and isopropenylmagnesium bromide to 4-methoxybenzoate (Scheme 2.3, Table 2.2).



**Scheme 2.3. Addition of two different Grignard reagents to methyl *p*-methoxybenzoate.**

In certain cases, the desired 4-methyl homoallylic ketone **2.14a**, resulting from the 1,2-addition of vinylmagnesium bromide to the ester followed by the 1,4-addition of isopropenylmagnesium bromide to the enone intermediate, was obtained as the major product, albeit in low yield. Homoallylic ketone **2.14a** was contaminated with 2,4-dimethyl homoallylic ketone **2.5a** and the parent homoallylic ketone **2.2a** resulting from 1,2- and 1,4-additions of only isopropenylmagnesium bromide or vinylmagnesium bromide, respectively. Four conditions were explored to optimize the production of 4-methyl product **2.14a**. The resultant crude product was then purified by column chromatography to give an inseparable mixture of homoallylic ketones **2.14a**, **2.5a** and **2.2a**. The product ratio was determined by LC-MS analysis of the purified mixture of homoallylic ketones. Initially, relatively equal amounts of the Grignard reagents were premixed for 10 min at -45°C with CuCN (30 mol%) before the addition of the ester to produce a 4.6:2.8:2.6 ratio of **2.14a**:**2.5a**:**2.2a** (Table 2.2, entry 1). Then varying amounts of the isopropenylmagnesium bromide and CuCN were premixed in THF for 2 hours at –



45°C, prior to the addition of the vinylmagnesium bromide (100 mol%) and methyl ester (Table 2.2, entries 2-3). When 300 and 100 mol% of the methyl-substituted vinyl Grignard reagent were, respectively, premixed with 60 and 100 mol% of copper salt, homoallylic ketones **2.14a:2.5a:2.2a** were obtained in ratios of 4:4.4:1.6 (Table 2.2, entry 2) and 4.1:3.7:2.2 (Table 2.2, entry 3). To date, our best results were obtained by premixing isopropenylmagnesium bromide (110 mol%) with 60 mol% of CuCN prior to the addition of ester and vinylmagnesium bromide (100 mol%) which provided ketones **2.14a:2.5a:2.2a** in a 5.6:0.6:3.8 ratio (Table 2.2, entry 4). A sample of 4-methyl ketone **2.14a** was finally isolated by HPLC purification for characterization purposes.

**Table 2.2. Conditions for the addition of two different Grignard reagents to *p*-methoxybenzoate.**

entry	reaction conditions	CuCN (equiv)	vinylmagnesium bromide (equiv)	isopropenylmagnesium bromide (equiv)	premixed time	ratio <b>2.14a:2.5a:2.2a<sup>a</sup></b>	yield of <b>2.14a (%)<sup>b</sup></b>
1	D	0.3	1	1.2	10 min	4.6:2.8:2.6	15 (17 <sup>b</sup> )
2	E	0.6	1	3	2 h	4:4.4:1.6	30
3	E	1	1	1	2 h	4.1:3.7:2.2	13 (16 <sup>b</sup> )
4	F	0.6	1	1.1	1 h	5.6:0.6:3.8	17 (27 <sup>b</sup> )

<sup>a</sup>Determined by LC-MS analysis of the isolated mixture. <sup>b</sup>Yields based on recovered starting methyl ester.

Pyrrrole synthesis was next performed using the  $\gamma,\delta$ -unsaturated ketones. Previously, a library of 1,2,5-trisubstituted pyrroles was synthesized from homoallylic ketones that were obtained from the cascade reaction of vinyl Grignard reagent by an

approach featuring olefin oxidation using the Tsuji-Wacker reaction and subsequent Paal-Knorr condensation on the resulting 1,4-diones with different amines (Scheme 2.4).<sup>7a</sup> With substituted homoallylic ketones **2.3** and **2.5-2.8** now in hand, we explored a similar olefin oxidation / Paal-Knorr strategy to prepare 2,4-di-, 2,3,5-tri- and 2,3,4,5-tetra-substituted pyrroles **2.9-2.13** (Figure 2.1). For the oxidation of homoallylic ketones **2.3** and **2.5-2.8**, ozonolysis in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at -78°C, followed by treatment with Me<sub>2</sub>S and freeze-drying gave crude 1,4-dicarbonyl compounds that were typically of sufficient purity for the subsequent condensation step. The Paal-Knorr reaction was accomplished by treatment of the crude 1,4-dicarbonyl compounds with ammonium formate. In the synthesis of pyrroles **2.10**, **2.11b**, **2.12** and **2.13**, the ozonolysis product was condensed with ammonium formate in the presence of NaOAc/HOAc (100 mol% w/w) in acetonitrile at 65°C to give the desired targets in 47-93 % yields from the corresponding homoallylic ketone.<sup>7a</sup> Alternatively, substituted pyrroles **2.9** and **2.11a** were best obtained in 59-70 % yields by treating the ozonolysis product with ammonium formate and KOAc in a HOAc/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O mixture (1:1:1) at 80°C.

**Scheme 2.4. Synthesis of 2,4-di-, 2,3,5-tri- and 2,3,4,5-tetrasubstituted pyrroles 2.9-2.13.**

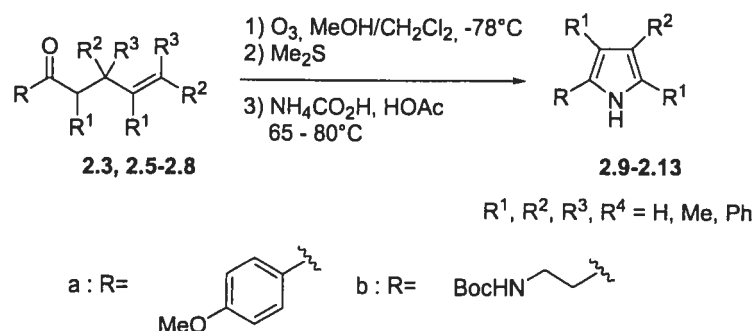
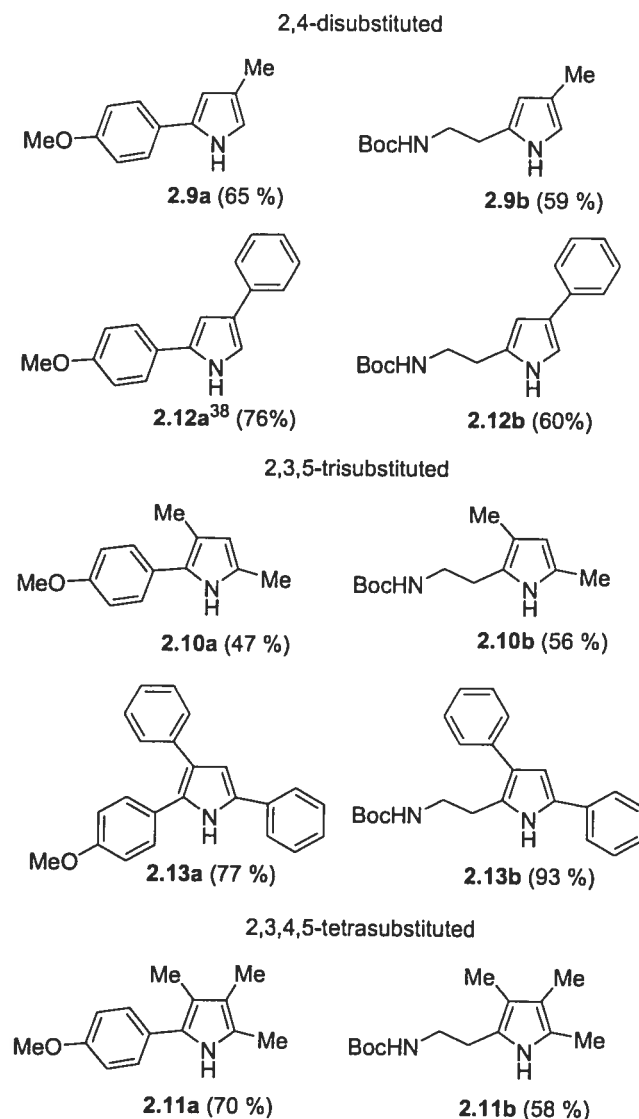


Figure 2.1. Yields of polysubstituted pyrroles 2.9-2.13.



## 2.4 Conclusion

The scope of the copper-catalyzed cascade addition of vinylmagnesium bromide to carboxylic esters for the synthesis of homoallylic ketones has been expanded by the employment of substituted vinyl Grignard reagents. Substituted  $\gamma,\delta$ -unsaturated ketones were synthesized in 11-94 % yields on respective treatments of methyl 4-

methoxybenzoate and methyl *N*-Boc- $\beta$ -alaninate with methyl-, dimethyl- and phenyl-substituted vinyl Grignard reagents in the presence of catalytic CuCN in THF. A series of diverse substituted pyrroles were then prepared in two steps from the substituted  $\gamma,\delta$ -unsaturated ketones, by employing an olefin ozonolysis / Paal-Knorr condensation procedure. 2,4-Di-, 2,3,5-tri- and 2,3,4,5-tetra-substituted pyrroles **2.9-2.13** were synthesized in 47-93 % overall yields from their respective homoallylic ketones. Moreover, a cursory investigation of the addition of a combination of isopropenyl- and vinyl-magnesium bromides onto methyl 4-methoxybenzoate demonstrated that two different vinyl Grignard reagents may be used in this cascade reaction to broaden the diversity of homoallylic ketone products.

## 2.5 Experimental

**General.** For reactions performed under anhydrous conditions, glassware was flame-dried, and the reaction was performed under a positive pressure of argon using anhydrous solvents that were transferred by syringe. Anhydrous solvents (THF, CH<sub>3</sub>CN) were dried by passage through solvent filtration systems (GlassContour, Irvine, CA). Final reaction mixture solutions were dried over MgSO<sub>4</sub>. Chromatography was on 230-400 mesh silica gel, and TLC was on aluminium-backed silica plates. Mass spectroscopy data were obtained at the Université de Montréal Mass Spectroscopy facility. The ratios of isomers of homoallylic ketones **2.3-2.8** were determined by analytical LC-MS (Prevail column from Alltech, Inc, 4.6 × 250 mm, 5  $\mu$ m, C<sub>18</sub>) with a flow rate of 0.5 mL/min using CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1 % TFA) from 20/80 to 80/20 in 45 min. The retention times (*t<sub>R</sub>*) are reported in minutes. The product ratios of homoallylic ketones

**2.14a:2.5a:2.2a** were determined by analytical LC-MS (Gemini from Phenomenex, Inc, 4.6 × 50 mm, 5 μm, C<sub>18</sub>) with a flow rate of 0.5 mL/min using CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) from 20/80 to 80/20 in 14 min. <sup>1</sup>H NMR spectra were measured in CDCl<sub>3</sub> or Acetone-d<sub>6</sub> at 400/300 MHz and referenced to CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm) or Acetone-d<sub>6</sub> (2.05). <sup>13</sup>C NMR were measured in CDCl<sub>3</sub> at 100/75 MHz and referenced to CDCl<sub>3</sub> (77.0 ppm) or Acetone-d<sub>6</sub> (29.92). Methyl 4-methoxybenzoate **2.1a** was purchased from Aldrich and *N*-Boc-β-alanine methyl ester **2.1b** was prepared from β-alanine by Boc-protection (di-*tert*butyl dicarbonate/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in dioxane/H<sub>2</sub>O) followed by esterification using acetyl chloride in MeOH.<sup>7a</sup> Except for α- and β-phenylvinyl Grignard reagents which were freshly prepared in-house before use, Grignard reagents and copper (I) cyanide (99 %), all were purchased from Aldrich Chemicals and used as delivered. The chemical shifts for the carbons and the protons of the minor isomers are respectively reported in parentheses and in brackets.

***N*-(Boc)-β-alanine methyl ester (2.1b)**. A stirred suspension of β-alanine (26.7 g, 300 mmol) in dry MeOH (100 mL) was added dropwise to a premixed solution of acetyl chloride (27.7 mL, 400 mmol) in dry MeOH (100 mL, the components were premixed at 5°C and stirred in an ice bath for 30 min) at 8-10 °C. After 3 h the ice bath was removed and stirring was continued overnight. The solution was poured into Et<sub>2</sub>O (600 mL) and cooled for 2 h. The precipitate was collected and the mother liquor was evaporated to a residue that yielded more product after addition of MeOH (50 mL) and Et<sub>2</sub>O (70 mL). β-Alaninate methyl ester hydrochloride (33.5 g, 240 mmol) was dissolved in dioxane/H<sub>2</sub>O (2:1, 260 mL) and treated with solid Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27.6 g, 260 mmol), cooled to 0 °C, treated

with (Boc)<sub>2</sub>O (57.6 g, 260 mmol), stirred at room temperature overnight, and evaporated to a residue, that was taken up in Et<sub>2</sub>O. Water was added to the residue and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phases were combined and washed with water, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and evaporated to give a pale yellow gum (47.9 g, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 9H), 2.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.31-42 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.05 (br s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 155.9, 79.4, 51.8, 36.1, 34.5, 28.4. HRMS *m/z* 226.1052 [M+Na; calcd for [C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na]: 226.1050].

**Homoallylic ketone synthesis, Condition A.** A flask containing CuCN (30-40 mol%) was flame-dried and filled with dry THF (2.0 mL per 1.0 mmol CuCN). The suspension was cooled to -45°C under argon atmosphere and treated via syringe with the vinyl Grignard reagent (400 mol%). The slurry was stirred for 10 min and then treated dropwise with a solution of ester (100 mol%) in dry THF (2.0 mL per 1.0 mmol ester). The resultant mixture was stirred for 1 hour at -45° C. The cold bath was removed and replaced with an ice bath and the reaction mixture was allowed to stir and warm slowly to room temperature overnight. The reaction mixture was quenched by treatment with NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> solution (200% v/v based on total reaction volume; 1M aqueous) at 0° C. After vigorous shaking, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 X). The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to give the homoallylic ketone. The crude product was then purified as specified.

**Condition B for the synthesis of homoallylic ketone.** A solution of Grignard reagent (400 mol%) in THF was added to a flame-dried flask containing CuCN (60 mol%) at  $-45^{\circ}\text{C}$  under argon atmosphere. The slurry was stirred for 2 hours and then treated dropwise with a solution of ester (100 mol%) in dry THF (2.0 mL per 1.0 mmol ester). The resultant mixture was stirred for 1 hour at  $-45^{\circ}\text{C}$  and treated as described in Condition A. The crude product was then purified as specified.

**Condition C for the synthesis of homoallylic ketone.** A solution of Grignard reagent (500 mol%) in THF was employed as described for Condition B.

**1-(4-Methoxy-phenyl)-pent-4-en-1-one (2.2a).** According to procedure A, the treatment of methyl 4-methoxybenzoate (2.0 g, 12 mmol) with vinylmagnesium bromide (1.3 M in THF, 37.0 mL, 3.41 mmol) in the presence of CuCN (321 mg, 3.61 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (10 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **2.2a** (1.6 g, 70 %) as a pale yellow oil. TLC  $R_f$  0.36 (10:90 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (q,  $J = 6.74$  Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 7.44$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.97-5.14 (m, 2H), 5.84-6.00 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.91-8.00 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 163.5, 137.6, 130.4, 130.1, 115.3, 113.8, 55.6, 37.5, 28.5. HRMS  $m/z$  191.1073 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$ : 191.1066].

**1-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-hex-4-en-1-one (2.3a).** According to procedure B, the treatment of methyl 4-methoxybenzoate (332 mg, 2.00 mmol) with 1-

propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 16 mL, 8.0 mmol) in the presence of CuCN (107 mg, 1.20 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (10 % ethyl ether in hexane) to give homoallylic ketone **2.3a** (411 mg, 94 %) as a pale yellow oil. TLC  $R_f$  0.27 (10:90 Et<sub>2</sub>O/Hexane). LC-MS and <sup>1</sup>H NMR analysis showed a 6.5:3.5 mixture of 2 isomers. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.00-1.03 (2d partially overlapped,  $J$  = 6.39, 6.67 Hz, 3H), 1.56-1.67 (dd partially overlapped with m,  $J$  = 1.61, 6.70, 3H), 2.75-3.00 (m, 2.2 H), 3.11-3.28 (m, 0.8H), 5.19-5.30 (m, 0.8H), 5.32-5.47 (m, 1.2H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.91-8.00 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (198.4) 198.4, 163.4, (136.1) 135.6, 130.6, 130.5, (123.6) 123.3, 113.8, 55.6, 45.7 (45.6), (33.2) 28.5, 21.2 (20.6), (18.1) 13.1. HRMS  $m/z$  219.1378 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 219.1380].

**1-(4-Methoxy-phenyl)-3,3,5-trimethyl-hex-4-en-1-one (2.4a)**. According to procedure B, the treatment of methyl 4-methoxybenzoate (332 mg, 2.00 mmol) with 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 16 mL, 8.0 mmol) in the presence of CuCN (107 mg, 1.20 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (10 % ethyl ether in hexane) to give homoallylic ketone **2.4a** (369 mg, 75 %) as a yellow oil. TLC  $R_f$  0.33 (10:90 Et<sub>2</sub>O/Hexane). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.25 (s, 6H), 1.63 (d,  $J$  = 1.24 Hz, 3H), 1.69 (d,  $J$  = 1.15 Hz, 3H), 3.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.21-5.28 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.87-8.00 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198.5, 163.2, 133.4, 131.6, 130.8, 130.6, 113.5, 55.5, 49.8, 35.4, 29.6 (2C), 28.2, 19.1. HRMS  $m/z$  247.1692 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 247.1693].



**1-(4-Methoxy-phenyl)-2,4-dimethyl-pent-4-en-1-one (2.5a).** According to procedure B, the treatment of methyl 4-methoxybenzoate (332 mg, 2.00 mmol) with isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 16 mL, 8.0 mmol) in the presence of CuCN (107 mg, 1.20 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (10 % ethyl ether in hexane) to give homoallylic ketone **2.5a** (354 mg, 81 %) as a colorless oil. TLC  $R_f$  0.32 (10:90 Et<sub>2</sub>O/Hexane). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.18 (d,  $J = 6.87$  Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.11 (dd,  $J = 7.69, 14.46$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 6.33, 14.43$  Hz, 1H), 3.57-3.71 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.89-8.05 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.5, 163.5, 143.4, 130.7, 129.5, 113.9, 112.1, 55.6, 41.6, 38.3, 22.8, 17.5. HRMS  $m/z$  219.1383 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 219.1380].

**1-(4-Methoxy-phenyl)-2,3,4-trimethyl-hex-4-en-1-one (2.6a).** According to procedure B, the treatment of methyl 4-methoxybenzoate (332 mg, 2.00 mmol) with 1-methyl-1-propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 16 mL, 8.0 mmol) in the presence of CuCN (107 mg, 1.20 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (5 % ethyl ether in hexane) to give homoallylic ketone **2.6a** [116 mg, 24 % (33 % based on recovered starting material)] as a pale orange oil. TLC  $R_f$  0.32 (10:90 Et<sub>2</sub>O/Hexane). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) measurement of aromatic signals showed a 8.4:0.9:0.7 mixture of 3 isomers,  $\delta$  0.89-0.92 (m, 2.5H), 0.99-1.08 (m, 3H) [1.18-1.23 (m, 0.5H)], 1.55-1.70 (m, 6H), 3.02-3.55 (m, 1.8H) [2.45-2.72 (m, 0.1H), 4.25-4.44 (m, 0.1H)], 3.89 (s, 2.5H) [3.87 (s, 0.5H)], 5.30-5.43 (m, 0.8H) [5.00-5.30 (m, 0.1H) 5.50-5.65 (m, 0.1H)], 6.90-7.00 (m, 2H), [7.82-7.89 (m, 0.15H), 7.92-7.99 (m, 0.15H)] 8.00-8.08 (m, 1.7H). <sup>13</sup>C

NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.9, 163.6, 137.3, 130.9 (130.8), (132.2) 130.6 (130.4), 121.4 (120.7), 113.9 (113.8) (113.6), 55.6, 43.2 (43.4), 36.9 (35.6), 18.5 (18.6), 17.7 (17.5), 17.1 (16.1), 13.3. HRMS  $m/z$  247.1698 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 247.1693].

**1-(4-Methoxy-phenyl)-3,5-diphenyl-pent-4-en-1-one (2.7a).** According to procedure A, the treatment of methyl 4-methoxybenzoate (166 mg, 1.00 mmol) with  $\beta$ -phenylvinylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 8 mL, 4 mmol) in the presence of CuCN (36 mg, 0.40 mmol) gave a crude mixture that was triturated in Et<sub>2</sub>O/Hexane (1:1) to give homoallylic ketone **2.7a** (209 mg, 61 %) as a white crystalline solid, mp 107-110°C. TLC R<sub>f</sub> 0.21 (20:80 Et<sub>2</sub>O/Hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.40-3.53 (dd,  $J$  = 6.70, 16.35 Hz, 1H) partially overlapped with (dd,  $J$  = 7.39, 16.35 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 15.90 Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J$  = 5.63, 15.99 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.16-7.38 (m, 10H), 7.93-8.02 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  196.8, 163.6, 143.6, 137.4, 132.9, 130.5, 130.4, 130.1, 128.8, 128.6, 127.9, 127.3, 126.7, 126.4, 113.9, 55.6, 44.3, 44.2. HRMS  $m/z$  365.1510 [M+Na; calcd for [C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na]: 365.1512].

**1-(4-Methoxy-phenyl)-2,4-diphenyl-pent-4-en-1-one (2.8a).** According to procedure B, the treatment of methyl 4-methoxybenzoate (332 mg, 2.00 mmol) with  $\alpha$ -phenylvinylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 16 mL, 8.0 mmol) in the presence of CuCN (107 mg, 1.20 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (10 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **2.8a** (343 mg, 50 %) as an orange oil. TLC R<sub>f</sub> 0.47 (20:80 EtOAc/Hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.97 (ddd,  $J$  = 0.82, 6.97, 14.65 Hz, 1H), 3.52 (ddd,  $J$  = 0.87, 7.32, 14.62 Hz,

1H), 3.81 (s, 3H), 4.67 (t,  $J = 7.16$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 1.21$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 1.25$  Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.17-7.41 (m, 10H), 7.82-7.88 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.5, 162.9, 145.4, 140.5, 139.2, 130.6, 129.3, 128.4, 128.0, 127.8, 127.1, 126.6, 126.0, 114.4, 113.2, 55.0, 51.0, 39.2. HRMS  $m/z$  343.1693  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; calcd for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_2]^+$ : 343.1688].

***tert*-Butyl-3-oxo-hept-6-enylcarbamate (2.2b)**. Prepared according to procedure A. NMR data was consistent with the literature.<sup>7a</sup>

***tert*-Butyl-5-methyl-3-oxo-oct-6-enylcarbamate (2.3b)**. According to procedure C, the treatment of  $\beta$ -alanine methyl ester (203 mg, 1.00 mmol) with 1-propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 10 mL, 5.0 mmol) in the presence of CuCN (54 mg, 0.60 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **2.3b** (189 mg, 74 %) as a pale yellow oil. TLC  $R_f$  0.35 (20:80 EtAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Measurement of olefinic signals showed a 7.1:2.9 mixture of 2 isomers,  $\delta$  0.92-1.00 (2d partially overlapped,  $J = 6.68$ , 6.70 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.61 (dd,  $J = 1.74$ , 6.81, 3H), 2.35 (d,  $J = 7.09$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 5.65$  Hz, 2H), 2.95-3.11 (m, 1H), 3.32 (q,  $J = 5.89$  Hz, 2H), 4.99 (br s, 1H), 5.14 (tq,  $J = 1.65$ , 9.62 Hz, 1H), 5.22-5.44 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.1, 156.0, (135.4) 135.0, (124.1) 123.7, 79.3, 50.4, 43.4, 35.2 (33.0), 28.5, 28.1, 21.1 (20.7), (18.0) 13.0. HRMS  $m/z$  278.1724  $[\text{M}+\text{Na}]$ ; calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}]$ : 278.1727].

***tert*-Butyl-5,5,7-trimethyl-3-oxo-oct-6-enylcarbamate (2.4b).** According to procedure A, the treatment of  $\beta$ -alanine methyl ester (246 mg, 1.21 mmol) with 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 9.70 mL, 4.84 mmol) in the presence of CuCN (43 mg, 0.48 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (15 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **2.4b** (86 mg, 25 %) as a pale orange oil. TLC  $R_f$  0.40 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.68 (d,  $J = 1.24$  Hz, 3H), 1.71 (d,  $J = 1.15$  Hz, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.60 (t,  $J = 5.60$ , 2H), 3.30 (q,  $J = 5.80$  Hz, 2H), 5.02 (br s, 1H), 5.12-5.15 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.4, 156.0, 132.5, 131.7, 79.2, 55.2, 44.5, 35.2, 35.2, 29.6, 28.5 (2C), 28.1, 19.1. HRMS  $m/z$  306.2039 [ $\text{M}+\text{Na}$ ; calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}]$ : 306.2040].

***tert*-Butyl-4,6-dimethyl-3-oxo-hept-6-enylcarbamate (2.5b).** According to procedure C, the treatment of  $\beta$ -alanine methyl ester (203 mg, 1.00 mmol) with isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 10 mL, 5.0 mmol) in the presence of CuCN (54 mg, 0.60 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (10 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **2.5b** (160 mg, 63 %) as a colorless oil. TLC  $R_f$  0.35 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (d,  $J = 6.94$  Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.00 (dd,  $J = 7.52, 14.22$  Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J = 7.10, 14.20$  Hz, 1H), 2.60-2.77 (m, 3H), 3.35 (q,  $J = 5.91$  Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.0, 156.0, 142.9, 112.6, 79.3, 44.6, 41.1, 40.9, 35.3, 28.5, 22.4, 16.3. HRMS  $m/z$  278.1724 [ $\text{M}+\text{Na}$ ; calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}]$ : 278.1727].

***tert*-Butyl-4,5,6-trimethyl-3-oxo-oct-6-enylcarbamate (2.6b).** According to procedure C, the treatment of  $\beta$ -alanine methyl ester (203 mg, 2.00 mmol) with 1-methyl-1-propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 10 mL, 5.0 mmol) in the presence of CuCN (54 mg, 0.60 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (10 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **2.b** [74 mg, 26 % (49 % based on recovered starting material)] as a pale orange oil. TLC  $R_f$  0.38 (10:90 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) measurement of olefinic signals showed a 8.5:1.5 mixture of 2 isomers,  $\delta$  0.87 (d,  $J = 6.76$  Hz, 2.6 H) [0.97, (d,  $J = 7.12$  Hz, 0.4H)], 0.91 (d,  $J = 6.93$  Hz, 2.6H) [ 1.06 (d,  $J = 6.82$  Hz, 0.4H)], 1.42 (s, 9H), 1.50-1.57 (m, 3H), 1.57-1.64 (m, 3H), 2.40-2.97 (m, 4H), 3.20-3.40 ((q,  $J = 5.87$  Hz) partially overlapped with [q,  $J = 5.75$  Hz], 2H), 4.90-5.11 (br s, 1H), [5.11-5.20 (m, 0.1H)] 5.24-5.35 (m, 0.9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215.3, 156.1, 136.7, 121.5, 79.3, 50.1 (49.4), 42.3, (36.7) 36.4, 35.3, 28.5, (18.9) 18.2, 17.4 (16.6), 15.7 (15.0), 13.2 (13.1). HRMS  $m/z$  306.2040 [ $\text{M}+\text{Na}$ ; calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}]$ : 306.2040].

***tert*-Butyl-5,7-diphenyl-3-oxo-hept-6-enylcarbamate (2.7b).** According to procedure C, the treatment of  $\beta$ -alanine methyl ester (406 mg, 2.00 mmol) with  $\beta$ -phenylvinylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 20 mL, 10 mmol) in the presence of CuCN (107 mg, 1.20 mmol) gave a crude mixture that was purified using column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **2.7b** (590 mg, 78 %) as a pale yellow oil. TLC  $R_f$  0.30 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Measurement of olefinic signals showed a 3:2 mixture of 2 isomers.  $\delta$  1.38-1.50 (s partially overlapped with s, 9H), 2.35-2.70 (m, 2H), 2.77 (dd,  $J = 7.56, 15.62$  Hz,

0.5H), 2.87 (dd,  $J = 6.95, 15.59$  Hz, 0.5H), 2.94 (d,  $J = 7.33$  Hz, 1H), 3.20-3.35 (m partially overlapped with m, 2H), 4.09 (q,  $J = 6.93$  Hz, 0.5H), 4.35-4.48 (m, 0.5H), 4.91 (br d,  $J = 5.95$  Hz, 1H), 5.83 (t,  $J = 10.95$  Hz, 0.5H), 6.32 (dd,  $J = 6.21, 15.89$  Hz, 0.5H), 6.40 (d,  $J = 15.93$  Hz, 0.5H), 6.54 (d,  $J = 11.47$  Hz, 0.5H), 7.15-7.40 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.7, 156.0, 143.6, 142.8, 137.1, 136.9, 133.6, 132.3, 130.2, 129.9, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 127.7, 127.5, 127.3, 127.2, 126.9, 126.8, 126.4, 79.4, 79.4, 50.6, 48.9, 44.1, 43.6, 43.3, 39.7, 35.1, 35.1, 28.5, 28.5. HRMS  $m/z$  402.2040 [M+Na; calcd for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}]$ : 402.2042].

***tert*-Butyl-4,6-diphenyl-3-oxo-hept-6-enylcarbamate (2.8b)**. According to procedure B, the treatment of  $\beta$ -alanine methyl ester (406 mg, 2.00 mmol) with  $\alpha$ -phenylvinylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 16 mL, 8.0 mmol) in the presence of CuCN (107 mg, 1.20 mmol) gave a crude oil that was purified using column chromatography (10 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **2.8b** (309 mg, 41 %) as a sticky orange oil. TLC  $R_f$  0.35 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (s, 9H), 2.40-2.65 (m, 2H), 2.86 (dd,  $J = 6.98, 14.32$  Hz, 1H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.40 (dd,  $J = 7.02, 14.25$  Hz, 1H), 3.78 (t,  $J = 7.29$  Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.95 (d,  $J = 1.09$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 1.17$  Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 145.8, 140.6, 138.2, 129.0, 128.6, 128.4, 127.8, 127.6, 126.5, 115.0, 79.3, 57.3, 42.2, 38.3, 38.1, 35.3, 28.5. HRMS  $m/z$  402.2043 [M+Na; calcd for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}]$ : 402.2040].

**Condition D for the synthesis of homoallylic ketone with two different Grignard reagents.** A solution of vinylmagnesium bromide (0.8 M in THF, 1.25 mL, 1.00 mmol) and isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 2.40 mL, 1.20 mmol) was added to a flame-dried flask containing CuCN (27 mg, 0.30 mmol) at  $-45^{\circ}\text{C}$  under argon atmosphere. The slurry was stirred for 10 minutes and then treated dropwise with a solution of ester (166 mg, 1.00 mmol) in dry THF (2 mL). The resultant mixture was stirred for 1 hour at  $-45^{\circ}\text{C}$  and treated as described in Condition A. The crude product was then purified using column chromatography (10 % ethyl acetate in hexane) to give 98 mg of a mixture of **2.14a:2.5a:2.2a** in a ratio of 4.6:2.8:2.6 as determined by LC-MS analysis.

**Condition E for the synthesis of homoallylic ketone with two different Grignard reagents.** A solution of isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 6.00 mL, 3.00 mmol) was added to a flame-dried flask containing a suspension of CuCN (54 mg, 0.60 mmol) at  $-45^{\circ}\text{C}$  under argon atmosphere. The slurry was stirred for 2 hours and then treated dropwise with a solution of vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol) and ester (166 mg, 1.00 mmol) in dry THF (2 mL). The resultant mixture was stirred for 1 hour at  $-45^{\circ}\text{C}$  and treated as described in Condition A. The crude product was then purified using column chromatography (10 % ethyl acetate in hexane) to give 170 mg of a mixture of **2.14a:2.5a:2.2a** in a ratio of 4:4.4:1.6 as determined by LC-MS analysis.

**Condition F for the synthesis of homoallylic ketone with two different Grignard reagents.** The reaction was done as described for condition E with isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 2.00 mL, 1.00 mmol), CuCN (90 mg, 1.0 mmol), vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol) and ester (166 mg, 1.00 mmol) in dry THF (2 mL) to give 98 mg of a mixture of **2.14a:2.5a:2.2a** in a ratio of 4.1:3.7:2.2 as determined by LC-MS analysis.

**Condition G for the synthesis of homoallylic ketone with two different Grignard reagents.** A solution of isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 2.20 mL, 1.10 mmol) was added to a flame-dried flask containing CuCN (54 mg, 0.60 mmol) at  $-45^{\circ}\text{C}$  under argon atmosphere. The slurry was stirred for 1 hour and then treated dropwise with a solution of ester (166 mg, 1.00 mmol) in dry THF (2 mL) and vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol). The resultant mixture was stirred for 10 minutes at  $-45^{\circ}\text{C}$  and treated as described in Condition A. The crude product was then purified using column chromatography (10 % ethyl acetate in hexane) to give 123 mg of a mixture of **2.14a:2.5a:2.2a** in a ratio of 5.6:0.6:3.8 as determined by LC-MS analysis.

**1-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-hex-4-en-1-one (2.14a).** A sample of **2.14a** was obtained by HPLC purification performed on a reverse-phase Prevail column from Alltech, Inc (22 × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ,  $\text{C}_{18}$ ) with a flow rate of 10 mL/min using  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 % TFA) from 40/60 to 80/20 in 50 min.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80 (s, 3H), 2.45 (t,  $J = 7.68$  Hz, 2H), 3.08 (t,  $J = 7.70$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,



CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198.5, 163.5, 145.0, 130.7, 130.5, 113.9, 110.2, 55.6, 36.6, 32.2, 22.9. HRMS  $m/z$  205.1223 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 205.1221].

**General procedure H: pyrrole synthesis.** A solution of homoallylic ketone (100 mol%) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:5, 13.5 mL per 1.00 mmol homoallylic ketone) was treated with ozone bubbles at -78°C until a blue color persisted, purged with a stream of argon bubbles, treated with dimethyl sulphide (500 mol%), and stirred overnight, after which time the bath temperature had warmed to room temperature. Removal of the volatiles by rotary evaporation gave crude 1,4-dicarbonyl product, that was taken up into a solution of HOAc/H<sub>2</sub>O/MeCN (1:1:1, 10 mL per 1.0 mmol homoallylic ketone) and treated with ammonium formate (500 mol%) and KOAc (6000 mol%). The mixture was heated at 80°C until complete consumption of starting material was observed by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was partitioned between an organic phase of Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (5 % aqueous). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted twice with Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1). The combined organic phases were washed with pH 6.8 phosphate buffer, and dried (MgSO<sub>4</sub>). Volatiles were removed by successive rotary evaporation and lyophilization to give the crude pyrrole product, that was purified as specified below.

**General procedure I: pyrrole synthesis.** As described in general procedure C, crude 1,4-dicarbonyl product was produced by ozonolysis of the homoallylic ketone (100 mol%). It was then taken up into a solution of acetonitrile (12.5 mL per 1.00 mmol homoallylic ketone) containing ammonium formate (5 eq), and NaOAc/AcOH (1 eq w/w,

prepared by mixing equimolar quantities of NaOAc and HOAc). The mixture was heated at 65°C until complete consumption of starting material was observed by TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was partitioned between Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) and pH 6.8 sodium phosphate buffer. The layers were separated, and the organic phase was washed with pH 6.8 sodium phosphate buffer. The aqueous phase was extracted twice with Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1), and the combined organic phases were dried (MgSO<sub>4</sub>). Volatiles were removed by successive rotary evaporation and lyophilization to give crude pyrrole product, that was purified as specified below.

**2-(4-Methoxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrrole (2.9a).** Prepared from homoallylic ketone **2.3a** (30 mg, 0.14 mmol) according to procedure H to yield crude product (19.4 mg) which was purified using column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.9a** (17 mg, 65 %) as a mauve gum. TLC R<sub>f</sub> 0.40 (20:80 EtOAc/Hexane). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.2, 132.2, 126.2, 125.2, 120.6, 116.1, 114.4, 106.6, 55.4, 12.1. HRMS m/z 188.1070 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO]<sup>+</sup>: 188.1065].

**2-(4-Methoxy-phenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrrole (2.10a).** Prepared from homoallylic ketone **2.5a** (55.4 mg, 0.250 mmol) according to procedure I to yield crude product (43.5 mg) that was purified using column chromatography (15 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.10a** (24 mg, 47 %) as a deep purple gum. TLC R<sub>f</sub> 0.43 (20:80 EtOAc/Hexane). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.82 (s, 3H),

5.82 (d,  $J = 2.60$  Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.8, 127.6, 127.0, 126.9, 126.8, 115.4, 114.2, 109.9, 55.4, 13.1, 12.4. HRMS  $m/z$  202.1226 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}]^+$ : 202.1217].

**2-(4-Methoxy-phenyl)-3,4,5-trimethyl-1H-pyrrole (2.11a).** Prepared from homoallylic ketone **2.6a** (23 mg, 0.090 mmol) according to procedure H to yield crude product (19.2 mg) that was purified using column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.11a** (14 mg, 70 %) as a purple gum. TLC  $R_f$  0.49 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.99 (s, 3H), 2.13, (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.9, 127.8, 127.4, 126.6, 115.6, 114.8, 114.2, 114.0, 55.4, 11.3, 10.4, 9.3.

**2-(4-Methoxy-phenyl)-4-phenyl-1H-pyrrole (2.12a).** Prepared from homoallylic ketone **2.7a** (50.8 mg, 0.150 mmol) according to procedure I (ozonolysis carried out in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to yield crude product that was purified using column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.12a** (28.3 mg, 76 %) as a blue gum. TLC  $R_f$  0.30 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.82 (s, 3H), 5.95 (s, 0.5H), 6.60 (d,  $J = 2.72$  Hz), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.11-7.40 (m, 10H), 8.00 (br s, 1H). HRMS  $m/z$  250.1222 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}]^+$ : 250.1226].

**2-(4-Methoxy-phenyl)-3,5-diphenyl-1H-pyrrole (2.13a).** Prepared from homoallylic ketone **2.8a** (81 mg, 0.24 mmol) according to procedure I to yield crude product (70.7 mg) that was purified using column chromatography (15 % ethyl acetate in hexane) to

give pyrrole **2.13a** (59.5 mg, 77 %) as a beige powder. TLC  $R_f$  0.40 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (s, 3H), 6.71 (br s, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 7.13-7.65 (m, 12H), 8.39 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.9, 136.6, 129.1, 128.4, 128.4, 126.5, 125.9, 123.8, 123.1, 114.3, 108.4, 55.4. HRMS  $m/z$  326.1539 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}]^+$ : 326.1530].

***tert*-Butyl-[2-(4-methyl-1H-pyrrol-2-yl)]ethylcarbamate (2.9b)**. Prepared from homoallylic ketone **2.3b** (32.5 mg, 0.120 mmol) according to procedure H to yield crude product (24.3 mg) that was purified using column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.9b** (16 mg, 59 %) as a brown gum. TLC  $R_f$  0.20 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.38 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 2.68 (t,  $J = 7.43$  Hz, 2H), 3.15-3.31 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 9.42 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.8, 130.0, 118.3, 115.0, 107.8, 78.4, 41.5, 28.6, 12.1. HRMS  $m/z$  247.1417 [ $\text{M}+\text{Na}$ ; calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]$ : 247.1414].

***tert*-Butyl-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)]ethylcarbamate (2.10b)**. Prepared from homoallylic ketone **2.5b** (70 mg, 0.27 mmol) according to procedure I to yield crude product (63.8 mg) that was purified using column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.10b** (36.3 mg, 56 %) as a brown gum. TLC  $R_f$  0.22 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H), 1.90 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.62 (t,  $J = 7.43$  Hz, 2H), 3.11-3.21 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.6, 125.5, 124.1, 114.6, 108.2, 78.4, 41.6, 28.6, 27.2, 12.9, 11.1. HRMS  $m/z$  239.1766 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ : 239.1754].

***tert*-Butyl-[2-(3,4,5-trimethyl-1H-pyrrol-2-yl)]ethylcarbamate (2.11b).** Prepared from homoallylic ketone **2.6b** (42.7 mg, 0.150 mmol) according to procedure I to yield crude product (29.1 mg) that was purified using column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.11b** (22 mg, 58 %) as a brown gum. TLC  $R_f$  0.24 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.92 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.71 (t,  $J = 6.61$  Hz, 2H), 3.23-3.36 (m, 2H), 4.66 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.3, 122.1, 121.8, 114.9, 113.9, 79.5, 40.6, 28.5, 26.9, 11.1, 9.3, 9.2. HRMS  $m/z$  253.1910 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ : 253.1909].

***tert*-Butyl-[2-(4-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)]ethylcarbamate (2.12b).** Prepared from homoallylic ketone **2.7b** (140 mg, 0.370 mmol) according to procedure I to yield crude product that was purified using column chromatography (20-30 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.12b** (63.4 mg, 60 %) as a pink foam. TLC  $R_f$  0.08 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H), 2.70-2.83 (m, 2H), 3.31-3.46 (m, 2H), 4.84 (br s, 1H), 5.88 (s, 0.5H), 6.11 (d,  $J = 2.52$  Hz), 7.05-7.27 (m, 8H), 8.48 (br s, 1H). HRMS  $m/z$  287.1754 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ : 287.1759].

***tert*-Butyl-[2-(3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-yl)]ethylcarbamate (2.13b).** Prepared from homoallylic ketone **2.8b** (91.8 mg, 0.242 mmol) according to procedure I to yield crude product (86.2 mg) that was purified using column chromatography (15 % ethyl acetate in hexane) to give pyrrole **2.13b** (81.1 mg, 93 %) as a beige powder. TLC  $R_f$  0.26 (20:80 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (s, 9H), 3.07 (t,  $J = 6.22$  Hz, 2H), 3.43-3.60 (m, 2H), 4.84 (br s, 1H), 6.65 (d,  $J = 2.65$  Hz, 1H), 7.15-7.65 (m, 10H), 9.51

(br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.9, 136.9, 132.7, 131.0, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 126.6, 125.9, 125.6, 123.6, 106.3, 80.1, 39.6, 28.5, 28.3. HRMS  $m/z$  385.1886 [ $\text{M}+\text{Na}$ ; calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]$ : 385.1880].

**2.6 Acknowledgements.** This research was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada as well as the Fond Québécois de Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) of Québec. We thank the Université de Montréal Mass Spectroscopy facility for mass spectral analyses.

## 2.7 References

1. (a) Li, Y.; Feng, J. -P.; Wang, W. -H.; Chen, J.; Cao, X. -P. *J. Org. Chem.* **72**, 2344 (2007). (b) Zhang, H.-J.; Ma, C.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Tan, G. T.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *J. Med. Chem.* **49**, 693 (2006). (c) Albrecht, U.; Lalk, M.; Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 1531 (2005). (d) Bhatt, A.; Stark, C. B. W.; Harvey, B. M.; Gallimore, A. R.; Demydchuk, Y. A.; Spencer, J. B.; Staunton, J.; Leadlay, P. F. *Angew. Chem.; Int. Ed.* **44**, 7075 (2005). (e) Campagnuolo, C.; Fattorusso, E.; Romano, A.; Tagliatela-Scafati, O.; Basilico, N.; Parapini, S.; Taramelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* 5077 (2005). (f) Baranovskii, A. V.; Litvinovskaya, R. P.; Khripach, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **40**, 1608 (2004). (g) Cossé, A. A.; Bartelt, R. J.; Zilkowski, B. W. *J. Nat. Prod.* **65**, 1156 (2002). (h) Agatsuma, T.; Ogawa, H.; Akasaka, K.; Asai, A.; Yamashita, Y.; Mizukami, T.; Akinaga, S.; Saitoh, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **10**, 3445 (2002). (i) Rueda, A.; Zubía, E.; Ortega, M. J.; Salvá, J. J. *Nat. Prod.* **64**, 401 (2001). (j) Yang, Y.; Kinoshita, K.; Koyama, K.; Takahashi, K.; Tai, T.; Nunoura, Y.; Watanabe, K. J.

- Nat. Prod. **62**, 1672 (1999). (k) Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **7**, 2343 (1999). (l) Pari, K.; Rao, P. J.; Subrahmanyam, B.; Rasthogi, J. N.; Devakumar, C. *Phytochemistry* **49**, 1385 (1998). (m) Masso, T.; Portella, A.; Rus, E. *Perfum. Flavor.* **15**, 42 (1990). (n) Yamamoto, I.; Tanaka, S.; Fujimoto, T.; Ohta, K. *J. Org. Chem.* **54**, 747 (1989). (o) Evidente, A. J. *Nat. Prod.* **50**, 173 (1987). (p) Hochlowski, J. E.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **49**, 3838 (1984). (q) Johnston, M.; Raines, R.; Chang, M.; Esaki, N.; Soda, K.; Walsh, C. *Biochemistry* **20**, 4325 (1981). (r) Atta-ur-Rahman. In *Natural Product Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 330 (1986). (s) Schmidt, R. R. In *Natural Product Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 383 (1986).
2. Heathcock, C. H.; Graham, S.; Pirrung, M. C.; Plavac, F.; White, C. T. In *The total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., Ed.; Wiley: New-York, Vol. 5, Chapter 2 (1983).
  3. (a) Yoshida, M.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76**, 2003 (2003). (b) Tsuitsui, H.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **75**, 1451 (2002). (c) Tsuitsui, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* 45 (1999).
  4. (a) Kitamura, M.; Mori, Y.; Narasaka, K. *Tetrahedron Lett.* **46**, 2373 (2005). (b) Yoshida, M.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* 144 (2002). (c) Koganemaru, Y.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* 784 (2002). (d) Uchiyama, K.; Hayashi, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* 1261 (1998). (e) Mikami, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* 338 (2000).

5. (a) Tsuitsui, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **526** (2001). (b) Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Andrenacci R.; Balducci, R. *J. Org. Chem.* **58**, 6097 (1993). (c) Hosokawa, T.; Shimo, N.; Maeda, K.; Sonoda, A.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **383** (1976).
6. Ellison, R. A. *Synthesis* **397** (1973).
7. (a) Hansford, K. A.; Zanzavora, V.; Dörr, A.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **6**, 893 (2004). (b) Hansford, K. A.; Guarin, S. A. P.; Skene, W. G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **70**, 7996 (2005). (c) Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **8**, 6107 (2006). (d) Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 468 (2004). (e) Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, I. *J. Org. Chem.* **69**, 213 (2004). (f) Braun, R. U.; Zeitler, K.; Muller, T. J. *J. Org. Lett.* **3**, 3297 (2001). (g) Baltazzi, E.; Krimen, L. I. *Chem. Rev.* **63**, 511 (1963). (h) Chochois, H.; Sauthier, M.; Maerten, E.; Castaner, Y.; Mortreux, A. *Tetrahedron* **62**, 11740 (2006). (i) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **6**, 389 (2004). (j) Mortensen, D. S.; Rodriguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **44**, 3838 (2001). (k) Raghavan, S.; Anuradha, K. *Synlett* **5**, 711 (2003).
8. (a) Rao, H. S. P; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **68**, 5392 (2003). (b) Greatrex, B. W.; Kimber, M. C.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **68**, 4239 (2003). (c) Christopfel, W. C.; Miller, L. L. *J. Org. Chem.* **51**, 4169 (1986). (d) Bosshard, P.; Eugster, C. H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **7**, 377 (1966).
9. Dörr, A. A.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Sci.)* **88**, 290 (2007).
10. (a) Katritzky, A. R.; Voronkov, M. V.; Toader, D. *J. Org. Chem.* **63**, 9987 (1998). (b) Katritzky, A. R.; Toader, D. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 9321 (1997).



11. Takano, S.; Tomita, S.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* 1569 (1987).
12. Fujiwara, T.; Iwasaki, T.; Takeda, T. *Chem. Lett.* 1321 (1993).
13. Avilov, D. V.; Malusare, M. G.; Arslançan, E.; Dittmer, D. C. *Org. Lett.* **6**, 2225 (2004).
14. Imao, D.; Itoi, A.; Yamasaki, A.; Shirakura, M.; Ohtoshi, R.; Ogata, K.; Ohmori, Y.; Ohta, T.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **72**, 1652 (2007).
15. (a) Allin, S. M.; Khera, J. S.; Thomas, C. I.; Witherington, J.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **47**, 1961 (2006). (b) Giomi, D.; Piacenti, M.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* 4649 (2005). (c) Totani, K.; Nagatsuka, T.; Takao, K.-I.; Ohba, S.; Tadano, K.-I. *Org. Lett.* **1**, 1447 (1999). (d) Han, Y.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **38**, 7317 (1997). (e) Ahn, K.-H. A.; Klassen, B. R.; Lippard, S. J. *Organometallics* **9**, 3178 (1990). (f) Hoye, T. R.; Magee, A. S.; Rosen, R. E. *J. Org. Chem.* **49**, 3224 (1984). (g) Mori, H.; Ohuchi, R. *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 980 (1975). (h) Mori, H.; Ohuchi, R. *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 559 (1975). (i) Larson, G. L.; Montes de López-Cepero, I.; Torres, L. E. *Tetrahedron Lett.* **25**, 1673 (1984). (j) Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T. *Isr. J. Chem.* **11**, 71 (1973). (k) Cahiez, G.; Venegas, P.; Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* 1406 (1992).
16. (a) Näf, F.; Degen, P. *Helv. Chim. Acta.* **54**, 1939 (1971). (b) Ireland, R. E.; Wipf, P. *J. Org. Chem.* **55**, 1425 (1990).
17. Hooz, J.; Layton, R. B. *Can. J. Chem.* **48**, 1626 (1970).
18. (a) Zheng, W. X.; Huang, X. *Synthesis* 2497 (2002). (b) El-Batta, A.; Hage, T. R.; Ploktin, S.; Bergdahl, M. *Org. Lett.* **6**, 107 (2004).

19. Barbero, A.; Pulido, F. J.; Rincó, J. A.; Cuadrado, P.; Galisteo, D.; Martínez-García H. *Angew. Chem.; Int. Ed.* **40**, 2101 (2001).
20. (a) Hara, S.; Hyuga, S.; Aoyama, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **31**, 247 (1990). (b) Takada, E.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **34**, 7067 (1993). (c) Hara, S.; Ishimura, S.; Suzuki, A. *Synlett* 993 (1996). (d) Satoh, Y.; Serizawa, H.; Hara, S.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 5225 (1985). (e) Jacob, P.; Brown H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7832 (1976).
21. (a) Zhou, S.; Yan, B.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **70**, 4006 (2005). (b) Zhao, C.; Yan, J.; Xi, Z. *J. Org. Chem.* **68**, 4355 (2003). (c) Zhao, C.; Yu, T.; Xi, Z. *Chem. Commun.* 142 (2002).
22. (a) Mukaiyama, T.; Nagaoka, H.; Ohshima, M.; Murakami, M. *Chem. Lett.* 1009 (1986). (b) Kudo, K.; Saigo, K.; Hashimoto, Y.; Houchigai, H.; Hasegawa, M. *Tetrahedron Lett.* **32**, 4311 (1991). (c) Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Houchigai, H.; Hasegawa, M.; Saigo, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **66**, 848 (1993). (d) Ishihara, T.; Shinozaki, T.; Kuroboshi, M. *Chem. Lett.* 1369 (1989).
23. (a) Trost, B. M.; Martinez, J. A.; Kulawiec, R. J.; Indolese, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 10402 (1993). (b) Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2551 (1994).
24. (a) Katritzky, A. R.; Huang, Z.; Fang, Y. *J. Org. Chem.* **64**, 7625 (1999). (b) Zhao, L.; Lu, X. *Org. Lett.* **4**, 3903 (2002). (c) Wang, Z.; Lu, X. *Chem. Commun.* 535 (1996). (d) Wang, Z.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **61**, 2254 (1996). (e) Tsuji, J.; Miniami, I.; Shimizu, I. *Chem. Lett.* 1325 (1983).
25. Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shigeyoshi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 7440 (2002).

26. Condon-Gueugnot, S.; Dupré, D.; Nédélec, J-Y, Périchon, J. *Synthesis* 1457 (1997).
27. (a) Saucy, G.; Marbet, R. *Helv. Chim. Acta.* **50**, 2091 (1967). (b) Koreeda, M.; Luengo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 5572 (1985). (c) Morita, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **71**, 6285 (2006). (d) Higashino, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Lett.* **2**, 4193 (2000). (e) Nordmann, G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 4978 (2003). (f) Tamio, H.; Akihiro Y.; Yoshihiko, I. *Syn. Commun.* **19**, 2109 (1989). (g) Büchi, G.; Vogel, D. E. *J. Org. Chem.* **50**, 4664 (1985). (h) Roberts, R. M.; Landolt, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2281 (1965). (i) Masso, T.; Portella, A.; Rus, E. *Perfum. Flavor.* **15**, 39 (1990). (j) Giersch, W.; Farris, I. *Helv. Chim. Acta.* **87**, 1601 (2004). (k) Murahashi, S. -I.; Makabe, Y.; Kunita, K. *J. Org. Chem.* **53**, 4489 (1988).
28. (a) Kimmel, W.; Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 1992 (1943). (b) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **704** (1940). (c) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Chem. Lett.* 1721 (1984). (d) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **6**, 2603 (2004).
29. Nowicki, J. *Molecules* **2000**, 1420 (2000).
30. (a) Nishiyama, T.; Woodhall, J. F.; Lawson, E. N.; Kitching, W. *J. Org. Chem.* **54**, 2183 (1989). (b) Cornish, C. A.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 2585 (1985). (c) Cornish, C. A.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **25**, 2603 (1983). (d) Kim, T. H.; Isoe, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 730 (1983).
31. (a) Suga, K.; Watanabe, S.; Yamaguchi, Y.; Tohyama, M. *Synthesis* 189 (1970). (b) Suga, K.; Watanabe, S.; Fujita, T.; Takahashi Y. *J. Aust. Chem.* **26**, 2123 (1973). (c) Watanabe, S.; Suga, K.; Yamaguchi, Y. *J. Appl. Chem. Biotechnol.* **22**, 43 (1972).
32. Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Takahashi, I. *Can. J. Chem.* **50**, 2786 (1972).

33. Suga, K.; Fujita, T.; Watanabe, S.; Takahashi, Y. *Synthesis* 133 (1974).
34. Hansford, K. A.; Dettwiler, J.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **5**, 4887 (2003).
35. Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Saito, N. *J. Aust. Chem.* **30**, 427 (1977).
36. Boccara, N.; Maitte, P. *Bull. Soc. Chim.* **4**, 1448 (1972).
37. (a) Ikeda, H.; Minegishi, T.; Miyashi, T.; Lakkaraju, P. S.; Sauers, R. R.; Roth, H. D. *J. Phys. Chem. B.* **109**, 2504 (2005). (b) Marvell, E. N.; Li, T. H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 883 (1978). (c) Watson, J. M.; Irvine, J. L.; Roberts, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3348 (1973).
38. (a) Zhao, W.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **12**, 7254 (2006). (b) Hall, M. J.; McDonnell, S. O.; Killoran, J.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **70**, 5571 (2005).

# **CHAPITRE 3**

## **Synthèse de dérivés $\pi$ -déficients de la phénylalanine**

### 3.1 Introduction

La réaction d'addition en cascade de réactif de Grignard vinyliques sur des esters carboxyliques catalysée par des sels de cuivre a permis d'obtenir des cétones  $\gamma,\delta$ -insaturées avec de bon résultats à partir d'esters aromatiques, aliphatiques aussi bien qu'à partir d'esters aminé  $\alpha$ -,  $\beta$ -, et  $\gamma$ -*N*-protégés.<sup>1</sup> L'oxydation des oléfines terminales de ces cétones homoallyliques a permis d'avoir des composés 1,4-dicarbonylés qui ont trouvé leur utilité dans la synthèse de composés pyrroles.<sup>1b,2</sup>

En s'appuyant sur ces résultats, l'utilisation de cette méthodologie a été exploitée en vue de la synthèse de nouveaux dérivés  $\pi$ -déficients de la phénylalanine à partir de l'acide L-aspartique (figure 3.1). L'étape clé de cette stratégie est la synthèse d'une cétone homoallylique par l'addition en cascade de bromure de vinylmagnesium sur l'aspartate de  $\beta$ -méthyle correspondant. Les dérivés pyridazinyllalanine **3.1** et **3.2** peuvent ensuite être obtenus à partir de la condensation d'un composé 1,4-dicarbonylé résultant du clivage oxydatif de l'oléfine terminale de la cétone homoallylique.

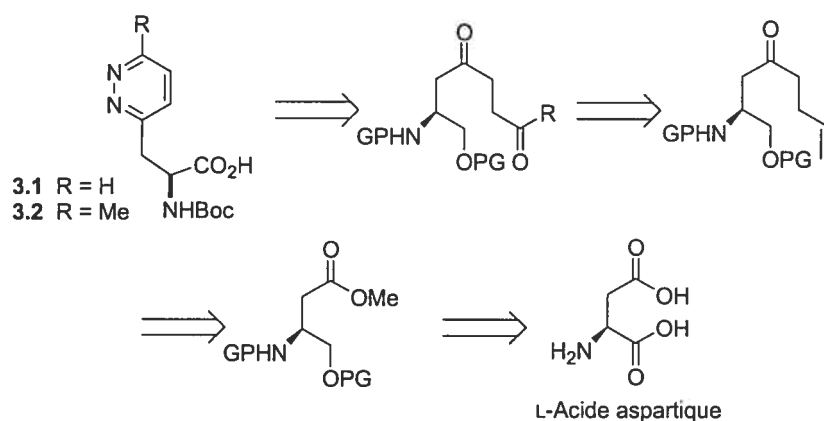
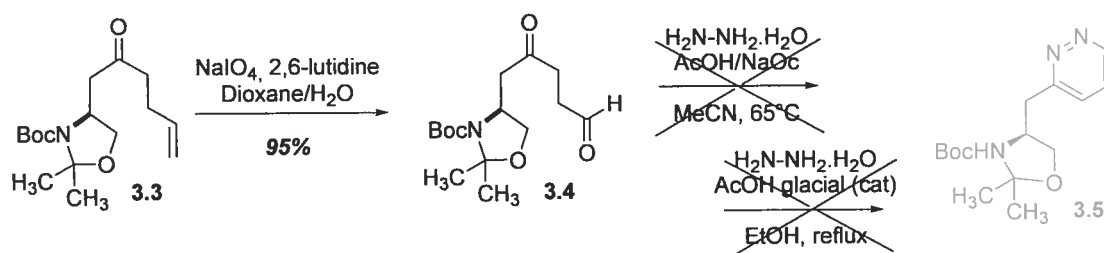


Figure 3.1. Synthèse de dérivés pyridazinyllalanine à partir de l'acide L-aspartique.

Ce chapitre présente donc les résultats obtenus en vue de la synthèse du dérivé pyridazinyllalanine **3.1**.

### 3.2 Tentative de synthèse de la (2S)-N-(Boc)-3-(pyridazinyll)alanine **3.1**

La cétone homoallylique **3.3** est obtenue à partir de l'induit chiral L-acide aspartique.<sup>3</sup> L'oléfine terminale est ensuite oxydée en utilisant un mélange OsO<sub>4</sub>-NaIO<sub>4</sub> en présence de 2,6-lutidine pour donner l'aldéhyde **3.4** avec un rendement de 95 % (Schéma 1).<sup>4</sup> La condensation du  $\gamma$ -céto aldéhyde **3.4** avec de l'hydrazine hydrate en présence d'un mélange 1:1 de NaOAc/HOAc (1 éq p/p) dans CH<sub>3</sub>CN chauffé à 65°C ne génère pas la pyridazine **3.5** désirée. La réaction mettant en jeu l'aldéhyde **3.4** et l'hydrazine hydrate en présence d'acide acétique glacial en quantité catalytique chauffé à reflux dans EtOH est tout aussi infructueuse.



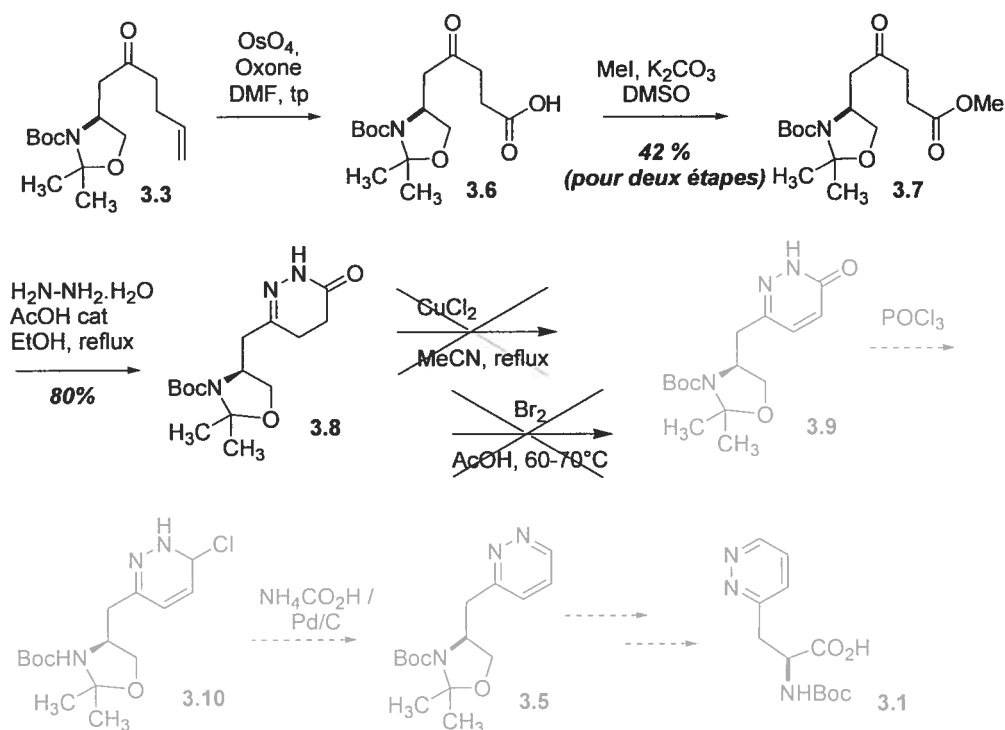
**Schéma 3.1. Condensation du cétoaldéhyde 3.2 avec H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O.**

Le composé pyridazine **3.5** pourrait être obtenu en passant par un intermédiaire pyridazinone tel que **3.9** (Schéma 3.2). La littérature rapporte effectivement la synthèse

de dérivés pyridazines obtenus à partir de leur dérivés pyridazinone.<sup>5</sup> Les composés pyridazinones ont attiré une vive attention dû à leur nombreuses activité biologiques, particulièrement pour leurs propriétés anti-hypertensive, anti-dépressive et cardiotonique.<sup>6</sup> Ainsi, leur synthèse est largement rapportée dans la littérature.<sup>7</sup> Ces derniers sont facilement préparés à partir d'un intermédiaire dihydropyridazinone résultant de la réaction entre l'hydrazine et des dérivés  $\gamma$ -céto acide<sup>6c</sup> ou  $\gamma$ -lactones.<sup>8</sup> L'oxydation de ces intermédiaires dihydrogénés mène finalement aux dérivés pyridazinone. Beaucoup de conditions ont été rapportées pour la déhydrogénation de dérivés pyridazinone. Parmi celles-ci, figurent des méthodes utilisant  $\text{SOCl}_2$ ,<sup>9</sup> NBS dans DMSO,<sup>8a</sup>  $\text{Br}_2$  dans AcOH,<sup>10</sup>  $\text{SeO}_2$  dans EtOH,<sup>11</sup>  $\text{MnO}_2$  dans DMF,<sup>6c</sup> l'acide *m*-nitrobenzenesulfonic<sup>12</sup> ou encore Pd/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ .<sup>13</sup> Ces méthodes demeurent toutefois peu commodes car résultent en de faibles rendements avec des traitements de réactions plus ou moins compliqués. Une autre procédure plus douce et très efficace utilise  $\text{CuCl}_2$  dans MeCN.<sup>14</sup>

Le composé pyridazinone **3.9** en main pourrait être converti en composé chloré **3.10** par traitement à reflux dans  $\text{POCl}_3$  et finalement le substituant chlore serait éliminé de manière réductive par une hydrogénation par transfert catalytique en utilisant  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  comme source d'hydrogène pour mener au dérivé pyridazinone souhaité **3.5** (Schéma 3.2).<sup>5c</sup> Ce dernier, après déprotection de l'oxazolidine suivie d'une oxydation de l'alcool résultant, mènerait ainsi au dérivé  $\pi$ -déficient de la phénylalanine, le (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(pyridazinyl)alanine **3.1**.





**Schéma 3.2. Tentative de synthèse de la (2S)-N-(Boc)-3-(pyridazinyl)alanine 3.1.**

Dans le but d'obtenir le composé pyridazinone **3.9**, la cétone homoallylique est donc convertie en  $\gamma$ -céto ester **3.7** par un clivage oxydatif de l'oléfine terminal en acide carboxylique **3.6** par action de  $\text{OsO}_4$  en présence d'oxone dans le DMF.<sup>15</sup> L'acide ainsi généré est directement estérifié à l'aide de MeI et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le DMSO pour donner le  $\gamma$ -céto ester **3.7** avec un rendement de 42 % pour ces deux étapes. La condensation du  $\gamma$ -céto ester **3.7** avec de l'hydrazine hydratée en présence d'acide acétique glacial en quantité catalytique chauffée à reflux dans EtOH conduit à la formation de la dihydropyridazinone **3.8** avec un rendement de 80 %. Pour effectuer sa déhydrogénation, la dihydropyridazinone **3.8** est traitée avec  $\text{CuCl}_2$  à reflux dans MeCN.<sup>14</sup> Ces conditions d'oxydation relativement douces n'ont pas conduit au dérivé pyridazinone **3.9** désiré. La

dihydropyridazinone **3.8** est donc soumise à des conditions oxydatives plus poussées en la traitant avec Br<sub>2</sub> dans de l'acide acétique à reflux mais sans succès.<sup>10</sup> Le produit de départ n'est pas récupéré et se dégrade dans les deux cas. D'autres conditions devraient être tentées afin d'obtenir le composé pyridazinone déhydrogéné **3.9**.

### 3.3 Conclusion

La synthèse du dérivé  $\pi$ -déficient pyridazinyllalanine **3.1** ayant échoué à partir de la condensation du composé  $\gamma$ -céto aldéhyde **3.4** avec de l'hydrazine hydrate, une nouvelle stratégie passant par un intermédiaire pyridazinone **3.9** a été envisagée. Le dérivé dihydropyridazinone **3.8** intermédiaire a été obtenu avec succès avec un rendement de 80 % lors de la condensation entre l'hydrazine hydrate et le composé  $\gamma$ -céto ester **3.7**. L'étape de déhydrogénation de ce dernier avec CuCl<sub>2</sub> dans MeCN ou Br<sub>2</sub> dans AcOH a malheureusement échoué. D'autres conditions seraient à explorer pour surmonter cette étape.

Un nouveau dérivé  $\pi$ -déficient pyridazinyllalanine **3.2** possédant un substituant méthyle sur le cycle pyridazine a été préparé en employant la même stratégie de synthèse, c'est-à-dire, la synthèse d'une cétone homoallylique à partir de l'acide L- aspartique, suivie d'un clivage oxydatif de la cétone terminal pour donner une 1,4-dicétone qui est condensée avec de l'hydrazine hydrate. Le chapitre 4 résume la synthèse de ce nouveau dérivé de la phénylalanine ainsi que son utilisation dans la préparation de dipeptides modèles Ac-Xaa-Pro-NHMe pour mesurer les proportions des isomères *cis* et *trans* du lien amide *N*-terminal de la proline dans le but de déterminer l'influence de la densité

électronique du noyau aromatique adjacent à la proline sur la géométrie du lien amide de la proline.

### 3.4 *Partie expérimentale*

**Général.** A moins d'indications contraires, la verrerie est séchée à la flamme et toutes les réactions sont effectuées sous une atmosphère d'argon. Les solvants anhydres (THF, MeCN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et DMF) sont obtenus suite au passage à travers un système de filtration de solvants (GlassContour, Irvine, CA) et sont transférés à l'aide d'une seringue. DMSO est distillé sur CaO et CaH<sub>2</sub> et DIEA est sur ninhydrine et CaH<sub>2</sub>. Les mixtures réactionnelles finales sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> ou Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les purifications par chromatographie sont réalisées avec un gel de silice de 230-400 mesh. Les spectres <sup>1</sup>H RMN (300/400 MHz) sont pris dans le CDCl<sub>3</sub> et le CD<sub>3</sub>OD et calibrés par rapport au CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm) et CD<sub>3</sub>OD (3.31 ppm). Les spectres <sup>13</sup>C RMN (75/100 MHz) sont pris dans le CDCl<sub>3</sub> et le CD<sub>3</sub>OD et calibrés par rapport au CDCl<sub>3</sub> (77.16 ppm) et CD<sub>3</sub>OD (49.15 ppm).

**Acide 4-(2,5-dioxo-pentyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylique *tert*-butyl ester (3.4).** A une solution de cétone homoallylique 3.3 (1.1 g, 3.69 mmol) dans un mélange dioxane/eau (3:1, 37 mL) sont ajoutés du 2,6-lutidine (87 µL, 7.37 mmol), du OsO<sub>4</sub> (2.5% dans le *tert*-butanol, 752 mg, 0.07 mmol) et du NaIO<sub>4</sub> (3.16 g, 14.75 mmol). La réaction est agitée à température ambiante et suivie par CCM. Quand la réaction est terminée après 3 h, du H<sub>2</sub>O (50 mL) et du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) sont ajoutés à la mixture réactionnelle. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec du

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées, et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (15 % acétate d'éthyle dans dichlorométhane) pour donner l'aldéhyde **3.4** (1.05g, 95 %) ayant l'aspect d'une huile brune claire. CCM R<sub>f</sub> 0.57 (15:85 EtOAc /Dichlorométhane).  $[\alpha]_D^{20} +28.70^\circ$  (c 0.026, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) indique un ratio 1:1 d'un mélange d'isomères carbamate,  $\delta$  1.47 (s, 24H), 1.54 (s, 3H) [1.59 (s, 3H)], 2.55-2.85 (m, 10H), [2.97 (d,  $J = 17.34$  Hz, 1H)] 3.14 (d,  $J = 16.91$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 9.03$  Hz, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.15-4.35 (2 m partiellement recouverts, 2H), 9.78 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  207.3, 200.4 (200.2), 152.1, (93.6) 93.3, 80.5 (80.0), (67.8) 67.7, 53.7 (53.3), (46.3) 45.5, 37.5, 35.1, 28.5, 27.7 (26.9), 24.5 (23.2). HRMS m/z 322.1623 [M+Na; calcd pour [C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>NNa]: 322.1624].

**Acide 4-(4-méthoxycarbonyl-2-oxo-butyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylique tert-butyl ester (3.7).** Une solution de OsO<sub>4</sub> (2.5% dans *tert*-butanol, 15 mg, 1.51 10<sup>-3</sup> mmol) est ajoutée à la cétone homoallylique **3.3** (71 mg, 0.24 mmol) dissoute dans du DMF (2 mL). Le mélange est agité 5 min avant que l'oxone (587 mg, 0.95 mmol) n'y soit ajouté en une seule fois. La mixture est agitée pendant 3 h à température ambiante jusqu'à ce que la solution devienne grise claire. Du Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (270 mg) est ensuite ajouté pour réduire le Os (VIII) restant et l'agitation est poursuivie pour 2 h additionnelles jusqu'à ce que la solution devienne brune foncée. De l'EtOAc (20 mL) est ajouté au mélange pour extraire les produits et une solution de HCl 1N (5 mL) est utilisée pour dissoudre les sels. La phase organique est extraite et lavée avec une solution de HCl 1N

(3 × 5 mL) et de NaCl saturée (5 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, et évaporée pour donner l'acide carboxylique **3.6** brut (66 mg) ayant l'aspect d'une huile incolore. Le produit brut est suffisamment propre pour l'étape suivante. La solution d'acide carboxylique **3.6** brut dissout dans du DMSO (1.2 mL) est traité avec du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39.6 mg, 0.29 mmol) suivi par l'addition de MeI (18 µL, 0.29 mmol) goutte à goutte. Le mélange est agité toute la nuit. De l'H<sub>2</sub>O (5 mL) et de l' EtOAc (10 mL) sont ajoutés à la mixture réactionnelle. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (3 × 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0.65 M et de NaCl saturée, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (20% acétate d'éthyle dans hexane) pour donner l'ester **3.7** (32 mg, 42 %) ayant l'aspect d'une huile incolore. CCM R<sub>f</sub> 0.21 (20:80 EtOAc /Hexane).  $[\alpha]_D^{20}$  25.81° (c 0.026, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) indique un ratio 1:1 d'un mélange d'isomères carbamate, δ 1.40-1.51 (2 s partiellement recouverts, 24 H), 1.54 (s, 3H) [1.59 (s, 3 H)], 2.48-2.80 (m, 10 H), [2.94 (d, *J* = 16.50 Hz, 1H)] 3.14 (d, *J* = 16.16 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.15-4.32 (2 m partiellement recouverts, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 207.5, 173.2, 152.1 (151.5), (93.8) 93.3, 80.5 (80.0), (67.9) 67.7, 53.7 (53.3), 51.9, (46.4) 45.5, 37.5, (28.6) 28.5, 27.7 (26.9), 24.5 (23.3). HRMS *m/z* 352.1731 [M+Na; calcd pour [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>NNa]: 352.1740].

**Acide 2,2-diméthyl-4-(6-oxo-1,4,5,6-tétrahydro-pyridazin-3-ylméthyl)-oxazolidine-3-carboxylique *tert*-butyl ester (3.8).** Une solution de cétoester **3.7** (32 mg, 0.10 mmol) dans de l'EtOH anhydre (1 mL) est traitée avec H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O (7 µL, 0.15 mmol) et une

quantité catalytique d'acide acétique. Le mélange est chauffé à reflux et la réaction est suivie par CCM. Après 3 h, le solvant est évaporé et de l'AcOEt (20 mL) est ajouté au résidu. La solution est lavée avec une solution de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1M ( $1 \times 5\text{mL}$ ), de NaCl saturée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée, et évaporée sous vide pour donner un solide qui est recristallisé dans un mélange  $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexane}$  (50:50) pour donner la dihydropyridazinone **3.8** (24.3 mg, 80 %) ayant l'aspect d'un solide blanc cristallin: pf 127-131°C; CCM  $R_f$  0.17 (30:70 EtOAc/Hexane).  $[\alpha]_D^{20}$   $-12.25^\circ$  (c 0.012,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) indique un ratio 7:3 d'un mélange d'isomères carbamate,  $\delta$  1.39-1.52 (2 s partiellement recouverts, 24 H), 1.54-1.63 (2 s partiellement recouverts, 6H), 2.38-2.82 (m, 12 H), 3.75-3.88 (2 d partiellement recouverts,  $J = 9.10$  Hz, 2H), 3.99 (2 m partiellement recouverts, 2H), [4.12, (m, 0.6H)] 4.27 (m, 1.4H), 3.33 (large s, 0.7H) [8.46 (large s, 0.6 H)].  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  167.5, 153.2, 152.4 (151.8), (94.2) 93.6, 80.6, 67.4 (67.1), 54.8 (54.6), 40.0, 28.7, 28.5, 27.9, (27.0) 26.3, (25.4) 24.5. HRMS  $m/z$  312.1923 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_3]^+$ : 312.1918].

### 3.5 Références

1. (a) Hansford, K. A.; Dettwiller, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887-4890.  
(b) Hansford, K. A.; Zanzavora, V.; Dörr, A.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 893-898. (c) Dörr, A. A.; Lubell, W. D. accepté à *Can. J. Chem.* **2007**.
2. (a) Hansford, K. A.; Guarin, S. A. P.; Skene, W. G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7996-8000. (b) Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6107-6110.
3. Dörr, A.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Sci.)* **2007**, *88*, 290-299.
4. Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.

5. (a) Brulé, C.; Bouillon, J. -P.; Nicolai, E.; Portella, C. *Synthesis* **2003**, 436-442. (b) Sotelo, E.; Raviña, E. *Synlett* **2002**, 223-226. (c) Haider, N.; Sotelo, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1479-1483. (d) Wipf, P.; Methot, J. -L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1253-1255.
6. (a) Curran, W. V.; Ross, A. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 273-281. (b) McEvoy, F. J.; Allen, G. R. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 281-286. (c) Albright, J. D.; Moran, D. B.; Wright, W. B.; Collins, J. B.; Beer, B.; Lipka, A. S.; Greenblatt, E. N. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 592-600. (d) Taylor, E. M.; Cameron, D.; Eden, R. J.; Fielden, R.; Owen, D. A. A. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1981**, *3*, 337-354. (e) Sircar, I.; Duell, B. L.; Bobowski, G.; Bristol, J. A.; Evans, D. B. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1405-1413. (f) Okushima, H.; Narimatsu, A.; Kobayashi, M.; Furuya, R.; Tsuda, K.; Kitada, Y. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1157-1161. (g) Sircar, I.; Steffen, R. P.; Bobowski, G.; Burke, S. E.; Newton, R. S.; Weishaar, R. E.; Bristol, J. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 342-350.
7. (a) Kim, S. -K.; Kweon, D. -H.; Cho, S. -D.; Kang, Y. -J.; Park, K. -H.; Lee, S. G.; Yoon, K. *J. Heterocyc. Chem.* **2005**, *42*, 353-359. (b) Lee, S. -G.; Kim, H. -K.; Kweon, D. -H.; Kang, Y. -J.; Cho, S. -D.; Kim, S. -K.; Yoon, Y. -J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1463-1480. (c) Peter, M. *J. Heterocyc. Chem.* **1998**, *35*, 1075-1089.
8. (a) Breukelman, S. P.; Meakins, G. D.; Roe, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1985**, 1627-1635. (b) Reddy, R. S.; Saravanan, K.; Kumar, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6553-6564.
9. Csende, F.; Szabó, Z.; Bernáth, G.; Stájer, G. *Synthesis* **1995**, 1240-1241.
10. Overend, W. G.; Wiggins, L. F. *J. Chem. Soc.* **1947**, 239-244.
11. Kumagi, M. *Nippon Kagaku Zasshi.* **1960**, *81*, 489; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 6487e.

12. Bachman, G. Brit. Pat. 1168291 (1969); *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 31824n.
13. Mueller, W. H. Ger. Offen, 2757923 (1979); *Chem. Abstr.* **1979**, 91, 107992f.
14. Csende, F.; Szabó, Z. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2957-2964.
15. Travis, B, R.; Narayan, R. S. ; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3824-3825.



# CHAPITRE 4

## Article 2

Dörr, A. A.; Lubell, W. D. "Synthesis of a New  $\pi$ -Deficient Phenylalanine Derivative from a Common 1,4-Diketone and Study of the Influence of Aromatic Density on Prolyl Amide Isomer Population" *Biopolymers (Peptide Sci.)* **2007**, *88*, 290-299.

**Synthesis of a new  $\pi$ -Deficient Phenylalanine Derivative from a  
Common 1,4-Diketone Intermediate and Study of the Influence of  
Aromatic Density on Prolyl Amide Isomer Population**

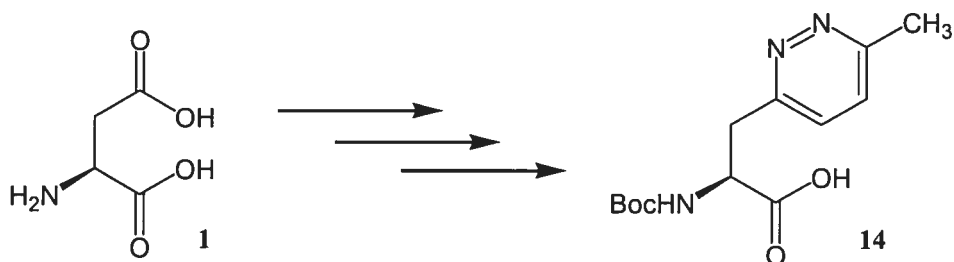
Aurélie A D rr and William D. Lubell\*

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

Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

[lubell@chimie.umontreal.ca](mailto:lubell@chimie.umontreal.ca)

#### 4.1 Abstract



L-Aspartic acid

Yield: 12-13% [ $>98\%$  de]

(2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-methylpyridazinyl)alanine

Enantiopure (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-methylpyridazinyl)alanine **4.14** has been synthesized to serve as a phenylalanine analog lacking significant  $\pi$ -donor capability. Two approaches were developed to furnish the target compound from L-aspartic acid **4.1** as chiral educt in respectively six and nine steps and 13% and 12% yields. In both routes,

a key homoallylic ketone intermediate was synthesized by a copper-catalyzed cascade addition of vinylmagnesium bromide to a carboxylic ester. Dipeptide models Ac-Xaa-Pro-NHMe (**4.21a-c**) were prepared and the relative populations of prolyl *cis*- and *trans*-amide isomers were measured in chloroform, dimethylsulfoxide, and water by proton NMR spectroscopy in order to assess the significance of the electron density of the neighbouring aromatic residue on the prolyl amide geometry.

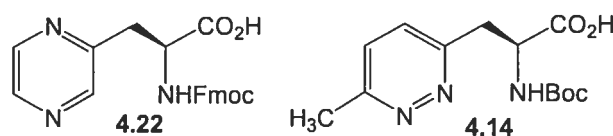
**Key words:** homoallylic ketone, pyridazinylalanine, cation- $\pi$  interaction, hydrophobic interaction, prolyl amide geometry.

## 4.2 Introduction

Arylalanines, such as Phe, Tyr, Trp and His, play key roles in the folding and biological activity of many peptides and proteins.<sup>1</sup> The noncovalent aromatic interactions of arylalanines, including  $\pi$ - $\pi$ ,<sup>2</sup> cation- $\pi$ ,<sup>3</sup> and NH- $\pi$  interactions,<sup>4</sup> have been suggested to be implicated in controlling protein structure and function. For example, such aromatic interactions have been suggested to stabilize protein folding in  $\alpha$ -helix and  $\beta$ -hairpin conformations,<sup>2b-d,3i,5</sup> to be involved in molecular recognition, and to favour protein-ligand-interactions. In particular, cation- $\pi$  interactions<sup>6</sup> have been implicated in the function of the acetylcholine receptor,<sup>3f,7</sup> enzyme-substrate binding<sup>8</sup> and catalysis,<sup>9</sup> toxin blockade of K<sup>+</sup>-channels,<sup>3e,10</sup> protein-DNA binding,<sup>11</sup> as well as specific drug/ligand-receptor and antigen-antibody interactions.<sup>12</sup>

Synthetic arylalanines that possess varying degrees of electron density at their aromatic ring offer interesting potential for studying the importance of such  $\pi$ -interactions for peptide activity. For example, the synthesis of *N*-Fmoc-L-

pyrazinylalanine **4.22** (Figure 4.1),<sup>13</sup> by a route featuring diastereoselective alkylation employing a chiral auxiliary, provided a  $\pi$ -deficient heteroarylalanine that was used to investigate more fully the roles of the phenylalanine residues in D-Trp<sup>8</sup>-Somatostatin-14 for affinity at the SRIF-14 receptor hSST2.<sup>14</sup> In this case, replacement by pyrazinylalanine<sup>6</sup>, indicated that Phe<sup>6</sup> stabilized the bioactive conformation through  $\pi$ -bonding with the receptor.



**Figure 4.1.** *N*-Fmoc-*L*-pyrazinylalanine **4.22** and *N*-Boc-*L*-pyridazinylalanine **4.14**.

The tertiary amide *N*-terminal to proline, a cyclic proteinogenic amino acid, commonly exists in an isomeric equilibrium of *cis* and *trans* forms, the inter-conversion of which can act as a rate-limiting step in protein folding.<sup>15</sup> Aromatic interactions of arylalanine residues *N*-terminal to proline in peptides have been observed to augment prolyl amide *cis*-isomer populations and to decrease the *cis* to *trans* amide isomerization rate.<sup>15c,16,17-21</sup> In addition to hydrophobic effects, the stacking of the aromatic ring with the proline ring has been suggested to stabilize the *cis* conformation.<sup>18b,22,23</sup> A cationic- $\pi$  interaction between the partial positively charged prolyl amide nitrogen and the aromatic  $\pi$ -system has been suggested to stabilize the amide *cis*-isomer.<sup>3a,f,16a</sup> A C-H- $\pi$  interaction between an electron deficient proline ring and electronic tuned  $\pi$ -aromatics has been used to control *cis-trans* isomerism by selection of the arylalanine residue (X) in the peptide

TXPN: electron-rich aromatic residues stabilized the *cis*-amide isomer and electron-deficient aromatic residues (i.e. 4-nitrophenylalanine and protonated 4-pyridylalanine) favoured relatively the *trans* conformation.<sup>24</sup>

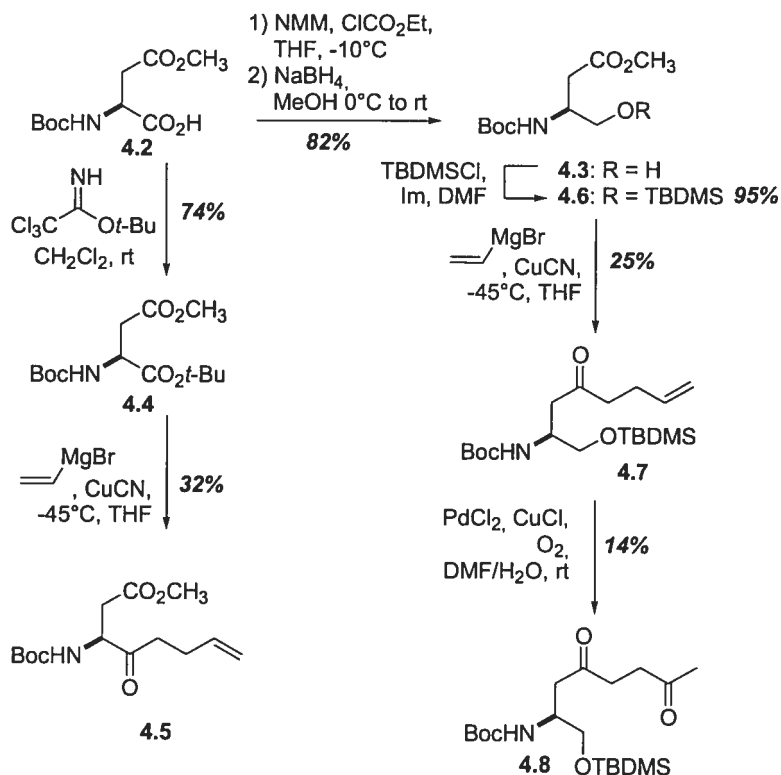
In the interest of probing aromatic interactions in peptide science, enantiopure (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-methylpyridazinyl)alanine **4.14** (Figure 4.1) has now been synthesized to serve as a new  $\pi$ -deficient arylalanine. A key homoallylic ketone intermediate was derived from the copper-catalyzed cascade addition of vinyl Grignard reagent to a  $\beta$ -amino ester derived from aspartate.<sup>25a</sup> Olefin oxidation furnished a 1,4-dicarbonyl compound, which on condensation with hydrazine delivered the heterocycle. Subsequent deprotection and oxidation of the primary alcohol gave 3-pyridazinylalanine suitable for peptide synthesis. The influence of the electron-deficient 3-pyridazinylalanine residue on the prolyl amide isomer population was then compared with phenylalanine and cyclohexylalanine in dipeptide models Ac-Xaa-Pro-NHMe to dissect the hydrophobic and  $\pi$ -electronic interactions of the arylalanine residue.

## 4.3 Results and Discussion

### 4.3.1 Pyridazinylalanine synthesis

Employing L-aspartic acid **4.1** as chiral educt, a series of attempts to selectively convert the  $\beta$ -carboxylate into a homoallylic ketone demonstrated the necessity for modification of the  $\alpha$ -carboxylate. For example, although  $\beta$ -methyl  $\alpha$ -*tert*-butyl *N*-(Boc)aspartate diester **4.4** was conveniently prepared from the corresponding acid **4.2**,<sup>26</sup> by esterification using *O*-*tert*-butyl trichloroacetimidate in dichloromethane,<sup>27</sup> the product from attack at the  $\alpha$ -carboxylate, homoallylic ketone **4.5** was isolated in 32% yield after

purification of the reaction mixture from treatment of a solution of diester **4.4** with excess vinylmagnesium bromide in the presence of a catalytic amount of CuCN in THF at  $-45^{\circ}\text{C}$  (Scheme 4.1).<sup>25</sup> Only trace amounts of the desired homoallylic ketone from reaction on the  $\beta$ -methyl-ester were observed by LC-MS analysis.

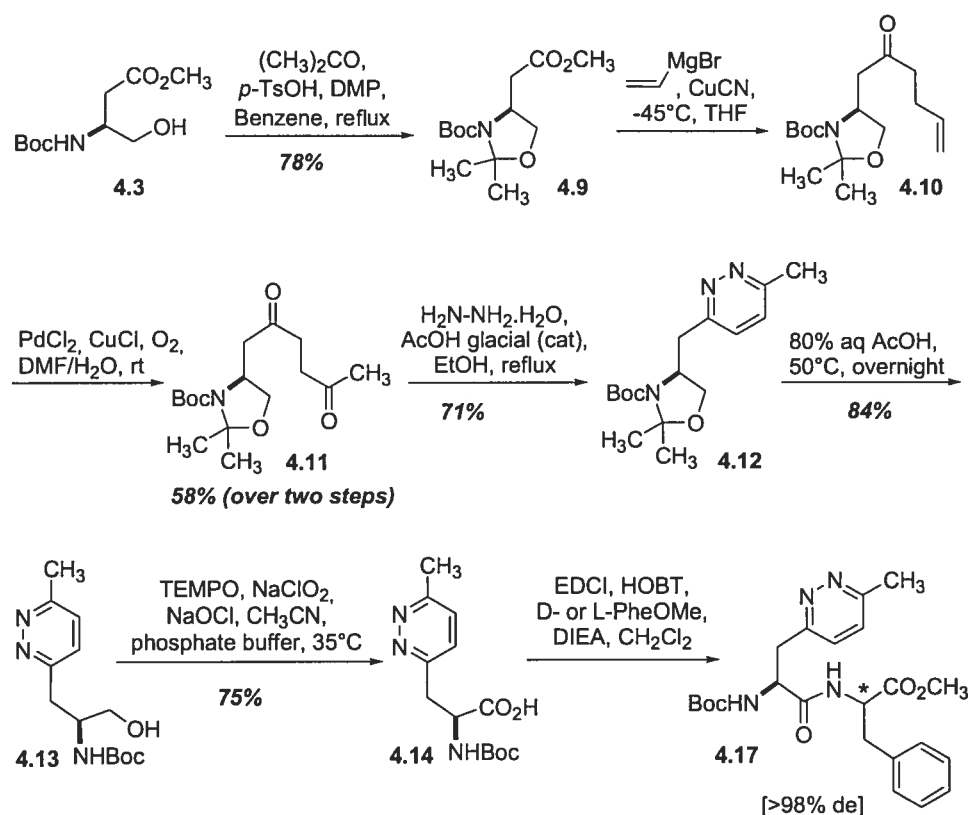


**Scheme 4.1. Synthesis of homoallylic ketones 4.5 and 4.8.**

In light of the unusual reactivity of diester **4.4**, we decided to reduce the  $\alpha$ -carboxylate to its corresponding alcohol **4.3**.  $\beta$ -Methyl *N*-(Boc)aspartate **4.2** was converted into its corresponding mixed anhydride using *N*-methylmorpholine and ethyl chloroformate and subsequently reduced with NaBH<sub>4</sub> to afford alcohol **4.3** in 82 % yield

(Scheme 4.1).<sup>28</sup> Alcohol **4.3** was subsequently protected with dimethyl-*tert*-butylsilyl chloride (TBDMSCl) and imidazole in dimethylformamide,<sup>29</sup> to produce the silyl ether **4.6** in 95% yield. Homoallylic ketone **4.7** was then obtained by treating ester **4.6** with vinylmagnesium bromide as described above. Olefin **4.7** was oxidized under Tsuji-Wacker conditions,<sup>30</sup> by employing PdCl<sub>2</sub> and CuCl in DMF/H<sub>2</sub>O under an atmosphere of oxygen to generate the 1,4-dione **4.8**. Crude products, **4.7** and **4.8** were obtained successfully after aqueous work up and lyophilization of the residual dimethylformamide and could be used without further purification; however, the TBDMS protecting group was partially lost during purifications on silica gel to give ketones **4.7** and **4.8** in low (14-25%) yields, after chromatography.

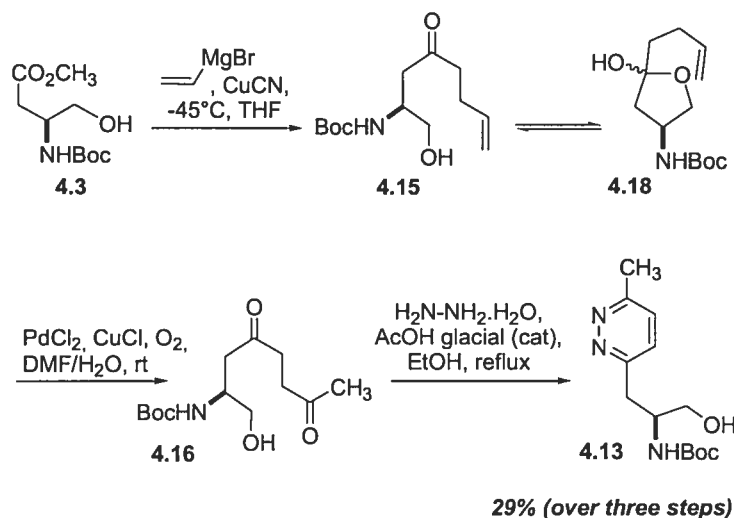
In light of the labile nature of the silyl group, amino alcohol **3** was converted to the corresponding oxazolidine ester **4.9** in 78% yield by treatment with 2,2-dimethoxypropane (DMP) and *p*-toluenesulfonic acid in benzene at reflux (Scheme 4.2).<sup>31</sup> Oxazolidine **4.9** was treated with vinylmagnesium bromide as described above to give homoallylic ketone **4.10** in sufficient purity after aqueous workup for subsequent Tsuji-Wacker olefin oxidation to afford 1,4-dione **4.11** in 58% yield over two steps. Pyridazine **4.12** was isolated in 71% yield from the condensation of hydrazine hydrate with 1,4-dione **4.11** in the presence of catalytic glacial acetic acid in ethanol at reflux.<sup>32</sup> Deprotection of oxazolidine **4.12** with 80% aqueous acetic acid furnished in 84 % yield *N*-(Boc)amino alcohol **4.13**, which was oxidized with TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) free radical, sodium chlorite, and sodium hypochlorite in a sodium-phosphate-buffered acetonitrile solution<sup>33,34</sup> to yield (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-methylpyridazinyl)alanine **4.14** in 75% yield.



**Scheme 4.2. Synthesis of *N*-Boc-L-pyridazinylalanine 4.14.**

Pyridazinylalanine **4.14** was synthesized from alcohol **4.3** by a streamlined process featuring sequential performance of the vinylmagnesium bromide addition, olefin oxidation, and condensation with hydrazine without alcohol protection, nor chromatographic purification of the homoallylic ketone and 1,4-dione intermediates (Scheme 4.3). This approach delivered pyridazine alcohol **4.13** in 29% yield over three steps. Oxidation of alcohol **4.13** with TEMPO as described provided pyridazinylalanine **4.14**. In an attempt to isolate homoallylic ketone **4.15**, it was observed spectroscopically to exist in equilibrium with hemi-acetal **4.18**.





**Scheme 4.3. Synthesis of *N*-Boc-*L*-pyridazinylalaninol 4.13 from methyl ester 4.3.**

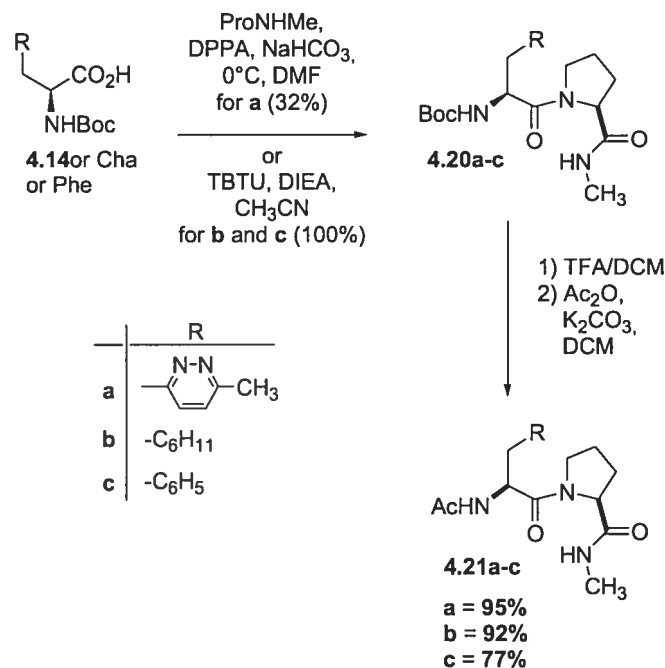
The enantiomeric purity of pyridazinylalanine **4.14** was ascertained after conversion to diastereomeric dipeptides **4.17** by coupling, respectively, to *L*- and *D*-phenylalanine methyl ester hydrochloride, using *N*-ethyl *N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) and DIEA in dichloromethane. Observation of the crude dipeptides **4.7** and respective measurement of the diastereomeric methyl ester singlets at 3.67 and 3.71 ppm in  $^1\text{H}$  NMR spectra in  $\text{CD}_3\text{OD}$  during incremental additions of (*S,R*)-**4.17** in a sample of (*S,S*)-**4.17** demonstrated *L-N*-Boc-pyridazinylalaninyl-phenylalanine methyl ester (*S,S*)-**4.17** to be of >98% diastereomeric purity. Hence, pyridazinylalanine **4.14** is considered to be of the same high enantiomeric purity.

### 4.3.2 Synthesis and Conformational Analysis of Ac-Xaa-Pro-NHMe Dipeptides Models

As mentioned, arylalanines *N*-terminal to proline augment the prolyl *cis*-amide population relative to non-aromatic amino acids,<sup>16a</sup> presumably by a stacking interaction of the aromatic and pyrrolidine rings. Assuming that this interaction is strengthened by increased electron density of the  $\pi$ -system, the placement of pyridazinylalanine *N*-terminal to proline was expected to diminish the *cis*-isomer population. Dipeptide models Ac-Xaa-Pro-NHMe **4.21a-c** were synthesized to test this hypothesis (Scheme 4.4).

Proline *N*'-methanamide hydrochloride **4.19** was synthesized from *N*-Boc-proline,<sup>16b</sup> by coupling to methanamine using benzotriazol-1-yl-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) in dichloromethane, treating with trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane to remove the Boc group, and lyophilization from aqueous HCl to furnish the hydrochloride salt. Prolyl peptides Ac-Xaa-Pro-NHMe **4.21a-c** were then prepared by coupling to prolyl amide **4.19**. For example, pyridazinylalanine **4.14** was coupled best to proline *N*'-methanamide hydrochloride **4.19** using diphenyl phosphoroazidate (DPPA) and NaHCO<sub>3</sub> in dimethylformamide to provide *N*-(Boc)-6-methylpyridazinylalaninyl-proline *N*'-methanamide **4.20a**. Removal of the Boc group with 25% TFA, followed by *N*-acetylation with acetic anhydride and potassium carbonate in dichloromethane provided *N*-acetyl-6-methylpyridazinylalaninyl-proline *N*'-methanamide **4.21a**. For comparison, dipeptides Ac-Xaa-Pro-NHMe **4.21b-c** were made employing phenylalanine (Phe) and cyclohexylalanine (Cha) respectively using TBTU and DIEA in acetonitrile to couple the

Boc-protected amino acids and proline methylamide **4.19**, and the same acetylation conditions as described above.

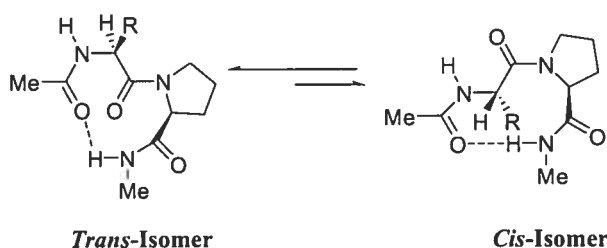


**Scheme 4.4.** Synthesis of *N*-(acetyl)dipeptide *N*<sup>2</sup>-methylamides **4.21a-c**.

The relative populations of the amide *cis* and *trans*-isomers *N*-terminal to the prolyl residues of dipeptides **4.21** were ascertained by NMR spectroscopy in chloroform, dimethylsulfoxide, and water (Table 4.1). The prolyl major *trans*- and minor *cis*-amide isomers were assigned on the basis of their characteristic nuclear Overhauser effects between the  $\alpha$ -proton of the Xaa residue and either the  $\delta$ -protons or the  $\alpha$ -proton of the Pro residue in the NOESY spectra in chloroform and water, respectively.<sup>35</sup> The percent of amide *cis*-isomer population of **4.21a** was measured by integration of the isomeric quadruplets for the pyridazinylalanine  $\alpha$ -protons in the proton NMR spectra in

chloroform, dimethylsulfoxide, and water. The  $\alpha$ -proton quadruplet for the amide *trans*-isomer appeared downfield from that of the *cis*-isomer. The percent of amide *cis*-isomer population of **4.21b-c** were measured by integration of *N'*-methyl doublets in their proton NMR spectra in chloroform, dimethylsulfoxide, and water.

**Table 4.1. Influence of solvent on chemical shift and amide isomer equilibrium in **4.21**.<sup>a</sup>**



entry	<i>N</i> -terminal residue	% <i>cis</i> -isomer			(CDCl <sub>3</sub> )		(CDCl <sub>3</sub> → DMSO)		(CDCl <sub>3</sub> → D <sub>2</sub> O)	
		D <sub>2</sub> O	DMSO	CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ NH <sup>Xaa</sup>	NH <sup>Me</sup>	$\Delta\delta$ NH <sup>Xaa</sup>	NH <sup>Me</sup>	$\Delta\delta$ NH <sup>Xaa</sup>	NH <sup>Me</sup>
( <i>S</i> )- <b>4.21</b>	L-Pal	23	12	0	6.50	7.80	1.82	-0.11	1.89	0.18
( <i>S</i> )- <b>4.21</b>	L-Cha	17	14	21	6.08	6.69	1.92	0.98	2.04	1.05
( <i>S</i> )- <b>4.21</b>	L-Phe	31	35	20	6.24	6.36	1.99	1.16	1.95	1.09

<sup>a</sup> Values are for the major conformer at 5 mM concentration, 25 °C, determined by 500 MHz NMR.

As predicted compared to Phe, the placement of a  $\pi$ -deficient pyridazinylalanine *N*-terminal to proline gave lower *cis*-isomer populations in dimethylsulfoxide and water, and only the *trans*-isomer in chloroform (Table 4.1). Decreases in *cis*-isomer populations of 8%, 23% and 20% were observed in respectively water, dimethylsulfoxide, and

chloroform, when the aromatic residue was changed from phenylalanine to pyridazinylalanine. This tendency was consistent with  $\pi$ -electron donor-prolyl electron acceptor interactions providing specific stabilization of the *cis*-isomer.<sup>24</sup> In the case of replacing Phe by the non-aromatic amino acid Cha, decreases of 14% and 21% in water and dimethylsulfoxide respectively and a slight increase of the *cis*-isomer population was seen in chloroform. In chloroform, the increases of 21% and 20% *cis*-isomer that was observed when the Xaa residue was respectively changed from pyridazinylalanine to Cha and to Phe illustrated that the prolyl amide *cis*-isomer is stabilized similarly by aromatic electronics as hydrophobic interactions. On the contrary in water, the respective decrease of 6% and increase of 8% *cis*-isomer on varying Xaa from pyridazinylalanine to Cha and to Phe demonstrated the significance of hydrophobic interactions over aromatic interactions in water.

The *N'*-methylamide and acetamide proton signals were assigned based on their characteristic coupling patterns as confirmed by TOCSY spectra in chloroform, dimethylsulfoxide, and water (Table 4.1). In the major *trans*-amide conformer of **4.21a**, the signal for the *N'*-methylamide proton (7.80 ppm) was observed downfield relative to the signal for the acetamide proton (6.50 ppm) in chloroform. Moreover, the signal of the *N'*-methylamide proton was relatively unaffected by changes in solvent relative to the signal for the acetamide proton in the <sup>1</sup>H NMR spectra of the *trans*-amide conformer. On the contrary, the signal for the acetamide proton was shifted 1.82 ppm downfield on switching solvent from chloroform to dimethylsulfoxide and 1.89 ppm downfield on changing the solvent to water. The influence of solvent on the chemical shifts of the amide proton signals indicated that the *N'*-methylamide proton is solvent shielded and the

acetamide proton is solvent exposed indicative of a  $\beta$ -turn-like conformation in the *trans*-conformer in chloroform.

#### 4.4 Conclusion

In conclusion, methodology was developed for the synthesis of enantiopure  $\pi$ -deficient (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-methylpyridazinyl)alanine **4.14** from L-aspartic acid as chiral educt in respectively six and nine steps and 13% and 12% overall yields by employing homoallylic ketone intermediates **4.10** and **4.15** derived from the copper-catalyzed cascade addition of vinyl Grignard reagent to  $\beta$ -amino esters **4.9** and **4.3**, respectively. Conformational analysis of dipeptide models Ac-Xaa-Pro-NHMe **4.21b-c** demonstrated that the major prolyl amide *trans*-isomer conformer population can be augmented by decreasing the aromatic ring electron density of the *N*-terminal arylalanine residue and that this effect may be masked by hydrophobic interactions especially in water. Considering the versatility of the homoallylic ketone and dione as intermediates for amino acid synthesis, this methodology may offer potential for studying the aromatic interactions of a variety of arylalanine analogues in peptide chemistry and biology.

#### 4.5 Experimental

**General.** Unless otherwise noted, all reactions were run under a nitrogen atmosphere and distilled solvents were transferred by syringe. Anhydrous solvent (THF, CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and DMF) were obtained by passage through solvent filtration systems (GlassContour, Irvine, CA). DIEA was distilled over ninhydrin and CaH<sub>2</sub>. Final reaction mixture solutions were dried over MgSO<sub>4</sub> or Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Chromatography was on 230-400

mesh silica gel, and TLC was on aluminium-backed silica plates. Mass spectral data were obtained at the Université de Montréal Mass Spectroscopy facility.  $^1\text{H}$  NMR spectra were measured in  $\text{CDCl}_3$  at 400/300 MHz and referenced to  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm).  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were measured in  $\text{CDCl}_3$  at 400/300 MHz and referenced to  $\text{CDCl}_3$  (77.0 ppm). The chemical shifts for the carbons and the protons of the minor isomers are respectively reported in parentheses and in brackets. Mixing times of 800 and 80 ms were used for the NOESY and TOCSY spectra respectively.

**(2S)- $\alpha$ -tert-Butyl  $\beta$ -Methyl N-(Boc)Aspartate (4.4).** To a stirred suspension of L- $\beta$ -methyl N-(Boc)aspartate (**4.2**, 1 g, 4.05 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL), *O*-tert-butyl trichloroacetimidate (0.89 g, 4.05 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. Additional imidate (0.89 g, 4.05 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to give the crude *tert*-butyl ester which was purified by column chromatography (15% ethyl acetate in hexane) to give diester **4.4** as a white solid (910.3 mg, 74%), mp 52-54 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.7^\circ$  (c 0.026,  $\text{CHCl}_3$ ); TLC  $R_f$  0.62 (50 : 50 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (s, 18H), 2.77 (dd,  $J = 4.92, 16.63$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 4.47, 16.64$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.39-4.51 (m, 1H), 5.39-5.50 (br d,  $J = 8.07$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 170.1, 155.6, 82.5, 80.0, 52.0, 50.6, 37.1, 28.4, 28.0. HRMS  $m/z$  326.1567 [M+Na]; calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NNa}]$ : 326.1574.

**3-tert-Butoxycarbonylamino-4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-butyric acid Methyl Ester (4.6).** To a stirred solution of alcohol **4.3** (1.71 g, 7.34 mmol) in DMF (15 mL) was

added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.37 g, 8.8 mmol) and imidazole (1.25 g, 18.35 mmol). The solution was stirred for 20 h at room temperature and partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL). The organic phase was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and evaporated to give silyl ether **4.6** as a pale yellow oil (2.42 g, 95 %): TLC  $R_f$  0.48 (Chloroform).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 6H), 0.87, (s, 9H), 1.43, (s, 9H), 2.53-2.59 (m, 2H), 3.61 (dd,  $J = 5.20, 10.00$  Hz, 1H), 3.64-3.69 (dd,  $J = 3.86, 9.75$  Hz, 1H) partially overlapped with 3.65 (s, 3H), 3.95-4.06 (br s, 1H), 5.16-5.00 (br d,  $J = 8.24$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 155.3, 79.5, 64.2, 51.7, 48.9, 35.7, 28.5, 25.9, 18.4, -5.4, -5.5. HRMS  $m/z$  348.21957 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{NSi}]^+$ : 348.22008].  $[\alpha]_D^{20} = -13.1^\circ$  (c 0.075,  $\text{CHCl}_3$ ).

**4-Methoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (4.9).** A solution of *N*-Boc-amino alcohol **4.3** (10.54 g, 45.22 mmol), 2,2-dimethoxypropane (DMP, 11.12 mL, 90.45 mmol), and  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (129.1mg, 0.68 mmol) in benzene (140 mL) was heated at reflux for 30 min and slowly distilled until a volume of 130 mL of solvent had been collected. Additional DMP (3.34 mL, 27.13 mmol) and benzene (50 mL) were added, and the procedure was repeated to collect 50 mL of distillate. The cooled solution was diluted with diethyl ether (260 mL) and washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution ( $2 \times 50\text{mL}$ ) and brine (50 mL). The organic layer was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and filtered. Concentration of the filtrate yielded a crude product which was purified by column chromatography (10% ethyl acetate in dichloromethane) to afford oxazolidine **4.9** as a yellow oil (9.68 g, 78 %). TLC  $R_f$  0.56 (10:90 EtOAc/Dichloromethane).  $[\alpha]_D^{20} = +26.6^\circ$  (c 0.017,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



showed a 1:1 mixture of carbamate isomers,  $\delta$  1.38-1.50 (2 s partially overlapped, 24H), 1.53 (s, 3H) [1.57 (s, 3H)], 2.42-2.52 (dd,  $J = 10.23, 15.78$ , 1H) [2.50-2.60 (dd,  $J = 10.32, 16.09$  Hz, 1H)], [2.70-2.80 (d,  $J = 15.83$  Hz, 1H)] 2.85-2.97 (d,  $J = 15.54$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H) [3.67 (s, 3H)], [3.82, s, 1H] 3.84 (s, 1H), 3.96-4.01 (m, 2H), [4.10-4.21 (m, 1H)] 4.21-4.32 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, (151.7) 1501, (94) 93.5, 80.5 (80.1), (67.6) 67.4, 54.3 (54.1), 51.7, (37.8) 37.0, 28.54, 27.7 (26.9), 24.5 (23.3). HRMS  $m/z$  296.1467 [M+Na; calcd for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NNa}]$ : 296.1468].

**General procedure A: synthesis of homoallylic ketones.** A suspension of CuCN (0.3-0.4 eq) in THF (2 mL per 1 mmol CuCN) was cooled to  $-45^\circ\text{C}$  and freshly prepared vinylmagnesium bromide (4 eq) was added via syringe over 10 min, followed by a solution of the ester (1 eq) in THF (2 mL per 1 mmol ester). The resultant mixture was stirred for 1 hour at  $-45^\circ\text{C}$ . The cold bath was removed and replaced with an ice bath and reaction mixture stirring was maintained while slowly warming to room temperature overnight. The reaction mixture was quenched by treatment with  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  solution (200 % v/v based on total reaction volume; 1 M aqueous) at  $0^\circ\text{C}$ . After vigorous shaking, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2  $\times$ ). The combined organic extracts were washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated to give the homoallylic ketone. The crude product was then purified as specified.

**3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-oxo-hept-6-enoic acid methyl ester (4.5).** The title compound was prepared from methyl ester **4.4** (150 mg, 0.49 mmol) and vinyl

magnesium bromide (1.97 mmol) in the presence of CuCN (0.15 mmol) to give a crude oil which was purified by column chromatography (20% ethyl acetate in hexane) to afford to the major product **4.5** (44.4 mg, 32%) as a pale brown oil. TLC  $R_f$  0.18 (20 : 80 EtOAc/Hexane).  $[\alpha]_D^{20} = -22.6^\circ$  (c 0.034, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46 (s, 9H), 2.33 (q,  $J = 6.95$  Hz, 2H), 2.60-2.80 (m, 3H), 2.99 (dd,  $J = 4.52, 17.05$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.39-4.47 (m, 1H), 4.95-5.07 (m, 2H), 5.58-5.65 (br d,  $J = 8.54$  Hz, 1H), 5.74-5.85 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.0, 172.2, 155.6, 137.0, 115.5, 80.4, 56.0, 52.2, 38.2, 35.7, 28.4, 27.5. HRMS  $m/z$  308.14652 [M+Na; calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NNa]: 308.14684].

**[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-4-oxo-hept-7-ene**

**(4.7)**. Treatment of methyl ester **4.6** (296 mg, 0.85 mmol) with vinyl magnesium bromide (3.41 mmol) in the presence of CuCN (0.26 mmol) gave a crude oil that was purified by column chromatography (20 % ethyl acetate in hexane) to give homoallylic ketone **4.7** (77.5 mg, 25%) as a yellow oil. TLC  $R_f$  0.29 (15:95 EtOAc/Hexane).  $[\alpha]_D^{20} -5.6^\circ$  (c 0.087, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.03 (s, 6H), 0.88, (s, 9H), 1.43, (s, 9H), 2.30 (q,  $J = 7.03$  Hz, 2H), 2.53 (t,  $J = 7.36$  Hz, 2H), 2.64 (dd,  $J = 6.71, 16.33$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 4.96, 16.57$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 5.40, 9.87$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 3.15, 9.31$  Hz, 1H), 3.93-4.06 (br s, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 5.05-5.12 (br d,  $J = 7.40$  Hz, 1H), 5.73-5.84 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209.2, 155.4, 137.1, 115.4, 79.5, 64.1, 48.7, 43.5, 42.4, 28.5, 27.7, 26.0, 18.4, -5.3, -5.4. HRMS  $m/z$  372.2561 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>NSi]<sup>+</sup>: 372.2565].

**General procedure B: synthesis of diketones.** In a three-necked flask fitted with a magnetic stirrer and a rubber balloon filled with oxygen was placed palladium(II) chloride (16 mol%) and copper(I) chloride (100 mol%) in a mixture of DMF/H<sub>2</sub>O (proportion 7:1, 1 mL per 1 mmol homoallylic ketone). The mixture was stirred at room temperature under oxygen atmosphere. The initial black solution turned gradually to green. After 1 hour, a solution of homoallylic ketone (1 eq) in a mixture of DMF/H<sub>2</sub>O (proportion 7:1, 2 mL per 1 mmol homoallylic ketone) was added slowly via syringe to the reaction mixture which was stirred vigorously at room temperature under oxygen. After 24 h, the mixture was checked by TLC (the starting material was typically completely consumed). The mixture was poured into cold KHSO<sub>4</sub> (250% v/v based on total reaction volume; 1 M aqueous) and extracted with several portions of ethyl acetate. The combined organic layers were washed successively with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated. Lyophilization of residual DMF from the crude product afforded dione which was purified as specified.

**[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-hepta-4,6-dione**

**(4.8).** Homoallylic ketone **4.7** (318 mg, 0.85 mmol) was reacted with palladium(II) chloride (0.17 mmol) and copper(I) chloride (0.85 mmol) to give dione **4.8** as a yellow oil (46.8 mg, 14 %) after purification by column chromatography (30% ethyl acetate in hexane). TLC R<sub>f</sub> 0.27 (30:70 EtOAc/Hexane).  $[\alpha]_D^{20} -6.1^\circ$  (c 0.036, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.03 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.93-4.09 (m, 1H), 4.98-5.11 (br d, 8.30 Hz 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.2, 207.1, 155.4, 79.4, 64.2, 48.7, 43.7, 36.9, 36.7, 30.0, 28.4, 25.9, 18.3, -5.3, -5.4. HRMS  $m/z$  388.2506 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>NSi]<sup>+</sup>: 388.2514].

**4-(2,5-Dioxo-hexyl)-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (4.11).** The methyl ester **4.9** (14.76 g, 54 mmol) was reacted with vinyl magnesium bromide (216 mmol) in the presence of CuCN (21.6 mmol), as outlined in general procedure **A** to afford the crude homoallylic ketone **4.10**; TLC R<sub>f</sub> 0.63 (5:95 EtOAc/Dichloromethane). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) indicated a 1:1 mixture of carbamate isomers,  $\delta$  1.38-1.50 (2 s partially overlapped, 24H), 1.52 (s, 3H) [1.57, s, 3H], 2.22-2.38 (2 q totally overlapped,  $J = 6.63$  Hz, 4H), 2.43-2.53 (2 t overlapped,  $J = 7.28$  Hz, 4H), 2.53-2.74 (m, 2H), [2.80-2.95 (d,  $J = 17.62$  Hz, 1H)] 3.05-3.17 (d,  $J = 17.49$  Hz, 2H), 3.62-3.75 (m, 2H), 3.94-4.09 (m, 2H), 4.12-4.32 (2 m partially overlapped, 2H), 4.89-5.08 (m, 4H), 5.68-5.86 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.8, 137.0 (151.5), (115.6) 115.4, (93.7) 93.2, 80.4 (79.9), (68.0) 67.8, 53.6 (53.3), (46.4) 45.4, (42.3) 42.1, 29.8, 28.5, 27.7 (26.9), 24.5 (23.2). HRMS  $m/z$  320.1831 [M+Na; calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>NNa]: 320.1832].

Without further purification, homoallylic ketone **4.10** from above was reacted with palladium(II) chloride (8.38 mmol) and copper(I) chloride (54 mmol) according to procedure **B** to give dione **4.11** as a yellow solid (9.77 g, 58%) after purification by column chromatography (10% ethyl acetate in dichloromethane): mp 50-55 °C TLC R<sub>f</sub> 0.52 (15:85 EtOAc/Dichloromethane). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> 28.9° (c 0.013, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) indicated a 1:1 mixture of carbamate isomers,  $\delta$  1.40-1.50 (s, 24H), 1.53 (s, 3H) [1.58 (s, 3H)], 2.16 (s, 6H), 2.53-2.81 (m, 10H), [2.89-3.00 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H)]

3.07-3.18 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.12-4.32 (2 m partially overlapped, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.0, 207.1, 152.1 (151.2), (93.6) 93.3, 80.4 (80.0), 67.7, 53.7 (53.4), (46.4) 45.5, 37.0, 36.4, 29.9, 28.5, 27.7 (26.9), 24.6 (23.3). HRMS  $m/z$  336.1775 [ $\text{M}+\text{Na}$ ; calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NNa}]$ : 336.1781].

**General procedure C: pyridazine synthesis.** A solution of diketone (1 eq), and hydrazine hydrate (1.1 eq) in EtOH (13 mL per 1 mmol diketone) containing a catalytic quantity of glacial acetic acid was heated at reflux for 4 h, at which time, the mixture was monitored by TLC, which usually showed complete consumption of the starting material. In the case of incomplete conversion, additional hydrazine hydrate (1 eq) was added to the mixture, which was heated at reflux for an additional 1h. The ethanol was removed by evaporation on a rotary evaporator and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic phase was washed with 1M aqueous  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated to afford a residue that was purified as specified.

When reaction was carried out on 4 g scale, chromatography gave pyridazine and 4,5-dihydropyridazine. Fractions containing the latter were evaporated and then taken up into  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and left exposed to air overnight, at which time removal of the remaining  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  under reduced pressure afforded additional pyridazine that was purified by chromatography.

**2,2-Dimethyl-4-(6-methyl-pyridazin-3-ylmethyl)-oxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (4.12).** Treatment of diketone **4.11** (0.45 mmol) with hydrazine hydrate (0.49 mmol) in the presence of catalytic glacial acetic acid yielded pyridazine **4.12** (97.6 mg,

71%) as a orange solid after purification by column chromatography (70-100% ethyl acetate in hexane): mp 124-129 °C; TLC  $R_f$  0.26 (30:70 hexanes/EtOAc).  $[\alpha]_D^{20}$   $-6.0^\circ$  ( $c$  0.013,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) showed a 1:1 mixture of carbamate isomers,  $\delta$  1.42-1.55 (4 s, partially overlapped, 24H), 1.59 (s, 3H) [1.63 [s, 3H]], 2.67 (s, 3H) [2.69 (s, 3H)], 3.09-3.25 (m, 2H), 9 3.25-3.34 [ d,  $J = 16.0$  Hz, 1H] 3.34-3.42 (d,  $J = 14.9$  Hz), 3.91-4.13 (m, 4H), 4.25-4.37 (m, 2H), 7.16-7.35 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.3, (152.3) 151.8, 127.4, 127.1, (94.2) 93.7, 80.3 (80.0), (66.9) 66.6, 57.5 (57.2), (39.5) 38.5, 28.6, 27.6 (27.0), 24.6 (23.3), 22.1. HRMS  $m/z$  308.1969  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}]^+$ : 308.1964].

**(*S*)-*N*-Boc-(6-Methylpyridazin-3-yl)alaninol (4.13) from Methyl (3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate (4.3).** Methyl ester **4.3** (1.74 g, 7.47 mmol) was reacted with vinyl magnesium bromide (29.87 mmol) in the presence of  $\text{CuCN}$  (2.99 mmol) according to procedure **A** to afford homoallylic ketone **4.15** after aqueous work-up. TLC  $R_f$  0.26 (40:60 EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (s, 9H), 2.32 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.55 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.76 (br d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.68 (br d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 3.91-4.02 (m, 1H), 4.94-4.07 (m, 2H), 5.20-5.30 (br s, 1H), 5.71-5.85 (m, 1H). Without further purification, homoallylic ketone **4.15** was reacted with palladium(II) chloride (1.49 mmol) and copper(I) chloride (7.47 mmol) according to procedure **B** to give dione **4.16** after aqueous work-up. TLC  $R_f$  0.35 (10:90 Hexane/EtOAc).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.83 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.67(d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.94-4.03 (m, 1H), 5.20-5.31 (br s, 1H). Dione **4.16** was then treated with hydrazine hydrate (7.47

mmol) and catalytic glacial acetic acid. After purification by column chromatography (5-7% MeOH in chloroform), pyridazinylalaninol **4.13** (576.5 mg, 29%) was isolated as yellow solid exhibiting identical characteristics as described below.

**(S)-N-Boc-(6-methylpyridazin-3-yl)alaninol (4.13)**. Oxazolidine **4.12** (101 mg, 0.33 mmol) was dissolved in 80% aq AcOH (5mL). The mixture was stirred for 24 h at 50 °C, concentrated and diluted with brine. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL). The organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to give a residue that was purified by column chromatography (5% MeOH in dichloromethane) to give alcohol **4.13** as a pale yellow solid (74 mg, 84%): mp 116-121 °C; TLC R<sub>f</sub> 0.36 (10:90 MeOH/dichloromethane); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -8.2° (c 0.011, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 9H), 2.70 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 6.5, 14.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 4.3, 11.5, 1 H), 3.71 (dd, *J* = 4.17, 11.56, 1H), 3.95-4.07 (1H), 5.44-5.58 (br d, *J* = 7.47 Hz 1H), 7.25-7.41 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.5, 158.4, 156.0, 128.0, 127.7, 79.5, 63.9, 52.3, 37.4, 28.4, 21.9. HRMS *m/z* 268.16506 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 268.16557].

**(S)-N-Boc-3-(6-methylpyridazinyl)alanine (4.14)**. A mixture of alcohol **4.13** (57.3 mg, 0.21 mmol), sodium phosphate buffer (0.8 mL, 0.67 M, pH = 6.7), and TEMPO (3.42 mg, 0.021 mmol, 10 mol%) in MeCN (1 mL) was heated at 35 °C and treated dropwise simultaneously over 10 min (Caution! Do not mix bleach and sodium chlorite before adding to the reaction mixture) with sodium chlorite (NaClO<sub>2</sub>, 200 mol%, 0.43 mmol, 0.21 mL of solution: 350 mg 80% w/w, 3.09 mmol in 1.5 mL of water) and diluted

bleach (NaOCl, 2 mol%, 4.28.10<sup>-3</sup>% mmol, 0.12 mL of solution: 1 mL commercial bleach 5.25% w/w in 25 mL of water). The mixture was stirred at 35 °C overnight, cooled to room temperature, treated with solid citric acid (pH = 3), and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The organic phases were combined and evaporated. The residue was dissolved in a solution of saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) and washed with EtOAc (2 × 10 mL). The aqueous phase was acidified with 1 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (pH = 3), saturated with brine, and extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The organic phases were combined, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and evaporated to give *N*-Boc-amino acid **4.14** (45 mg, 75%) as a pale yellow foam.  $[\alpha]_D^{20} -7.3^\circ$  (c 0.008, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.37 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 3.24 (dd, *J* = 9.2, 14.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.0, 14.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 174.5, 160.2, 159.5, 157.6, 130.1, 129.7, 80.5, 54.4, 38.3, 28.5, 21.3. HRMS *m/z* 282.14443 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 282.14483].

**Enantiomeric Purity of (*S*)-*N*-Boc-(6-methylpyridazin-3-yl)alanine (4.14).** A solution of pyridazinylalanine **4.14** (21 mg, 0.07 mmol), HOBt (10.1 mg, 0.07 mmol), DIEA (39 μL, 0.22 mmol) and L- or D-phenylalanine methyl ester hydrochloride (32.8 mg, 0.15 mmol) was stirred at 0° C, for 15 min, treated with EDCI (14.3 mg, 0.07 mmol) and allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was checked by TLC which showed that acid **4.14** was completely consumed. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was diluted with ethyl acetate (15 mL). The organic layer was washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (2 × 5 mL), 1 N HCl (2 × 5 mL), and brine (1 × 5 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and evaporated to give a residue that was directly



examined by 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy in  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Measurement of the diastereomeric methyl ester singlets at 3.67 and 3.71 ppm during incremental additions of dipeptide (*S,R*)-**4.17** in a sample of dipeptide (*S,S*)-**4.17** demonstrated the latter to be of >98% diastereomeric purity. Hence, (*S*)-*N*-Boc-(6-methylpyridazin-3-yl)alanine **4.14** is considered to be of the same high enantiomeric purity.

Purification by column chromatography (2% MeOH in dichloromethane) gave dipeptides with the following spectral data:

**(*S,S*)-*N*-Boc-(6-Methylpyridazin-3-yl)alaninyl-phenylalanine methyl ester ((*S,S*)-**4.17**):**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 2.97-3.36 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.43-4.55 (m, 1H), 4.63-4.74 (m, 1H), 7.10-7.32 (m, 5H), 7.42-7.56 (m, 2H).

**(*S,R*)-*N*-Boc-(6-Methylpyridazin-3-yl)alaninyl-phenylalanine methyl ester ((*S,R*)-**4.17**):**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.34 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.43-4.55 (m, 1H), 4.65-4.77 (m, 1H), 7.15-7.31 (m, 5H), 7.37-7.43 (d,  $J = 8.40$  Hz, 1H), 7.51-7.56 (d,  $J = 8.80$  Hz, 1H), 8.26-8.35 (br d,  $J = 7.15$  Hz, 1H).

**(*S,S*)-*N*-Boc-(6-Methylpyridazin-3-yl)alaninyl-proline *N*<sup>2</sup>-methanamide (**4.20a**).** A solution of pyridazinylalanine **4.14** (49 mg, 0.17 mmol) and proline *N*<sup>2</sup>-methanamide hydrochloride **4.19** (42.7 mg, 0.26 mmol) in 0.3 mL of DMF was cooled to 0°C under a stream of argon, treated slowly with DPPA (57.8  $\mu\text{L}$ , 0.26 mmol), followed by solid  $\text{NaHCO}_3$  (72.6 mg, 0.86 mmol), stirred for 2 h at 0°C and at room temperature overnight, and partitioned between brine (4 mL) and EtOAc (10 mL). The organic phase was washed with 1 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (1  $\times$  4mL),  $\text{NaHCO}_3$  sat (1  $\times$  4mL), and brine (1  $\times$  4mL),

dried (MgSO<sub>4</sub>), and evaporated to yield the *N*-Boc-dipeptide *N*'-methyl amide **4.20** as a yellow oil (21.4 mg, 32%) after purification by column chromatography (4% MeOH in dichloromethane). TLC R<sub>f</sub> 0.23 (5:95 EtOAc/Chloroform).  $[\alpha]_D^{20} -57.6^\circ$  (c 0.016, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (s, 9H), 1.93-2.13 (m, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 3.31 (dd, *J* = 3.27, 14.58 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 8.11, 14.63 Hz, 1H), 3.65-3.74 (m, 2H), 4.65 (dd, *J* = 2.63, 8.1 Hz, 1H), 4.89-4.97 (m, 1H), 5.38-5.46 (br d, *J* = 8.00 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.47 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H), 7.70-7.83 (br s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.7, 170.4, 158.8, 157.0, 155.1, 127.9, 127.5, 80.2, 61.0, 51.3, 47.4, 38.2, 29.4, 28.4, 27.0, 24.4, 22.1. HRMS *m/z* 392.2282 [M+H<sup>+</sup>; calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 392.2297].

**(*S,S*)-*N*-Acetyl-(6-methylpyridazin-3-yl)alaninyl-proline *N*'-Methylamide (4.31a).** A solution of *N*-Boc-dipeptide *N*'-methyl amide **4.20a** (20.6 mg, 0.05 mmol) in 1:3 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was stirred at room temperature for 1 h and evaporated on a rotary evaporator. The resulting dipeptide *N*'-methyl amide trifluoroacetate was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), treated with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72.7 mg, 0.53 mmol) and Ac<sub>2</sub>O (50.2 μL, 0.53 mmol), stirred for 18 h, filtered, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 10 mL), and evaporated to give the crude *N*-acetyl dipeptide *N*'-methyl amide **4.21a** as a orange residue (18 mg, quantitative).  $[\alpha]_D^{20} = -51.3^\circ$  (c 0.015, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.13 (m, 6H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 4.53 Hz, 3H), 3.33 (dd, *J* = 3.51, 14.51 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 8.15, 14.38 Hz, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 4.65 (dd, *J* = 2.87, 8.29 Hz, 1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 6.46-6.53 (br d, *J* = 7.14 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.44 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H), 7.76-7.84 (br s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.1,

23.3, 24.5, 27.0, 29.5, 37.6, 45.4, 47.6, 50.3, 61.2, 128.0, 128.3, 157.0, 159.1, 170.0, 170.3, 171.9. HRMS  $m/z$  334.18718  $[M+H]^+$ ; calcd for  $[C_{16}H_{24}O_3N_5]^+$ : 334.1873].

**General Protocol For The Synthesis of *N*-Acetyl Dipeptides *N'*-Methylamides.** A solution of *N*-(Boc)-L-amino acid (1 mmol) in  $CH_3CN$  (8 mL) was treated with DIEA (0.35 mL, 2 mmol), proline *N'*-methylamide hydrochloride **4.19** (82.3 mg, 0.5 mmol) and TBTU (321.1 mg, 1 mmol), stirred for 2 h at 0°C and at room temperature overnight. The volume was concentrated by rotary evaporation. Ethyl acetate (20 mL) was added and the organic phase was washed with brine (1 × 10 mL),  $NaH_2PO_4$  (1 × 10 mL),  $NaHCO_3$  sat (1 × 10 mL), brine (1 × 10 mL), dried ( $MgSO_4$ ), and evaporated to a residue that was purified by chromatography on silica gel (5% MeOH in dichloromethane). The *N*-(Boc)dipeptide *N'*-methylamide was treated with 25% TFA in  $CH_2Cl_2$  (8 mL) for 1 h and evaporated. The resulting dipeptide *N'*-methylamide trifluoroacetate was dissolved in  $CH_2Cl_2$  and treated in the same acetylation conditions as described above.

***N*-Acetyl-(*S*)-cyclohexylalaninyl-(*S*)-proline *N'*-methylamide (4.21b)** was isolated as a white foam in 92% overall yield for the three steps.  $[\alpha]_D^{20}$   $-92.8^\circ$  (c 0.026,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 2.78 (d, 2.4 H,  $J = 4.1$  Hz) [2.86 [d, 0.6 H,  $J = 4.3$  Hz)], 3.54 (m, 1.2 H), 3.76 (m, 0.8 H), [4.25 (m, 0.2 H)] 4.53 (m, 0.8 H), [4.23 (m, 0.2 H)] 4.83 (m, 0.8 H), 6.15 (d, 1 H, 7.7 Hz), 6.73 (br s, 0.8 H) [7.57 (br s, 0.2 H)].  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (22.9) 23.2, (22.1) 25.2, (26.0) 26.1, 26.3 (26.8), 26.4 (31.1), 27.3 (31.5), (32.3) 32.7, 34.2 (34.3), (38.9) 40.5, (47.0) 47.5, 48.6 (50.6), 59.9 (61.1), 170.2 (170.8), 171.6

(171.9), (172.2) 173.2. HRMS  $m/z$  324.2282  $[M+H]^+$ ; calcd for  $[C_{17}H_{30}O_3N_3]^+$ : 324.2287].

***N*-Acetyl-(*S*)-phenylalaninyl-(*S*)-proline *N*<sup>2</sup>-methamide (4.21c)** was isolated as a white residue in 77% overall yield for the three steps.  $[\alpha]_D^{20} -59.9^\circ$  (c 0.022,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.83 (m, 3 H), 2.01 (s, 2.4 H) [2.02 (s, 0.6 H)], [2.19 (m, 0.2 H)] 2.33 (m, 0.8 H), 2.75 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2.4 H) [2.78 (d,  $J = 4.7$  Hz, 0.6 H)], 2.96-3.10 (m, 2.7 H), [3.47 (m, 0.3 H)] 3.60 (m, 1 H), [4.43 (m, 0.2 H)] 4.51 (m, 0.8 H), 5.01 (m, 1 H), [6.10 (br s, 0.2 H)] 6.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.8 H), 6.36 (br s, 0.8 H) [7.46 (br s, 0.2 H)], 7.19 (m, 2 H), 7.30 (m, 4.6 H).  $^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (23.0) 23.3, (22.0) 24.9, 26.4 (26.7), 27.3 (30.8), (38.7) 39.1, (46.8) 47.6, 51.9 (53.8), 60.1 (31.1), 127.5 (127.9), 128.7 (129.2), (129.4) 129.5, (135.2) 135.8, 169.7, (170.9) 171.0, 171.6. HRMS  $m/z$  318.1824  $[M+H]^+$ ; calcd for  $[C_{17}H_{24}O_3N_3]^+$ : 318.1812].

**4.6 Acknowledgements.** The authors would like to thank the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), and Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) for the financial support. We thank Dr. Alexandra Fürtös and Mr. Dalbir S. Sekhon of the Université de Montréal Mass Spectroscopy facility for mass spectral analyses, and Ms. Sylvie Bilodeau of the Regional High-Field NMR Laboratory for her assistance in running 2D NOESY/TOCSY experiments.

## 4.7 References

1. Schmidt, G. *Top Curr Chem* 1986, 136, 109-159.
2. (a) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J Am Chem Soc* 1990, 112, 5525-5434, and references therein. (b) Burley, S.; Petsko, G. *Science* 1985, 229, 23-28. (c) Butterfield, S. M.; Patel, P. R.; Waters, M. L. *J Am Chem Soc* 2002, 124, 9751-9755. (d) Tatko, C. D.; Waters, M. L. *J Am Chem Soc* 2002, 124, 9372-9373. (e) Cockroft, S. L.; Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. *J Am Chem Soc* 2005, 127, 8594-8595. (f) Lee, D-W.; Baney, R. H. *Biomacromolecules* 2004, 5, 1310-1315.
3. (a) Dougherty, D. *Science* 1996, 271, 163-167. (b) Ma, J. C.; Dougherty, D.A. *Chem Rev* 1997, 97, 1303-1324. (c) Meccozzi, A.; West, A.; Dougherty, D. *J Am Chem Soc* 1996, 118, 2307-2308. (d) Chipot, C.; Maigret, B.; Pearlman, D.; Kollman, P. *J Am Chem Soc* 1996, 118, 2998-3005. (e) Kumpf, R. A.; Dougherty, D. A. *Science* 1993, 261, 1708-1710. (f) Dougherty, D. A.; Stauffer, D. A. *Science* 1990, 250, 1558-1560. (g) Gallivan, P.; Dougherty, D. A. *J Am Chem Soc* 2000, 122, 870-874. (h) Ito, K.; Nagase, K.; Morohashi, N.; Ohba, Y. *Chem Pharm Bull* 2005, 53, 90-94. (i) Shi, Z.; Olson, C. A.; Kallenbach, N. R. *J Am Chem Soc* 2002, 124, 3284-3291.
4. (a) Kumita, H.; Kato, T.; Jitsukawa, K.; Einaga, H.; Masuda, H. *Inorg Chem* 2001, 40, 3936-3942. (b) (a) Perutz, M. F. *Philos Trans R Soc London A* 1993, 345, 105-112 and references therein. (c) Adams, H.; Carver, F. J.; Hunter, C. A.; Osborne, N. *J Chem Commun* 1996, 2529-2530. (d) Adams, H.; Harris, K. D. M.; Humbury, G. A.; Hunter, C. A.; Livingstone, D.; McCabe, J. F. *J Chem Commun* 1996, 2531-2532.
5. Waters, M. L. *Biopolymers* 2004, 76, 435-445.

6. See reference 3b and references therein for a detailed overview of the cation- $\pi$  interaction.
7. (a) Brejc, K.; van Dijk, W. J.; Klaassen, R. V.; Schuurmans, M.; van Der Oost, J.; Smit, A. B.; Sixma, T. K. *Nature* 2001, 411, 269-276. (b) Galzi, J. L.; Revah, F.; Bessis, A.; Changeux, J. P. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991, 31, 37-72. (c) Zhong, W.; Gallivan, J. P.; Zhang, Y.; Li, L.; Lester, H. A.; Dougherty, D. A. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1998, 95, 12088-12093. (d) Sussman, J. L.; Harel, M.; Frolow, F.; Oefner, C.; Goldman, A.; Tocker, L.; Silman, I. *Science* 1991, 253, 872-879.
8. (a) Ortiz, A. R.; Pisabarro, M. T.; Gallego, J.; Gago, F. *Biochemistry* 1992, 31, 2887-2896. (b) Ortiz, A. R.; Pisabarro, M. T.; Gago, F. *J Med Chem* 1993, 36, 1866-1879.
9. Gruber, K.; Zhou, B.; Houk, K. N.; Lerner, R. A.; Shevlin, C. G.; Wilson, I. A. *Biochemistry* 1999, 38, 7062-7074.
10. Heginbotham, L.; MacKinnon, R. *Neuron* 1992, 8, 483-491.
11. Wintjens, R.; Lievin, J.; Rooman, M.; Buisine, E. *J Mol Biol* 2000, 302, 395-410.
12. Hsieh-Wilson, L. C.; Schultz, P. G.; Stevens, R. C. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1996, 93, 5363-5367.
13. Neelamkavil, S.; Mowery, B. P.; Thornton, E. R.; Smith, A. B., III.; Hirschmann, R. *J Peptide Res* 2005, 65, 139-142.
14. (a) Neelamkavil, S.; Arison, B.; Birzin, E.; Feng, J-J.; Chen, K-H.; Lin, A.; Cheng, F-C.; Taylor, L.; Thornton, E. R.; Smith, A. B., III.; Hirschmann, R. *J Med Chem* 2005, 48, 4025-4030. (b) Prasad, V.; Birzin, E. T.; McVaugh, C. T.; Van Rijn, R. D.; Rohrer, S. P.; Chicchi, G.; Underwood, D. J.; Thornton, E. R.; Smith, A. B., III.; Hirschmann, R. *J Med Chem* 2003, 46, 1858-1869.

15. (a) Grathwohl, C.; Wüthrich, K. *Biopolymers* 1981, 20, 2623-2633. (b) Brandts, J. F.; Halvorson, H. R.; Brennan, M. *Biochemistry* 1975, 14, 4953-4963. (c) MacArthur, M. W.; Thornton, J. M. *J Mol Biol* 1991, 218, 397-412.
16. (a) We have defined the term prolyl amide as “a tertiary amide composed of the pyrrolidine nitrogen of the prolyl residue and the carbonyl of the N-terminal residue.” Halab, L.; Lubell, W. D. *J Am Chem Soc* 2002, 124, 2474-2484. (b) Halab, L.; Lubell, W. D. *J Org Chem* 1999, 64, 3112-3321.
17. (a) Hetzel, R.; Wüthrich, K. *Biopolymers* 1979, 18, 2589-2606. (b) Grathwohl, C.; Wüthrich, K. *Biopolymers* 1976, 15, 2043-2057.
18. (a) Yao, J.; Brüsweiler, R.; Dyson, H. J.; Wright, P, E. *J Am Chem Soc* 1994, 116, 12051-12052. (b) Yao, J.; Dyson, H. J.; Wright, P, E. *J Mol Biol* 1994, 243, 754-766. (c) Yao, J.; Feher, V. A.; Espejo, B. F.; Reymond, M. T.; Wright, P. E.; Dyson, H. J. *J Mol Biol* 1994, 243, 736-753. (d) Dyson, H. J.; Rance, M.; Houghten, R.A.; Lerner, R. A.; Wright, P, E. *J Mol Biol* 1988, 201, 161-200.
19. Wu, W-J.; Raleigh, D. P. *Biopolymers* 1998, 45, 381-394.
20. Stewart, D. E.; Sarkar, A.; Wampler, J. E. *J Mol Biol* 1990, 214, 253-260.
21. (a) Stimson, E. R.; Montelione, G. T.; Meinwald, Y. C.; Rudolph, R. K. E.; Scheraga, H. A. *Biochemistry* 1982, 21, 5252-5262. (b) Juy, M.; Lam-Thanh, H.; Linter, K.; Femandjian, S. *Int. J Pept Prot Res* 1983, 22, 437-449.
22. (a) Pal. D.; Chakrabarti, P. *J Mol Biol* 1999, 294, 271-288. (b) Bhattacharyya, R.; Chakrabarti, P. *J Mol Biol* 2003, 331, 925-940.
23. Taylor, C. M.; Hardré, R.; Edwards, P. J. B.; Park, J. H. *Org Lett* 2003, 5, 4413-4416.

24. Thomas, K. M.; Naduthambi, D.; Zondlo, N. J. *J Am Chem Soc* 2005, 128, 2216-2217.
25. (a) Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org Lett* 2003, 5, 4887-4890. (b) Hansford, K. A.; Zanzarova, V.; Dörr, A.; Lubell, W. D. *J Comb Chem* 2004, 6, 893-898.
26. Gmeiner, P.; Feldman, P. L.; Chu-Moyer, M. Y.; Rapoport, H. *J Org Chem* 1990, 55, 3068-3074.
27. Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J Org Chem* 1998, 63, 7463-7471.
28. (a) Kokotos, G. *Synthesis* 1990, 299-301. (b) Markidis, T.; Kokotos, G. *J Org Chem* 2001, 66, 1919-1923.
29. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J Am Chem Soc* 1972, 94, 6190-6191.
30. Tsuji, J. *Synthesis* 1984, 369-364.
31. Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron* 1996, 52, 11673-11694.
32. Bethume, R.; Gabbutt, C. D.; Guinot, S. G. R.; Hepworth, J. D.; Heron, B. M. *J Chem Soc Perkin Trans I* 1994, 14, 1925-1933.
33. This procedure was modified from the procedure described in ref 34. Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *J Org. Chem* 2003, 68, 177-179.
34. Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J Org Chem* 1999, 64, 2564-2566.
35. Boruah, A.; Rao, I. N.; Nandy, J. P.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C.; Iqbal, J. *J Org Chem* 2003, 68, 5006-5008



# **CHAPITRE 5**

## **Synthèse de dérivés $\pi$ -enrichies de la phénylalanine**

## 5.1 Introduction

Le développement et l'application de nouvelles méthodes pratiques pour la préparation d'une diversité structurale d'acides aminés est d'une importance fondamentale dû à la large utilisation de ces composés dans pratiquement tous les domaines des sciences physiques et de la vie. Effectivement, le développement et la synthèse de nouveaux acides aminés et les peptidomimétiques ont attiré une attention considérable pour trouver de nouvelles molécules bioactives basées sur des structures d'acides aminés naturels.<sup>1</sup> Quand ces dérivés sont incorporés de manière spécifique dans des peptides, ils offrent l'opportunité d'étudier les relations structure-activité de ces peptides et de développer de nouveaux agents médicaux. Ainsi, la synthèse de nouveaux dérivés d'acide aminés non naturels relève d'un intérêt continu et constitue une importante ressource pour de nouveaux agents chimiothérapeutiques incluant des composés antibactériens et des inhibiteurs d'enzymes.<sup>2</sup>

Les études structure-activité de divers peptides ont démontré l'importance d'analogues de la phénylalanine<sup>3a-f</sup> et de l'histidine,<sup>3f-h</sup> possédant des groupements aromatiques avec différents états électroniques.<sup>3</sup> Bien que de nombreux analogues structurellement similaires à l'histidine, tels les dérivés thiénylalanine, furylalanine, triazolylalanine, tétrazolylalanine, thiazolylalanine, imidazolylalanine ou pyrazolylalanine,<sup>3f-h</sup> soient rapportés pour avoir été insérés dans des peptides en remplacement de l'histidine ou d'autres acides aminés, il n'existe que peu d'analogues pyrrolylalanine. Ce chapitre propose une stratégie de synthèse de nouveaux dérivés pyrrolylalanine  $\pi$ -enrichies à partir de l'acide L-aspartique comme induit chiral.

Quelques études ont déjà rapporté la synthèse de dérivés pyrrolylalanine. Par exemple, l'isolation d'un champignon toxique *Clitocybe acromelalga* du 3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)alanine (CPA) **5.6**, qui a été la source d'une variété d'acides aminés apparentés à la famille des kainoides,<sup>4</sup> a d'abord été synthétisé de manière racémique en 7 étapes à partir du 2-carboxypyrrole afin d'élucider sa structure.<sup>5</sup> Le (*S*)-3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)alanine **5.6** a ensuite été synthétisé de manière asymétrique à partir du diméthyle L-aspartate **5.1** commercialement disponible (Schéma 5.1).<sup>6</sup> L'étape de formation de l'hétérocycle de cette synthèse implique une condensation-cyclisation assistée par une base du composé  $\alpha$ -acétoxy-nitro **5.4** avec le méthyle d'isocyanoacétate pour mener au dérivé (*S*)-3-(2-méthoxycarbonyl-4-pyrrolyl)-alanine **5.5**. Le (*S*)-CPA **5.6** est ensuite obtenu après clivage des groupes protecteurs.

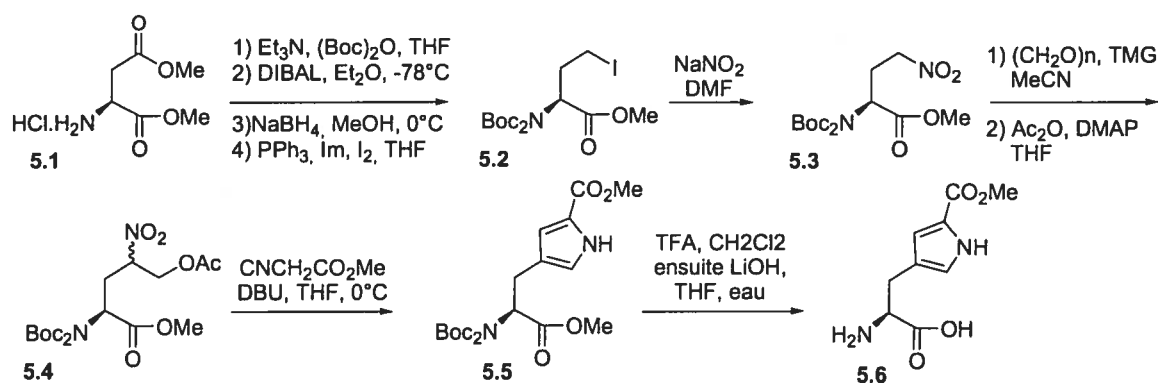
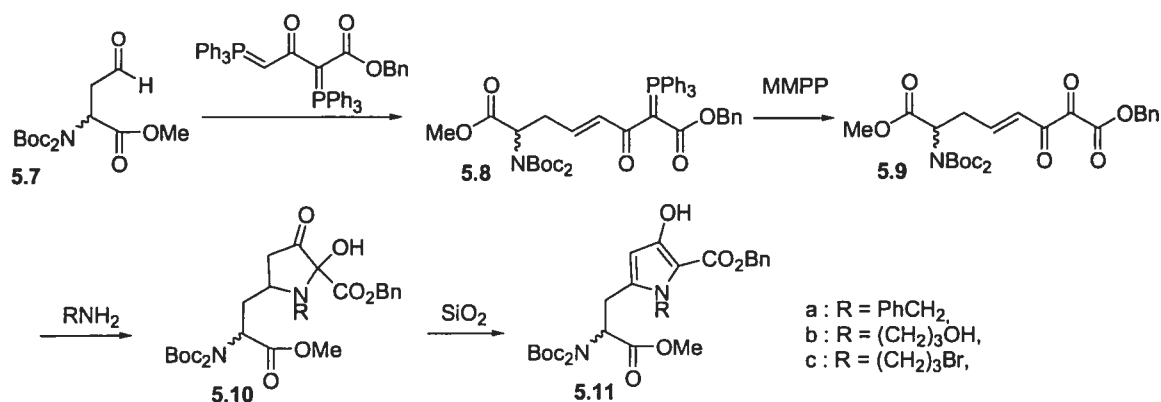


Schéma 5.1. Synthèse de (*S*)-3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)alanine **5.6**.<sup>6</sup>

Les dérivés 3-(2-carboxy-3-oxo-5-pyrrolyl)-alanine **5.11a-c** ont été obtenus de manière racémique à partir de l'aldéhyde **5.7** dérivant du *N,N*-di-(Boc)-diméthylester d'acide aspartique (Schéma 5.2).<sup>7</sup> L'étape clé de cette synthèse est la préparation de

l'intermédiaire alcényltricarbone **5.9** obtenu à partir du composé insaturé **5.8** résultant d'une réaction de Wittig de l'aldéhyde **5.7** avec un composé bis phosphorane. Le composé **5.9** traité avec des amines primaires est conduit à un intermédiaire hydroxy pyrrolidonecarboxylate labile **5.10** qui est facilement converti au dérivé stable (2-carboxy-3-oxo-5-pyrrolyl)-alanine *N*-substitués **5.11a-c**



**Schéma 5.2. Synthèse racémique de dérivés 3-(2-carboxy-3-oxo-5-pyrrolyl)alanine 5.11a-c.**<sup>7</sup>

Les composés 3-pyrrolylalanine **5.15** et **5.22** ont été synthétisés de façon racémique dans le but d'obtenir des dérivés 6-azaindoles **5.18** à partir d'une condensation de type Pictet-Spengler d'un aldéhyde avec un dérivé 3-pyrrolylalanine.<sup>8</sup> Les dérivés pyrroles utilisés pour la synthèse des 6-azaindoles ont été obtenus à partir du pyrrole-3-carboxaldéhyde **5.13** de deux façons différentes, soit via une réaction de Wittig (équation a, schéma 5.3), soit via la condensation avec un anion glycine (équation b, schéma 5.3).

Ainsi, dans la première voie de synthèse, la condensation du réactif de Horner-Emmons **5.12** est effectuée avec le dérivé 3-carboxaldéhyde **5.13** en présence de LDA

pour donner une mixture d'isomères **5.14** *Z/E* (3:2). La double liaison exocyclique est d'abord réduite par l'action de  $\text{NaBH}_4$  et de  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  pour donner le dérivé **5.15** qui est hydrogénéolysé pour enlever le groupe protecteur (Cbz) pour donner le dérivé 3-pyrrolylalanine **5.16**. Dans la deuxième voie de synthèse, la réaction du dérivé 3-carboxaldéhyde **5.13** avec l'anion dérivé de l'éthyle de *N*-(Cbz)glycinate **5.19**, donne le dérivé  $\beta$ -hydroxy-3-pyrrolylalanine **5.20** qui est facilement converti en **5.22**, l'analogue ester éthylique du composé **5.15**, par une acétylation du groupe hydroxyle pour donner le dérivé **5.21** suivi du traitement avec  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

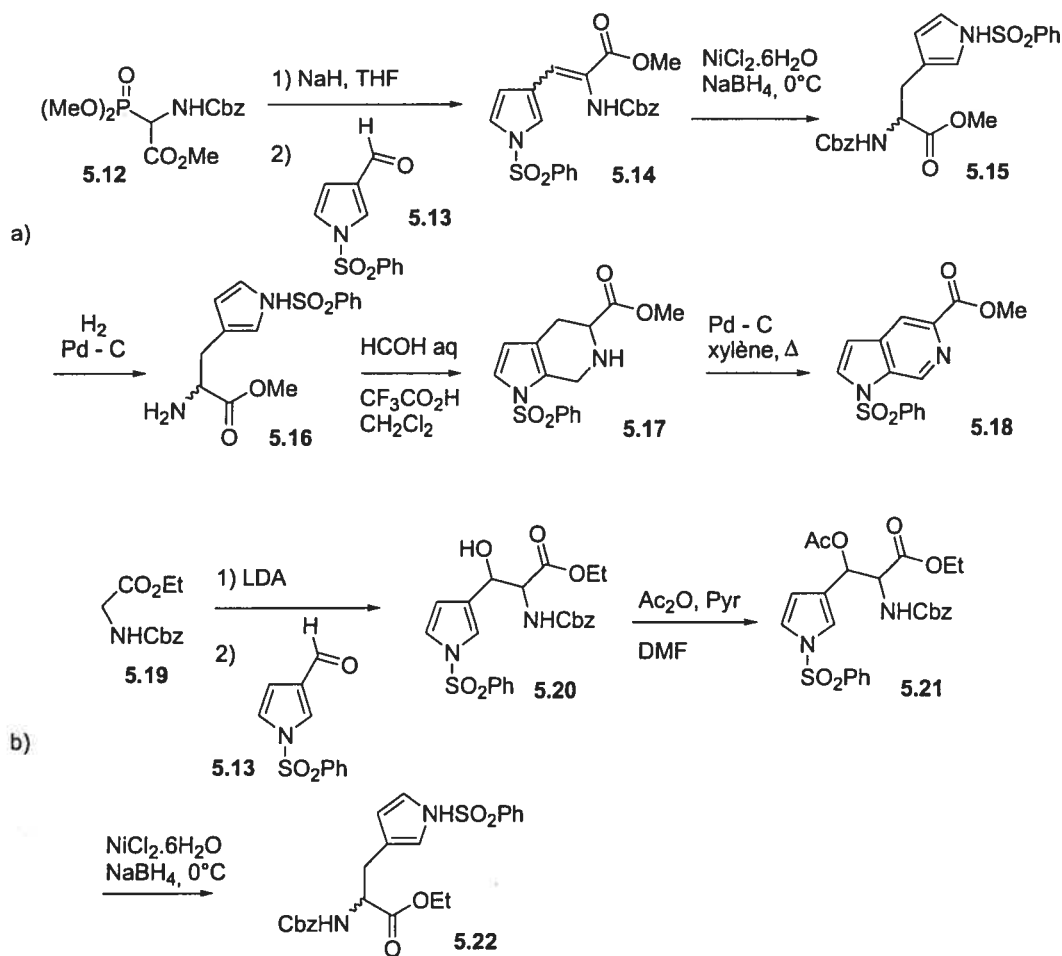
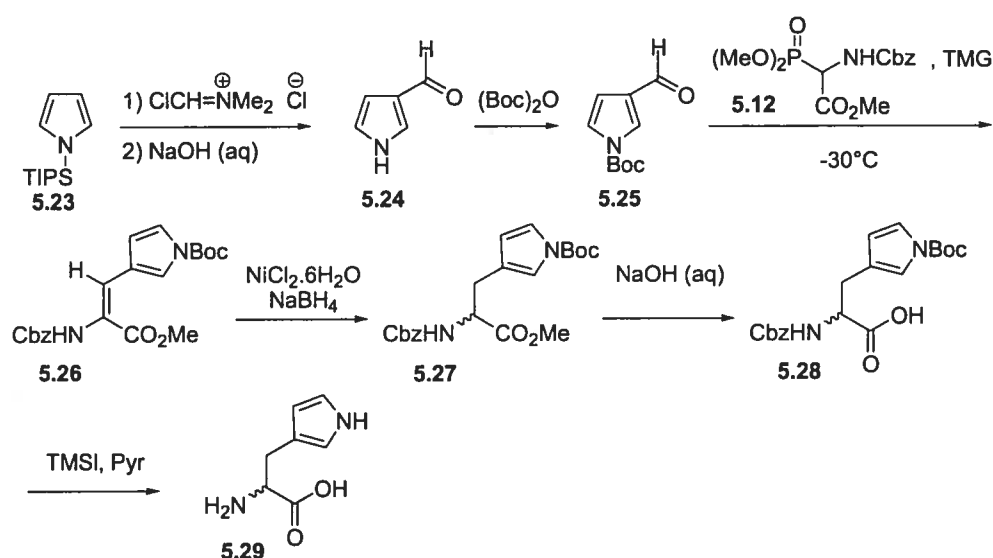


Schéma 5.3. Synthèse racémique de dérivés 3-pyrrolylalanine.<sup>8</sup>

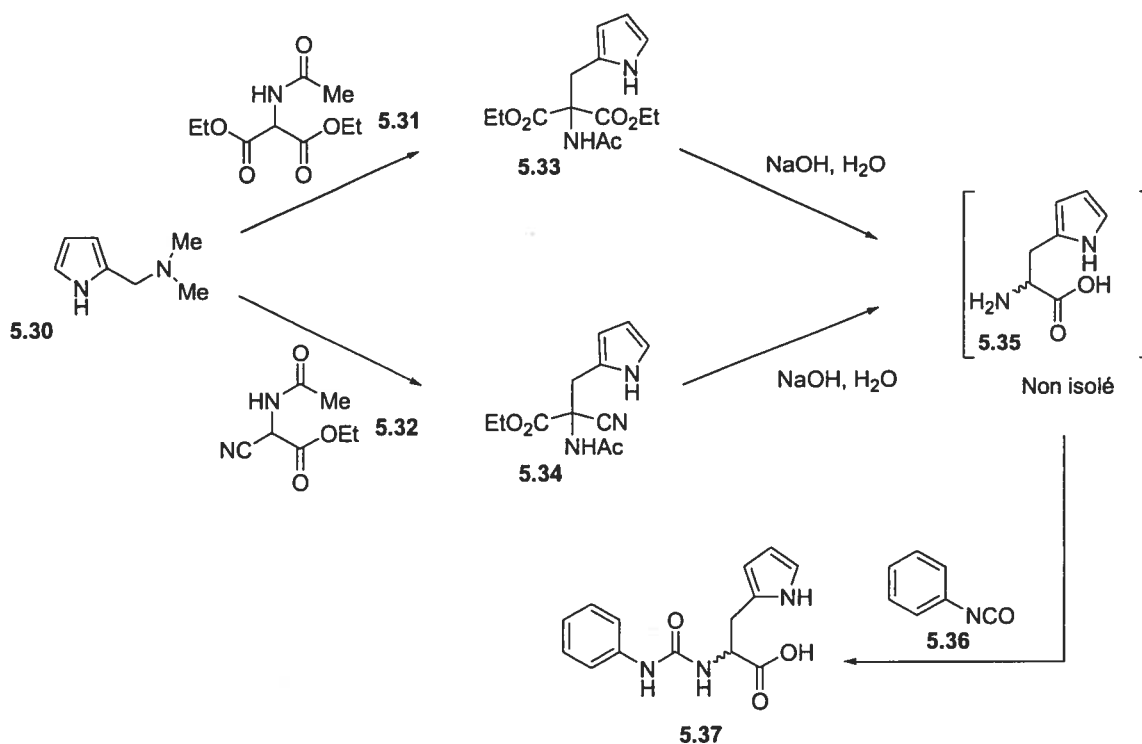
Le 3-pyrrolylalanine (3-PA) **5.29** ainsi que ses dérivés protégés **5.27-5.28** ont été synthétisés à partir du *N*-tri(isopropyl)silylpyrrole **5.23** de manière racémique (Schéma 5.4).<sup>9</sup> Le traitement du triméthyle ester de ( $\pm$ )-*N*-(benzyloxycarbonyl)- $\alpha$ -phosphonoglycine **5.12** avec l'aldéhyde **5.25** issu de la formylation du pyrrole **5.23** est conduit au dérivé déhydro-3-pyrrolylalanine **5.26** après la réaction d'Hornner Emmons, qui après réduction de la double liaison a donné le dérivé complètement protégé 3-PA **27**.



**Schéma 5.4. Synthèse racémique du 3-pyrrolylalanine **5.29** et de ses dérivés.<sup>9</sup>**

Quelques études ont été menées pour la synthèse racémique du 3-(2-pyrrolyl)alanine **5.35**. Une tentative de synthèse de ce dérivé a été effectuée à partir de l'alkylation d'esters acétamidomalonate d'éthyle **5.31** et cyanoacétamidoacétate d'éthyle **5.32** avec le diméthylaminométhylpyrrole **5.30** (Schéma 5.5).<sup>10</sup> Mais l'hydrolyse des produits résultants **5.33** et **5.34** ne permet pas l'isolation du 3-(2-pyrrolyl)alanine **5.35**. Le

traitement des fractions impures du dérivé 3-(2-pyrrolyl)alanine **5.35** avec du phényle isocyanate **5.36** permet de caractériser le dérivé phényluré **5.37**. Une synthèse racémique du dérivé 3-(2-pyrrolyl)alanine **5.35** a aussi été accomplie à partir du diéthylaminoéthylpyrrole avec le diéthylformamidomalonate mais avec un rendement très faible.<sup>11</sup>



**Schéma 5.5. Synthèse racémique tentée pour le 3-(2-pyrrolyl)alanine **5.35**.**<sup>10</sup>

Une autre synthèse racémique de dérivés hétéroarylalnine dont le 3-(2-pyrrolyl)alanine a aussi été effectuée afin de les incorporer à la place du résidu histidine dans l'hormone TRH (*thyrotropin-releasing hormone*, pGlu-His-Pro-NH<sub>2</sub>), un peptide hypothalamique qui gouverne la libération de la prolactine de la glande pituitaire ainsi

que la libération d'hormones TSH (ou thyrotropine) qui stimule la glande thyroïdienne pour sécréter les hormones thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3),<sup>12</sup> dans le but d'étudier d'avantage le rôle de l'acide aminé central de TRH.<sup>13</sup> Pour résoudre le problème de l'hydrolyse basique de l'ester éthylique, suite à l'utilisation de l'éthyle acétamidomalonate **5.31**, la même stratégie a été explorée mais en protégeant le pyrrole **5.40** par un groupement (Boc) (Schéma 5.6).<sup>13</sup> L'hydrolyse de l'éthyle ester **5.41** a ainsi permis d'obtenir le monoacide **5.42** avec un rendement acceptable, toutefois, les clivages du groupe *N*-acétyl du dérivé 2-pyrrolylalanine **5.42** et du dipeptide Ac-Pyr(Boc)-Pro-NH<sub>2</sub> résultant ont échoué. Afin de surmonter cet obstacle lié à la déprotection du groupe acétyl, le dérivé *N*-(benzyloxycarbonyl)-2-pyrrolylalanine **5.46** a été préparé de la même manière à partir de la condensation du 2-diéthylaminoéthylpyrrole méthiodide **5.38** avec le diéthyle benzyloxycarbonylaminomalonate **5.43**. Le dérivé **5.44** s'est révélé un bon intermédiaire pour mener à la synthèse du tripeptide (Pyr<sup>2</sup>-TRH). Les diastéréoisomères LLL et LDL des tripeptides ont été séparés par HPLC à la fin de la synthèse et ont été testés avec deux autres analogues TRH hétéroatomiques contenant les acides aminés L-thyénylalanine, et L-furylalanine (L-Fur) à la position 2 de l'histidine pour évaluer leurs activités biologiques. L'analogue TRH (pGlu-Fur<sup>2</sup>-Pro-NH<sub>2</sub>) s'est montré le plus actif avec approximativement 1% de l'activité de TRH.<sup>14</sup>



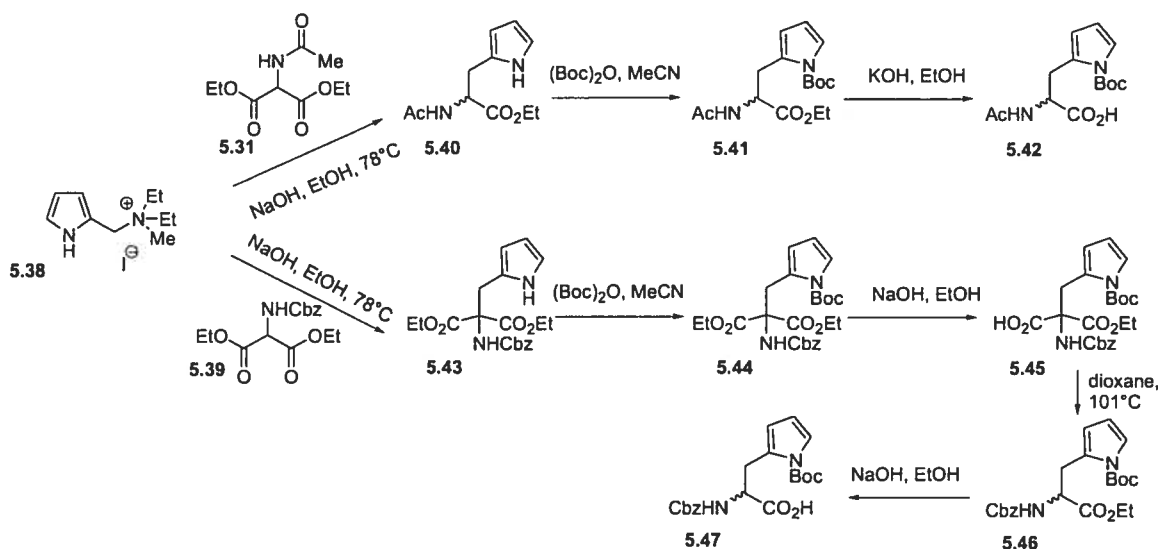
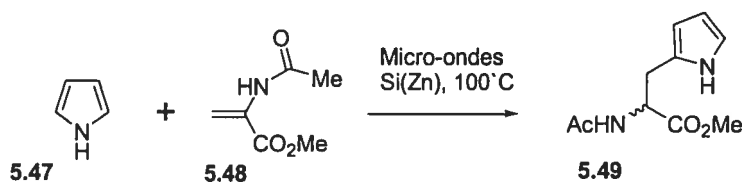


Schéma 5.6. Synthèse racémique de dérivés 3-(2-pyrrolyl)alanine.<sup>13</sup>

Enfin, une autre synthèse racémique d'un dérivé 2-pyrrolylalanine **5.49** a été effectuée directement à partir du pyrrole **5.47** et du méthyle  $\alpha$ -acétamidoacrylate **5.48** par une addition de Michael en présence de Si(Zn) sous irradiation avec des micro-ondes (Schéma 5.7).<sup>15</sup>



5.7. Synthèse racémique du dérivé 2-pyrrolylalanine **5.49**.<sup>15</sup>

La plupart des synthèses rapportées dans la littérature pour les dérivés pyrrolylalanine s'effectuent de manière racémique. L'objectif de la présente étude

consiste au développement d'une stratégie de synthèse de nouveaux analogues 3(2-pyrrolyl)alanine énantiopures à partir d'intermédiaire cétones homoallyliques dérivant de l'acide L-aspartique. L'objectif étant d'insérer ces nouveaux dérivés  $\pi$ -enrichies dans le dipeptide modèle Ac-Xaa-Pro-NHMe afin d'étudier l'influence de la densité électronique de ces résidus pyrrolylalanine sur la géométrie du lien amide *N*-terminal de la proline.

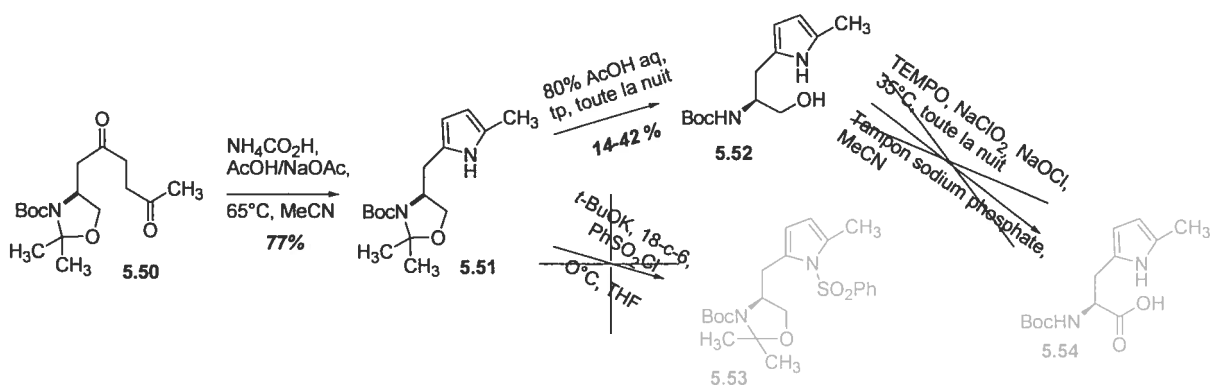
## 5.2 Synthèse d'analogues 2-pyrrolylalanine

### 5.2.1 Tentative de synthèse du (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(5-méthylpyrrol-2-yl)alanine

#### 5.54

La cétone homoallylique **5.50** dérivant de l'induit chiral L-acide aspartique,<sup>16</sup> est soumise aux conditions de Paal-Knorr avec  $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$  pour générer le pyrrole **5.51** avec un rendement de 77 % (Schéma 5.8). La déprotection du groupement oxazolidine du dérivé pyrrole **5.51** effectuée dans une solution aqueuse 80 % AcOH fournit l'alcool **5.52** avec de faibles rendements (14-42 %) suite à la dégradation du composé dans ces conditions acides. L'oxydation de l'alcool **5.53** employant le radical libre TEMPO (2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy),  $\text{NaClO}_2$  et  $\text{NaOCl}$  dans une solution tampon de sodium phosphate (pH = 6,7) et de MeCN est quand même tentée sans la protection du pyrrole, mais en vain comme attendu, l'alcool de départ s'étant dégradé.<sup>17-18</sup> Il est donc nécessaire de trouver un groupe protecteur électro-attracteur adéquat parmi les nombreux groupes protecteurs pour les pyrroles cités dans la littérature<sup>5</sup> afin de pouvoir réaliser la déprotection du groupement oxazolidine et subséquemment l'oxydation de l'alcool résultant. Plusieurs groupes peuvent être envisagés, tels que sulfonyle, *tert*-butoxycarbonyle ou encore benzoyle.<sup>19-20</sup>

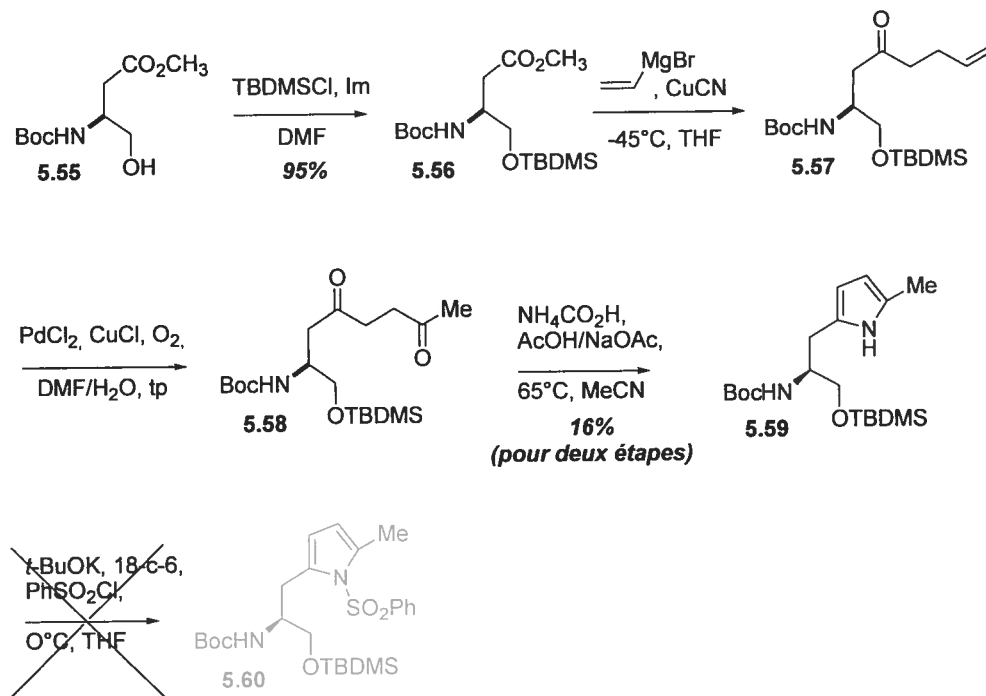
Le pyrrole **5.51** est donc traité avec  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  en présence de *t*-BuOK et de 18-c-6 dans le THF, mais le phénylsulfonylpyrrole **5.53** désiré n'est pas produit. L'analyse LC-MS confirme la présence du pyrrole de départ accompagné d'impuretés. Les encombrements stériques générés par la présence des groupements en positions 2 et 5 du pyrrole pourraient probablement empêcher la réaction de protection du pyrrole.



**Schéma 5.8. Synthèse et tentative de protection du pyrrole 5.51.**

Afin d'éviter les interactions stériques potentielles du groupement oxazolidine au cours de la réaction de protection du pyrrole, l'idée était d'opérer la même stratégie mais en changeant le groupe protecteur de l'alcool **5.55** issu de la réduction du  $\alpha$ -carboxylate dérivant de l'acide L-aspartique. Ainsi, le silyl éther **5.56** est obtenu après protection de l'alcool **5.55** correspondant avec TBDMSCl en présence d'imidazole dans le DMF.<sup>16</sup> Le pyrrole **5.59** est donc synthétisé directement à partir du  $\beta$ -méthyle aspartate **5.56** avec un rendement de 16 % suite à une séquence réactionnelle de trois étapes incluant l'addition en cascade du bromure de vinylmagnesium, l'oxydation de Tsuji-Wacker<sup>21</sup> de l'oléfine résultante **5.57**, et la cyclisation de Paal-Knorr de la dicétone **5.58**,

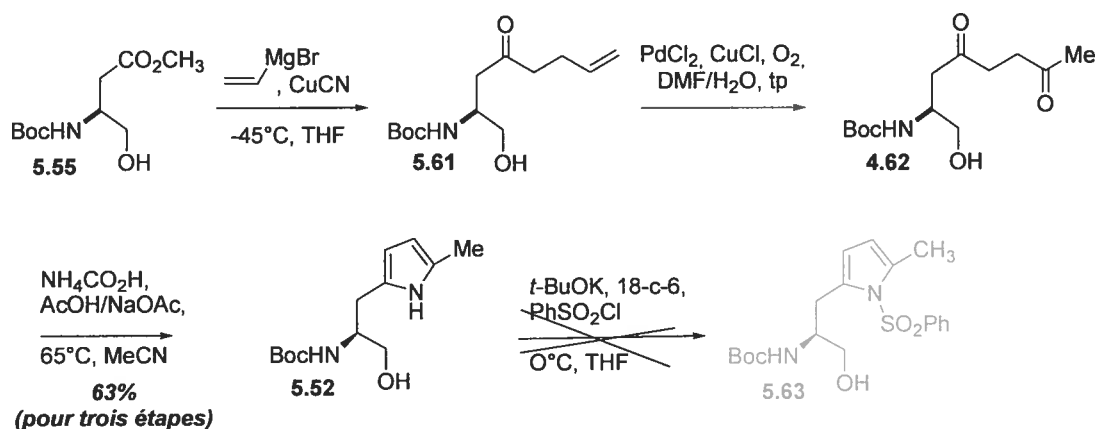
sans purification des intermédiaires (Schéma 5.9). L'étape de protection du pyrrole **5.59** avec  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  en présence de *t*-BuOK et de 18-c-6 dans le THF régénère essentiellement le pyrrole de départ et seules des traces de phenylsulfonylpyrrole **5.60** sont observées par analyse LC-MS.



**Schéma 5.9. Synthèse et tentative de protection du pyrrole 5.59.**

Au vu de ces derniers résultats, et aux encombrement stériques probables dûs aux groupes protecteurs de l'alcool, il semblerait intéressant d'utiliser directement l'alcool **5.55** sans protection. Le pyrrole **5.52** est donc obtenu directement à partir du  $\beta$ -méthyle aspartate **5.55** avec un rendement de 63 % suite à une séquence réactionnelle de trois étapes incluant l'addition en cascade du bromure de vinylmagnesium, l'oxydation de Tsuji-Wacker<sup>21</sup> de l'oléfine résultante **5.61**, et la cyclisation de Paal-Knorr de la dicétone

**5.62**, sans purification des intermédiaires (Schéma 5.10). Même sans groupe protecteur installé sur l'alcool, la protection du pyrrole avec  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  en présence de *t*-BuOK et de 18-c-6 dans le THF ne permet toujours pas d'obtenir le phénylsulfonylpyrrole **5.63**. Seules des traces sont observées par analyse LC-MS et le produit de départ s'est dégradé. Il semblerait donc, que la présence du groupement méthyle en position 5 sur le pyrrole soit responsable de ces essais infructueux pour la conversion des dérivés pyrrole en dérivés phénylsulfonylpyrrole.



**Schéma 5.10. Synthèse et tentative de protection du pyrrole 5.52.**

### 5.2.2 Synthèse du (2*S*)-*N,N'*-bis-(phénylsulfonyl)-3-(2-pyrrolyl)alanine **5.70**

Le cétoaldéhyde **5.64**, soumis aux conditions de Paal-Knorr, permet d'obtenir le pyrrole **5.65** avec un rendement de 72 %. Le pyrrole **5.65** traité avec  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  en présence de *t*-BuOK et de 18-c-6 dans le THF donne le pyrrole protégé **5.66** désiré avec un excellent rendement de 80 % (Schéma 5.11).

L'obtention de ce dérivé phénylsulfonylpyrrole **5.66** démontre finalement que les groupements protecteurs oxazolidine pour le composé **5.51**, ou silyl éther pour le composé **5.59**, ne sont pas à mettre en cause dans quelques éventuels encombrements stériques générés par la présence des groupement protecteurs rendant ainsi la protection de ces pyrroles impossible avec  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ . Mais cela conforte plutôt le fait de la gêne stérique du substituant additionnel méthyle en position 5 sur les 2-pyrrolylalaninols **5.51**, **5.52** et **5.59** au cours de ces tentatives de protection. En effet, alors que la protection par des groupements arylsulfonyles de pyrroles substitués en position 2, et accessoirement 3 et 4 et non en position 5 est largement citée dans la littérature,<sup>19,22</sup> il n'existe quasiment pas d'exemples de protection par un groupement arylsulfonyle de pyrrole substitués en position 2 et 5. Le seul exemple relaté pour la protection par un groupement phénylsulfonyle d'un pyrrole substitué en position 2 et 5 par des groupements méthyle est effectué avec un rendement de 52 % d'après les conditions de Paal-Knorr assisté par  $\text{TiCl}_4$  à partir de la dicétone correspondante avec  $\text{PhSO}_2\text{NH}_2$ .<sup>23</sup> Sinon, d'autres exemples de protection par des groupements méthylsulfonyles sont effectués avec des pyrroles 2,5-disubstitués mais avec un groupement acyle en position 5.<sup>24</sup> Et quelques exemples citent la protection par un groupement *tert*-butoxycarbonyl de pyrroles substitués en position 2 et 5.<sup>25</sup> La protection de pyrroles 2,5-disubstitués reste donc un défi à relever.

L'oxazolidine **5.66** est déprotégée en utilisant une solution aqueuse 80 % AcOH pour donner l'alcool *N*-(Boc)-aminé **5.67** avec un rendement de 81 %. L'alcool **5.67** est ensuite soumis aux conditions d'oxydation utilisant  $\text{NaClO}_2$ , NaOCl et TEMPO tel que décrit précédemment pour donner le (2*S*)-*N*-(Boc)-*N'*-(phénylsulfonyl)-3-(2-pyrrolyl)alanine **5.68** mais avec des rendements plutôt faibles faibles, voire modestes.

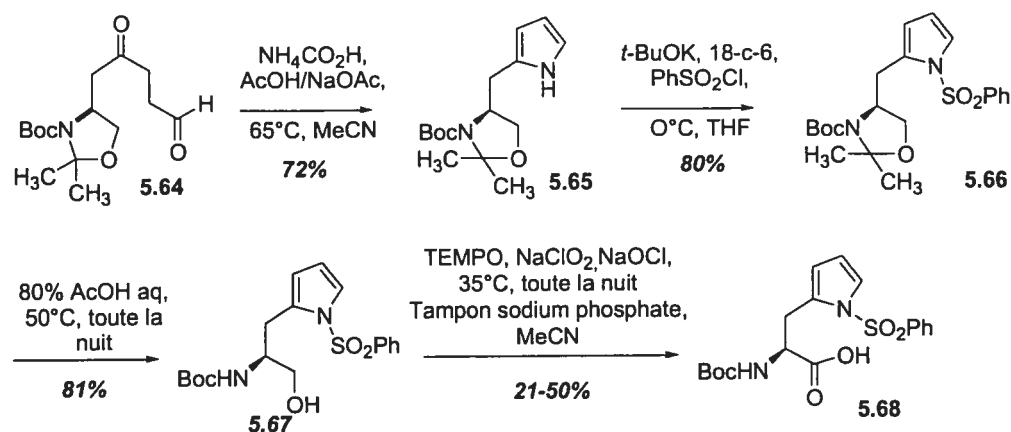


Schéma 5.11. Synthèse du dérivé (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(2-pyrrolyl)alanine 5.68.

Vu les faibles rendements résultants de l'oxydation de l'alcool **5.67** avec TEMPO, l'idée était de déprotéger le groupement (Boc) de l'alcool afin de le remplacer par un groupement sulfonamide afin d'oxyder l'alcool résultant en utilisant  $O_2$  en présence de Pt.<sup>26</sup> Ainsi, la suppression du groupement (Boc) du composé **5.67** est effectué avec 25 % de TFA dans du  $CH_2Cl_2$ , suivie de la *N*-sulfonation avec  $PhSO_2Cl$  et  $Na_2CO_3$  dans un mélange dioxane/eau et permet d'obtenir l'alcool **5.69** avec un rendement de 64% (Schéma 5.12).

La réaction impliquant l'alcool **5.69** traité avec  $O_2$  en présence de Pt dans un mélange  $H_2O/2$ -propanol/ $AcOEt$  redonne l'alcool de départ. Une autre condition expérimentée, incluant  $NaIO_4$  en présence de  $RuCl_3$  dans un mélange  $CCl_4/MeCN/H_2O$ ,<sup>27</sup> ne donne pas l'acide désiré, et l'alcool de départ est dégradé. Finalement, l'oxydation utilisant TEMPO est retenue avec l'alcool **5.69**, et donne l'acide **5.70** avec un bon rendement de 74 %. L'oxydation avec TEMPO s'avère effectivement meilleure avec des groupements sulfonamides sur les deux azotes du composé **5.69**.

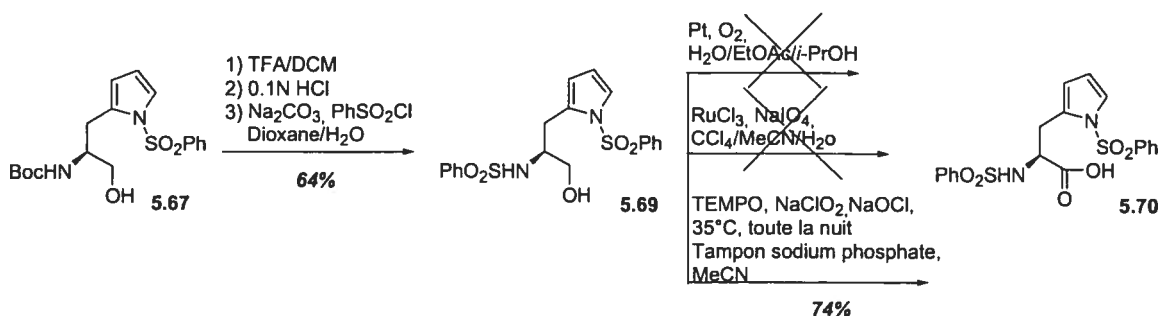


Schéma 5.12. Synthèse et oxydation de l'alcool 5.69.

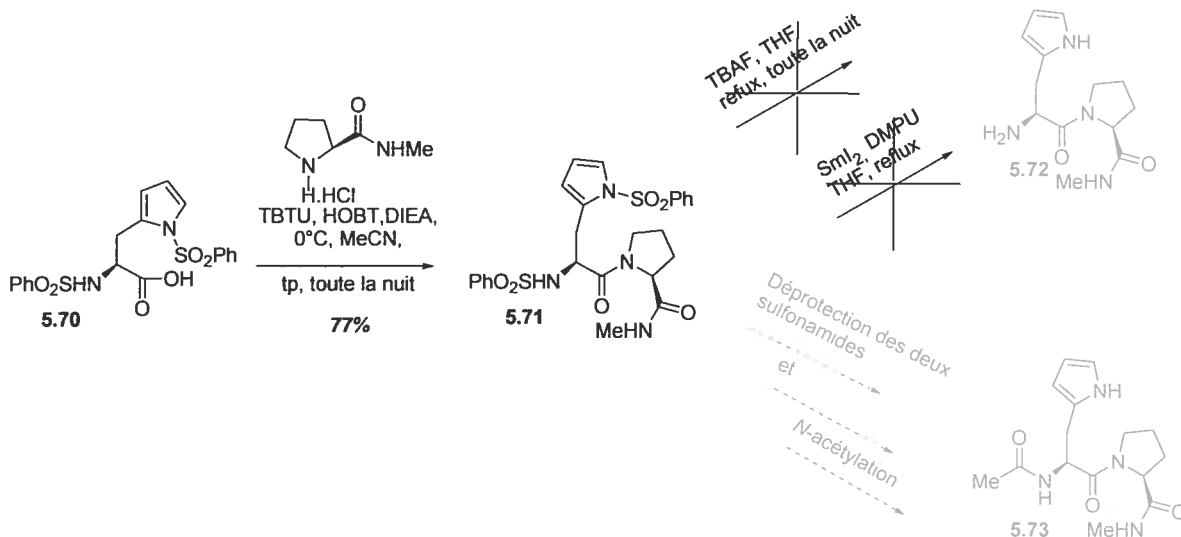
### 5.2.3 Tentative de synthèse du (*S,S*)-*N*-(acétyl)-3-(2-pyrrolyl)alaninyl-proline *N'*-méthylamide 5.73

La synthèse du dipeptide Ac-Xaa-Pro-NHMe 5.73, avec un nouveau dérivé pyrrolylalanine comme résidu Xaa permettrait l'étude des facteurs qui influencent la géométrie du lien amide *N*-terminal de la proline. Les populations relatives d'isomères *cis* et *trans* du lien amide *N*-terminal de la proline pourraient ainsi être mesurées dans CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> et D<sub>2</sub>O afin d'évaluer l'importance de la densité électronique du résidu aromatique adjacent sur la géométrie du lien amide de la proline.

Pour ce faire, l'acide aminé protégé 5.70 et ensuite couplé à l'hydrochlorure de proline *N'*-méthylamide, en présence de DIEA, TBTU, et HOBT pour donner le dipeptide 5.71 avec un rendement de 77 % (Schéma 5.13). Les proportions des isomères *cis* et *trans* du lien amide *N*-terminal de la proline sont déterminées par analyses spectroscopiques. Les isomères *cis* et *trans* sont d'abord assignés sur la base de leurs effets NOE caractéristiques entre le proton *alpha* du résidu pyrrolylalanine et le proton *alpha* ou le proton *delta* du résidu proline, respectivement, dans le spectre NOESY pris dans CDCl<sub>3</sub>. Le pourcentage des isomères est donc déterminé par l'intégration des



quadruplets des protons *alpha* isomériques du résidu pyrrolylalanine par analyse  $^1\text{H}$  RMN dans  $\text{CDCl}_3$ . Il existe un mélange d'isomères *cis* et *trans* du lien amide *N*-terminal de la proline (13 % et 87 % respectivement) pour ce dipeptide **5.71**.



**Schéma 5.13. Tentative de synthèse de (*S,S*)-*N*-acétyl-3-(2-pyrrolyl)analinyl-proline *N'*-méthylamide **5.73**.**

Avec le dipeptide **5.71** en main, une tentative de déprotection des deux groupements *N*-sulfonamide est tentée par traitement avec TBAF dans THF à reflux,<sup>28</sup> mais seul le dipeptide de départ protégé est récupéré. Le dipeptide est alors traité avec  $\text{SmI}_2$  dans un mélange DMPU/THF à reflux,<sup>29</sup> mais le produit de départ est à nouveau récupéré. Une autre tentative de déprotection des deux groupement *N*-sulfonamide pourrait être envisagée en utilisant par exemple  $\text{Na}/\text{NH}_3$  liquide ou en employant une voie électrochimique.<sup>26a</sup> Le composé **5.72** soumis à une *N*-acétylation fournirait ensuite

le dipeptide Ac-Xaa-Pro-NHMe **5.73**, avec un nouveau dérivé  $\pi$ -enrichie comme résidu Xaa.

### 5.3 Conclusion

Une nouvelle méthodologie a été explorée pour la synthèse de nouveaux dérivés  $\pi$ -enrichies de Phe, des dérivés pyrrolylalanines, à partir de l'acide L-aspartique comme induit chiral. L'étape clé est la synthèse d'intermédiaires cétones homoallyliques obtenus par l'addition en cascade de bromure de vinylmagnesium sur des méthyle esters  $\beta$ -aminés.

Les 3-(5-méthylpyrrol-2-yl)alaninols **5.51**, **5.52**, et **5.59** di-substitués avec en position 5 par un groupement méthyle sont facilement obtenus avec de bons rendements, et plus particulièrement le pyrrole **5.52** qui est obtenu avec un rendement de 63 % à partir de l'ester méthylique **5.55**. Mais la déprotection du groupement oxazolidine ainsi que l'oxydation de l'alcool n'ont pu être réalisés à cause de la sensibilité du pyrrole. Les tentatives de protection du pyrrole en phénylsulfonylpyrrole ont échoué pour ces trois composés ce qui laisse indiquer que le groupement méthyle en position 5 causerait une gêne stérique à l'entrée d'un groupement phénylsulfonamide sur le pyrrole. Afin de surmonter cet obstacle, un autre groupe protecteur pourrait être envisagé, par exemple le *tert*-butoxycarbonyle, ou encore l'utilisation d'une amine protégée lors de la condensation de Paal-Knorr. Des études sont en cours afin de protéger ces pyrroles pour obtenir le nouveau dérivé pyrrolylalanine **5.54**.

Le dérivé (2*S*)-*N*-(Boc)-*N'*-(phénylsulfonyl)-3-(2-pyrrolyl)alanine **5.68** a été obtenu avec un rendement total de 7 % en 10 étapes à partir de l'acide L-aspartique.

Néanmoins, l'étape d'oxydation finale de l'alcool **5.67** a rencontré quelques difficultés. Le groupe protecteur de l'amine en position alpha a été échangé, du groupe *N*-(Boc) à un groupe *N*-(phénylesulfonyl) afin d'obtenir le nouveau dérivé (2*S*)-*N,N'*-bis-(phénylesulfonyl)-3-(2-pyrrolyl)alanine **5.70**. Cet nouvel analogue pyrrolylalanine qui a été obtenu avec un rendement total de 6 % en 11 étapes à partir de l'acide L-aspartique, a été utilisé en vue de la synthèse du dipeptide modèle Ac-Xaa-Pro-NHMe. Pour atteindre cet objectif, il reste à trouver un moyen de déprotéger les deux groupements sulfonamides du dipeptide **5.71**.

Les résultats présentés dans ce chapitre, bien que devant encore être développés et affinés, offrent cependant des alternatives quand à la synthèse d'une variété d'arylalanines intéressantes pour l'étude des peptides.

#### **5.4 Partie expérimentale**

**Procédure générale A : Synthèse de pyrrole.** Le composé 1,4-dicarbonylé (100 mol%) est dissout dans MeCN (25 mL par 1 mmol de composé 1,4-dicarbonylé) contenant NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H (500 mol%), et NaOAc/AcOH (100 mol% p/p, préparé en mélangeant des quantités équimolaires de NaOAc et HOAc). La mixture est chauffée à 65°C jusqu'à ce que le produit de départ soit complètement consommé (observé par CCM). Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, la mixture réactionnelle est partitionnée entre un mélange Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) et une solution tampon de sodium phosphate pH 6.8. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec un mélange Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées pour donner les produits pyrroles qui sont purifiés comme indiqué ci-après.

**Acide 2,2-diméthyl-4-(5-méthyl-1*H*-pyrrol-2-ylméthyl)-oxazolidine-3-carboxylique *tert*-butyl ester (5.51).** Préparé à partir du composé 1,4-dicarbonylé **5.50** (1.0 g, 3.28 mmol) d'après la procédure A pour donner un produit brut qui est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (3 % acétate d'éthyle dans dichlorométhane) pour donner le pyrrole **5.51** (743.8 mg, 77 %) ayant l'aspect d'un solide orange clair: mp 98-102°C ; CCM  $R_f$  0.36 (5:95 AcOEt/Dichlorométhane).  $[\alpha]_D^{20}$  -1.29° (c 0.008, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) indique un ratio 1:1 d'un mélange d'isomères carbamate, δ 1.43-1.55 (2 s partiellement recouverts, 30 H), 2.23 (s, 6H), 2.76 (m, 2H), 2.98 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 3.87 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 4H), 3.99 (m, 2H), 5.72-5.80 (2 s partiellement recouverts, 2H), 5.82 (s, 2H), [7.61 (large s (1H)) 8.03 (large s, 1H)]. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 152.0 (151.2), 126.7 (2C), 106.6 (106.4), (105.9) 105.3, (93.7) 93.3, 79.9 (79.4), 66.3, 57.7, (31.7) 30.9, 28.1, 27.0 (26.5), 24.2 (22.9), 12.6. HRMS  $m/z$  295.2016 [M+H<sup>+</sup>; calcd pour [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 295.2015].

**Acide [1-Hydroxyméthyl-2-(5-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-éthyl]-carbamique *tert*-butyl ester (5.52) à partir de (5.55).** Préparé d'après la procédure A à partir de la dicétone **5.62** obtenue sans purification directement à partir du composé méthyle ester **5.55** (88.5 mg, 0.38)<sup>1</sup>. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (40 % acétate d'éthyle dans hexane) pour donner le pyrrole **5.52** (61.2 mg, 63 %) possédant les mêmes caractéristiques comme décrit ci-après.

**Acide [1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(5-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-éthyl]-carbamique *tert*-butyl ester (5.59).** Préparé d'après la procédure A à partir de la

dicétone **5.58** obtenue sans purification directement à partir du composé méthyle ester **5.56** (541.8 mg, 1.56 mmol)<sup>1</sup>. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (100 % chloroforme) pour donner le pyrrole **5.59** (91 mg, 16 %) ayant l'aspect d'une huile visqueuse jaune pale. CCM R<sub>f</sub> 0.47 (5:95 EtOAc/chloroforme).  $[\alpha]_D^{20}$  -4.70° (c 0.015, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.51 (dd, *J* = 5.1, 10.1, 1H), 3.64 (dd, *J* = 3.6, 10.1, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.78 (large d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.81, (s, 1H), 8.24 (large s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 155.8, 127.0, 126.6, 107.2, 105.7, 80.0, 63.8, 51.6, 29.9, 28.5, 26.0, 18.4, 13.1, 240.1 (2C). HRMS *m/z* 369.2568 [M+H<sup>+</sup>; calcd pour [C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>: 369.2571].

**Acide 2,2-diméthyl-4-(1*H*-pyrrol-2-ylméthyl)-oxazolidine-3-carboxylique *tert*-butyl ester (5.65).** Préparé d'après la procédure A à partir du cétoaldéhyde **5.64** (194 mg, 0.65 mmol). Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (10 % acétate d'éthyle dans dichlorométhane) pour donner le pyrrole **5.65** (131.4 mg, 72 %) ayant l'aspect d'une huile jaune claire. CCM R<sub>f</sub> 0.47 (10:90 EtOAc/dichlorométhane). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1.47-1.65 (3 s partiellement recouverts, 15 H), 2.82 (m, 1H), 3.03 (large d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.02 (large s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.13 (large s, 1H), 6.70 (s, 1H), 8.49 (large s, 0.2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 152.3, 128.6, 117.2, 108.3, 107.0, 93.8, 80.5, 66.9, 58.1, 31.4, 28.6, 27.4, 24.7. HRMS *m/z* 281.1852 [M+H<sup>+</sup>; calcd pour [C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 281.1859].

**Procédure générale B: Déprotection du groupement oxazolidine.** Le composé oxazolidine est dissout dans une solution aqueuse à 80 % AcOH (17 mL par 1 mmol d'oxazolidine). La mixture est agitée toute la nuit à la température spécifiée. Une solution de NaCl saturée est ajoutée au mélange qui est extrait 3 fois avec de l'EtOAc. Les phases organiques combinées sont 1 fois lavées avec H<sub>2</sub>O, 1 fois avec une solution de NaCl saturée, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, et évaporées. Le produit brut est purifié comme indiqué ci-après pour donner l'alcool désiré.

**Acide [1-hydroxyméthyl-2-(5-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-éthyl]-carbamique *tert*-butyl ester (5.52) à partir de (5.51).** Préparé à température ambiante d'après la procédure B à partir de l'oxazolidine **5.51** (242 mg, 0.82 mmol) pour donner un produit brut qui est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (30 % acétate d'éthyle dans dichlorométhane) pour donner l'alcool **5.52** (87.2 mg, 42 %) ayant l'aspect d'un solide orange : pf 126-130°C; CCM R<sub>f</sub> 0.36 (40:60 EtOAc/dichlorométhane).  $[\alpha]_D^{20} +2.51^\circ$  (c 0.007, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.92 (large d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 8.29 (large s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  156.4, 127.4, 126.2, 107.2, 105.9, 80.1, 64.3, 52.4, 29.9, 28.5, 13.2. HRMS *m/z* 255.1703 [M+H<sup>+</sup>; calcd pour [C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 255.1704].

**Acide [2-(1-benzenesulfonyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]-carbamique *tert*-butyl ester (5.67).** Préparé à 50°C d'après la procédure B à partir de l'oxazolidine **5.66** (77.6 mg, 0.18 mmol) pour donner un produit brut qui est ensuite purifié par

chromatographie sur colonne de gel de silice (5 % méthanol dans chloroforme) pour donner l'alcool **5.67** (57 mg, 81 %) ayant l'aspect d'un résidu orange clair. CCM  $R_f$  0.44 (5:95 MeOH/Chloroforme).  $[\alpha]_D^{20}$   $-18.10^\circ$  (c 0.014,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) indique un mélange d'isomères carbamate,  $\delta$  1.42 (s, 9H), 2.20 (large s, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.98 (dd,  $J = 6.8, 15.2$  Hz, 1H), 3.57-3.66 (2 dd partiellement recouverts,  $J = 3.9, 11.4$ , 2H), 3.81 (large s, 1H), 5.00 (large s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.26 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 1.7, 3.4$  Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  156.2, 139.1, 134.1, 131.7, 129.6, 126.6, 123.1, 114.9, 112.4, 79.7, 64.3, 53.4, 28.6, 28.4. HRMS  $m/z$  403.1293  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; calcd pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2\text{NaS}]^+$ : 403.1298].

**Acide 4-(1-benzenesulfonyl-1H-pyrrol-2-ylméthyl)-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylique tert-butyl ester (5.66).** Une solution de pyrrole **5.65** (75.5 mg, 0.27 mmol) dans du THF (1.2 mL) est ajouté goutte à goutte à une mixture de *t*-BuOK (44.6 mg, 0.38 mmol) et 18-c-6 (7.1 mg, 0.03 mmol) dans du THF (0.5 mL). Le mélange est refroidis à  $0^\circ\text{C}$  pendant 15 min et la solution de  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  (41  $\mu\text{L}$ , 0.32 mmol) dans du THF (0.5 mL) y est ajouté goutte à goutte. La mixture est agitée pendant 4 h et ensuite évaporée. Du  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) et de l'EtOAc (15 mL) sont ajoutés au résidu. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc ( $2 \times 15$  mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées, et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (10 % acétate d'éthyle dans dichlorométhane) pour donner le pyrrole **5.66** (131.4 mg, 72 %) ayant l'aspect d'une huile visqueuse brune. CCM  $R_f$  0.57 (5:95

EtOAc/dichlorométhane).  $[\alpha]_D^{20} +15.79$  (c 0.014,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) indique un ratio 1 :1 d'un mélange d'isomères carbamate,  $\delta$  1.29-1.73 (m, 30H), 2.86-3.20 (m, 4H), 3.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.20-6.26 (2 s partiellement recouverts, 2H), 7.30-7.33 (2 s partiellement recouverts, 2H), 7.43-7.66 (m, 6H), 7.68-7.88 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  152.0, 139.5, 133.3, 132.1 (132.0), 129.6, (127.0) 126.6, 122.9 (122.8), 114.0, 112.0 (111.8), 94.1 (93.6), (80.2) 79.9, 67.1 (66.3), (57.0) 56.8, (31.1) 30.1, 28.5, (27.8) 27.3, (24.7) 23.4. HRMS  $m/z$  421.1787  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; calcd pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}]^+$ : 421.1791].

**(2S)-N,N'-Bis-(phénylesulfonyl)-3-(2-pyrrolyl)alaninol (5.69).** Une solution de carbamate **5.67** (23.7 mg, 0.06 mmol) dans un mélange TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:3, 1.3 mL) est agité à température ambiante pendant 1 h et évaporée, et lyophilisé. Le sel de TFA résultant est dilué dans une solution de HCl 0.1N et agité toute la nuit et lyophilisé pour donner le sel de chlorhydrate correspondant ayant l'aspect d'une mousse jaune clair. Le sel de HCl est dissout dans un mélange dioxane/eau (1:1, 1 mL) et traité avec  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (19.8 mg, 0.19 mmol), suivi de  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  (14.5  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol). La mixture est vigoureusement agitée pendant 4 h, et l'acide citrique solide est ajouté à la mixture (pH = 3). Le mélange est évaporé et du  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) et de l'EtOAc (20 mL) sont ajoutés au résidu. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (2  $\times$  15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées, et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (5 % méthanol dans chloroforme) pour donner le l'alcool **5.69** (16.7 mg, 64 %) ayant l'aspect d'une huile jaune visqueuse. CCM



$R_f$  0.34 (5:95 MeOH/chloroforme).  $[\alpha]_D^{20}$   $-19.27^\circ$  (c 0.006,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78-2.95 (2 dd partiellement recouverts,  $J = 5.7, 7.8, 15.2$  Hz, 2H), 3.49-3.63 (m, 3H), 5.19 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.11 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.41- 7.54 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  139.9, 138.8, 134.2, 132.7, 130.3, 129.7, 129.3, 127.1, 126.6, 123.5, 115.9, 112.4, 64.1, 56.1, 29.5. HRMS  $m/z$  421.0878  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; calcd pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}_2]^+$ : 421.0886].

**Procédure générale C: Oxydation.** Une mixture d'alcool (100 mol%) dans une solution tampon de sodium phosphate (0.67 M. pH = 6.7, 3.7 mL par 1 mmol alcool), de MeCN (4.7 mL par 1 mmol alcool), et TEMPO (10 mol%) est chauffée à 35°C et traitée goutte à goutte simultanément pendant 20 min avec du chlorite de sodium ( $\text{NaClO}_2$ , 200 mol%, solution: 350 mg  $\text{NaClO}_2$  80% p/p, 3.09 mmol dans 1.5 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ) et de Javel diluée ( $\text{NaOCl}$ , 2 mol%, solution: 1 mL de Javel commerciale 5.25% p/p dans 25 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ). (Attention ! Ne pas mélanger la Javel et le chlorite de sodium avant de les ajouter à la mixture). La mixture est agitée à 35°C toute la nuit, refroidie à température ambiante, traitée avec de l'acide citrique solide (pH = 3), et extraite 3 fois avec de l'EtOAc. Les phases organiques sont combinées et évaporées. Le résidu est dissout dans une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et lavée 2 fois avec de l'EtOAc. La phase aqueuse est acidifiée avec une solution  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1M (pH = 3), diluée avec une solution de  $\text{NaCl}$  saturée, et extraite 3 fois avec EtOAc. Les phases organiques sont combinées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées, et évaporées pour donner l'acide aminé protégé désiré.

**(2S)-N-(Boc)-N<sup>7</sup>-(phénylesulfonyl)-3-(2-pyrrolyl)alanine (5.68).** Préparé d'après la procédure C à partir de l'alcool **5.67** (57 mg, 0.15 mmol) pour donner l'acide **5.68** (29.5 mg, 50 %) ayant l'aspect d'une mousse blanche.  $[\alpha]_D^{20}$  -15.74° (c 0.026, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ 1.31-1.42 (2 s partiellement recouverts, 9H), 2.79-3.00 (2 dd partiellement recouverts,  $J = 10.3, 15.2$  Hz, 1H), 3.25-3.34 (m dans le pic du solvant, 2H), 4.34-4.88 (2 dd partiellement recouverts,  $J = 4.4, 10.0$ , 1H), 6.1 (s, 1H), 6.22 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.29-7.38 (2 m partiellement recouverts, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.82 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 175.3, 157.9, 140.7, 135.4, 132.2, 130.9, 127.9, 124.5, 116.2, 113.1, 80.6, 79.6, 30.9, 28.9. HRMS  $m/z$  417.1082 [M+Na; calcd pour [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaS]: 417.1090].

**(2S)-N,N<sup>7</sup>-Bis-(phénylesulfonyl)-3-(2-pyrrolyl)alanine (5.70).** Préparé d'après la procédure C à partir de l'alcool **5.69** (55.8 mg, 0.13 mmol) pour donner l'acide **5.70** (42.9 mg, 74 %) ayant l'aspect d'une mousse blanche. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.00 (m, 1H), 3.20 (large d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.26 (large s, 1H), 5.52 (large s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.12 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.40-7.63 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 174.2, 139.3, 138.9, 134.2, 133.0, 129.7, 129.2, 128.5, 127.2, 126.7, 123.7, 116.2, 112.2, 30.6, 29.8. HRMS  $m/z$  457.0498 [M+Na; calcd pour [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub>]: 457.0502].

**(S,S)-N,N<sup>7</sup>-bis-(Phénylesulfonyl)-3-(2-pyrrolyl)alaninyl-proline N<sup>7</sup>-méthylamide (5.71).** L'acide aminé protégé **5.70** (7.2 mg, 0.02 mmol) dans MeCN (1 mL) est traité avec DIEA (9 μL, 0.05 mmol), hydrochlorure de proline N<sup>7</sup>-méthylamide (5.5 mg, 0.03

mmol), TBTU (5.7 mg, 0.02 mmol) et HOBt (2.5 mg, 0.02 mg) à 0°C. Le mélange est maintenu à 0°C et se réchauffe doucement à température ambiante au cours de la nuit d'agitation. De l'EtOAc (10 mL) est ajouté au mélange. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturé (1 × 5 mL), de HCl 0.1 N (1 × 5 mL), de NaHCO<sub>3</sub> saturée (1 × 5 mL), de NaCl saturée (1 × 5 mL), séchée MgSO<sub>4</sub>, filtrée, et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (5 % méthanol dans dichlorométhane) pour donner le dipeptide **5.71** (7.1 mg, 77 %) ayant l'aspect d'un résidu jaune clair. CCM R<sub>f</sub> 0.23 (5:95 MeOH/Dichlorométhane).  $[\alpha]_D^{20}$  -0.90° (c 0.004, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48-1.60 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 2.5H) [2.77, (d, *J* = 4.8 Hz, 0.5H)], 2.92-3.08 (m, 3H), 3.10-3.19 (m, 1H), [3.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.1H)] 4.14 (dd, *J* = 2.2, 8.1, 0.9H), [4.41 (m, 0.1H)] 4.59 (m, 0.9 H), 6.03 (dd, *J* = 1.7, 3.2 Hz, 1H), 6.18 (t, *J* = 3.3 Hz, 0.9 H) [6.27 (t, *J* = 3.2, 0.1H)], 6.21 (large s, 1H), [6.38 (large d, *J* = 3.9 Hz, 0.1H)] 6.51 (large d, *J* = 4.1 Hz, 0.9H), [7.16 (dd, *J* = 1.1, 3.4 Hz, 0.1 H)] 7.25 (dd, *J* = 1.7, 3.3 Hz, 0.9H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.76-7.88 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 170.9, 170.8, 140.1, 138.6, 134.3, 132.9, 129.8, 129.1, 128.5, 127.4, 126.8, 123.9, 116.8, 112.2, 60.2, 53.9, 47.1, 32.4, 27.4, 26.3, 24.9. HRMS *m/z* 567.1342 [M+Na; calcd pour [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]: 567.1363].

## 5.5 Références

1. (a) Goodman, A.; Felix, A.; Morodwe, L.; Toniolo, C. Synthesis of peptides and peptidomimetics: *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry*; Eds.;

- Thieme:Stuttgart, D, 2001. (b) Kazmierski, W. M. *Peptidomimetics Protocols*; Ed.; Humana Press: Toyota, NJ, USA, 1999.
2. (a) Dutta, A. S. *Chem. Ber.* **1989**, 159-162. (b) Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 360-366.
  3. (a) Heyl, D. L.; Schmitter, S. J.; Bouzit, H.; Johnson, T. W.; Hepp, A. M.; Kurtz, K. R.; Mousigian, C. *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1994**, 44, 420-426. (b) Salvadori, S.; Bryant, S. D.; Bianchi, C.; Balboni, G.; Scaranari, V.; Attila, M.; Lazarus, L. H. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3748-3756. (c) Johnson, R. L.; Bontems, R. J.; Yang, K. E.; Mishra, R. K. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1828-1832. (d) Hsieh, K. -H.; Jorgensen, E. C. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1038-1044. (e) Poillon, W. N. *Biochemistry* **1982**, 21, 1400-1406. (f) Heyl, D. L.; Dandabathula, M.; Kurtz, K. R.; Mousigian, C. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1242-1246. (g) Hsieh, K. -H.; Jorgensen, E. C. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1199-1205. (h) Ikeda, Y.; Kawahara, S. -i.; Taki, M.; Kuno, A.; Hasegawa, T.; Taira, K. *Protein Eng.* **2003**, 16, 699-706.
  4. (a) Konno, K.; Hashimoto, K.; Ohfuné, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4807-4815. (b) Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4149-4174.
  5. Yamano, K.; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1457-1464.
  6. Adamczyk, M.; Johnson, D. D.; Reddy, R. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3063-3068.
  7. (a) Wasserman, H. H.; Long, Y. O.; Zhang, R.; Parr, J. *Heterocycles* **2002**, 58, 393-403. (b) Wasserman, H. H.; Long, Y. O.; Zhang, R.; Parr, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3351-3353.

8. Rousseau, J. -F.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2731-2737.
9. Beecher, J. E.; Tirrell, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *43*, 3927-3930.
10. Herz, W.; Dittmer, K.; Cristol, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 504-507.
11. Hanck, A.; Kutscher, W. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1964**, *338*, 272-275.
12. Szkudlinski, M. W. ; Fremont, V.; Ronin, C.; Weintraub, B. D. *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 473-502.
13. Bladon, C. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1990**, 1151-1158.
14. Mitchell, R.; MacEwan, D.; Johnson, M.; Dougan, L.; Bladon, C. M. *Biochem. Soc. Trans.* **1990**, *18*, 433-434.
15. de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Gómez, M.V.; Mayoral, J. A.; Moreno, A.; Sánchez-Migallón, A. A.; Vásquez, E. *Tetrahedron* **2002**, *57*, 5421-5428.
16. Dörr, A. A.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Sci.)* **2007**, *88*, 290-299.
17. Cette procédure a été modifiée de la procédure décrite dans la réf 3. Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 177-179.
18. Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.
19. Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531-11563.
20. (a) Illi, V. O. *Synthesis* **1979**, 387-388. (b) Kikugawa, Y. *Synthesis* **1981**, 460-461.
21. Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369-364.
22. (a) Henderson, L. C.; Elson, K. E.; Murphy, M. E. *Synthesis* **2006**, 1975-1980. (b) Leuskin, F. R.; ten Have, R.; van der Berg, K. J.; van Leusen, A. M. *J. Chem. Soc.*;

- Chem. Commun.* **1992**, 1401-1402. (c) Carter, P.; Fitzjohn, S.; Halazy, S.; Magnus, P.  
*J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2711-2717. (d) *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2985-2988.
23. (a) Bourgeois, A.; Gore, J. *Bull. Soc. Chim.* **1992**, *129*, 490-495. (b) Broadbent, S. H.; Burnham, W. S.; Olsen, R. K.; Sheeley, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 757-767.
24. Thompson, A.; Gao, S.; Modzelewska, G.; S.Hughes, D.; Patrick, B.; Dolphin, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3587-3590.
25. (a) Dhanak, D.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1986**, 2181-2189. (b) Kaiser, H. -P.; Muchowski, J. M. **1984**, *49*, 4203-4209.
26. (a) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2367-2371. (b) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1866-1875.
27. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, K.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.
28. Yasura, A.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 595-598.
29. Vedejs, E.; Lin, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1602-1603.
30. Hsieh, K, -h.; Jorgensen, E. C. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1038-1044.

# **CHAPITRE 6**

## **Conclusion**

Dans un premier temps, nous avons développé une méthodologie pour la synthèse de cétones homoallyliques substituées à partir de l'addition en cascade de réactifs de Grignard alcéniques sur des esters carboxyliques catalysée par des sels de cuivre. Ainsi, une série de cétones homoallyliques substituées a été obtenue avec des rendements de 11 à 94 % à partir des esters 4-méthoxybenzoate de méthyle et *N*-Boc- $\beta$ -alaninate de méthyle avec différents réactifs de Grignard vinyliques substitués par des groupements méthyle, diméthyle et phényle. Ces cétones homoallyliques ont trouvé leur application dans la synthèse de divers pyrroles 2,4-di-, 2,3,5-tri- et 2,3,4,5-tétrasubstitués avec des rendements de 47 à 93%

Dans un deuxième temps, nous avons poursuivi nos efforts envers la synthèse d'analogues de la phénylalanine, les dérivés pyrrolylalanine et pyridazinyalanine. Ces derniers sont obtenus à partir de l'acide L-aspartique et l'étape clé de leur synthèse consiste en la synthèse de cétones homoallyliques intermédiaires résultant de l'addition en cascade, catalysée au cuivre, de bromure de vinylmagnésium sur l'ester de  $\beta$ -méthyle *N*-(Boc)-aspartate correspondant.

Nous avons utilisé le contrôle de la densité aromatique des résidus *N*-terminal de la proline pour étudier l'équilibre conformationnel du lien prolyl amide. Le résidu énantiopure (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-méthylpyridazinyl)alanine, synthétisé en 6 étapes avec un rendement de 13% à partir de l'acide L-aspartique, a été inséré dans un dipeptide *N*-acétyl *N'*-méthylamide. L'analyse conformationnelle par spectroscopie RMN de dipeptides modèles Ac-Xaa-Pro-NHMe a démontré que les dipeptides adoptent majoritairement un lien prolyl amide en isomère *trans* lorsque l'arylalanine *N*-terminal de la proline présente un caractère  $\pi$ -déficient. La population de l'isomère majeur *trans* du



prolyl amide peut être augmentée en diminuant la densité électronique du noyau aromatique du résidu arylalanine *N*-terminal à la proline. Cette interaction peut toutefois être masquée par les interactions hydrophobiques, spécialement dans le chloroforme.

La préparation des dérivés pyrrolylalanine a rencontré quelques problèmes au niveau des protections des pyrroles au cours de la synthèse. Mais les résultats obtenus demeurent prometteurs quant à la synthèse de tels composés. Le dérivé (2*S*)-*N,N'*-bis-(phénylesulfonyl)-2-(pyrrolyl)alanine, synthétisé en 11 étapes avec un rendement de 6% à partir de l'acide L-aspartique, a pu être couplé à la proline *N*-méthylamide dans le but d'obtenir le dipeptide *N*-acétyle *N'*-méthylamide qui permettrait de mesurer l'effet de la densité électronique du pyrrole  $\pi$ -enrichie sur la population d'isomère du prolyl amide.

En conclusion, le développement de la méthodologie pour la préparation de cétones homoallyliques substituées combinée à la stratégie de synthèse de dérivés arylalanines serait intéressante pour générer une gamme d'arylalanines qui contribueraient à l'avancement des recherches dans les domaines de la chimie et de la biologie des peptides.

## **ANNEXE A**

### **Information soutenance à l'article 1**

Dörr, A. A.; Lubell, W. D. " Homoallylic Ketones and Pyrroles by way of Copper-Catalyzed Cascade Additions of Alkyl-Substituted Vinyl Grignard Reagents".

*Soumis à Canadian Journal of Chemistry. 2007.*

# Homallylic Ketones and Pyrroles by way of Copper-Catalyzed Cascade Additions of Alkyl-Substituted Vinyl Grignard Reagents to Esters.

Aurélie A Dôrr and William D. Lubell\*

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

Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

[lubell@chimie.umontreal.ca](mailto:lubell@chimie.umontreal.ca)

## Supporting Information

### Table of contents

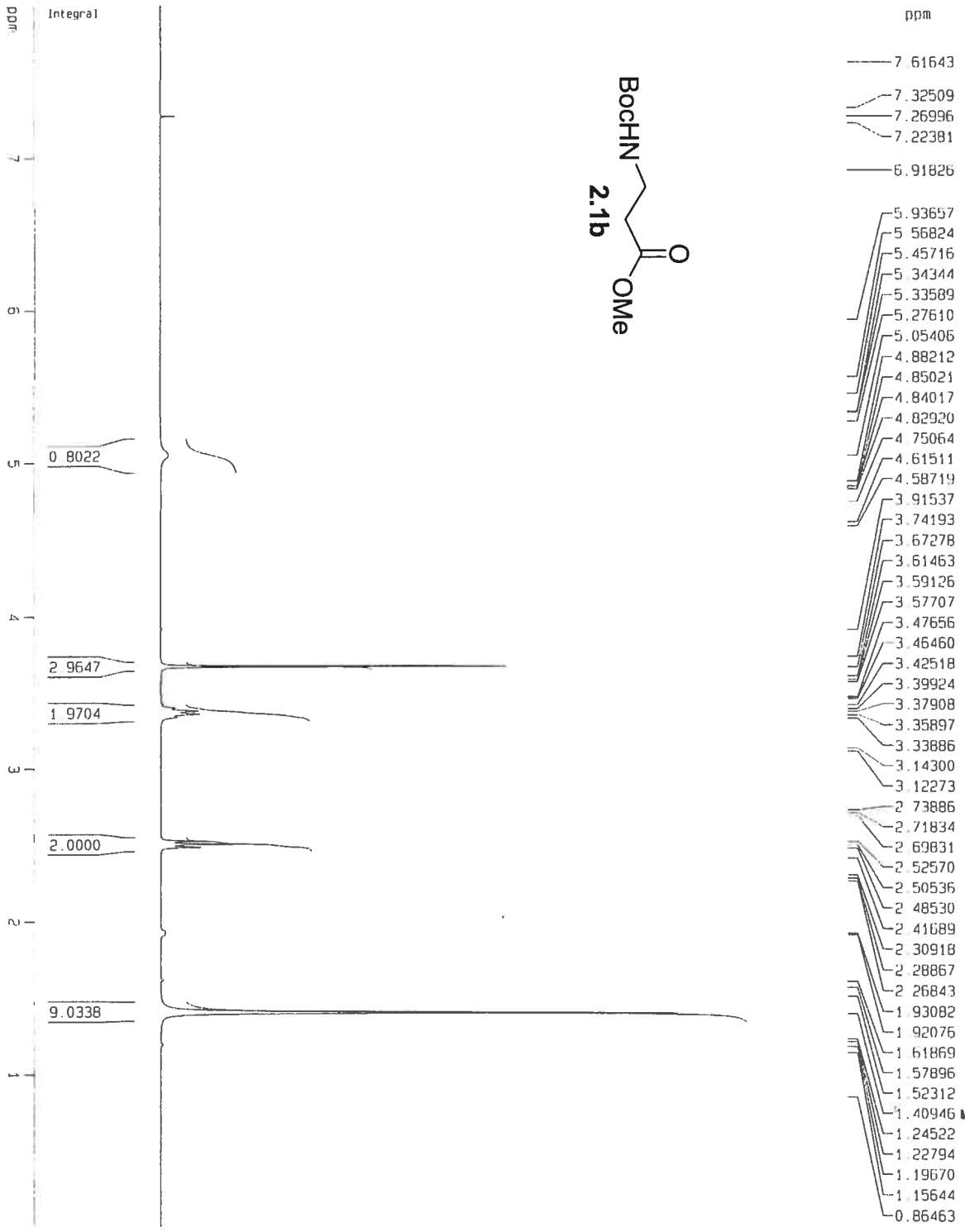
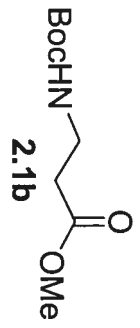
Proton NMR spectrum for <b>2.1b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 5
Carbon NMR spectrum for <b>2.1b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 6
Proton NMR spectrum for <b>2.2a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 7
Carbon NMR spectrum for <b>2.2a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 8
Proton NMR spectrum for <b>2.3a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 9
Carbon NMR spectrum for <b>2.3a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 10

Proton NMR spectrum for <b>2.4a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 11
Carbon NMR spectrum for <b>2.4a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 12
Proton NMR spectrum for <b>2.5a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 13
Carbon NMR spectrum for <b>2.5a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 14
Proton NMR spectrum for <b>2.6a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 15
Carbon NMR spectrum for <b>2.6a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 16
Proton NMR spectrum for <b>2.7a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 17
Carbon NMR spectrum for <b>2.7a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 18
Proton NMR spectrum for <b>2.8a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 19
Carbon NMR spectrum for <b>2.8a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 20
Proton NMR spectrum for <b>2.3b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 21
Carbon NMR spectrum for <b>2.3b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 22
Proton NMR spectrum for <b>2.4b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 23
Carbon NMR spectrum for <b>2.4b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 24
Proton NMR spectrum for <b>2.5b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 25
Carbon NMR spectrum for <b>2.5b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 26
Proton NMR spectrum for <b>2.6b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 27
Carbon NMR spectrum for <b>2.6b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 28

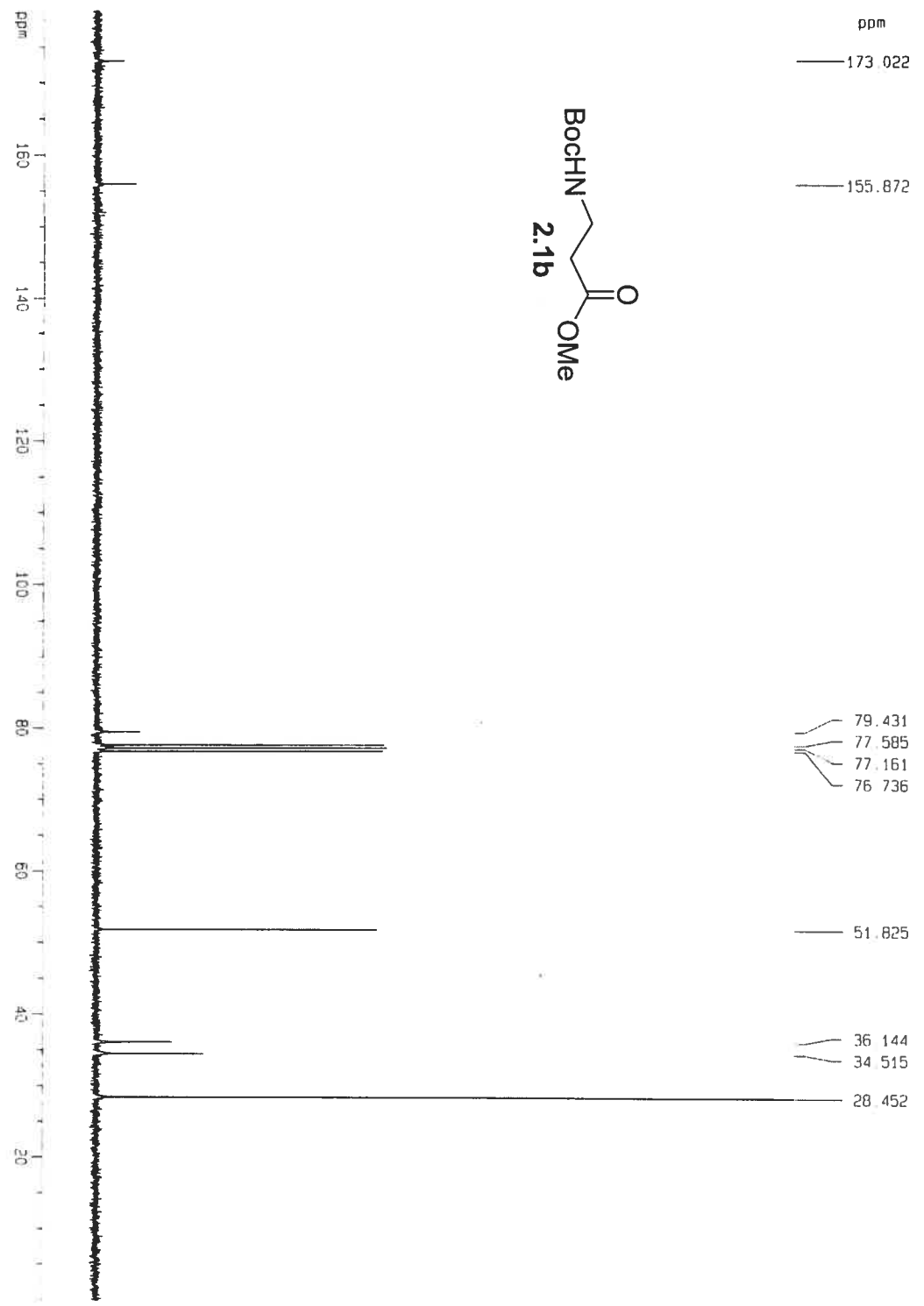
Proton NMR spectrum for <b>2.7b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 29
Carbon NMR spectrum for <b>2.7b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 30
Proton NMR spectrum for <b>2.8b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 31
Carbon NMR spectrum for <b>2.8b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 32
Proton NMR spectrum for <b>2.14a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 33
Carbon NMR spectrum for <b>2.14a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 34
Proton NMR spectrum for <b>2.9a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 35
Carbon NMR spectrum for <b>2.9a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 36
Proton NMR spectrum for <b>2.10a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 37
Carbon NMR spectrum for <b>2.10a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 38
Proton NMR spectrum for <b>2.11a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 39
Carbon NMR spectrum for <b>2.11a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 40
Proton NMR spectrum for <b>2.12a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 41
Exact mass <b>2.12a</b>	A 42
Proton NMR spectrum for <b>2.13a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 44
Carbon NMR spectrum for <b>2.13a</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 45
Proton NMR spectrum for <b>2.9b</b> in Acetone-d <sub>6</sub>	A 46
Carbon NMR spectrum for <b>2.9b</b> in Acetone-d <sub>6</sub>	A 47

Proton NMR spectrum for <b>2.10b</b> in Acetone-d <sub>6</sub>	A 48
Carbon NMR spectrum for <b>2.10b</b> in Acetone-d <sub>6</sub>	A 49
Proton NMR spectrum for <b>2.11b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 50
Carbon NMR spectrum for <b>2.11b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 51
Proton NMR spectrum for <b>2.12b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 52
Exact mass <b>2.12b</b>	A 53
Proton NMR spectrum for <b>2.13b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 54
Carbon NMR spectrum for <b>2.13b</b> in CDCl <sub>3</sub>	A 55

Proton NMR spectrum for 2.1b in CDCl<sub>3</sub>

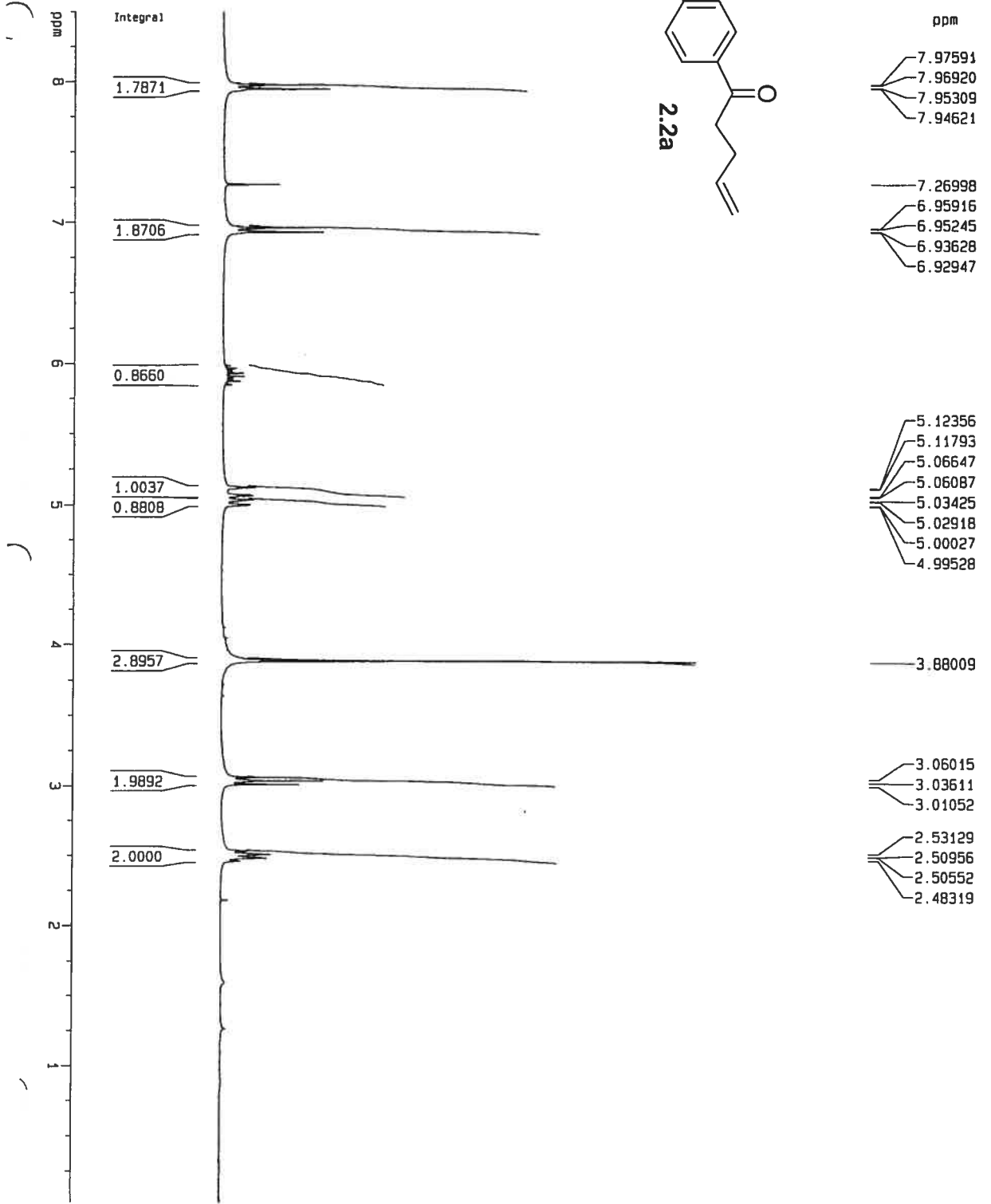
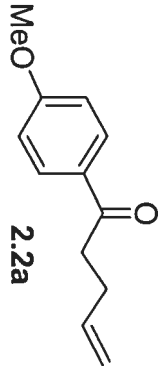


Carbon NMR spectrum for **2.1b** in CDCl<sub>3</sub>

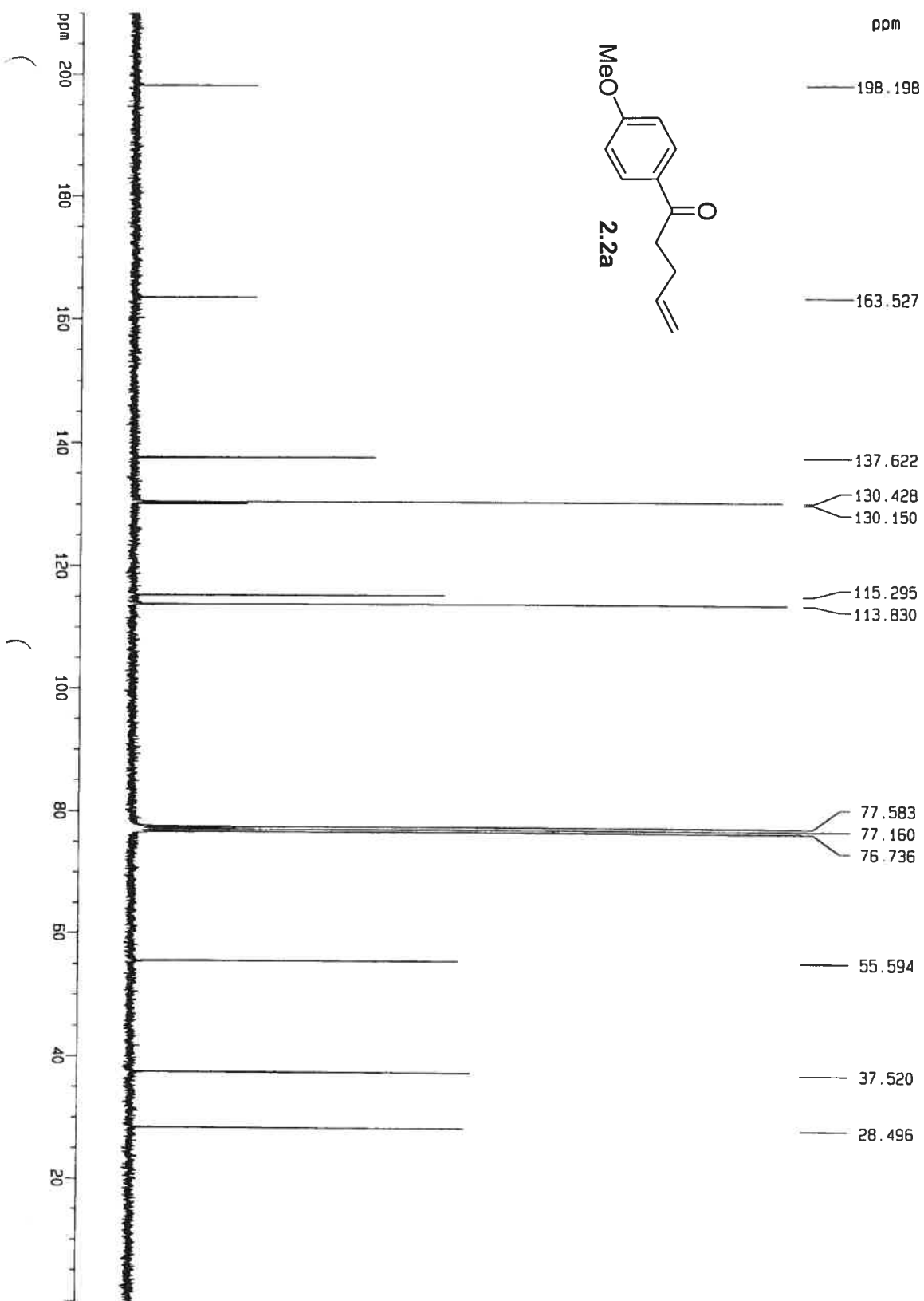




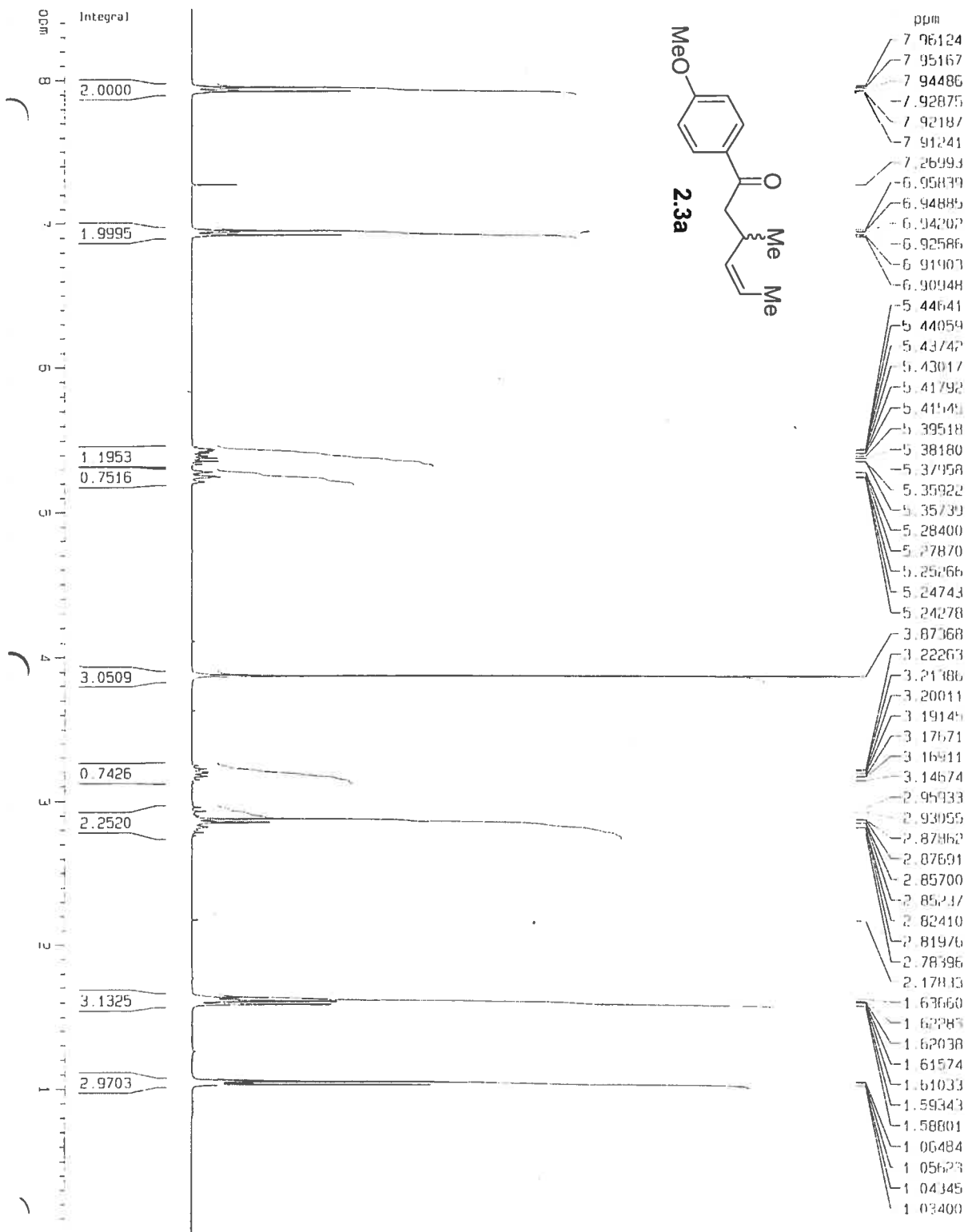
Proton NMR spectrum for 2.2a in CDCl<sub>3</sub>



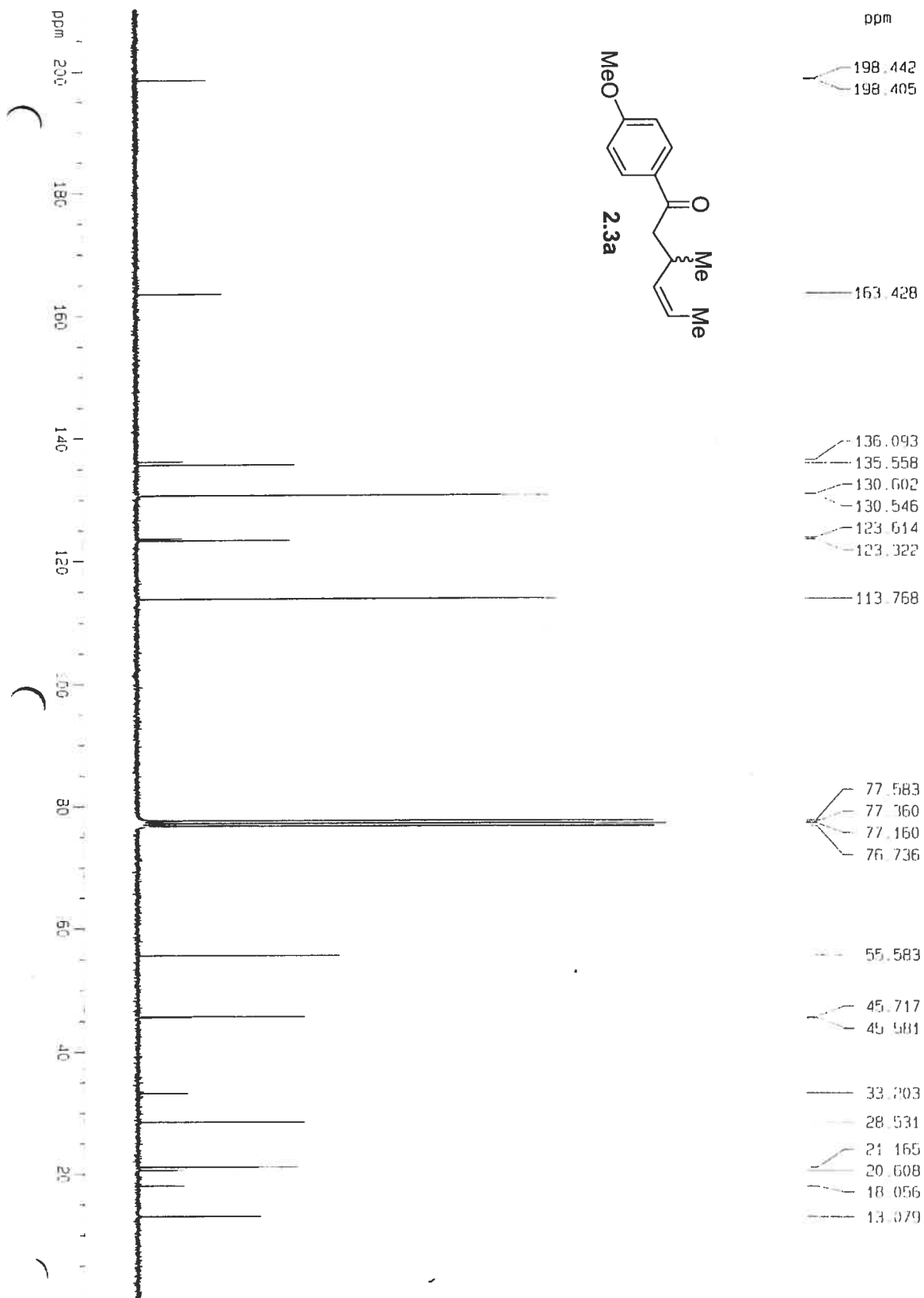
Carbon NMR spectrum for 2.2a in CDCl<sub>3</sub>



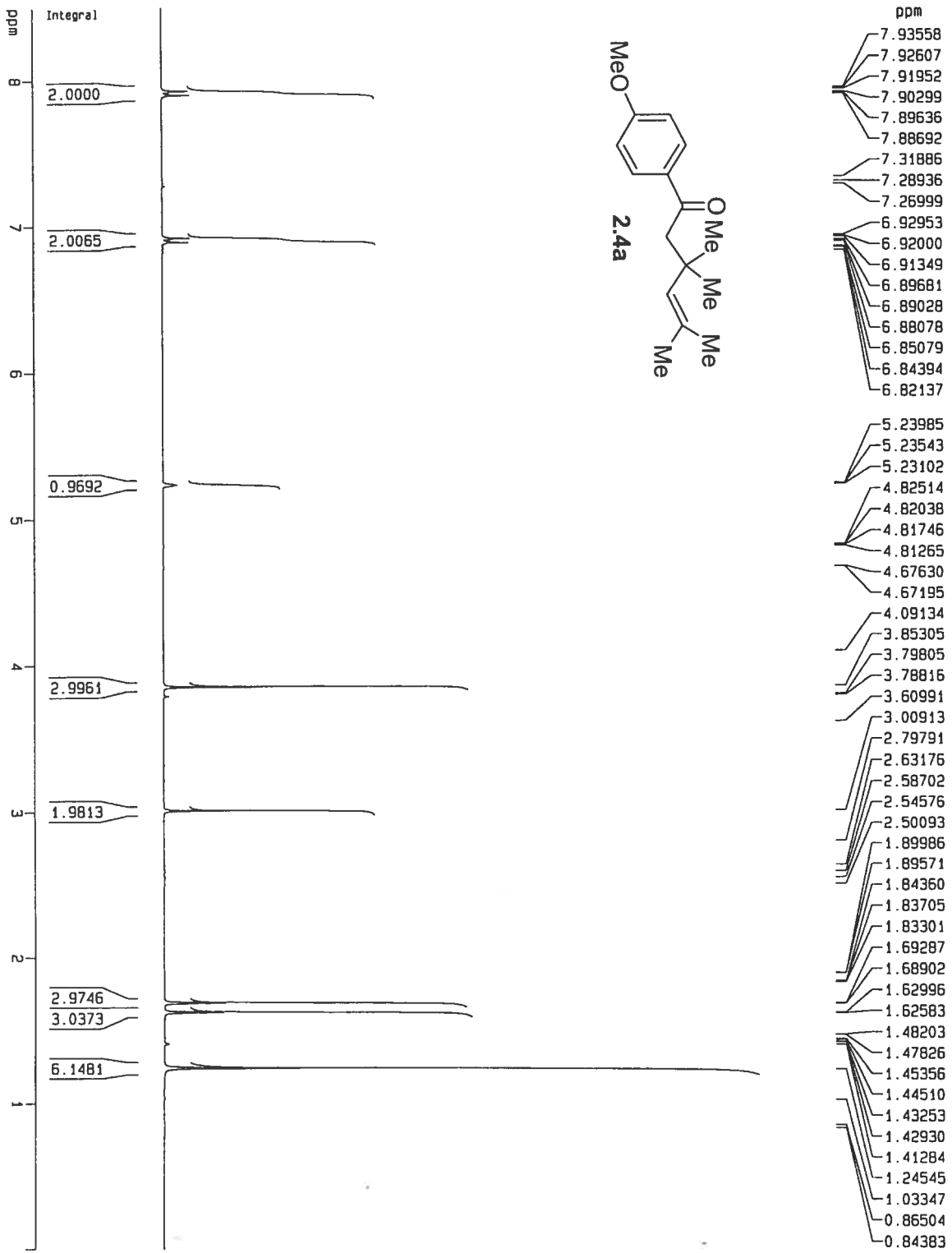
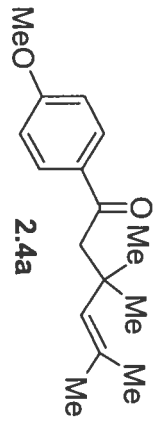
Proton NMR spectrum for 2.3a in CDCl<sub>3</sub>



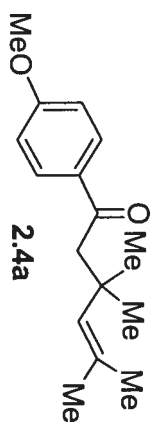
Carbon NMR spectrum for 2.3a in CDCl<sub>3</sub>



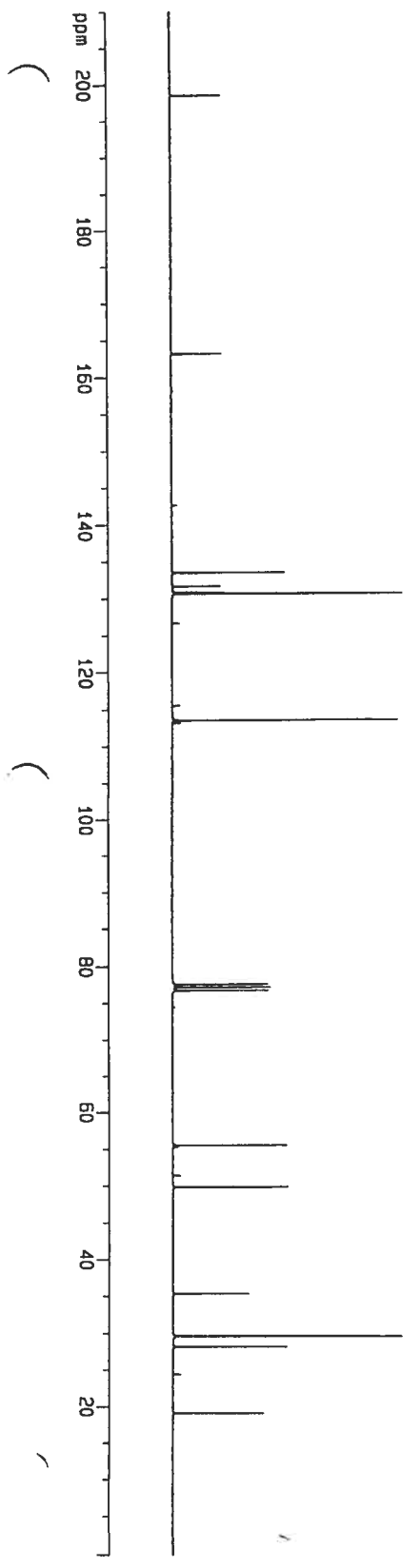
Proton NMR spectrum for 2.4a in CDCl<sub>3</sub>



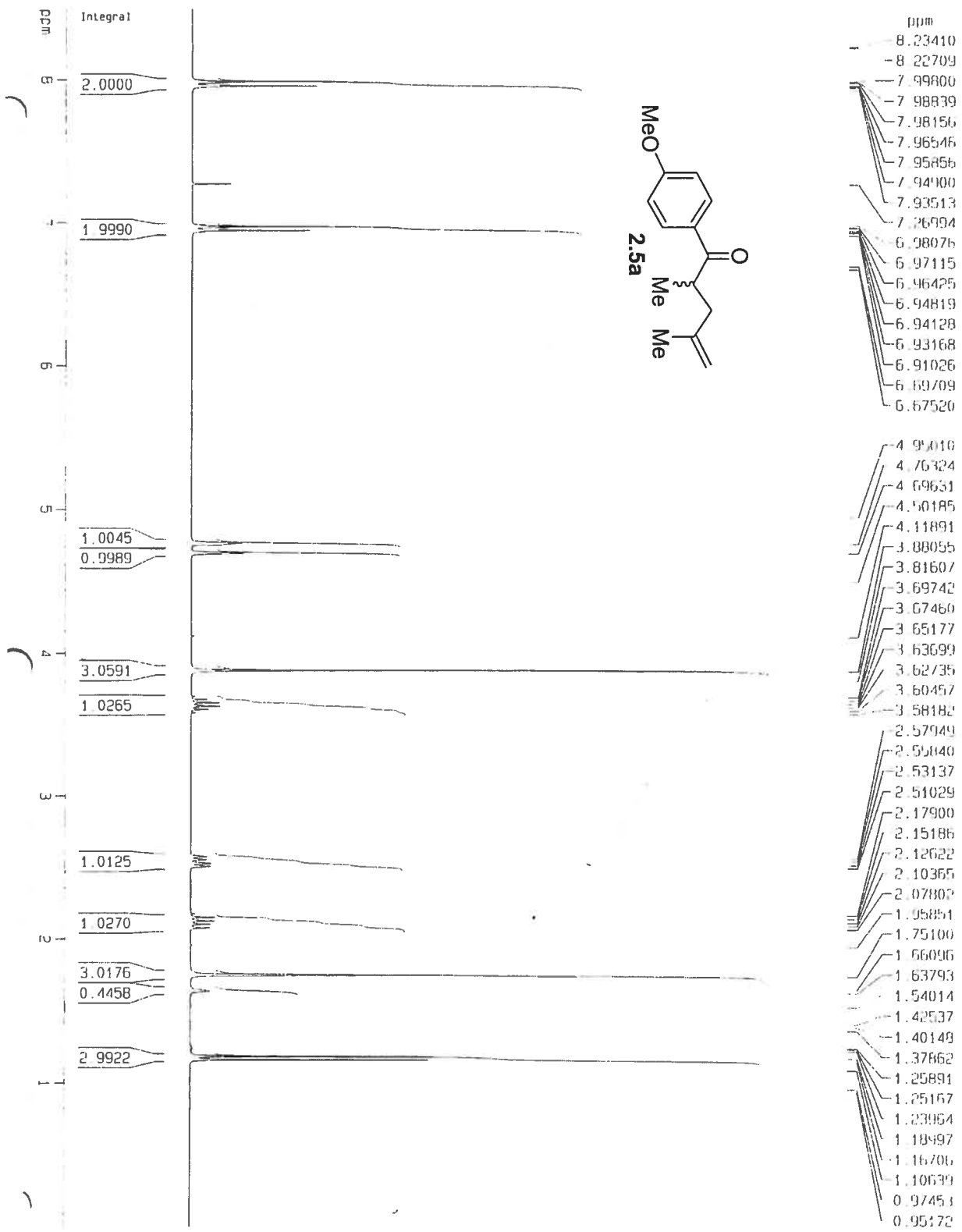
Carbon NMR spectrum for 2.4a in CDCl<sub>3</sub>



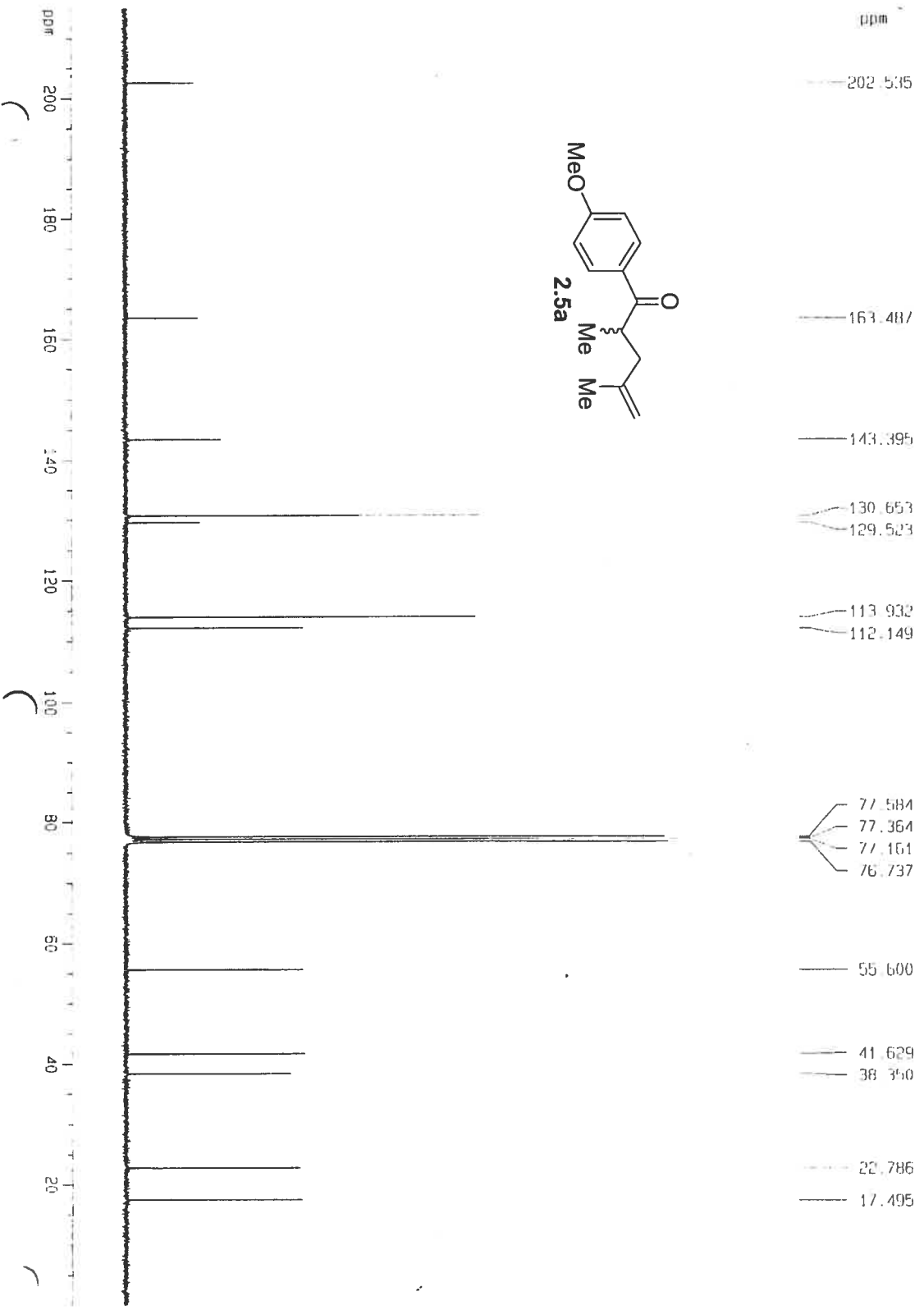
- ppm
- 198.514
  - 163.192
  - 158.113
  - 142.658
  - 138.390
  - 133.434
  - 131.632
  - 131.357
  - 130.989
  - 130.836
  - 130.610
  - 130.211
  - 126.663
  - 115.522
  - 113.960
  - 113.777
  - 113.540
  - 113.179
  - 77.584
  - 77.363
  - 77.160
  - 76.736
  - 74.480
  - 55.507
  - 55.216
  - 51.401
  - 49.812
  - 35.379
  - 35.144
  - 29.805
  - 29.591
  - 28.157
  - 24.404
  - 19.131



Proton NMR spectrum for 2.5a in CDCl<sub>3</sub>



Carbon NMR spectrum for **2.5a** in CDCl<sub>3</sub>

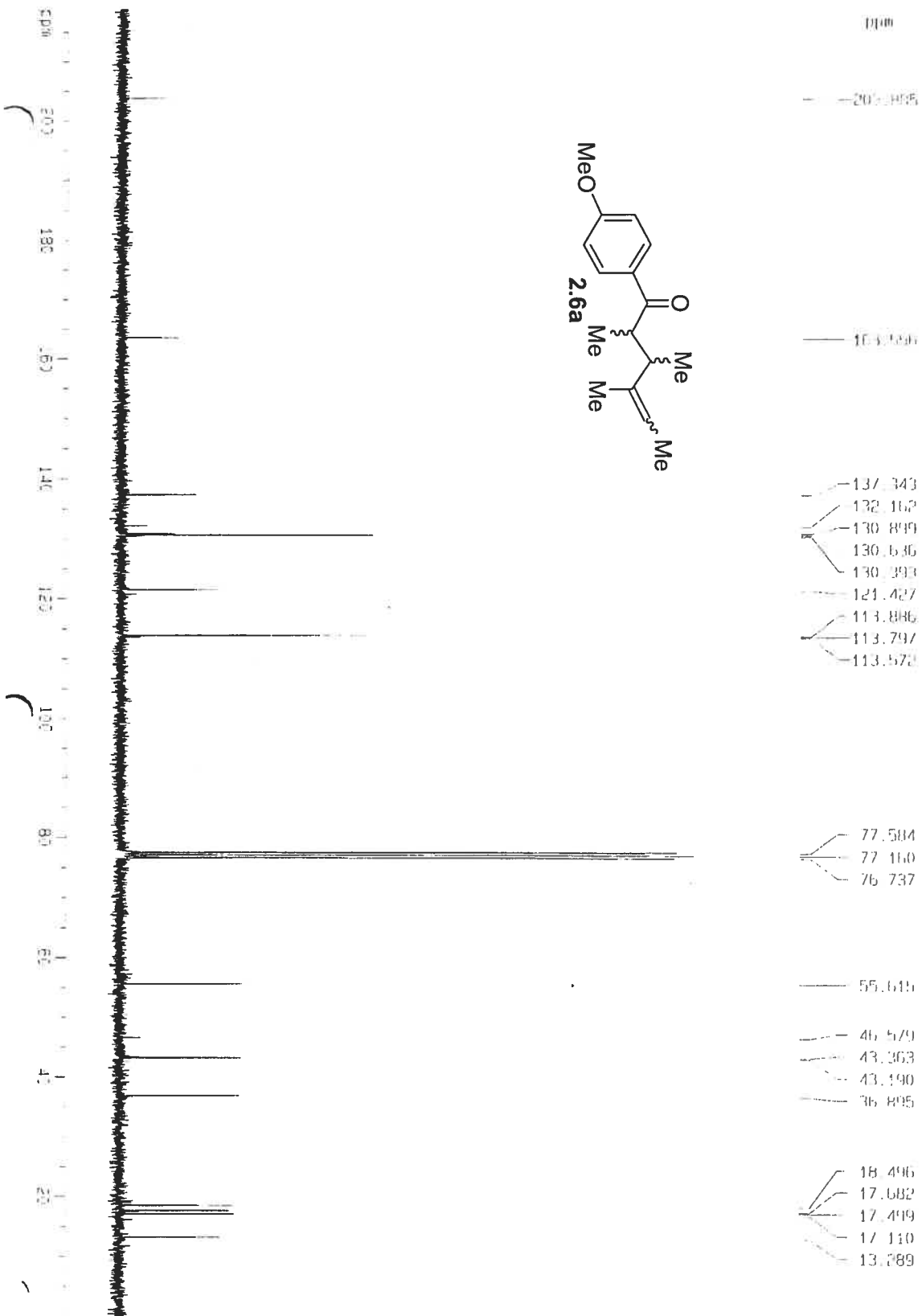




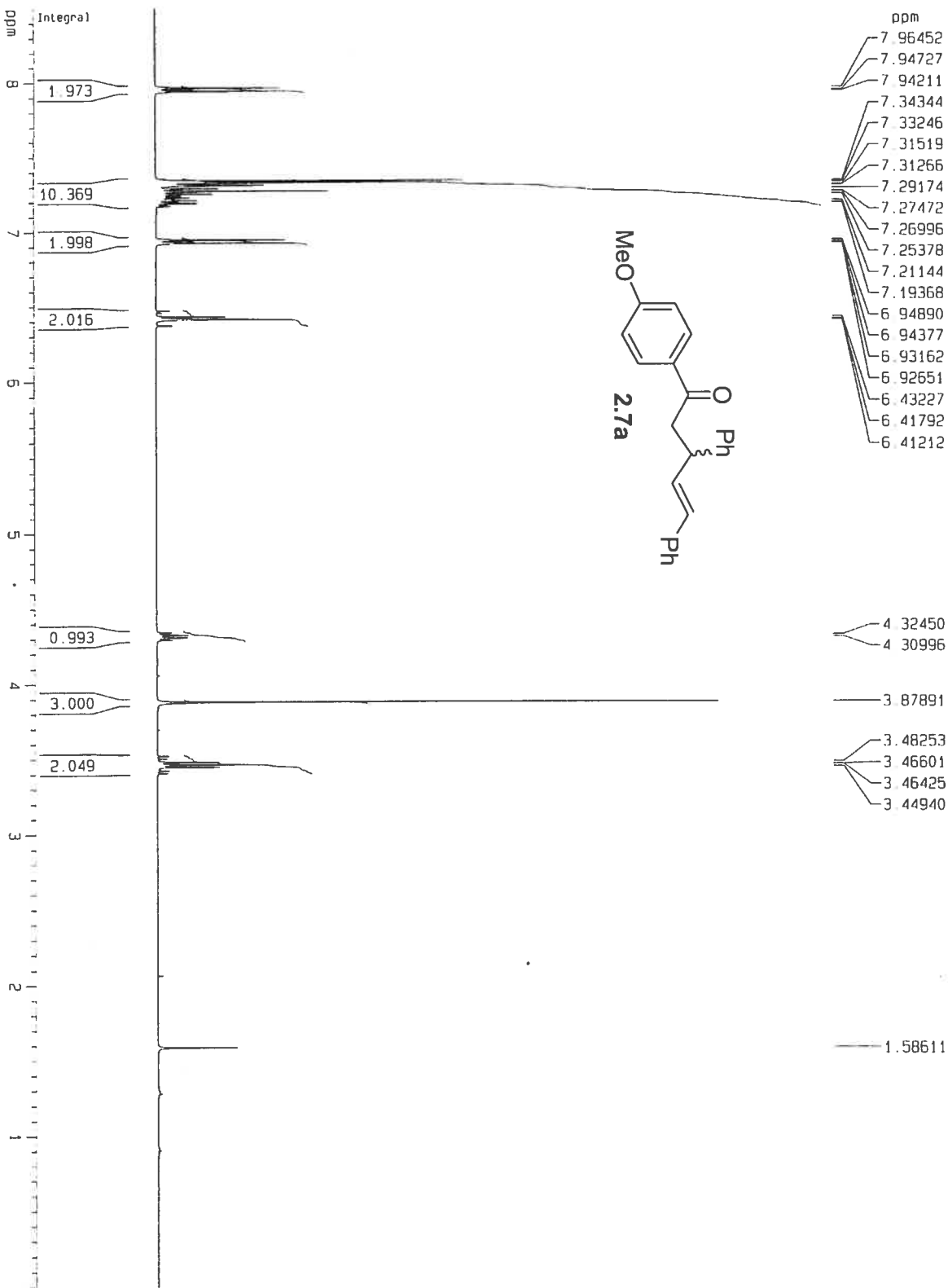
Proton NMR spectrum for 2.6a in CDCl<sub>3</sub>



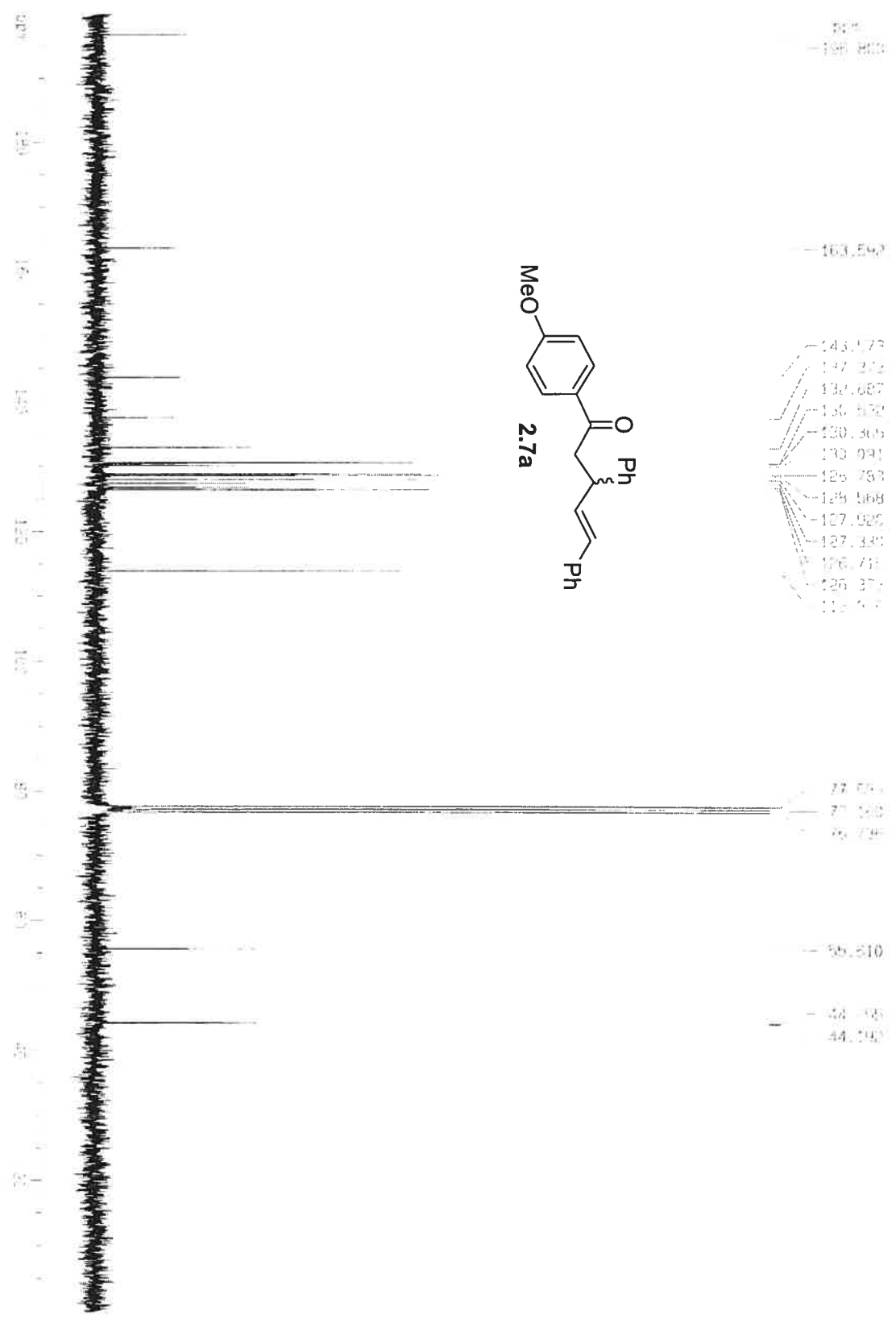
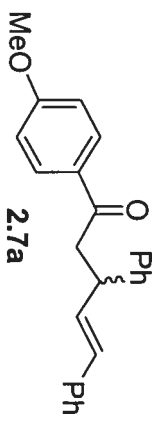
Carbon NMR spectrum for 2.6a in CDCl<sub>3</sub>



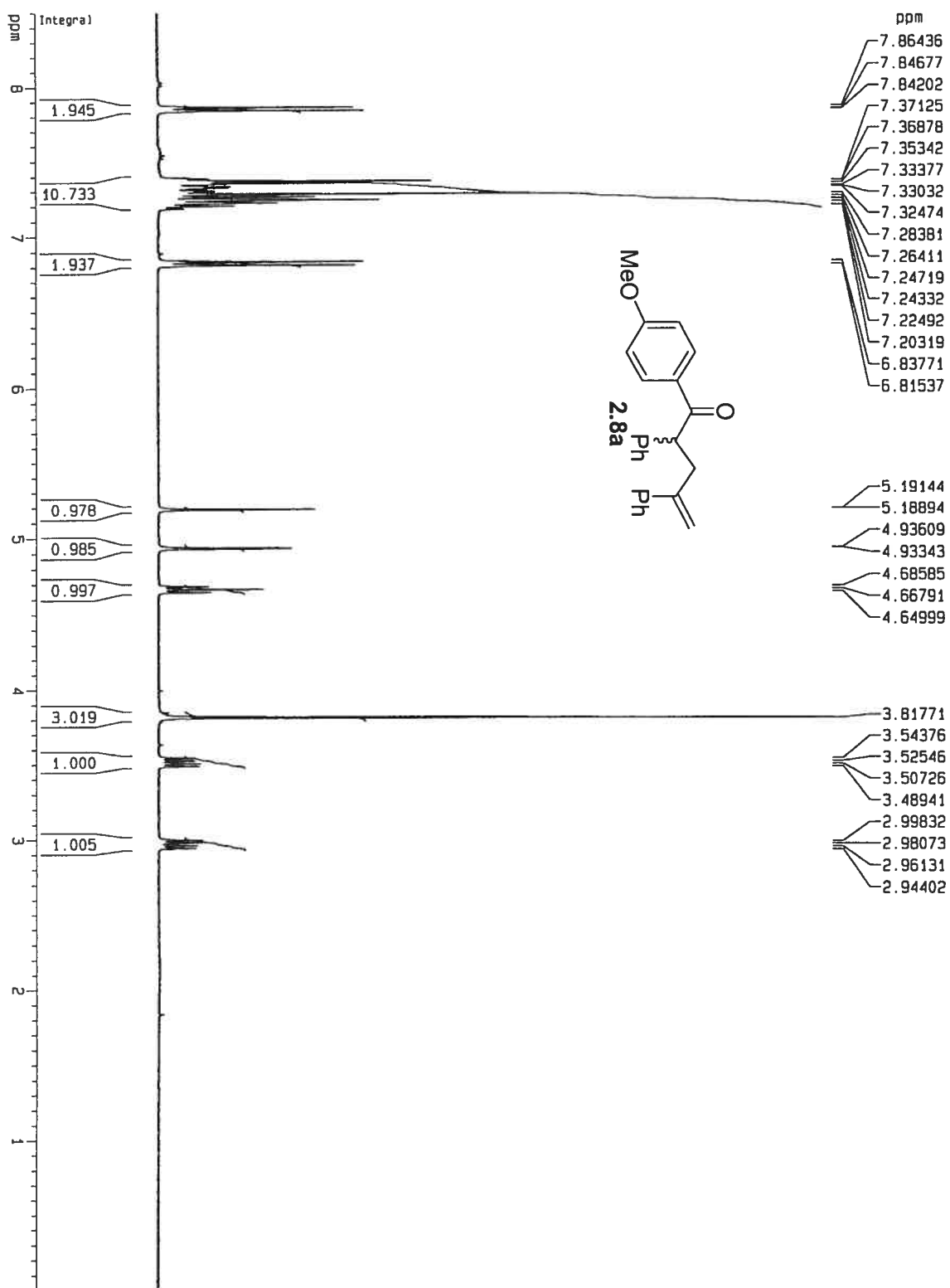
Proton NMR spectrum for 2.7a in CDCl<sub>3</sub>



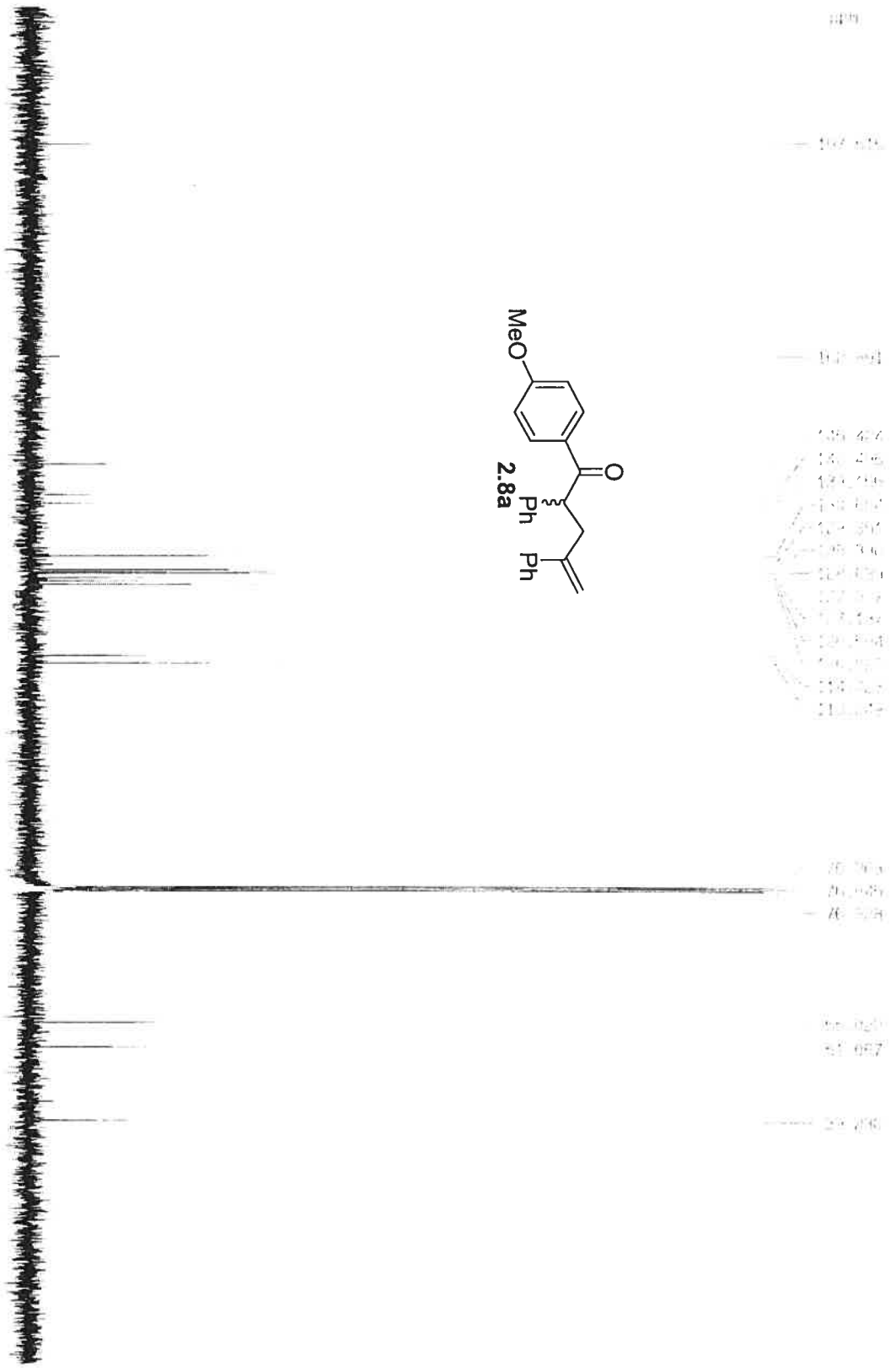
Carbon NMR spectrum for 2.7a in CDCl<sub>3</sub>



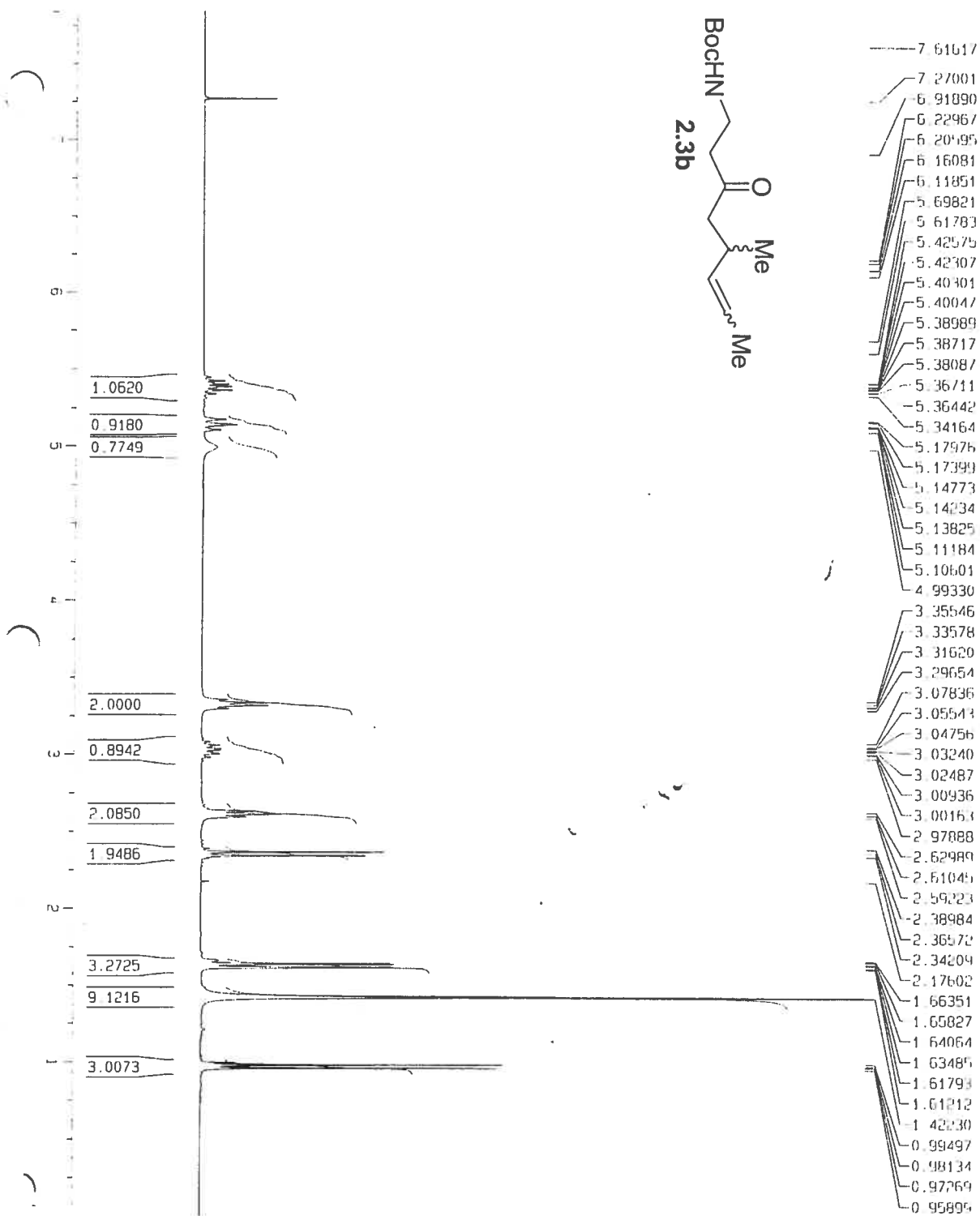
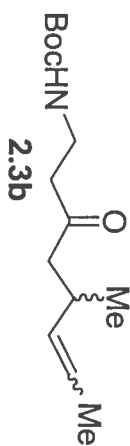
Proton NMR spectrum for 2.8a in CDCl<sub>3</sub>



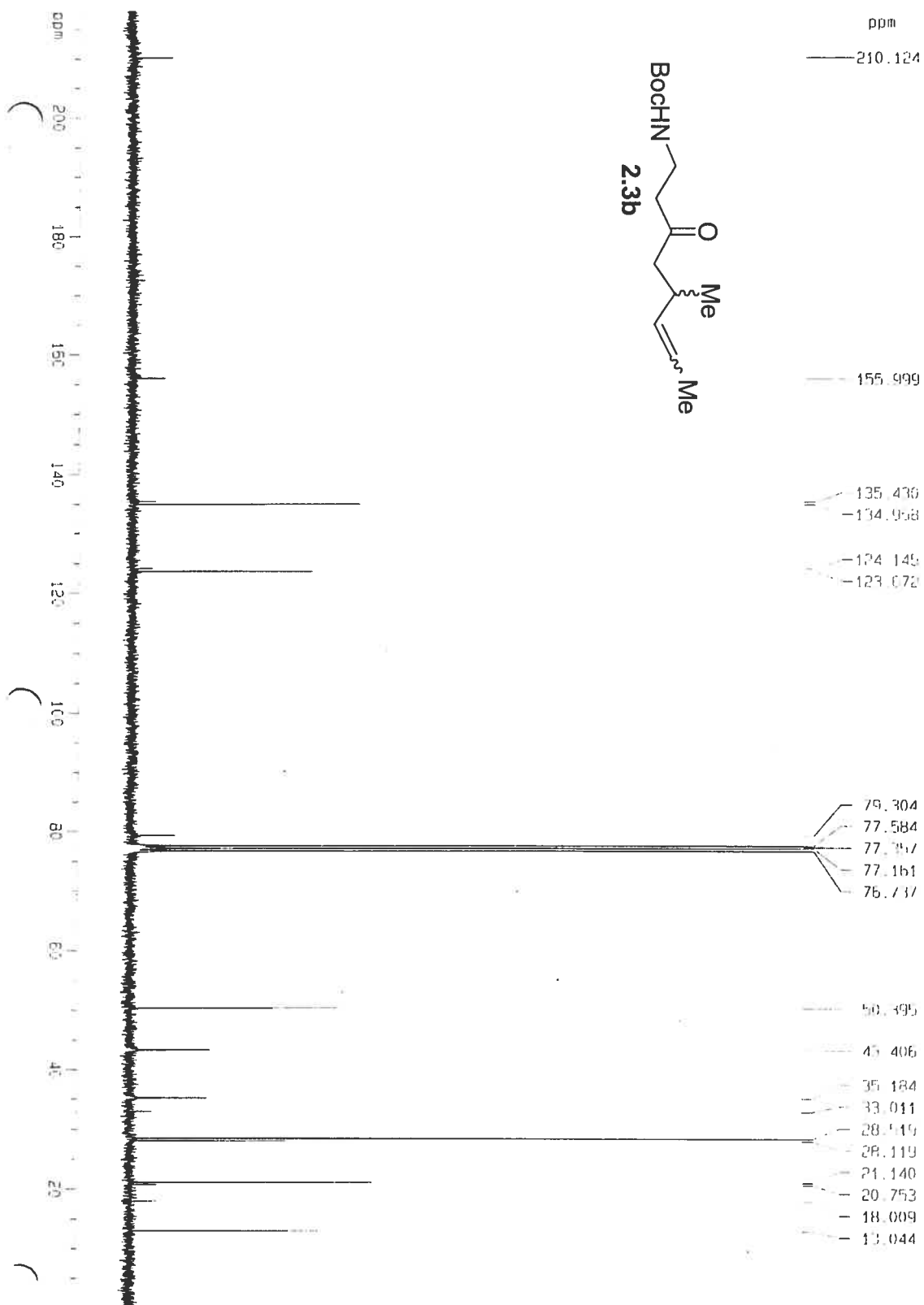
Carbon NMR spectrum for 2.8a in CDCl<sub>3</sub>



Proton NMR spectrum for 2.3b in CDCl<sub>3</sub>



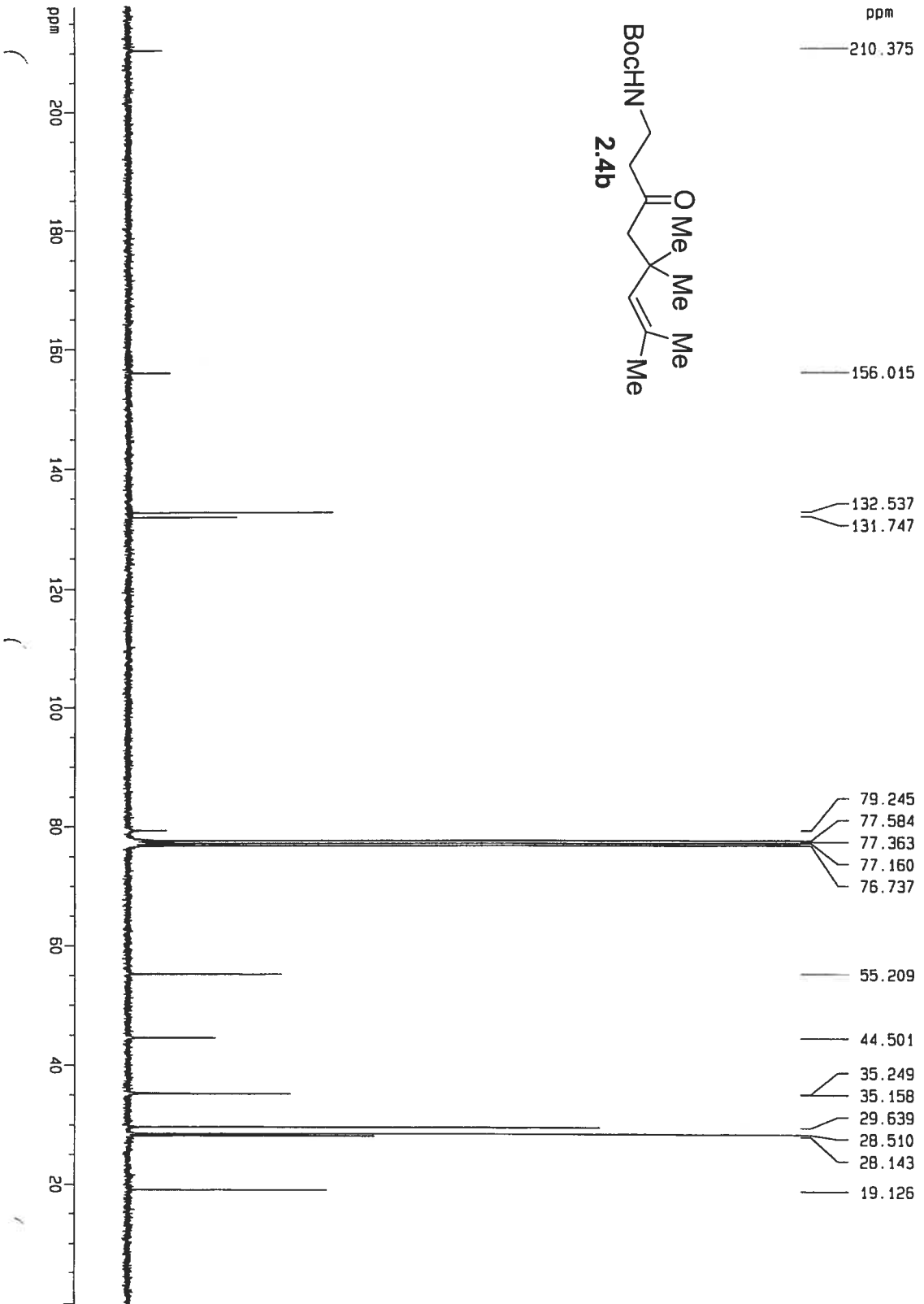
Carbon NMR spectrum for 2.3b in CDCl<sub>3</sub>



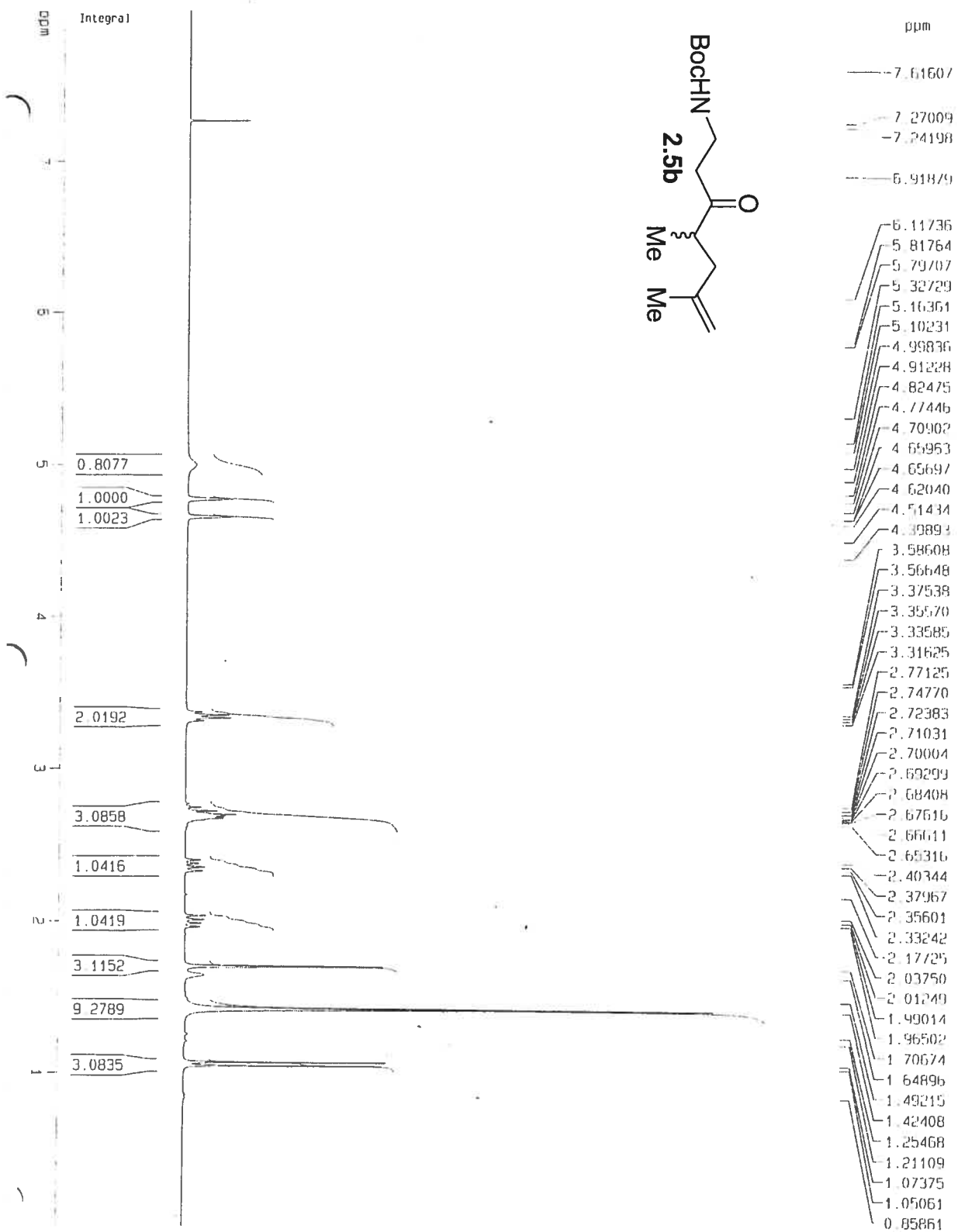
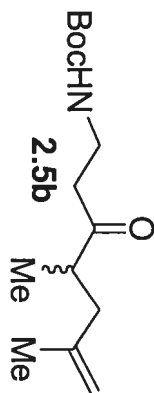




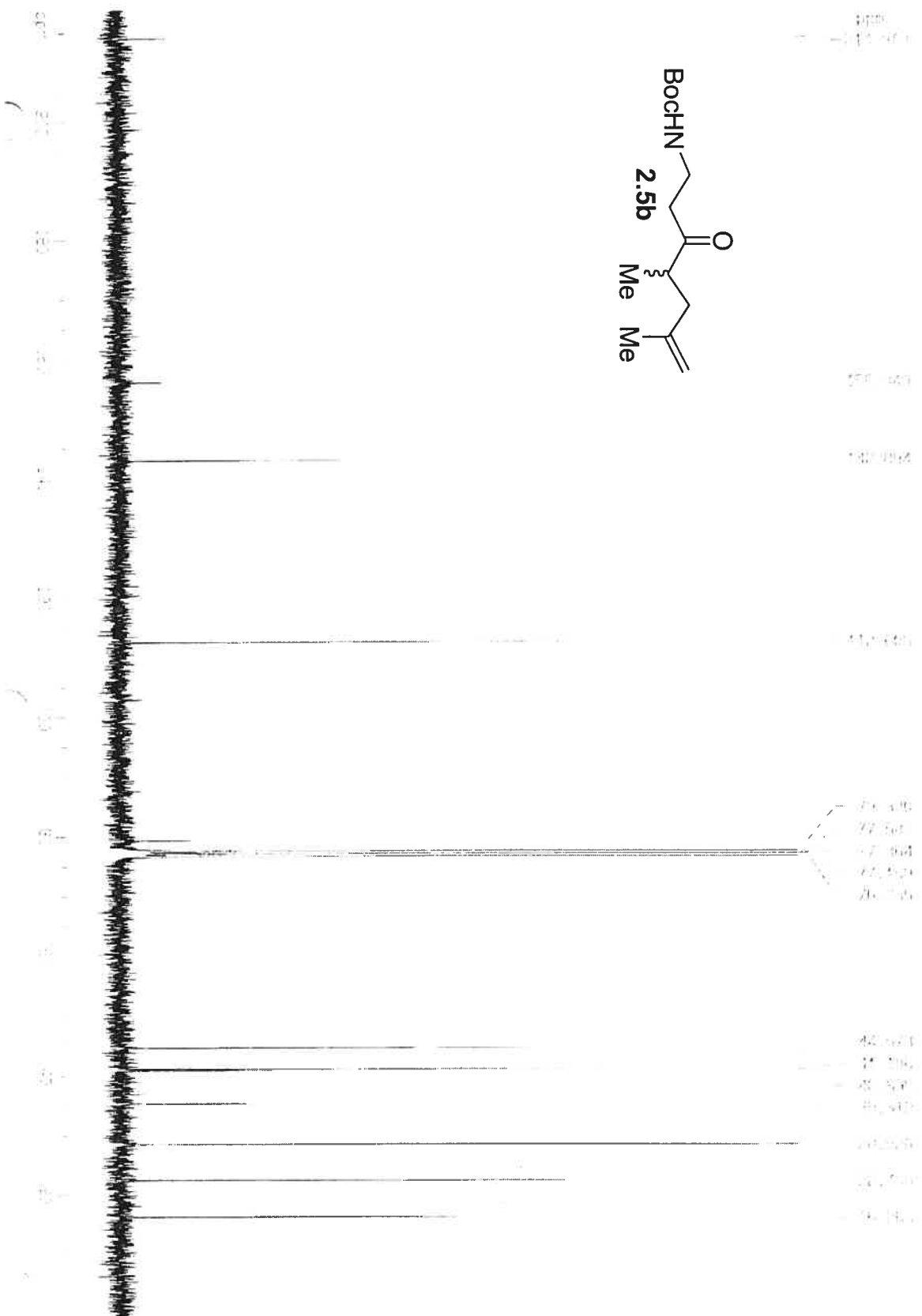
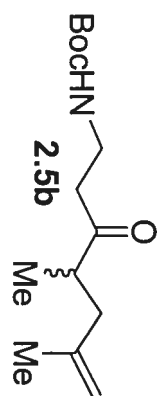
Carbon NMR spectrum for **2.4b** in CDCl<sub>3</sub>



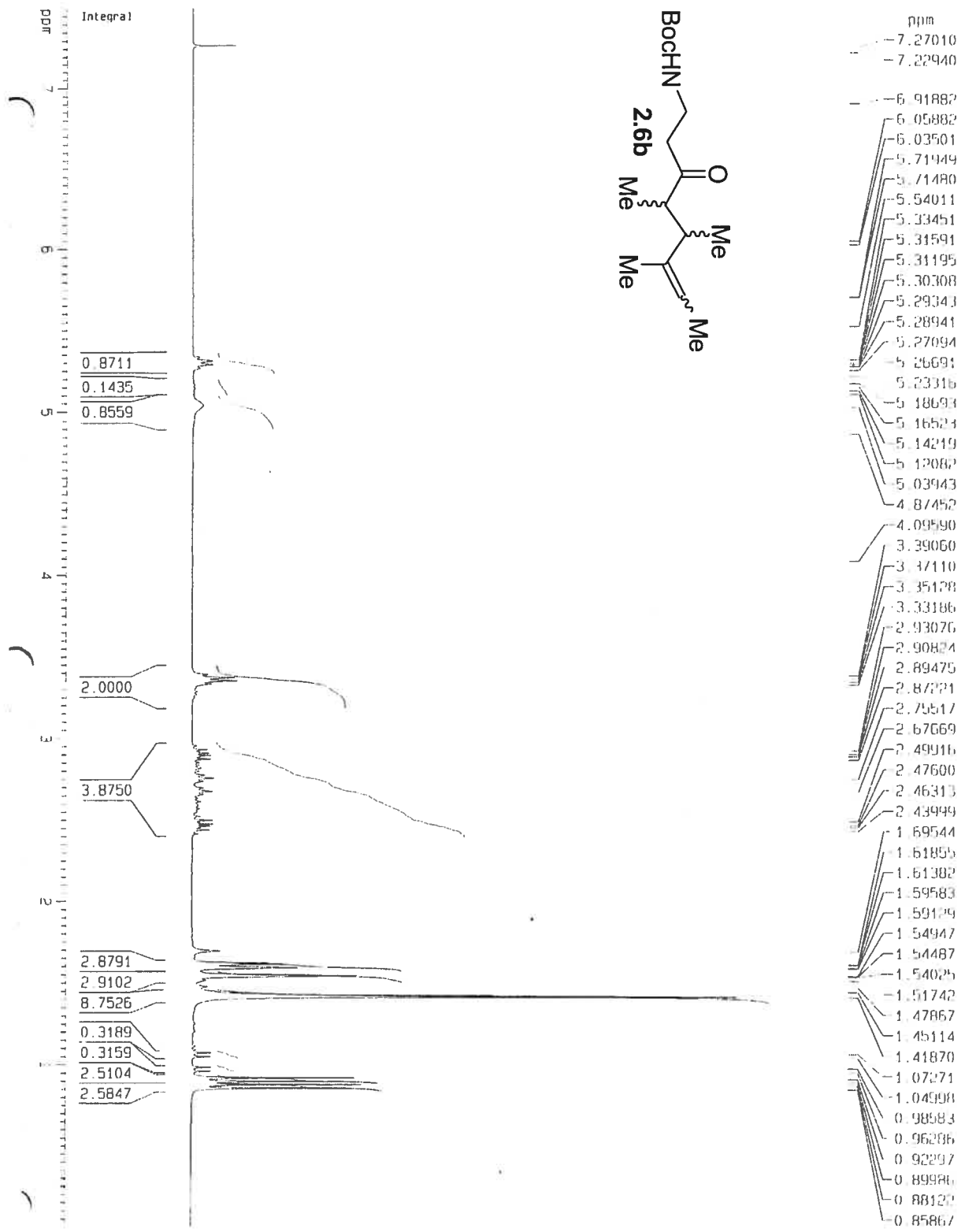
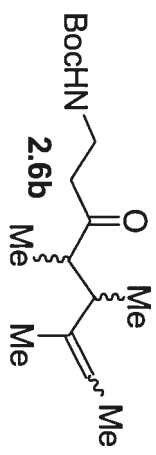
Proton NMR spectrum for 2.5b in CDCl<sub>3</sub>



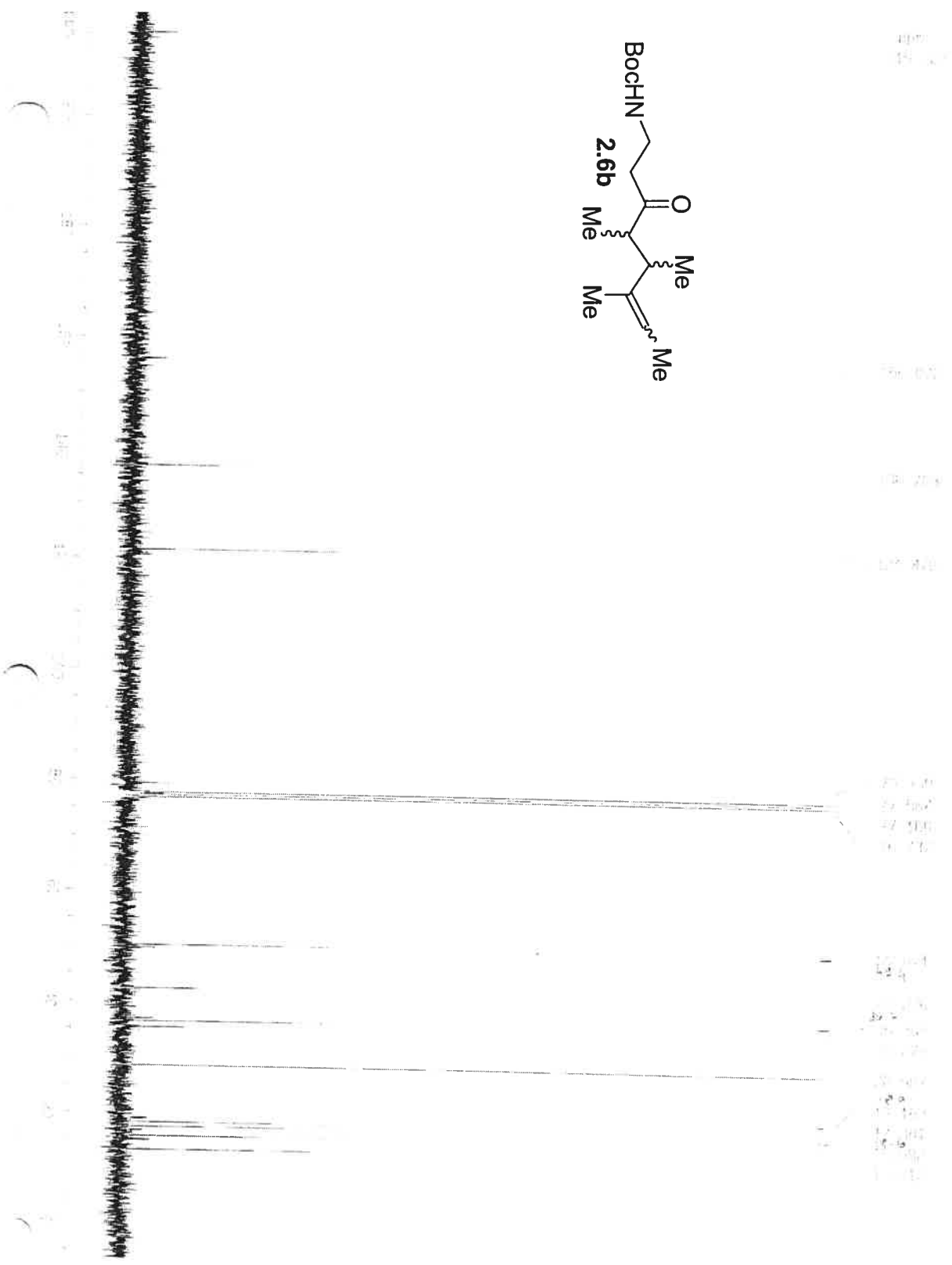
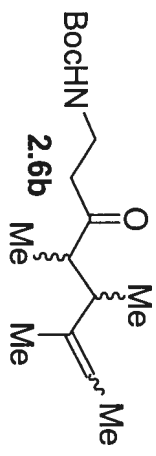
Carbon NMR spectrum for **2.5b** in CDCl<sub>3</sub>



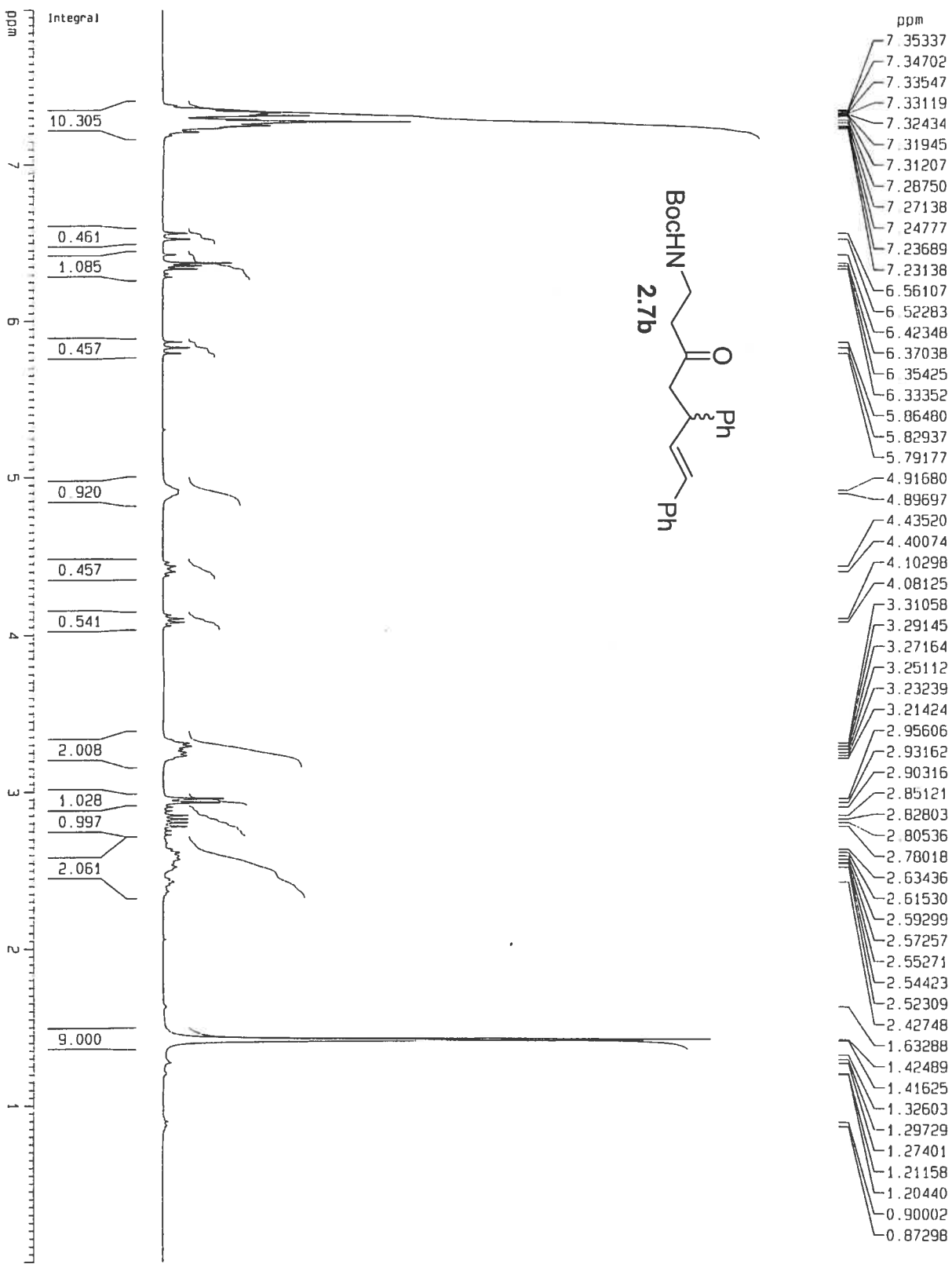
Proton NMR spectrum for 2.6b in CDCl<sub>3</sub>



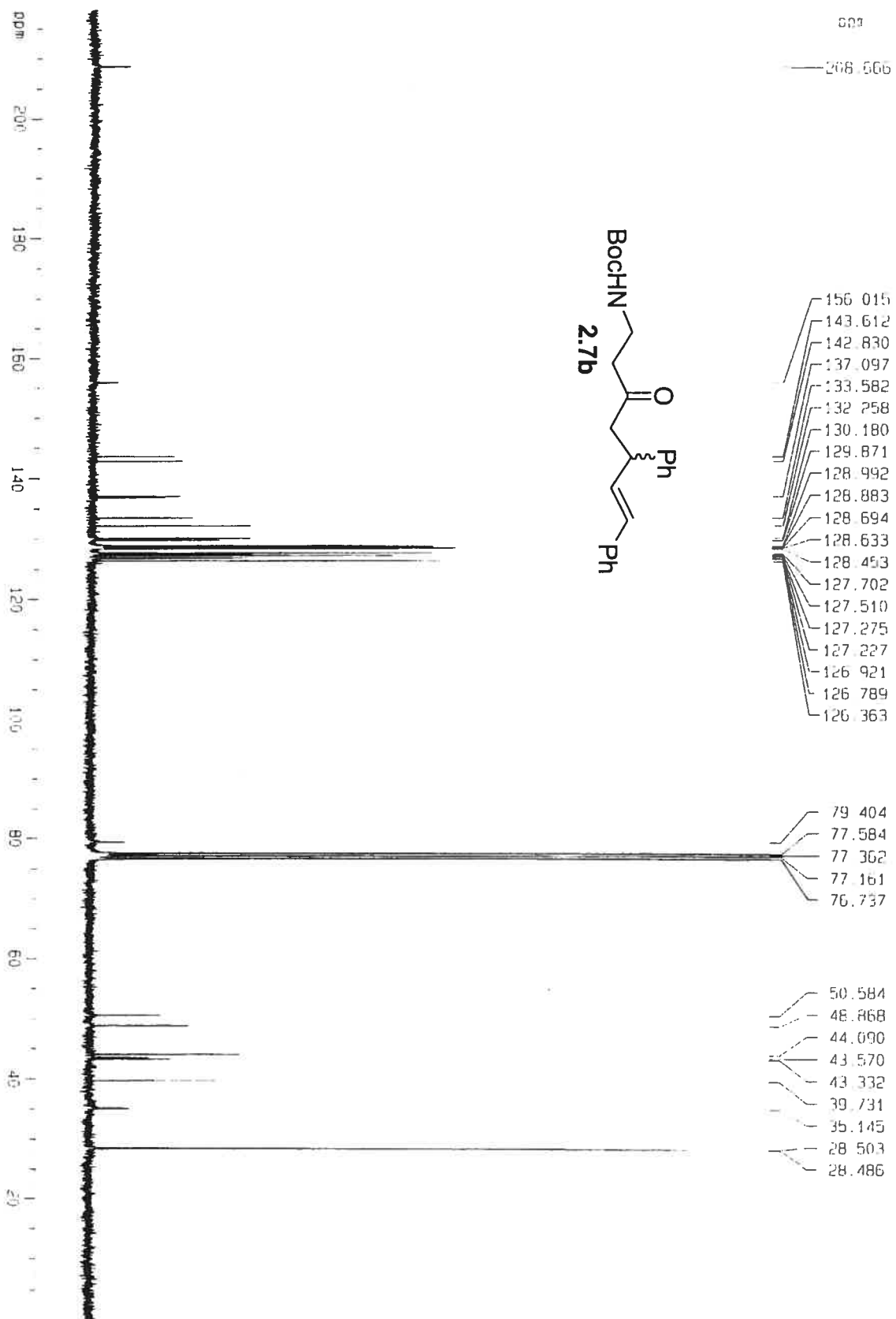
Carbon NMR spectrum for **2.6b** in CDCl<sub>3</sub>



Proton NMR spectrum for 2.7b in CDCl<sub>3</sub>

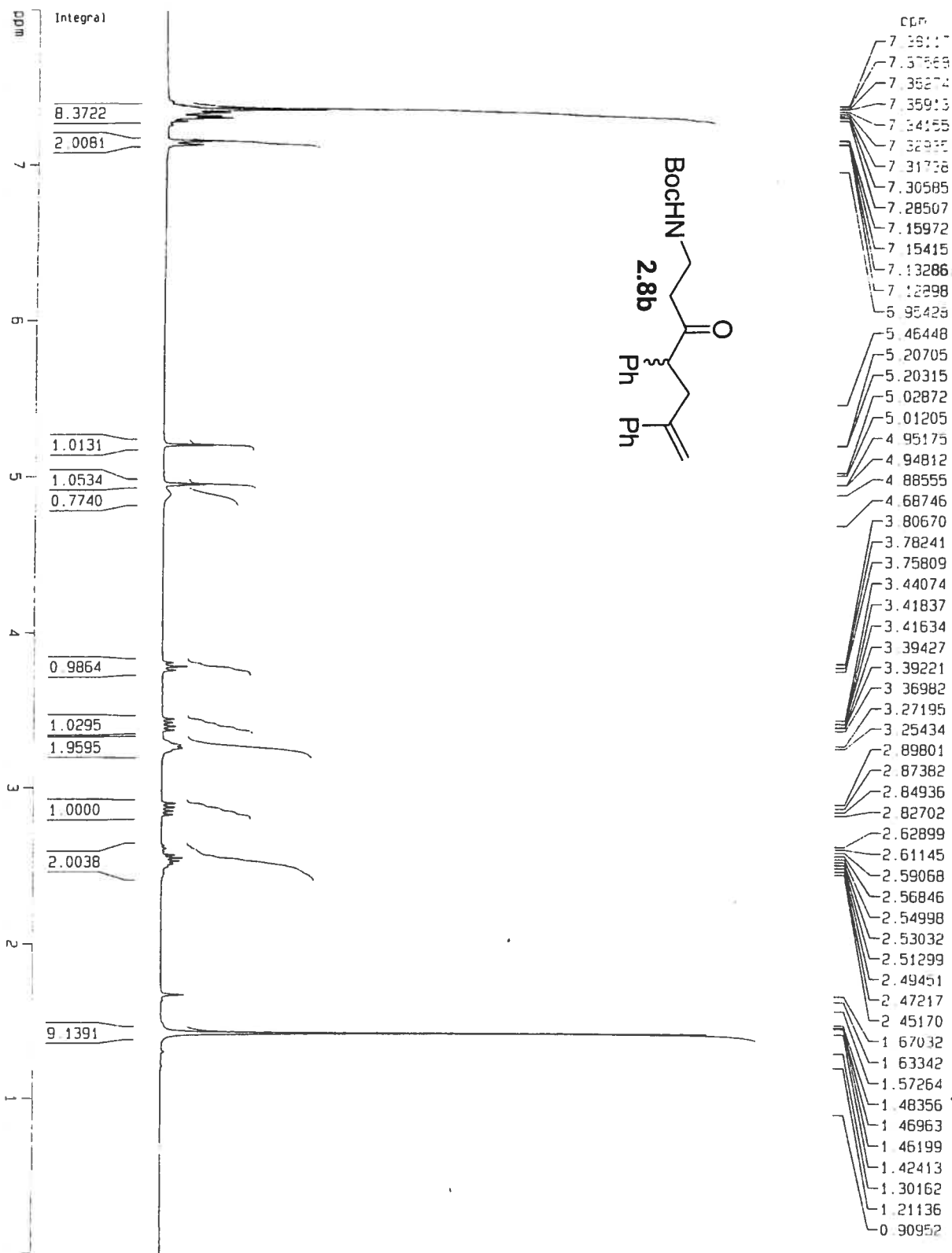


Carbon NMR spectrum for 2.7b in CDCl<sub>3</sub>

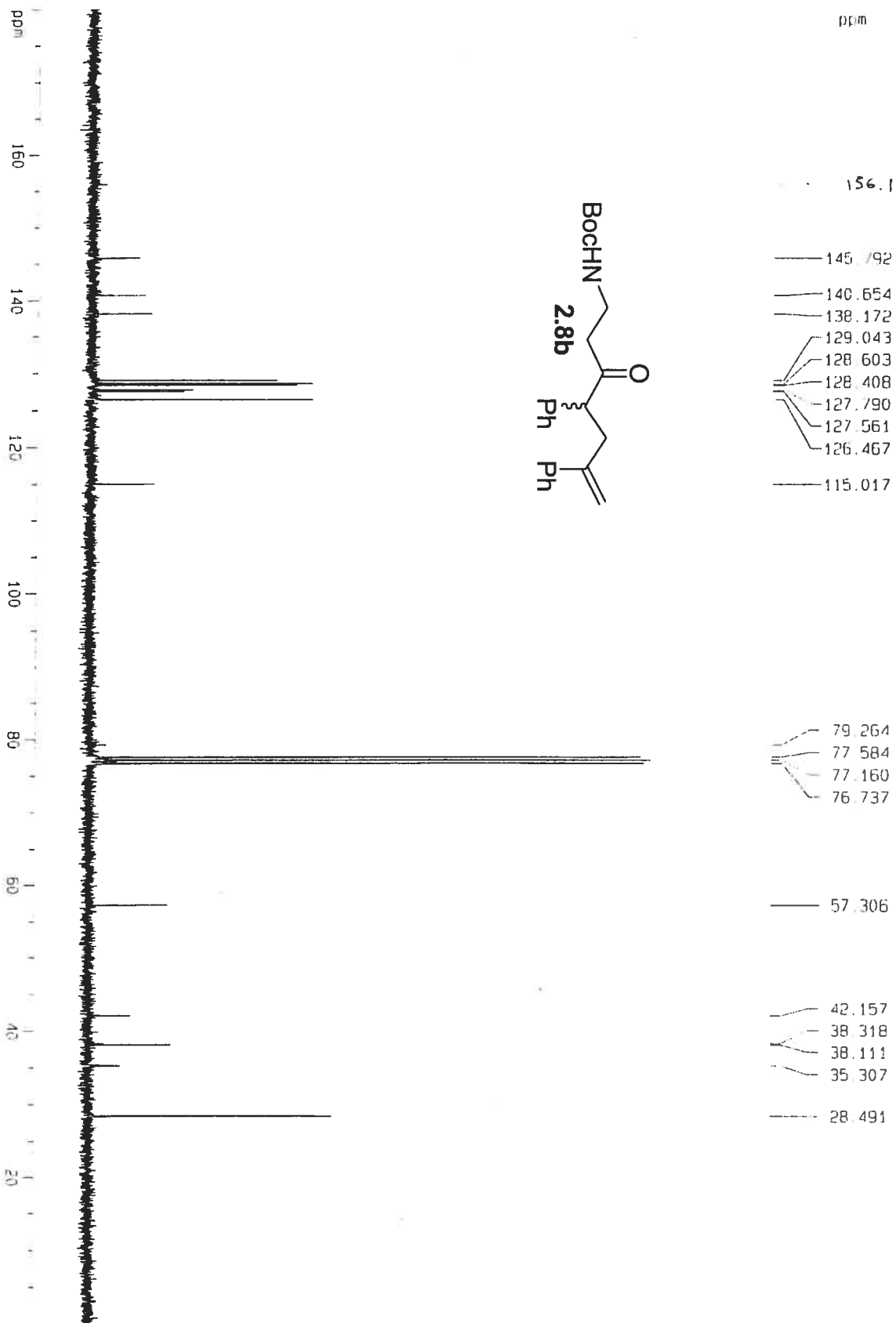




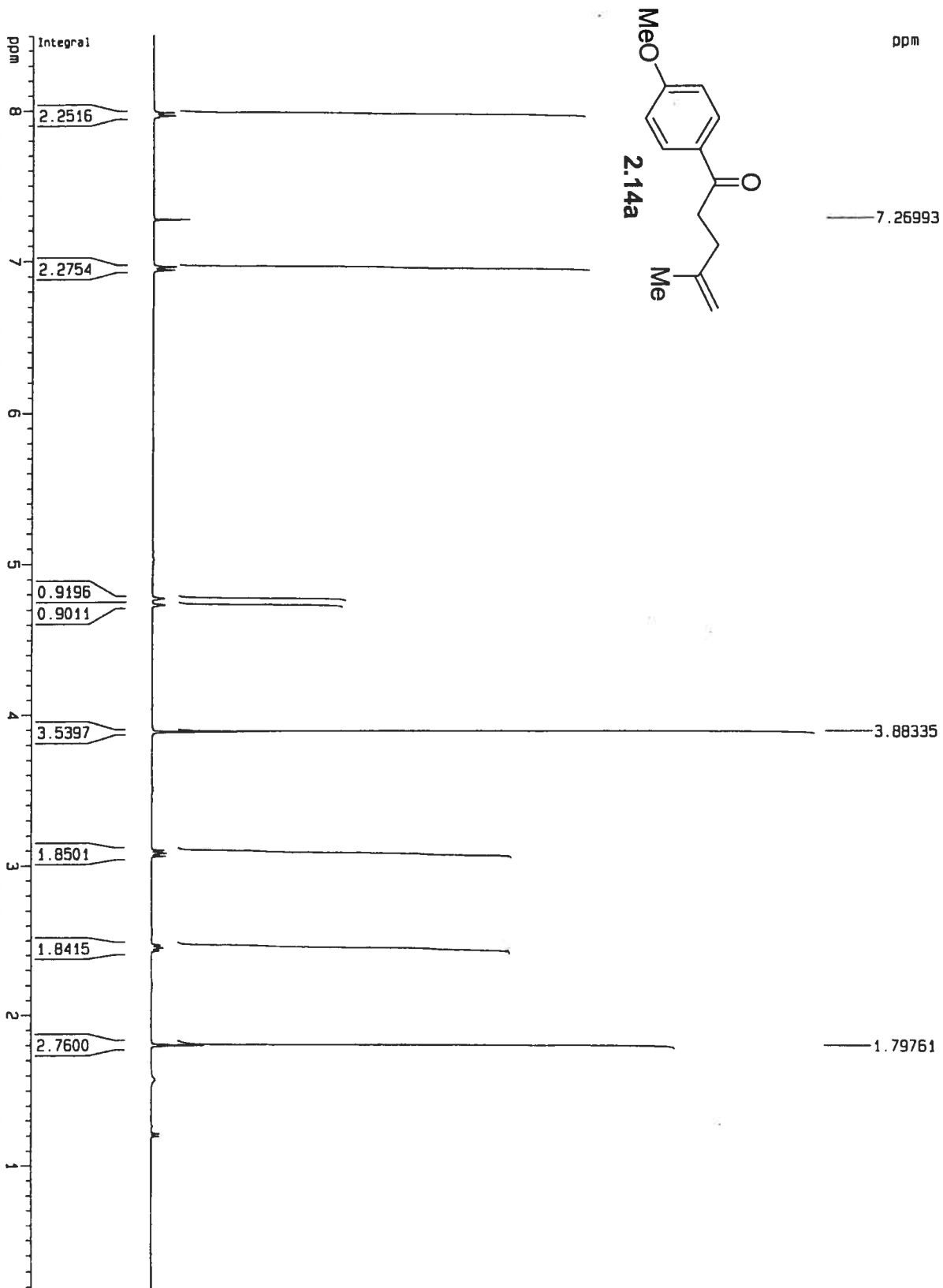
Proton NMR spectrum for 2.8b in CDCl<sub>3</sub>



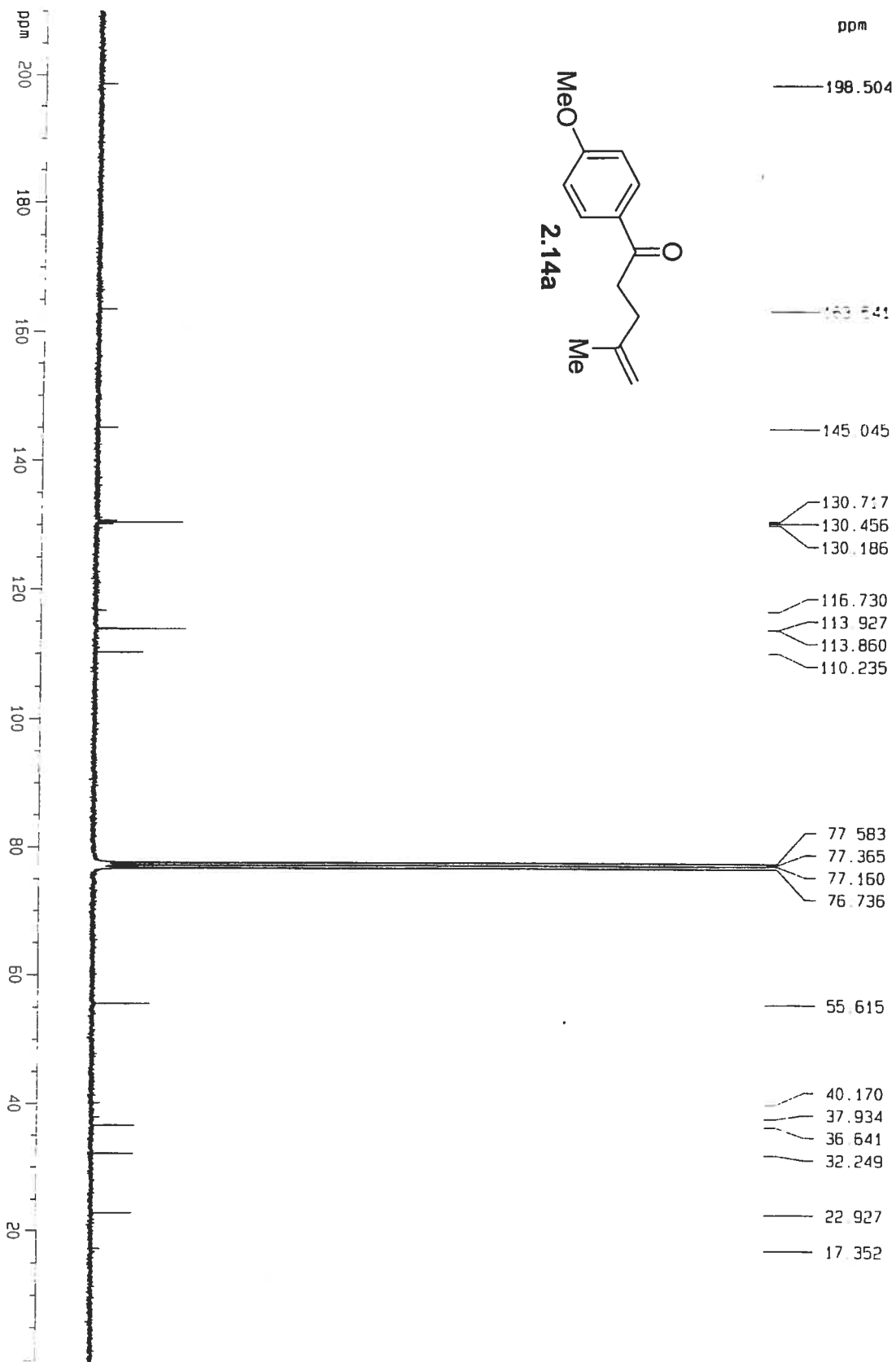
Carbon NMR spectrum for 2.8b in CDCl<sub>3</sub>



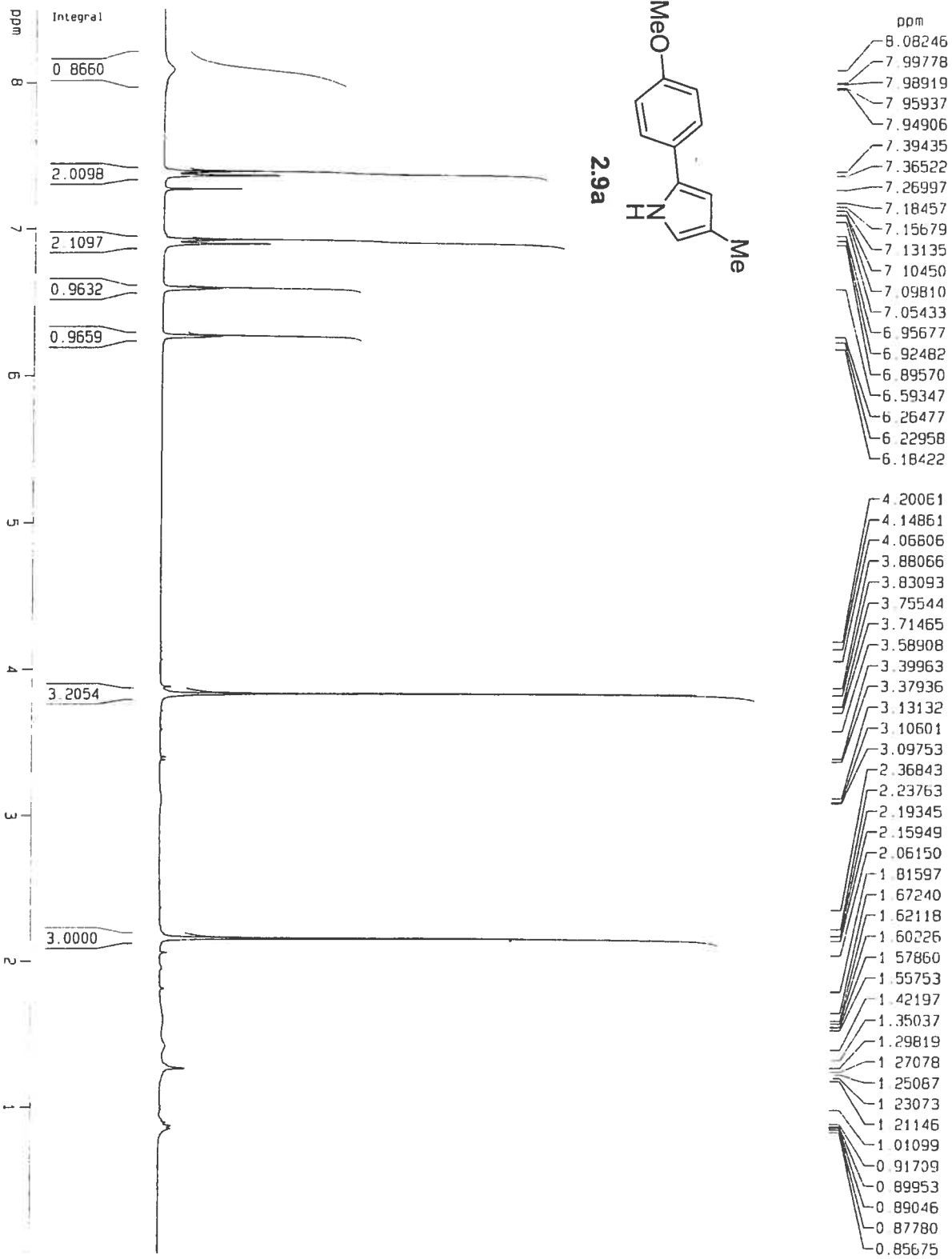
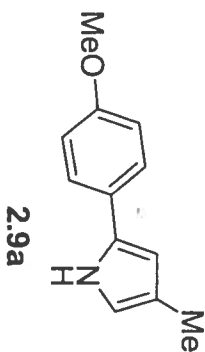
Proton NMR spectrum for 2.14a in CDCl<sub>3</sub>



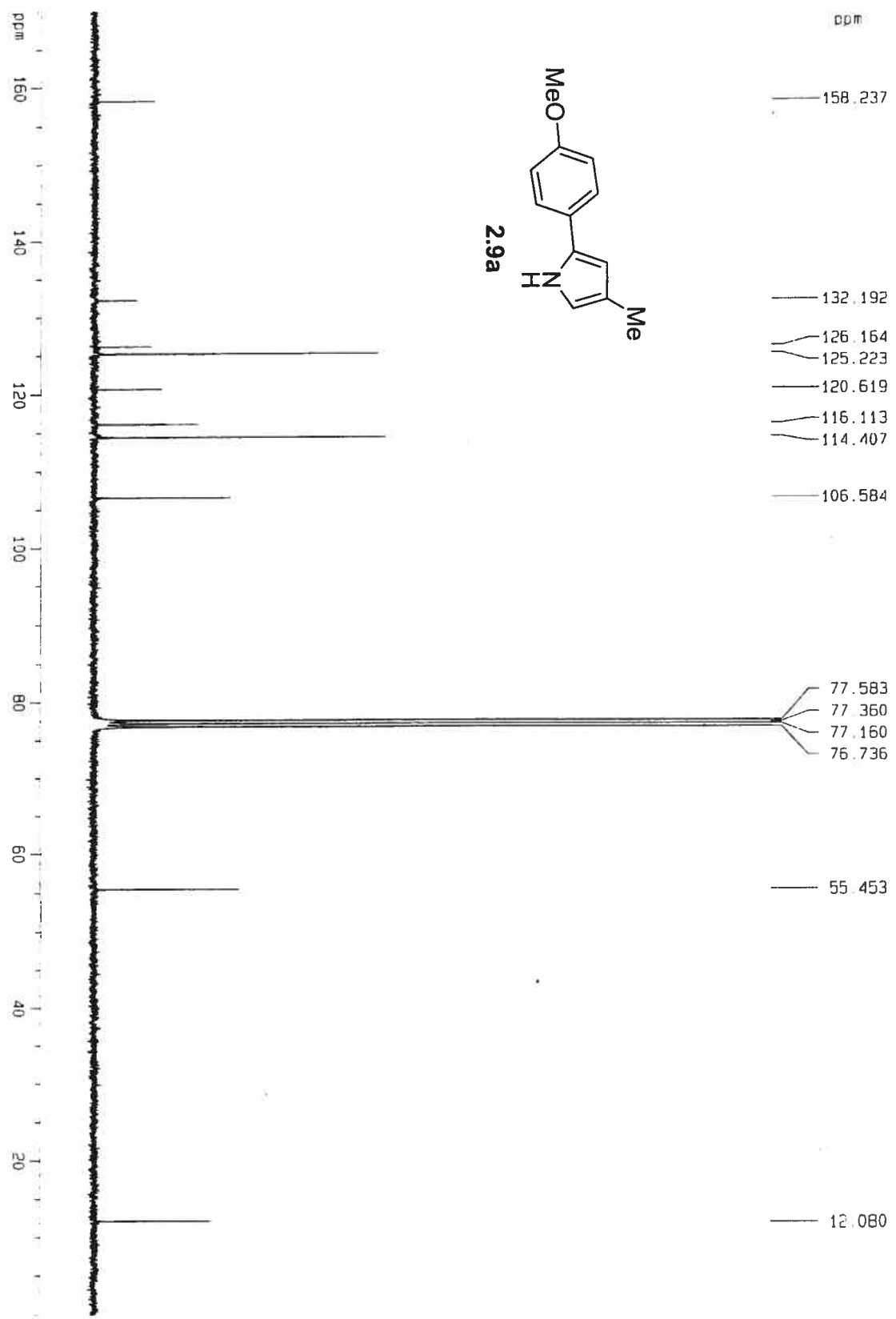
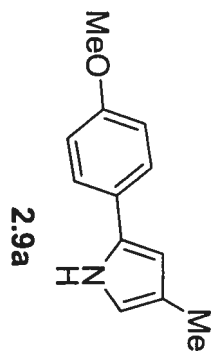
Carbon NMR spectrum for 2.14a in CDCl<sub>3</sub>



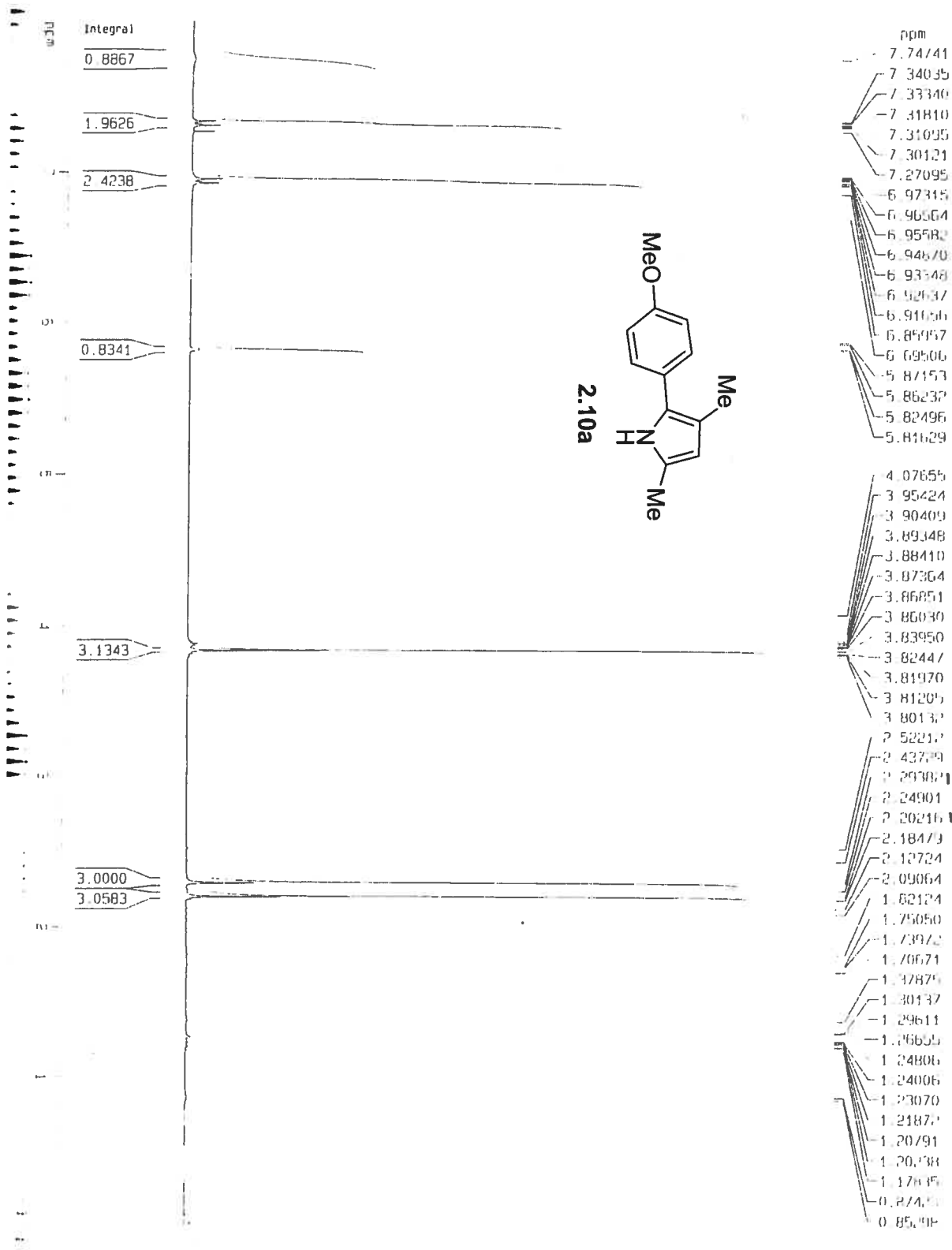
Proton NMR spectrum for 2.9a in CDCl<sub>3</sub>



Carbon NMR spectrum for 2.9a in CDCl<sub>3</sub>



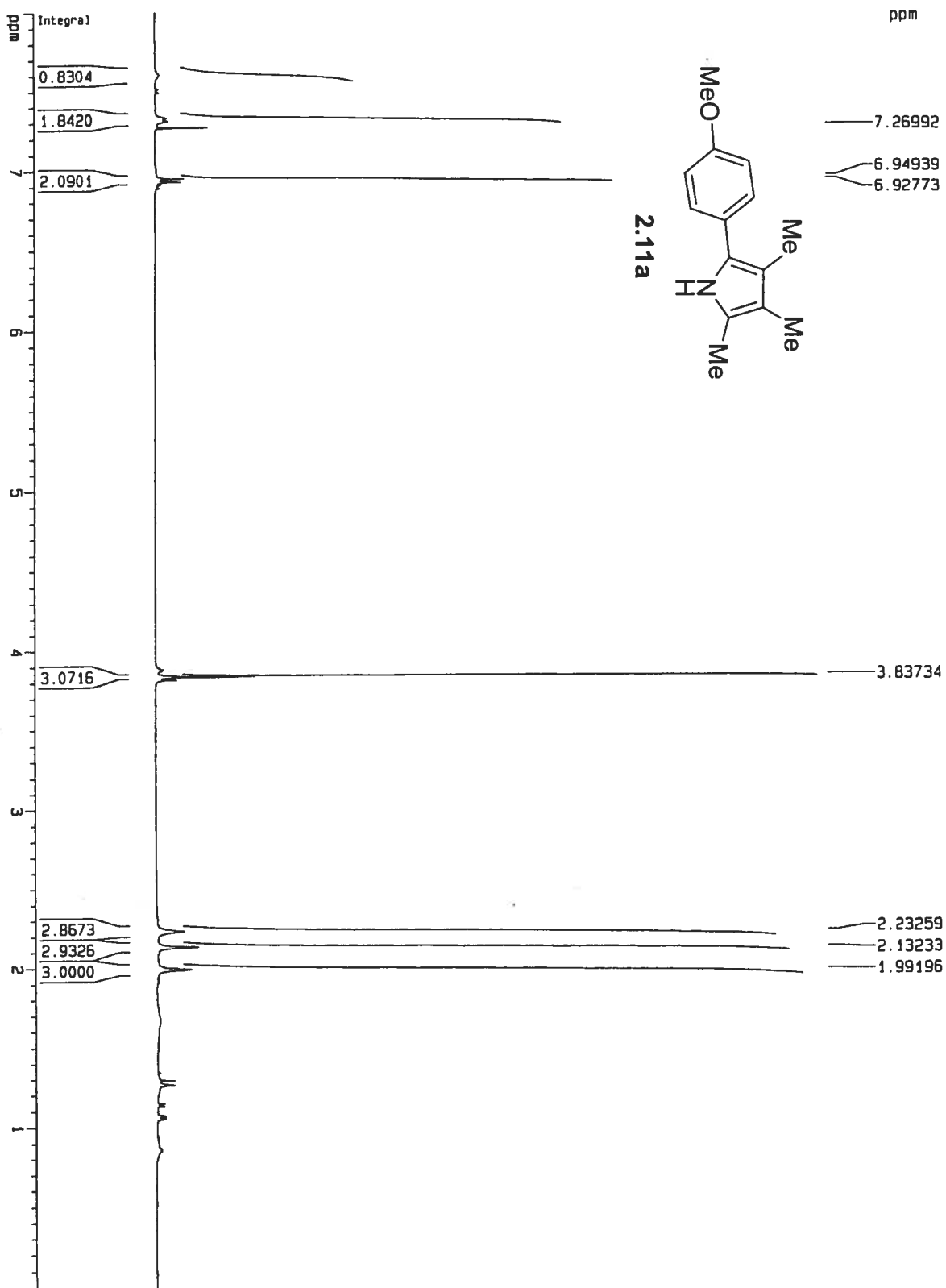
Proton NMR spectrum for 2.10a in CDCl<sub>3</sub>



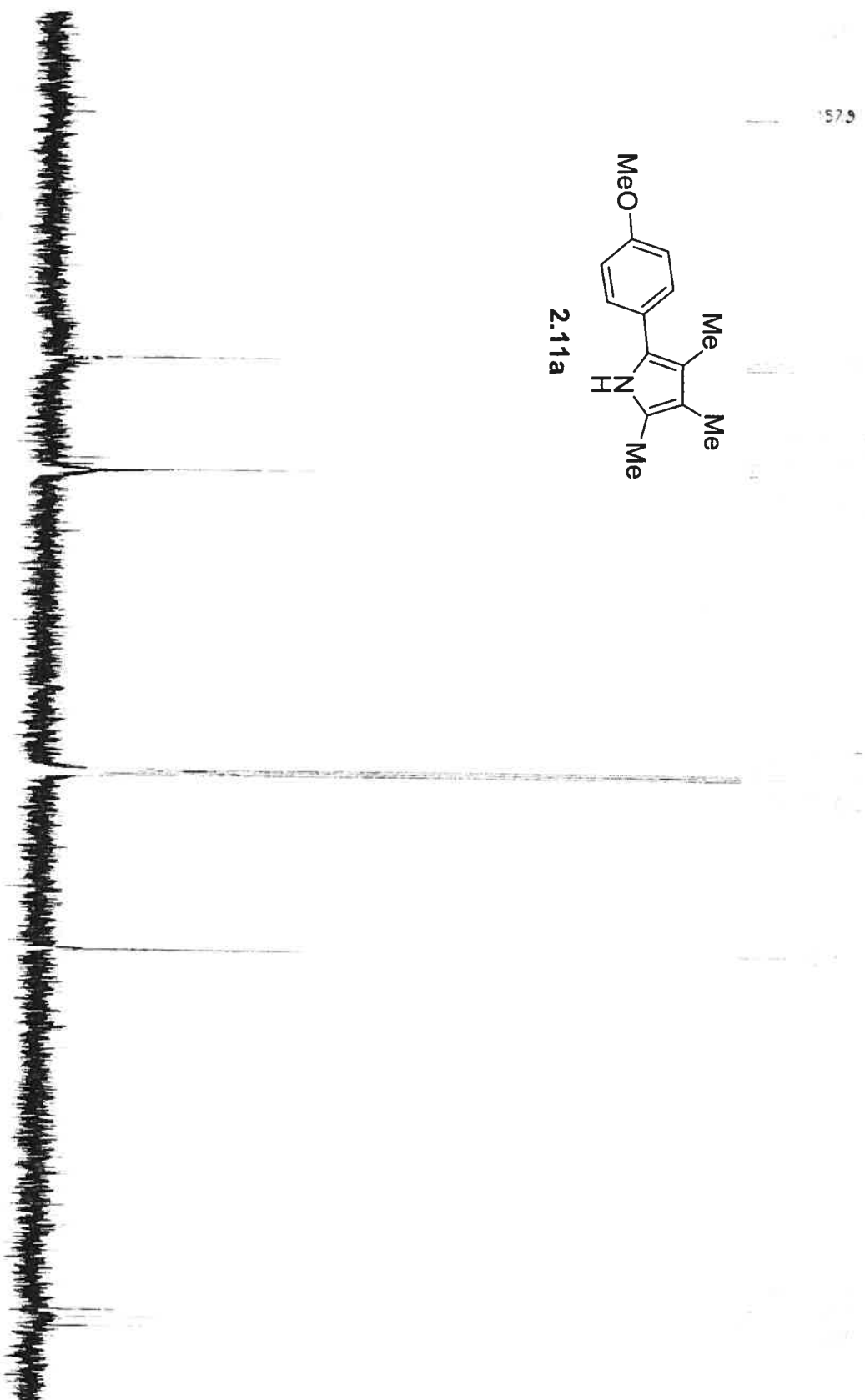
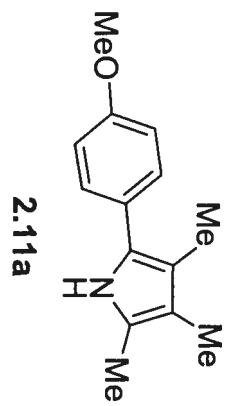




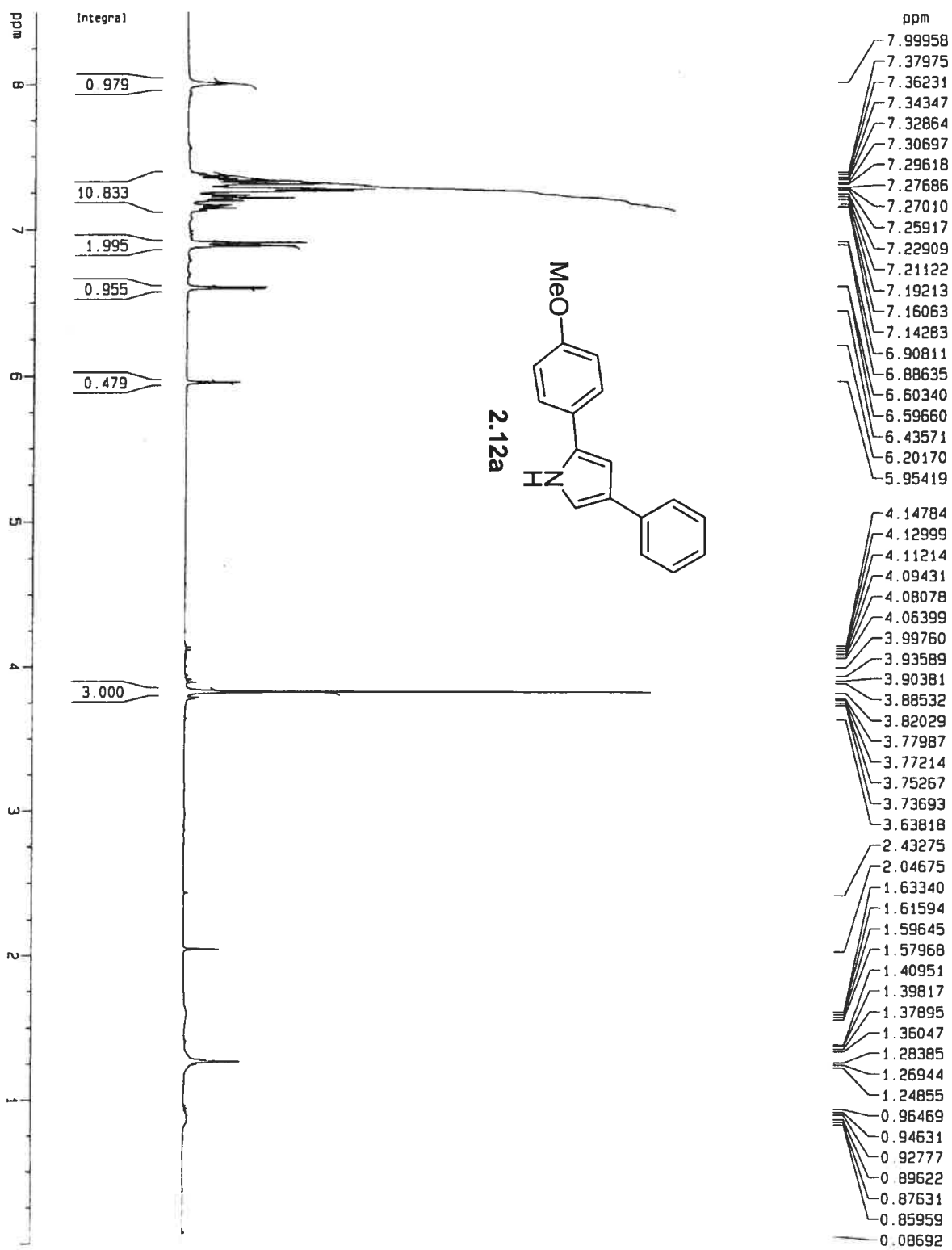
Proton NMR spectrum for 2.11a in CDCl<sub>3</sub>



Carbon NMR spectrum for 2.11a in CDCl<sub>3</sub>



Proton NMR spectrum for 2.12a in CDCl<sub>3</sub>

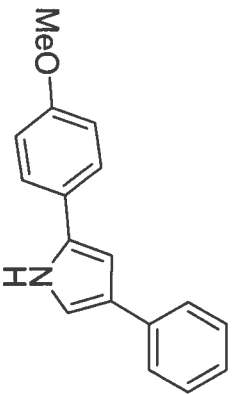


Elemental composition calculator

Target m/z: +250.1223 amu  
 Tolerance: +5.0000 ppm  
 Result type: Elemental  
 Max num of results: 500  
 Min DBE: -0.5000 Max DBE: +25000.0000  
 Electron state: OddAndEven  
 Num of charges: 1  
 Add water: N/A  
 Add proton: N/A  
 File Name: 4A0761.wiff

	Elements	Min Number	Max Number
1	C	0	100
2	H	0	100
3	N	0	5
4	Na	0	1
5	O	0	10

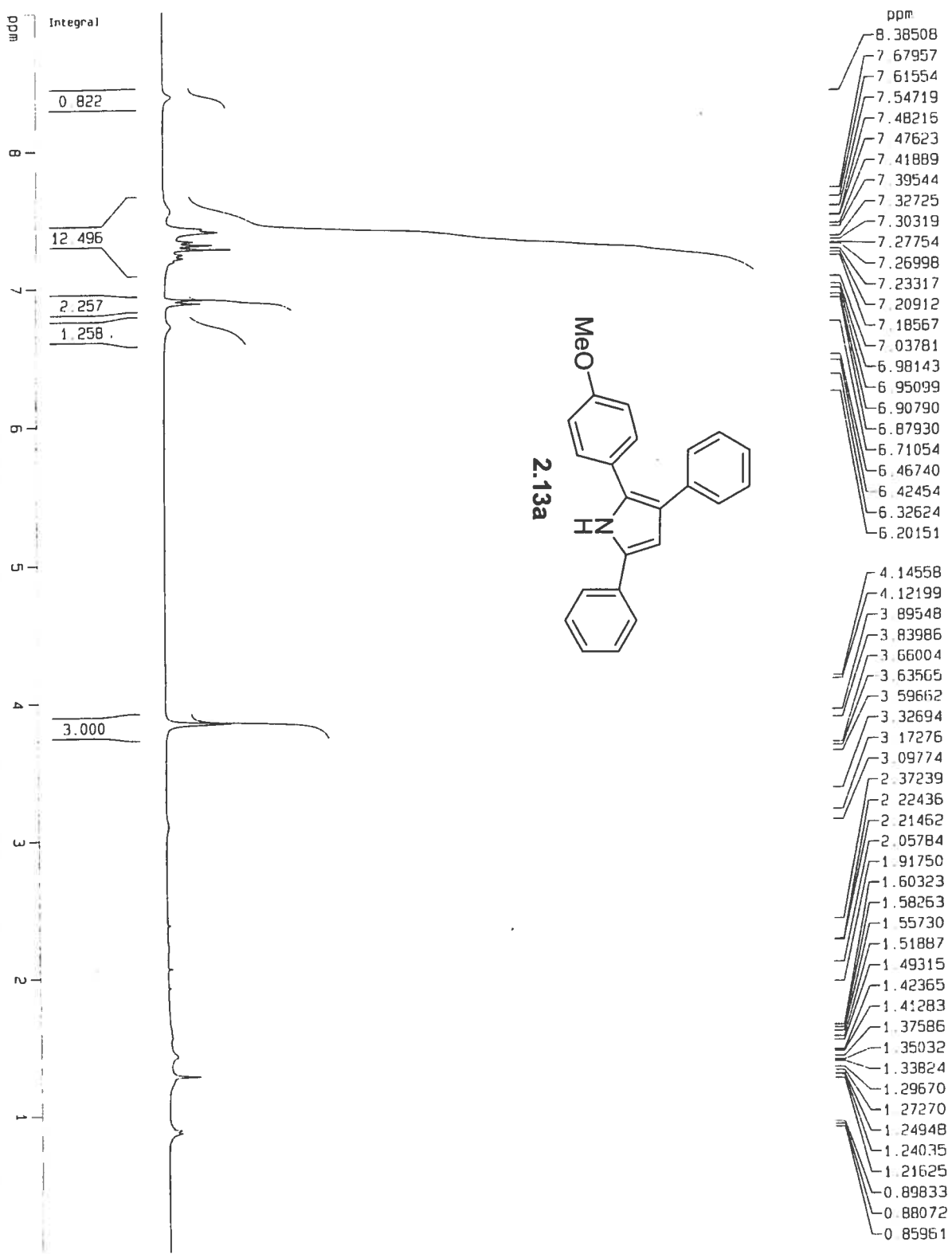
	Formula	Calculated m/z (amu)	mDa Error	PPM Error	DBE
1	<b>C17 H16 N O</b>	250.12264	-0.39070	-1.56206	10.5
2	C15 H14 N4	250.12129	0.95198	3.80608	11.0



2.12a

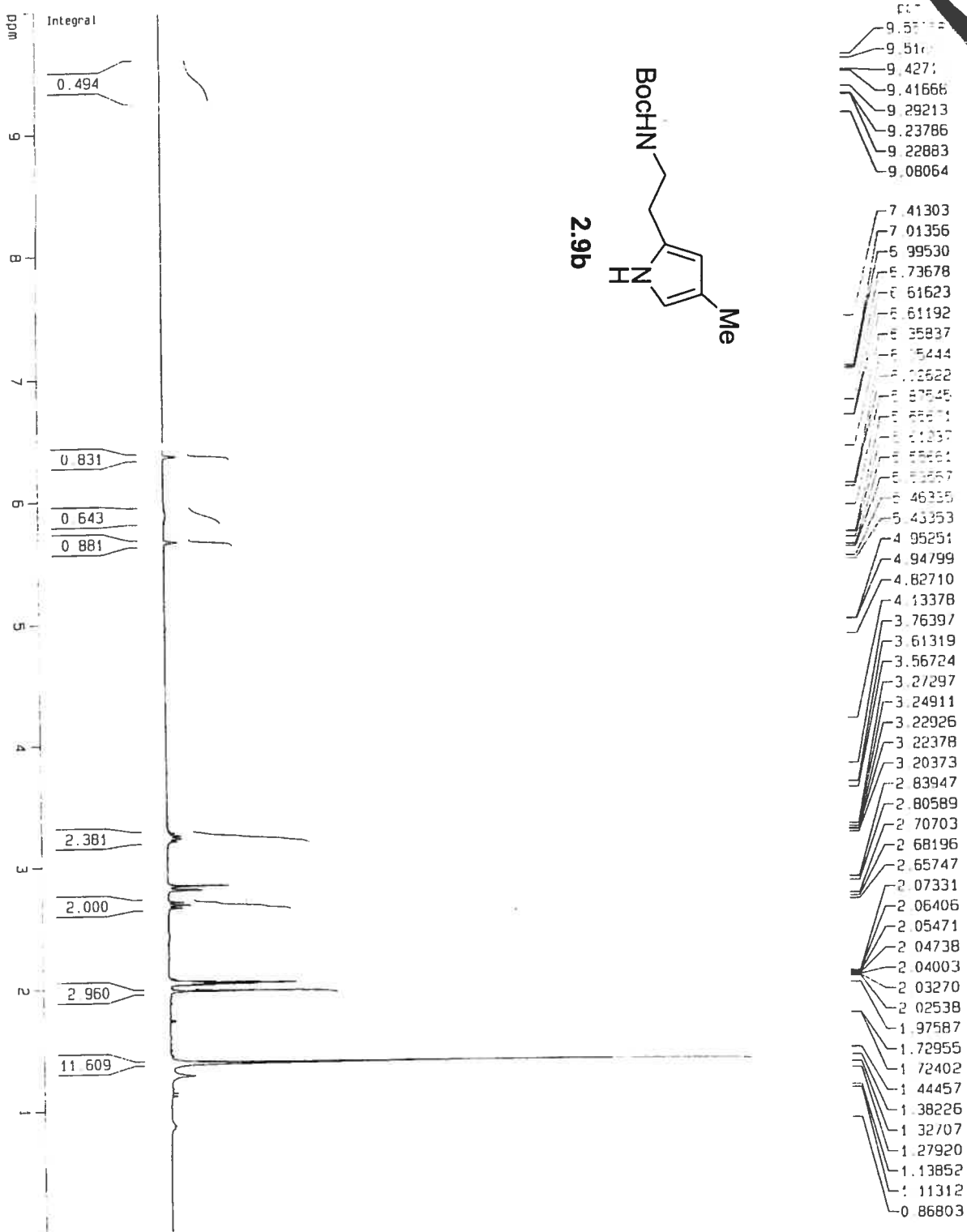
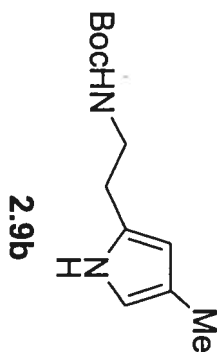


Proton NMR spectrum for 2.13a in CDCl<sub>3</sub>



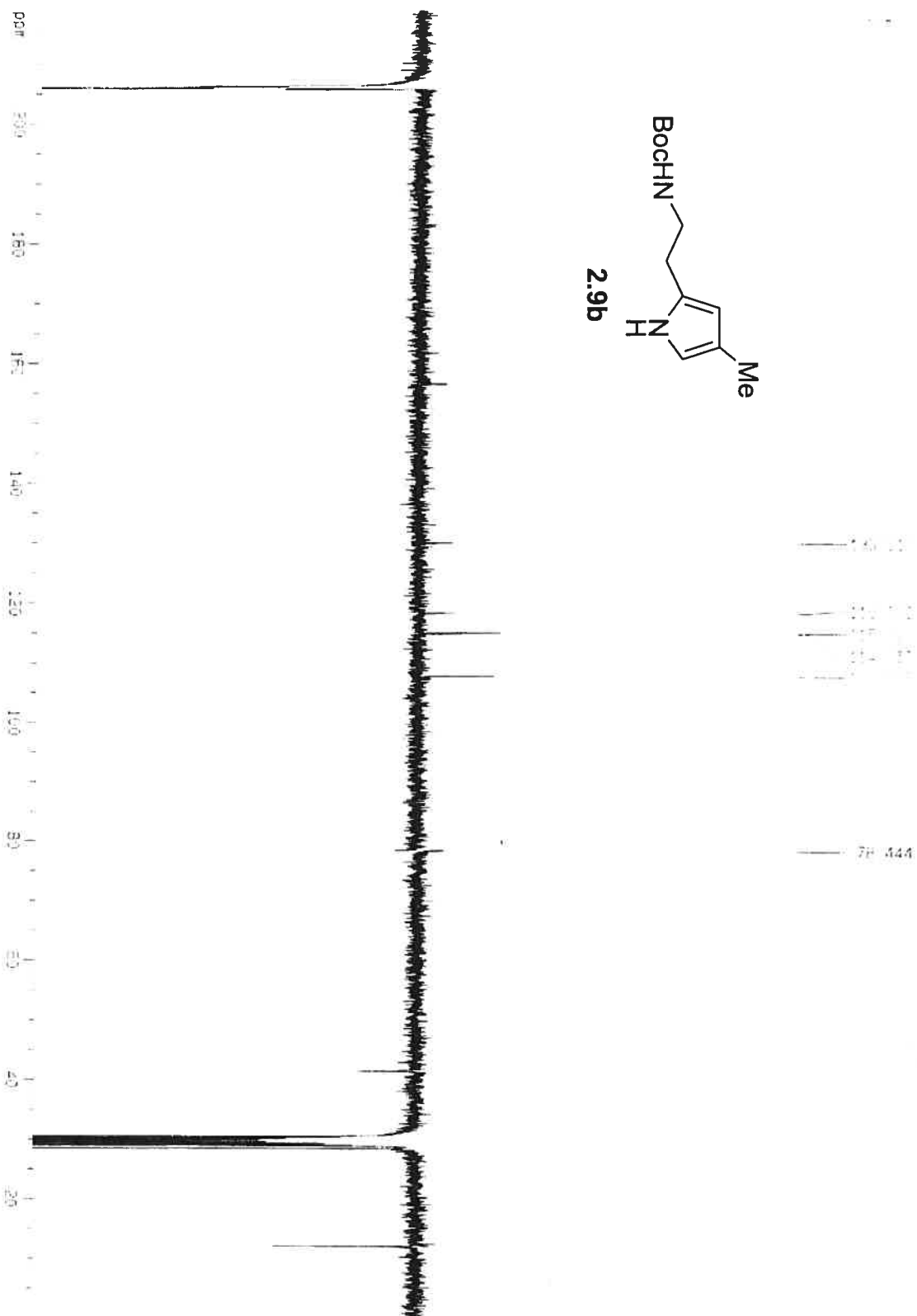


Proton NMR spectrum for 2.9b in Acetone-d<sub>6</sub>

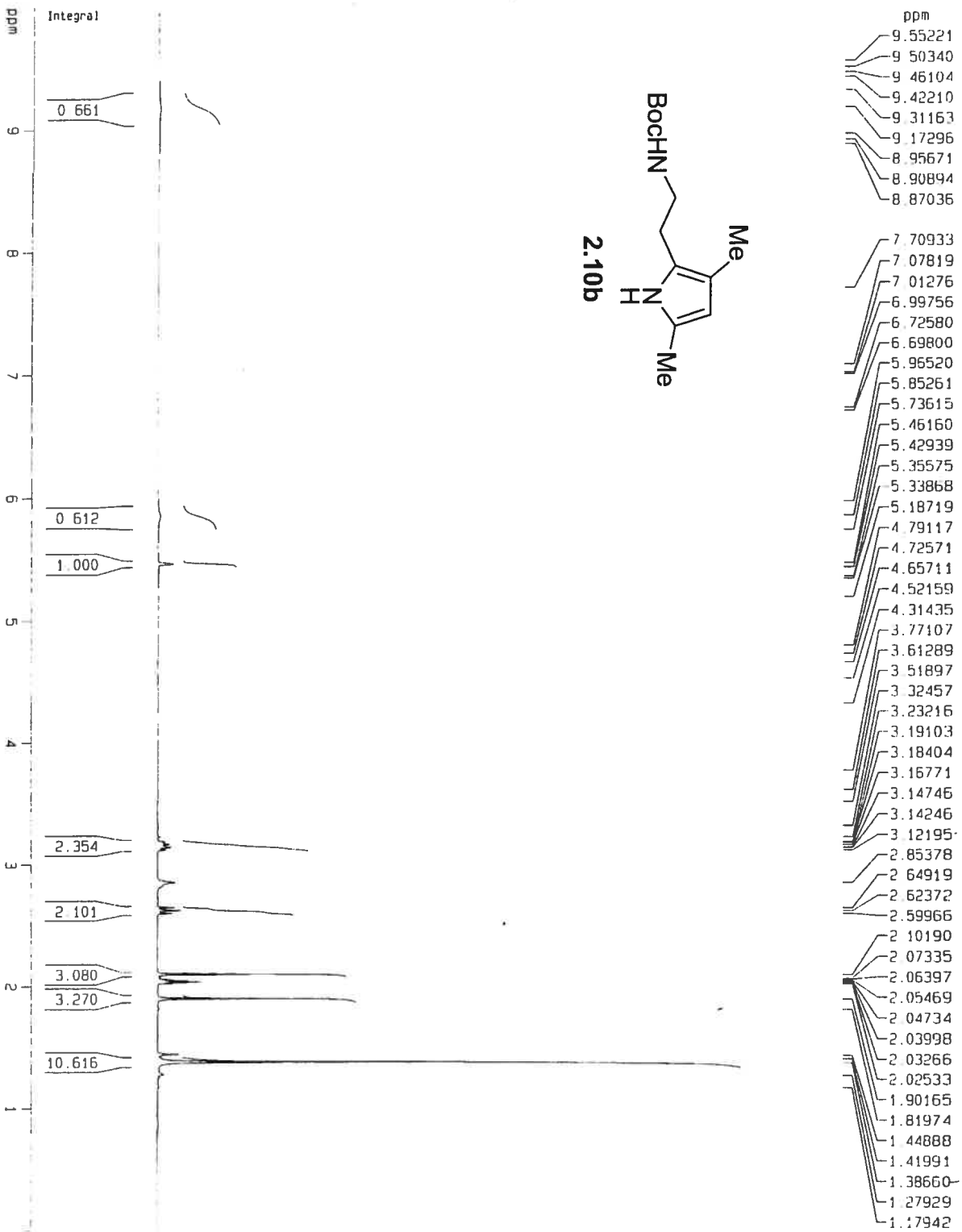
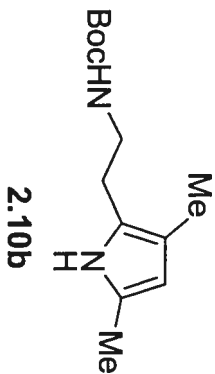




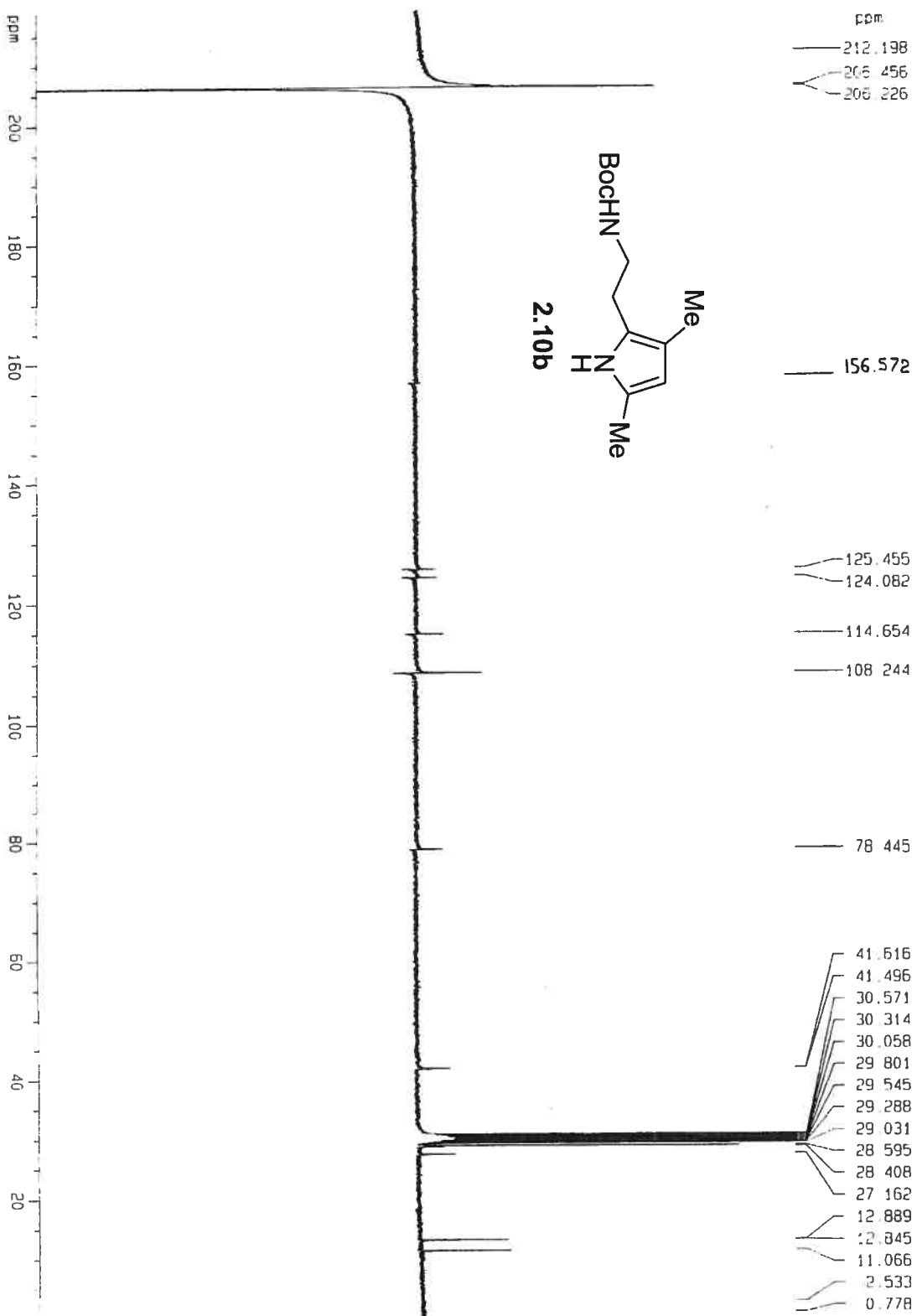
Carbon NMR spectrum for 2.9b in Acetone-*d*<sub>6</sub>



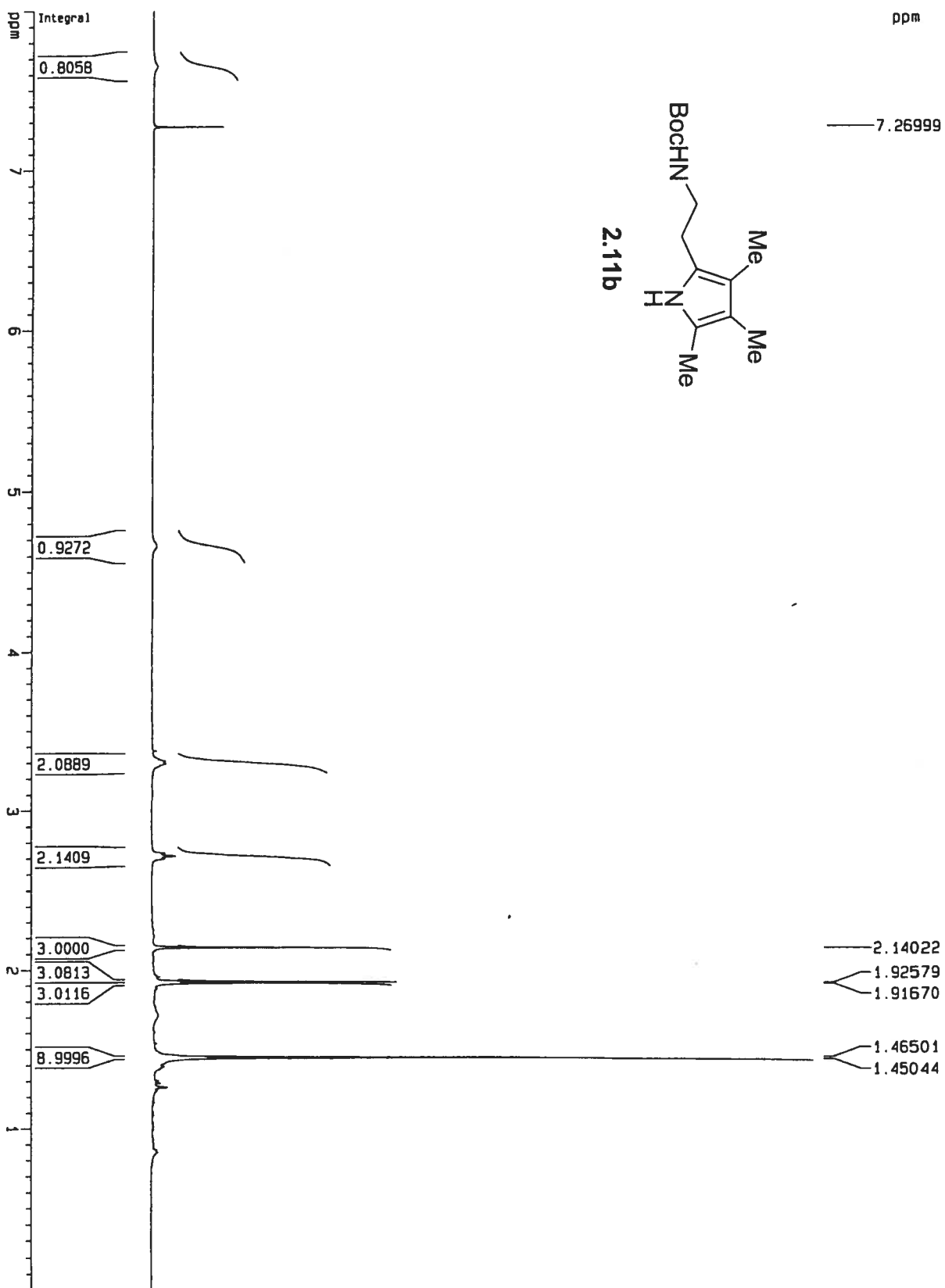
Proton NMR spectrum for 2.10b in Acetone-*d*<sub>6</sub>



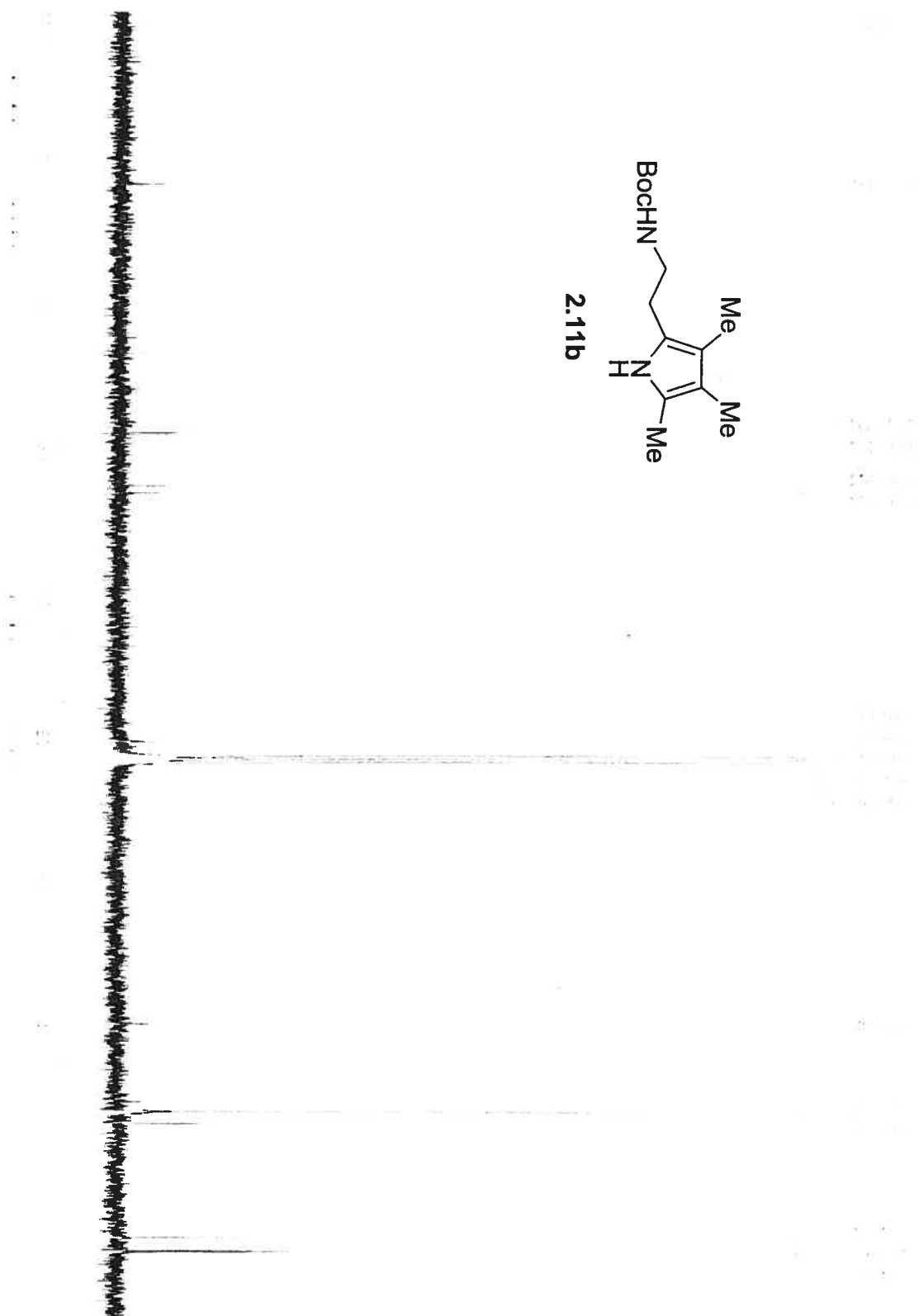
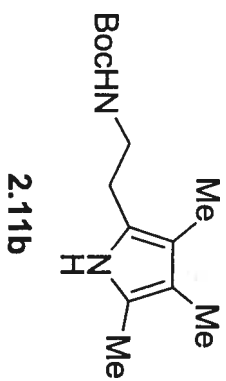
Carbon NMR spectrum for 2.10b in Acetone-d<sub>6</sub>



Proton NMR spectrum for 2.11b in CDCl<sub>3</sub>



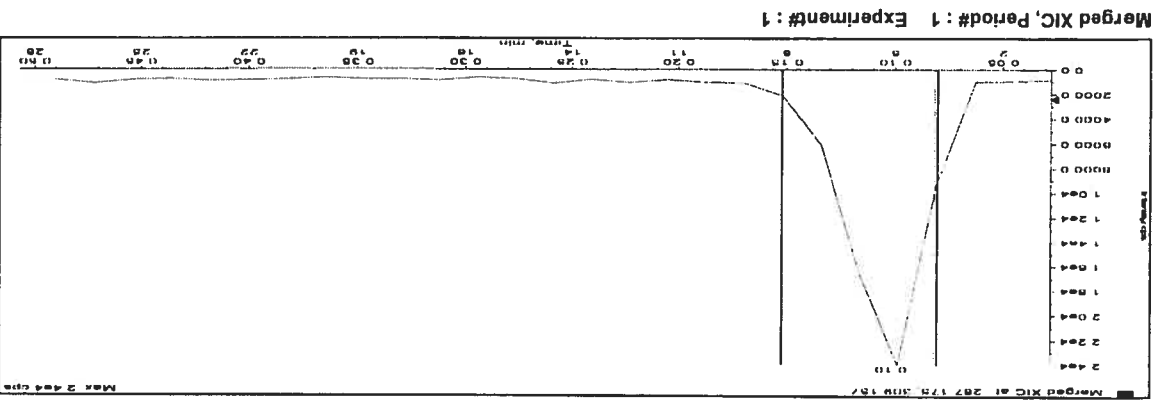
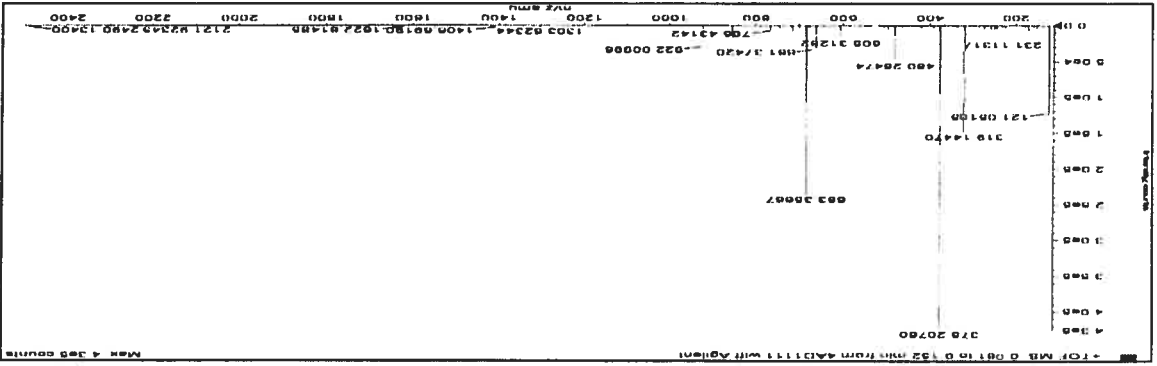
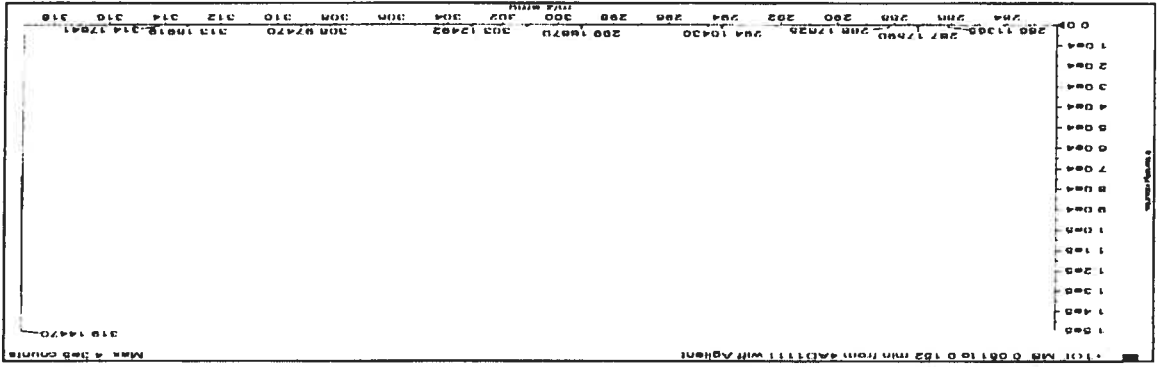
Carbon NMR spectrum for **2.11b** in CDCl<sub>3</sub>





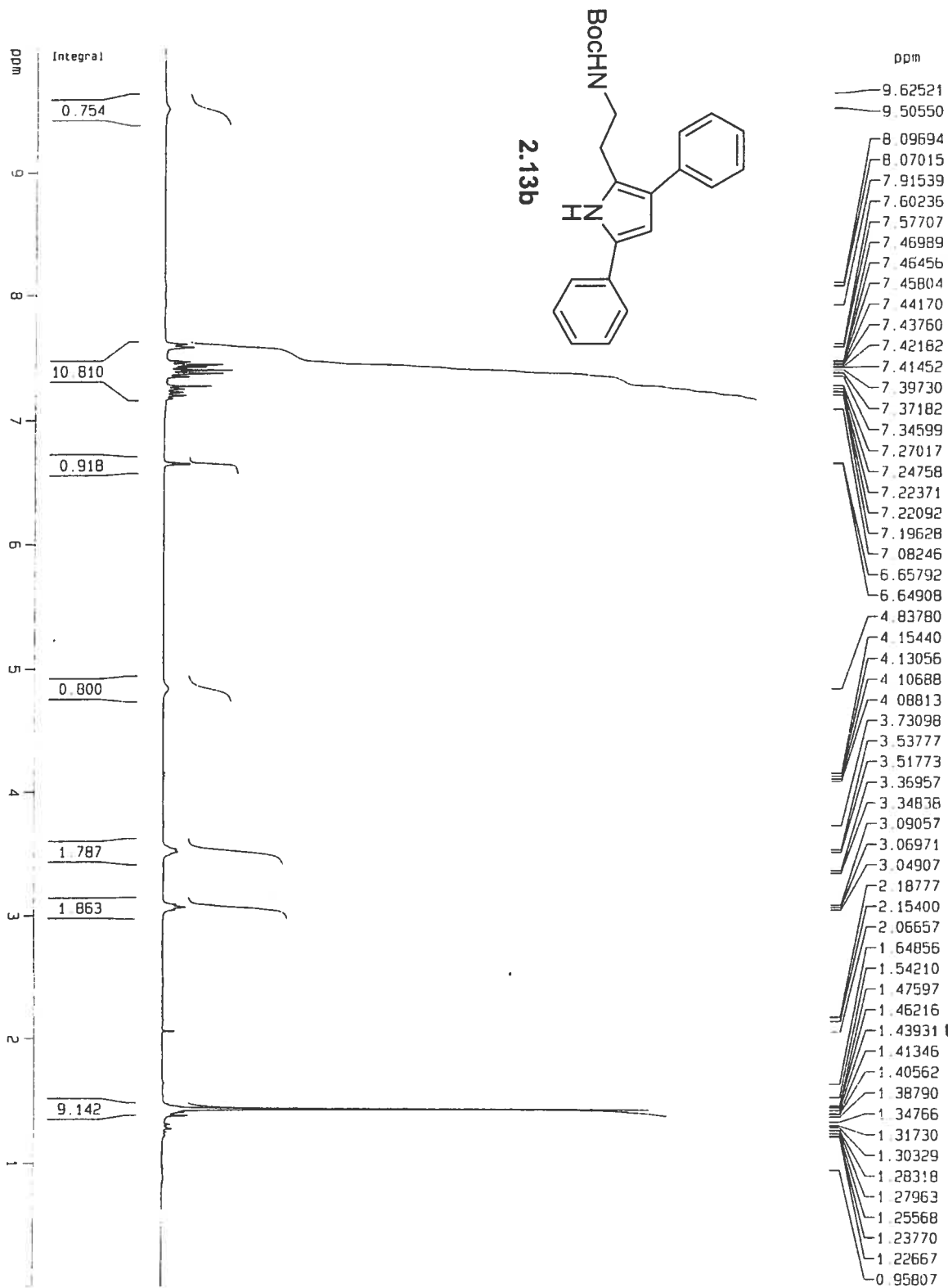
Species	Abundance (counts)	Ion Mass	Measured Mass	Error (mDa)	Error (ppm)	Rel. Time Error (min)
[M+H] <sup>+</sup>	3339.03	287.17540	287.17590	0.49150	1.71	-
[M+Na] <sup>+</sup>	1043.90	309.15735	309.15613	-1.22294	-3.96	-

Formula	Compound name	Mass	Peak RT (min)	Peak area	Description
C17H22NO2	-	286.16813	0.10	5.83346 E4	-



Sample Name: AAD111 Sample Location: P1-B7 Sample Id: Operator: Marie  
 Data File Name: D:\PE Sclex Data\projects\24\mal\_2007\Data\AAD111.wiff Acq Time: May 24 2007, 01:22:06 PM  
 Method: D:\TOF Method\damethods\etc\_HNA\amm\etc.xml

Proton NMR spectrum for 2.13b in CDCl<sub>3</sub>







## **ANNEXE B**

### **Information soutenant à l'article 2**

Dörr, A. A.; Lubell, W. D. "Synthesis of a New  $\pi$ -Deficient Phenylalanine Derivative from a Common 1,4-Diketone and Study of the Influence of Aromatic Density on Prolyl Amide Isomer Population ".  
*Biopolymers (Peptide Sci.)* **2007**, *88*, 290-299.

# Synthesis of a new $\pi$ -Deficient Phenylalanine Derivative from a Common 1,4-Diketone Intermediate and

## Study of the Influence of Aromatic Density on Prolyl Amide Isomer Population

Aurélie A Dörr and William D. Lubell\*

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

Montréal, Québec, Canada H3B 3J7

[lubell@chimie.umontreal.ca](mailto:lubell@chimie.umontreal.ca)

### Supporting Information

<b>Table of Contents</b>	
Proton NMR spectrum for <b>4.4</b> in CDCl <sub>3</sub>	B 5
Carbon NMR spectrum for <b>4.4</b> in CDCl <sub>3</sub>	B 6
Proton NMR spectrum for <b>4.5</b> in CDCl <sub>3</sub>	B 7
Carbon NMR spectrum for <b>4.5</b> in CDCl <sub>3</sub>	B 8
Proton NMR spectrum for <b>4.6</b> in CDCl <sub>3</sub>	B 9
Carbon NMR spectrum for <b>4.6</b> in CDCl <sub>3</sub>	B 10

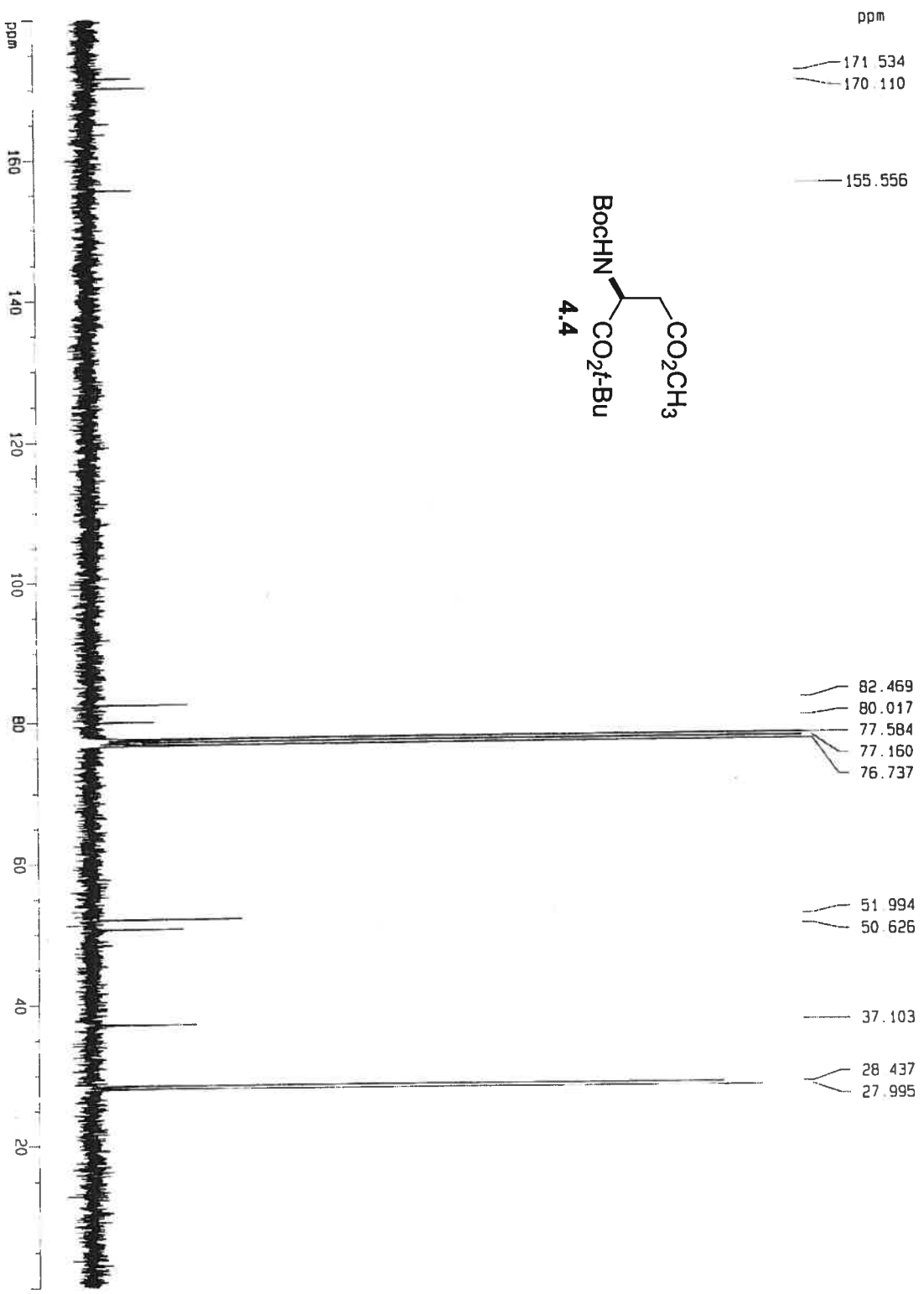
Proton NMR spectrum for 4.7 in CDCl <sub>3</sub>	B 11
Carbon NMR spectrum for 4.7 in CDCl <sub>3</sub>	B 12
Proton NMR spectrum for 4.8 in CDCl <sub>3</sub>	B 13
Carbon NMR spectrum for 4.8 in CDCl <sub>3</sub>	B 14
Proton NMR spectrum for 4.9 in CDCl <sub>3</sub>	B 15
Carbon NMR spectrum for 4.9 in CDCl <sub>3</sub>	B 16
Proton NMR spectrum for 4.10 in CDCl <sub>3</sub>	B 17
Carbon NMR spectrum for 4.10 in CDCl <sub>3</sub>	B 18
Proton NMR spectrum for 4.11 in CDCl <sub>3</sub>	B 19
Carbon NMR spectrum for 4.11 in CDCl <sub>3</sub>	B 20
Proton NMR spectrum for 4.12 in CDCl <sub>3</sub>	B 21
Carbon NMR spectrum for 4.12 in CDCl <sub>3</sub>	B 22
Proton NMR spectrum for 4.13 in CDCl <sub>3</sub>	B 23
Carbon NMR spectrum for 4.13 in CDCl <sub>3</sub>	B 24
Proton NMR spectrum for 4.14 in CD <sub>3</sub> OD	B 25
Carbon NMR spectrum for 4.14 in CD <sub>3</sub> OD	B 26
Proton NMR spectrum for 4.15 in CDCl <sub>3</sub>	B 27
Proton NMR spectrum for 4.16 in CDCl <sub>3</sub>	B 28

Proton NMR spectrum for (S,R)-4.17 in CD <sub>3</sub> OD	B 29
Proton NMR spectrum for (S,S)-4.17 in CD <sub>3</sub> OD	B 30
Limits of detection of (S,R)-4.17 in (S,S)-4.17 in CD <sub>3</sub> OD	B 31
Proton NMR spectrum for 4.20a in CDCl <sub>3</sub>	B 32
Carbon NMR spectrum for 4.20a in CDCl <sub>3</sub>	B 33
Proton NMR spectrum for 4.21a in CDCl <sub>3</sub>	B 34
Proton NMR spectrum for 4.21a in D <sub>2</sub> O	B 35
Proton NMR spectrum for 4.21a in DMSO- <i>d</i> 6	B 36
Carbon NMR spectrum for 4.21a in CDCl <sub>3</sub>	B 37
NOESY NMR spectrum for 4.21a in CDCl <sub>3</sub>	B 38
TOCSY NMR spectrum for 4.21a in CDCl <sub>3</sub>	B 39
NOESY NMR spectrum for 4.21a in D <sub>2</sub> O	B 40
TOCSY NMR spectrum for 4.21a in H <sub>2</sub> O / D <sub>2</sub> O (9 : 1 )	B 41
TOCSY NMR spectrum for 4.21a in DMSO- <i>d</i> 6	B 42
Proton NMR spectrum for 4.21b in CDCl <sub>3</sub>	B 43
Proton NMR spectrum for 4.21b in D <sub>2</sub> O	B 44
Proton NMR spectrum for 4.21b in DMSO- <i>d</i> 6	B 45
Carbon NMR spectrum for 4.21b in CDCl <sub>3</sub>	B 46

NOESY NMR spectrum for 4.21b in CDCl <sub>3</sub>	B 47
TOCSY NMR spectrum for 4.21b in CDCl <sub>3</sub>	B 48
NOESY NMR spectrum for 4.21b in D <sub>2</sub> O	B 49
TOCSY NMR spectrum for 4.21b in H <sub>2</sub> O / D <sub>2</sub> O (9 : 1 )	B 50
NOESY NMR spectrum for 4.21b in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	B 51
TOCSY NMR spectrum for 4.21b in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	B 52
Proton NMR spectrum for 4.21c in CDCl <sub>3</sub>	B 53
Proton NMR spectrum for 4.21c in D <sub>2</sub> O	B 54
Proton NMR spectrum for 4.21c in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	B 55
Carbon NMR spectrum for 4.21c in CDCl <sub>3</sub>	B 56
NOESY NMR spectrum for 4.21c in CDCl <sub>3</sub>	B 57
TOCSY NMR spectrum for 4.21c in CDCl <sub>3</sub>	B 58
NOESY NMR spectrum for 4.21c in D <sub>2</sub> O	B 59
TOCSY NMR spectrum for 4.21c in H <sub>2</sub> O / D <sub>2</sub> O (9 : 1 )	B 60
NOESY NMR spectrum for 4.21c in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	B 61
TOCSY NMR spectrum for 4.21c in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	B 62

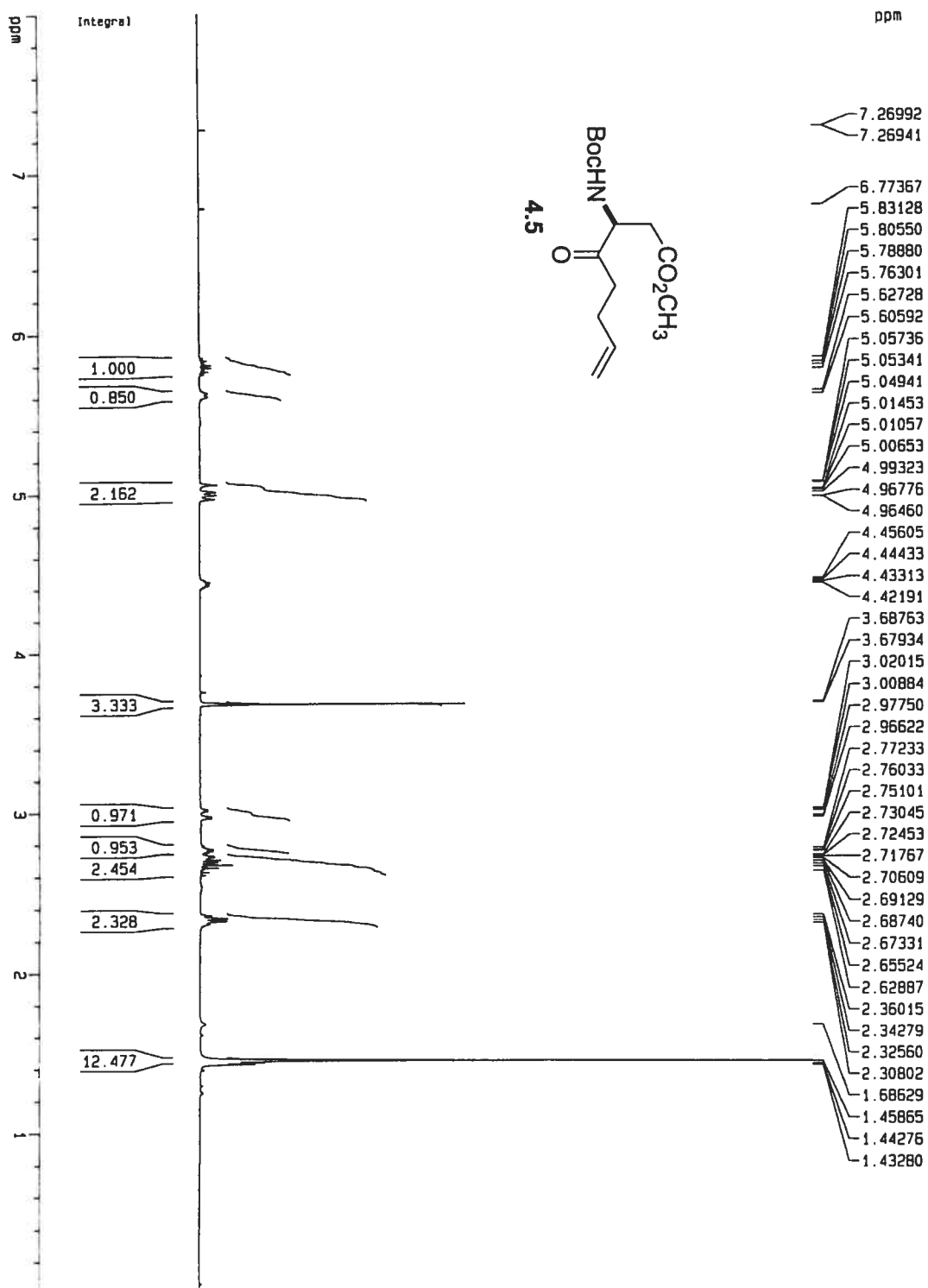


Carbon NMR spectrum for 4.4 in CDCl<sub>3</sub>

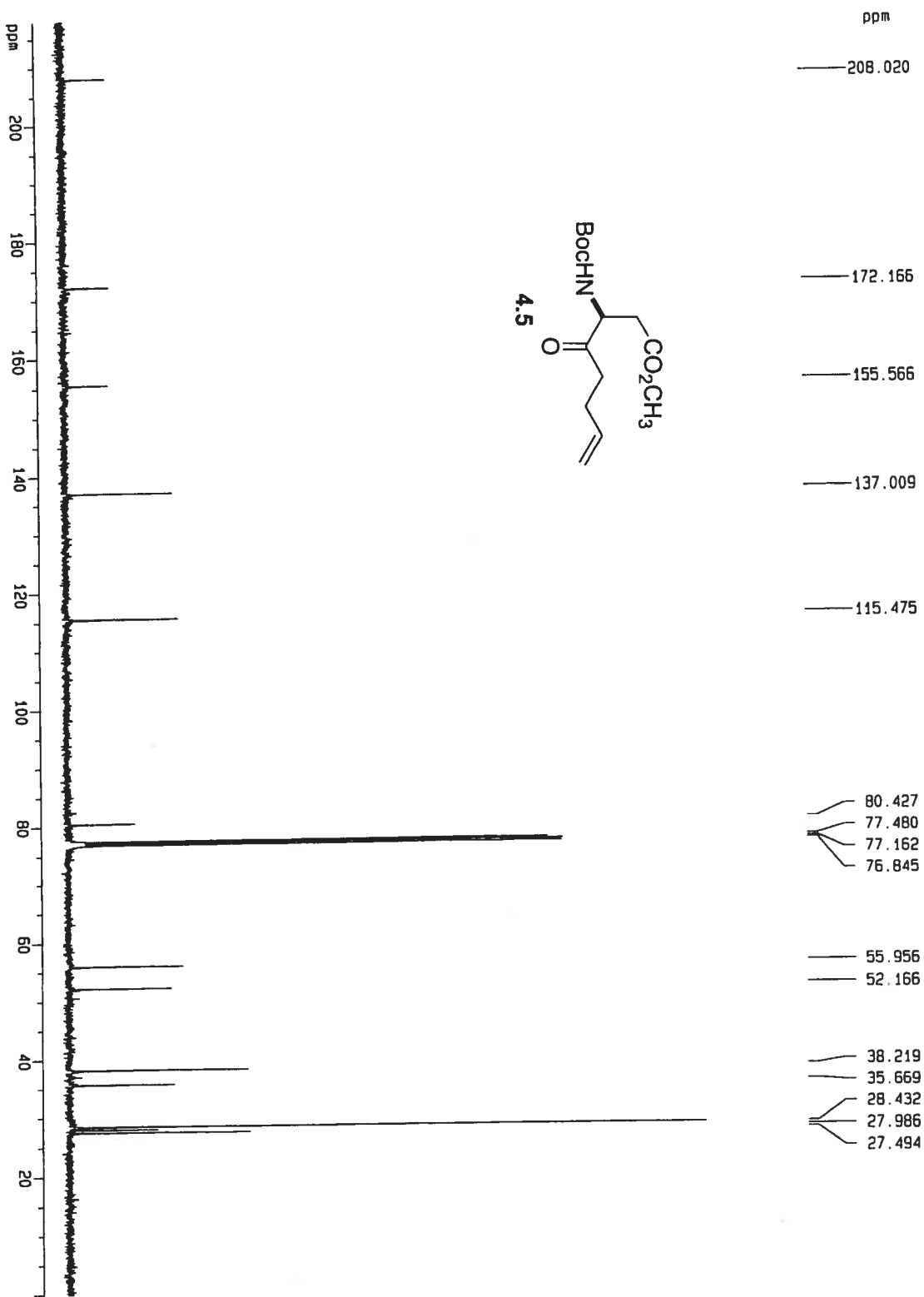




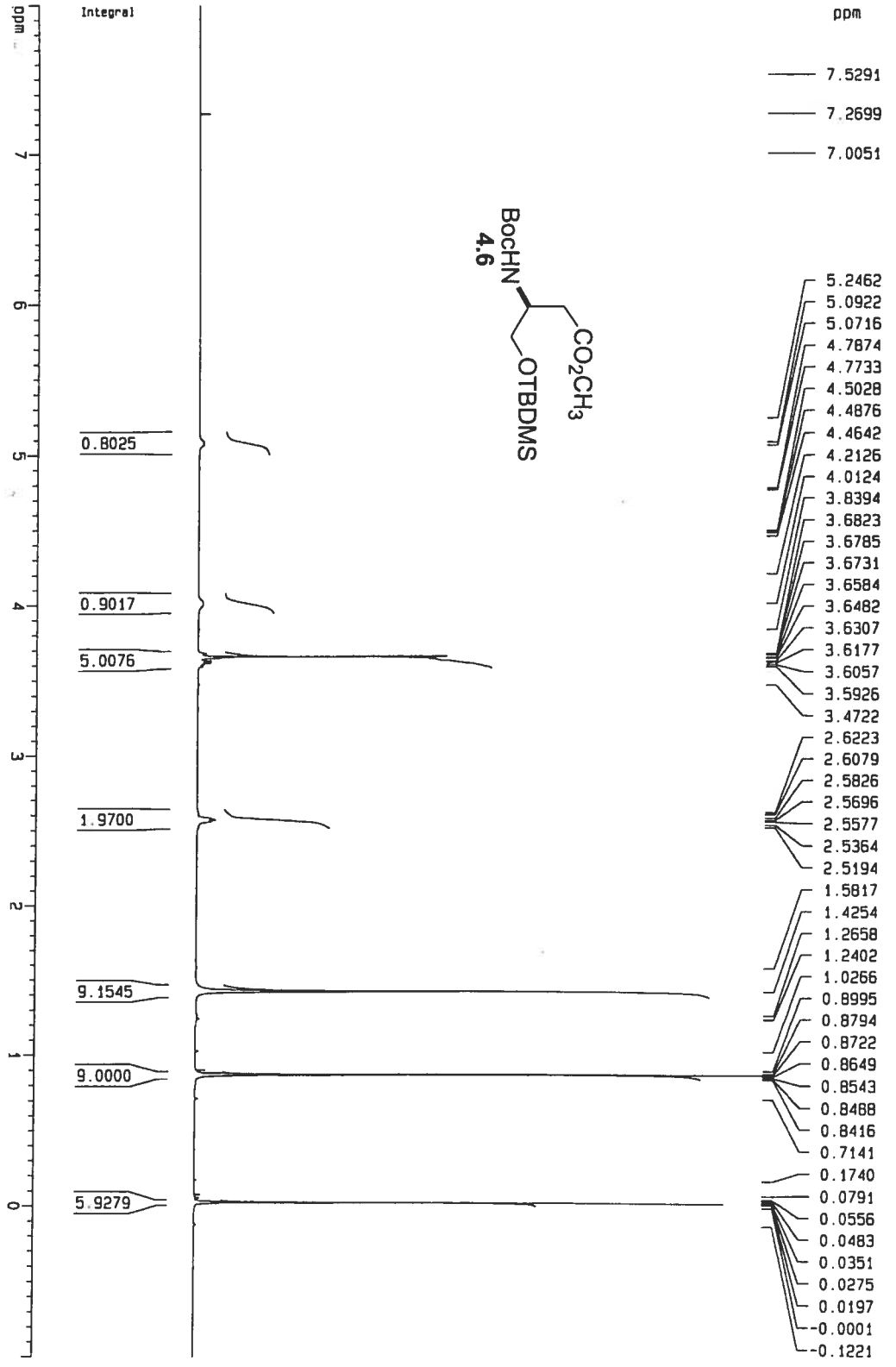
Proton NMR spectrum for 4.5 in CDCl<sub>3</sub>



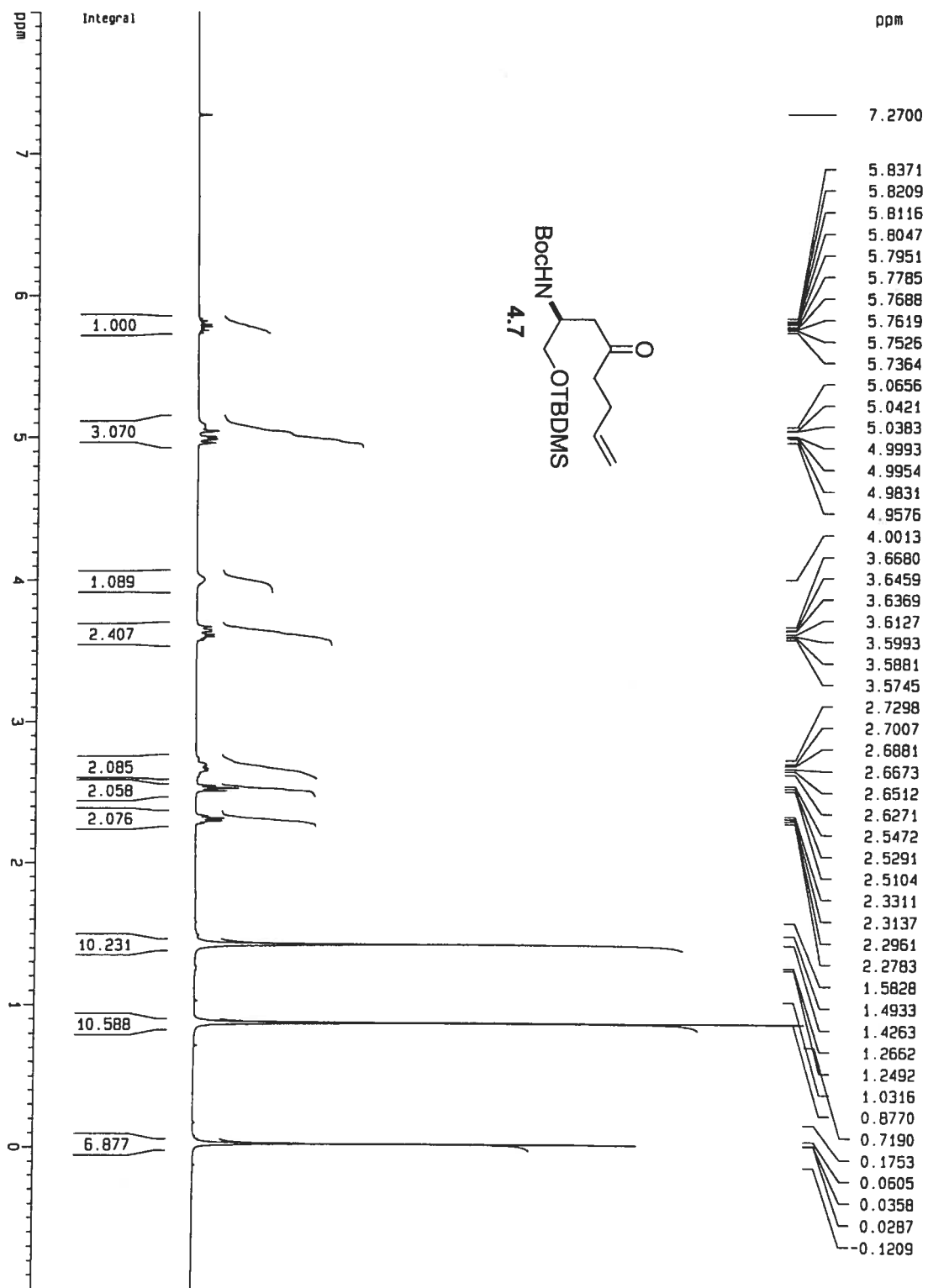
Carbon NMR spectrum for 4.5 in CDCl<sub>3</sub>



Proton NMR spectrum for 4.6 in CDCl<sub>3</sub>

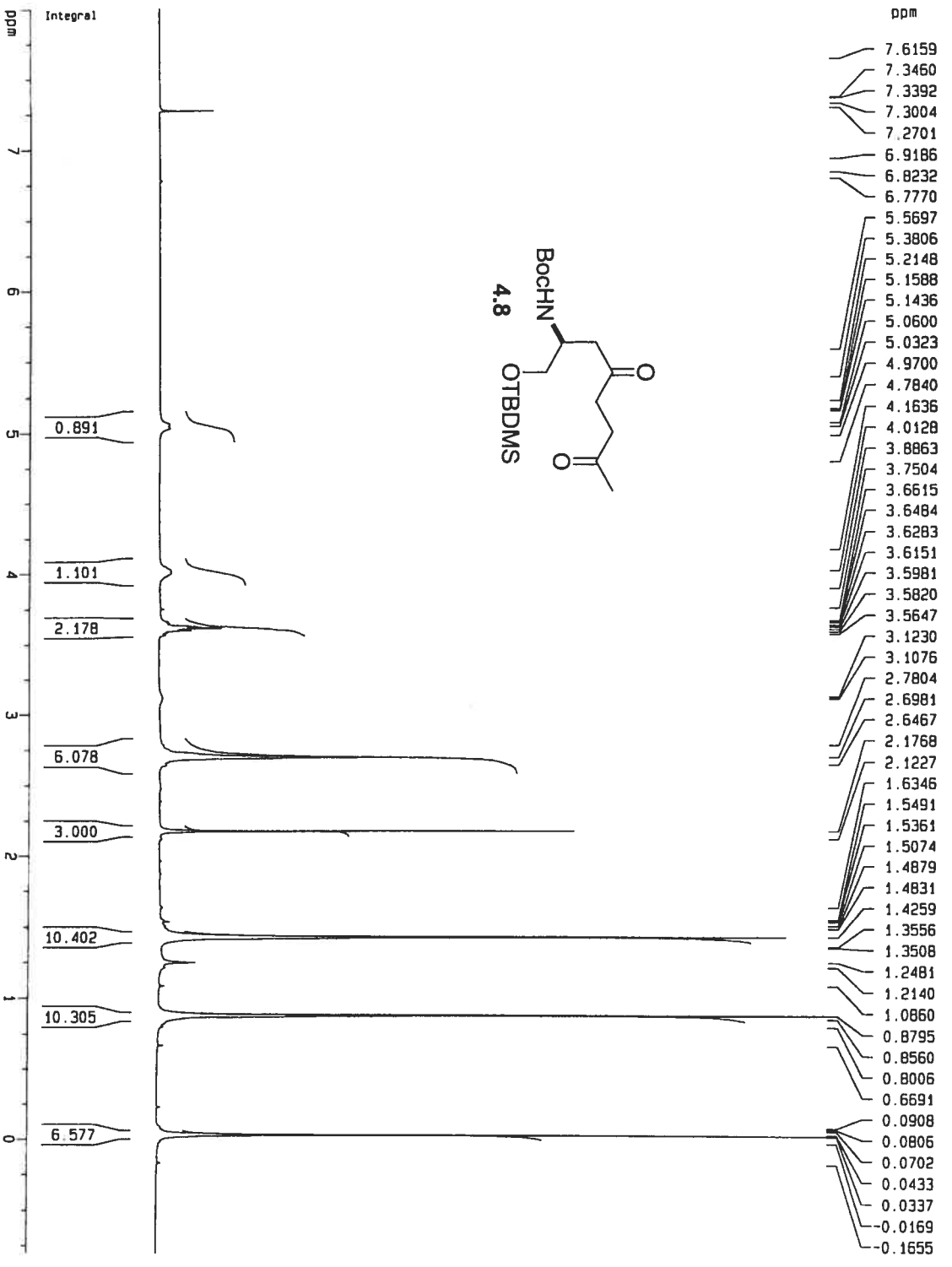






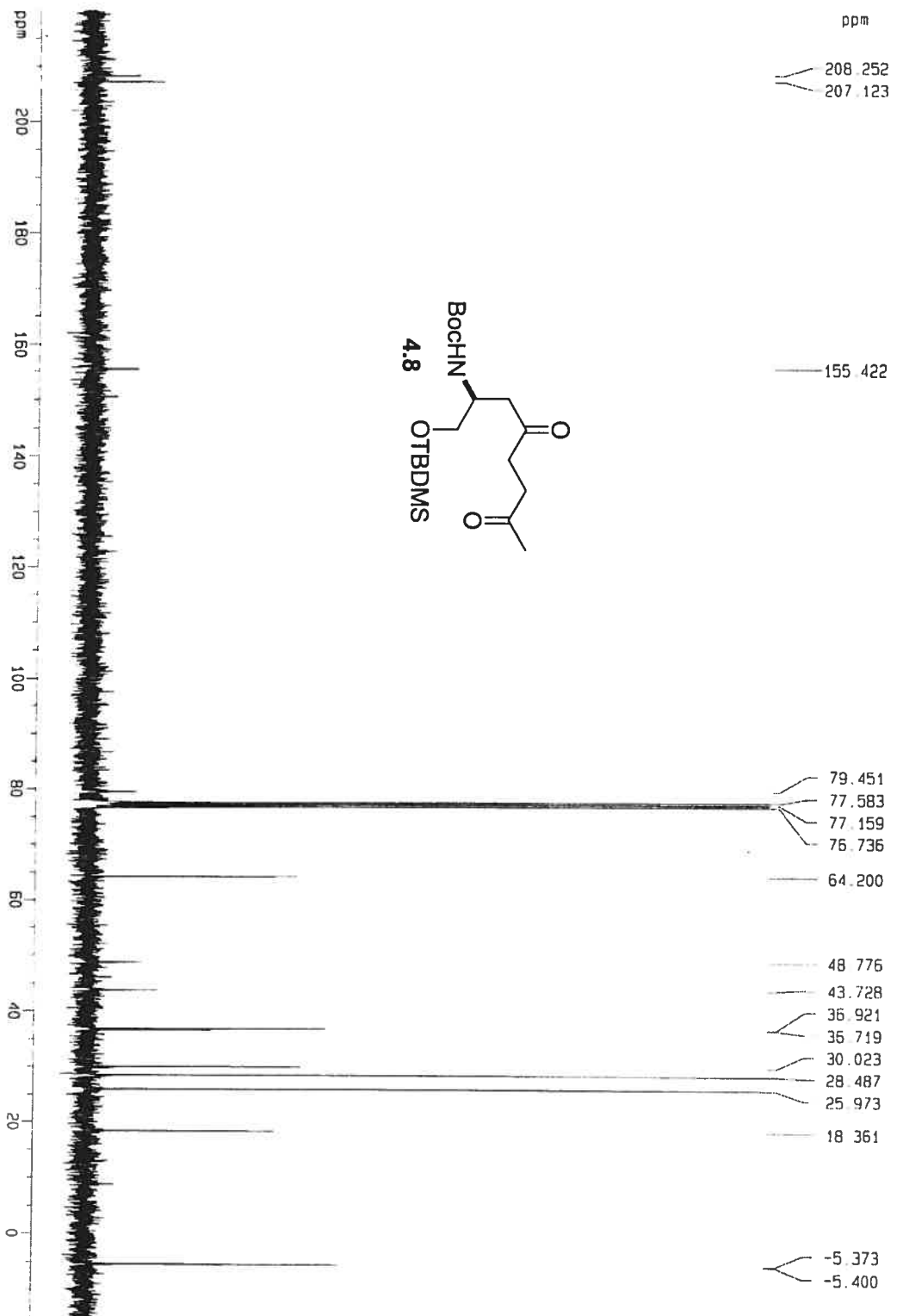


Proton NMR spectrum for 4.8 in CDCl<sub>3</sub>



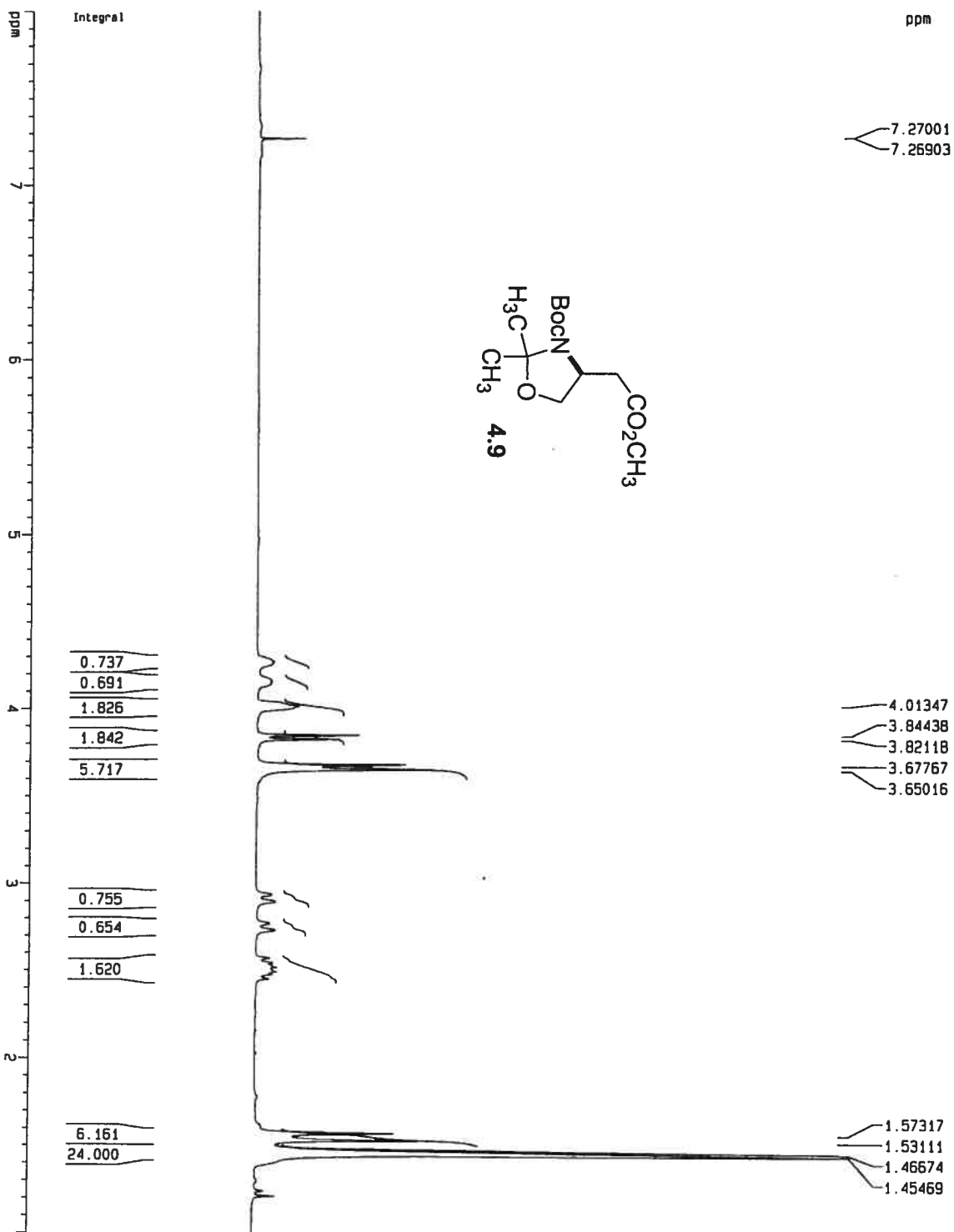
Carbon NMR spectrum for 4.8 in CDCl<sub>3</sub>

B 14

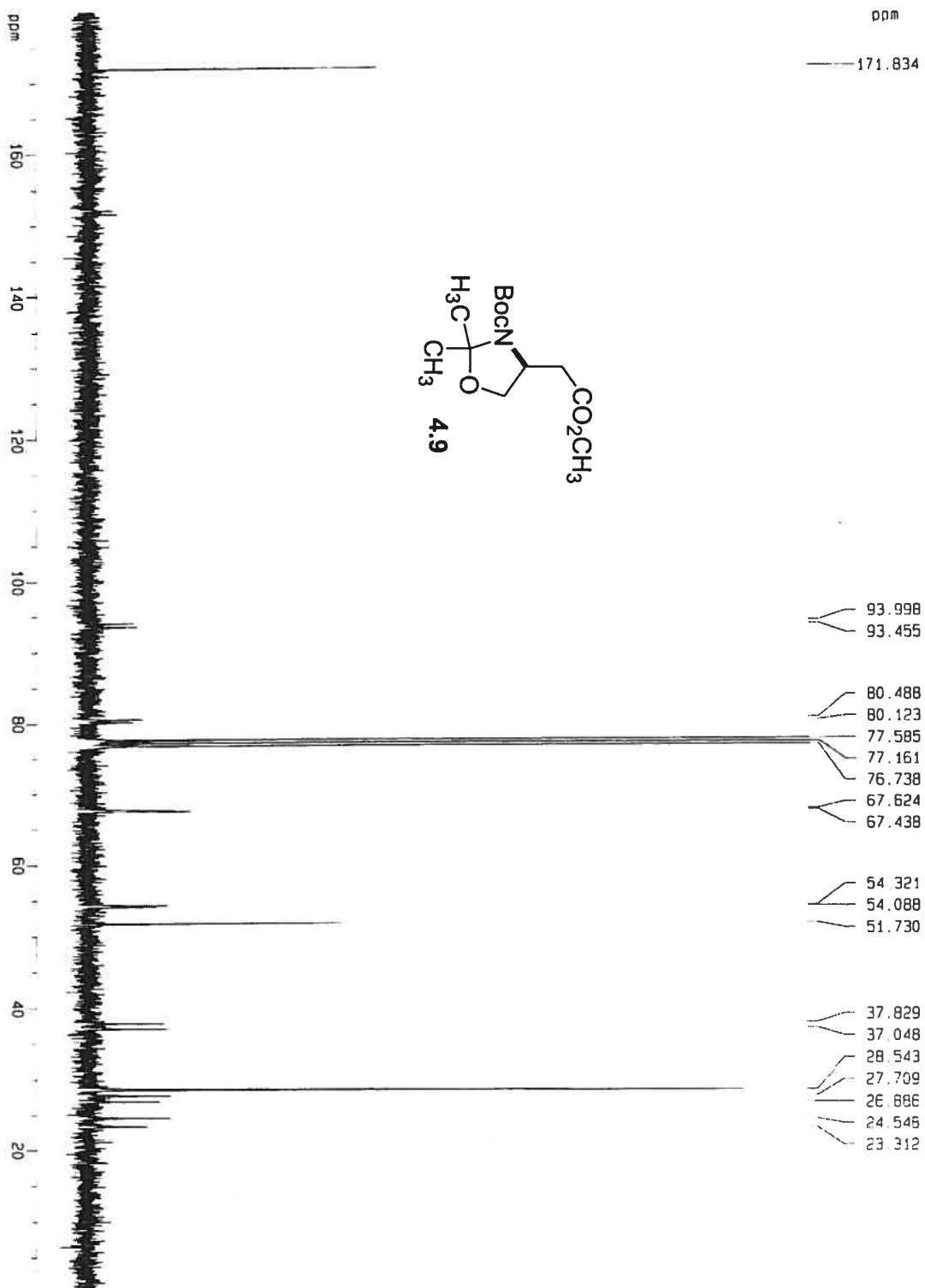




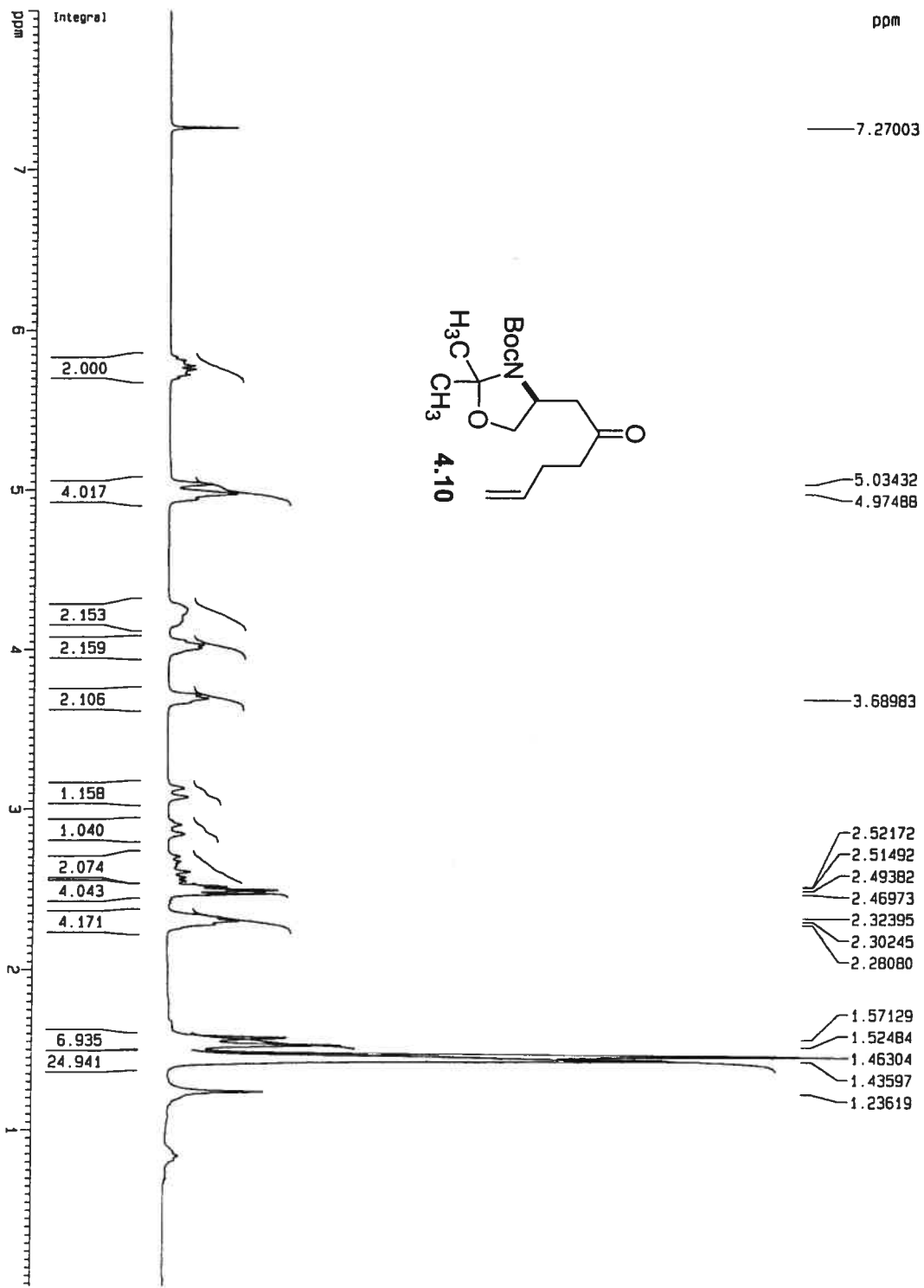
Proton NMR spectrum for 4.9 in CDCl<sub>3</sub>



Carbon NMR spectrum for 4.9 in CDCl<sub>3</sub>

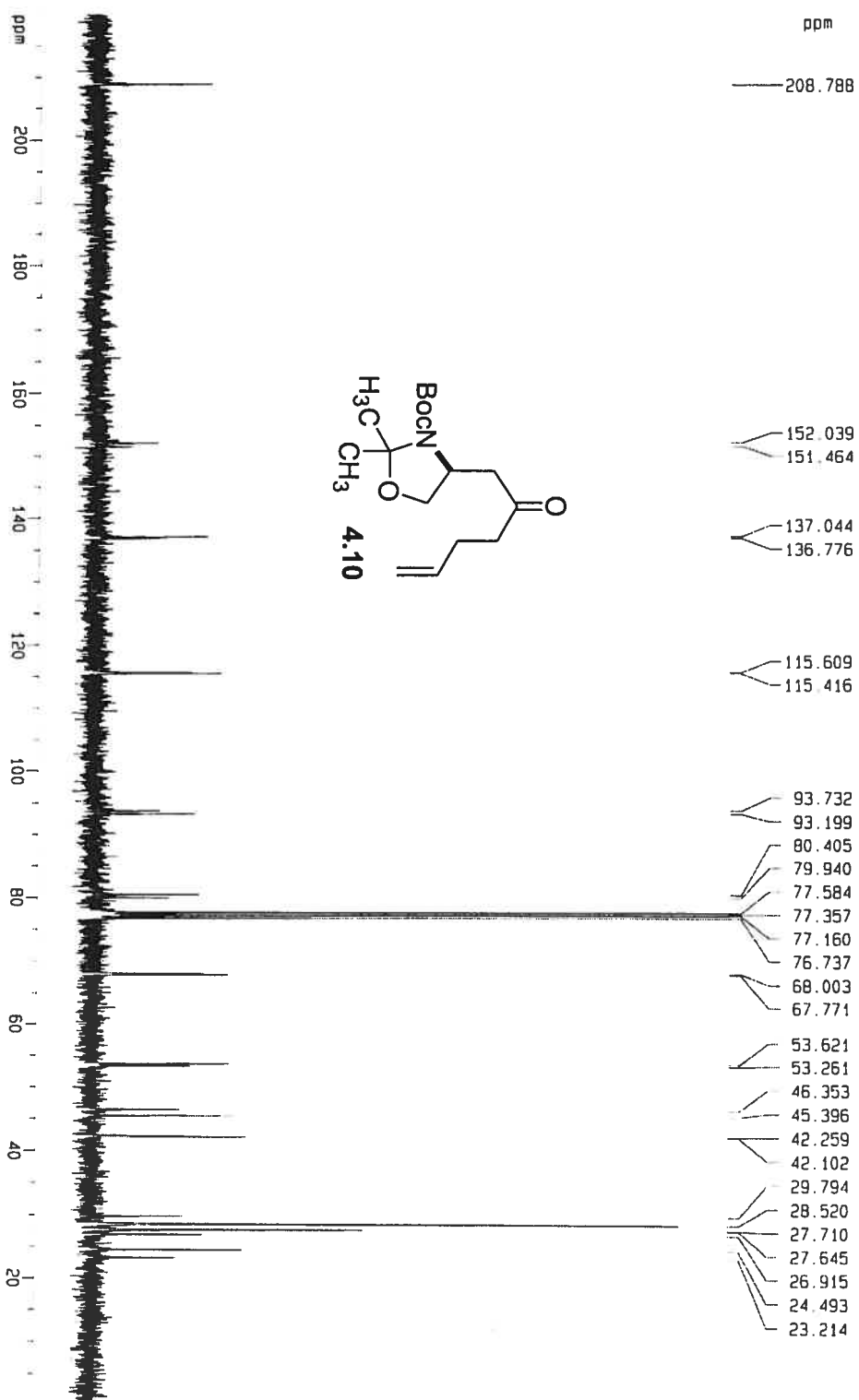


Proton NMR spectrum for 4.10 in CDCl<sub>3</sub>

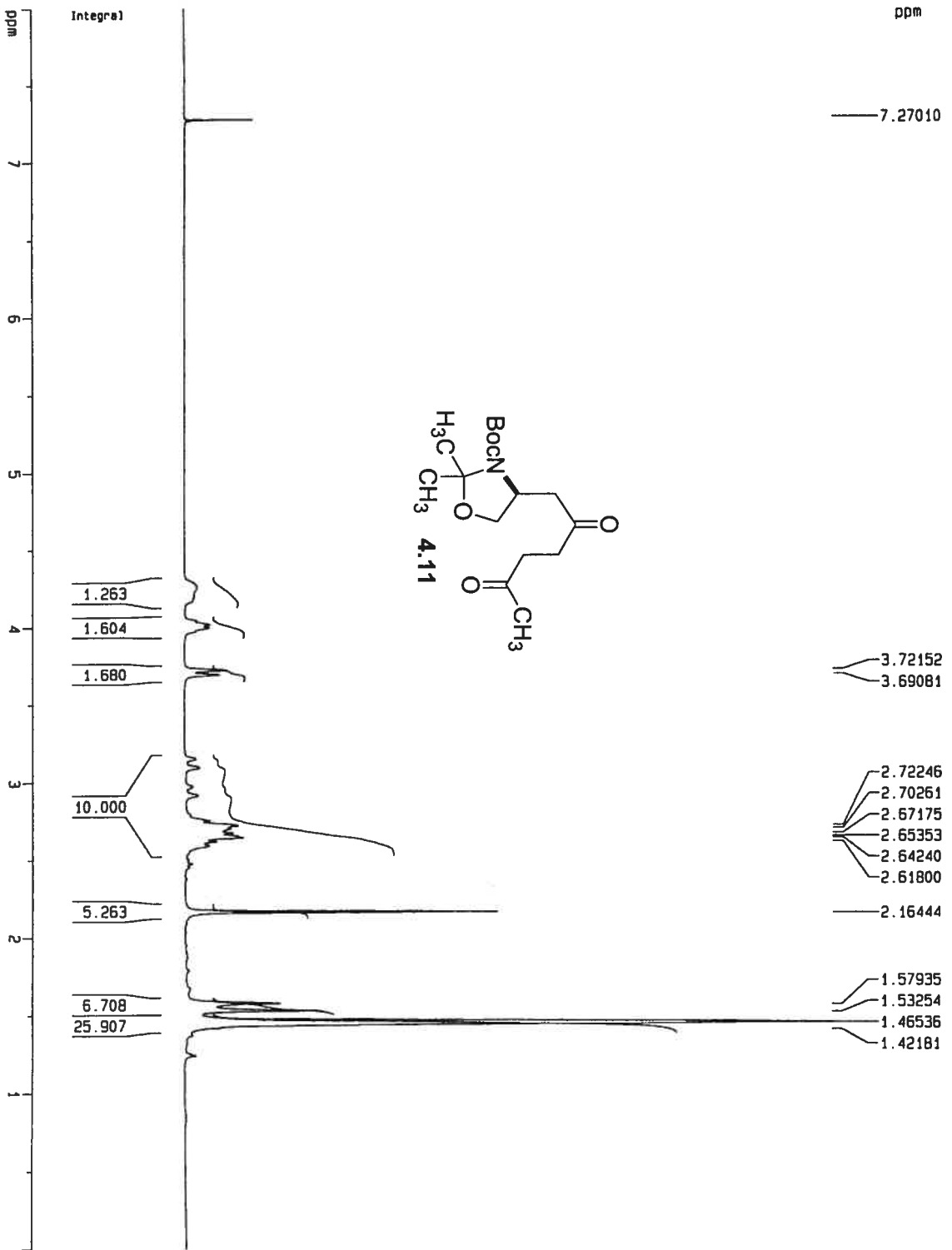


Carbon NMR spectrum for 4.10 in CDCl<sub>3</sub>

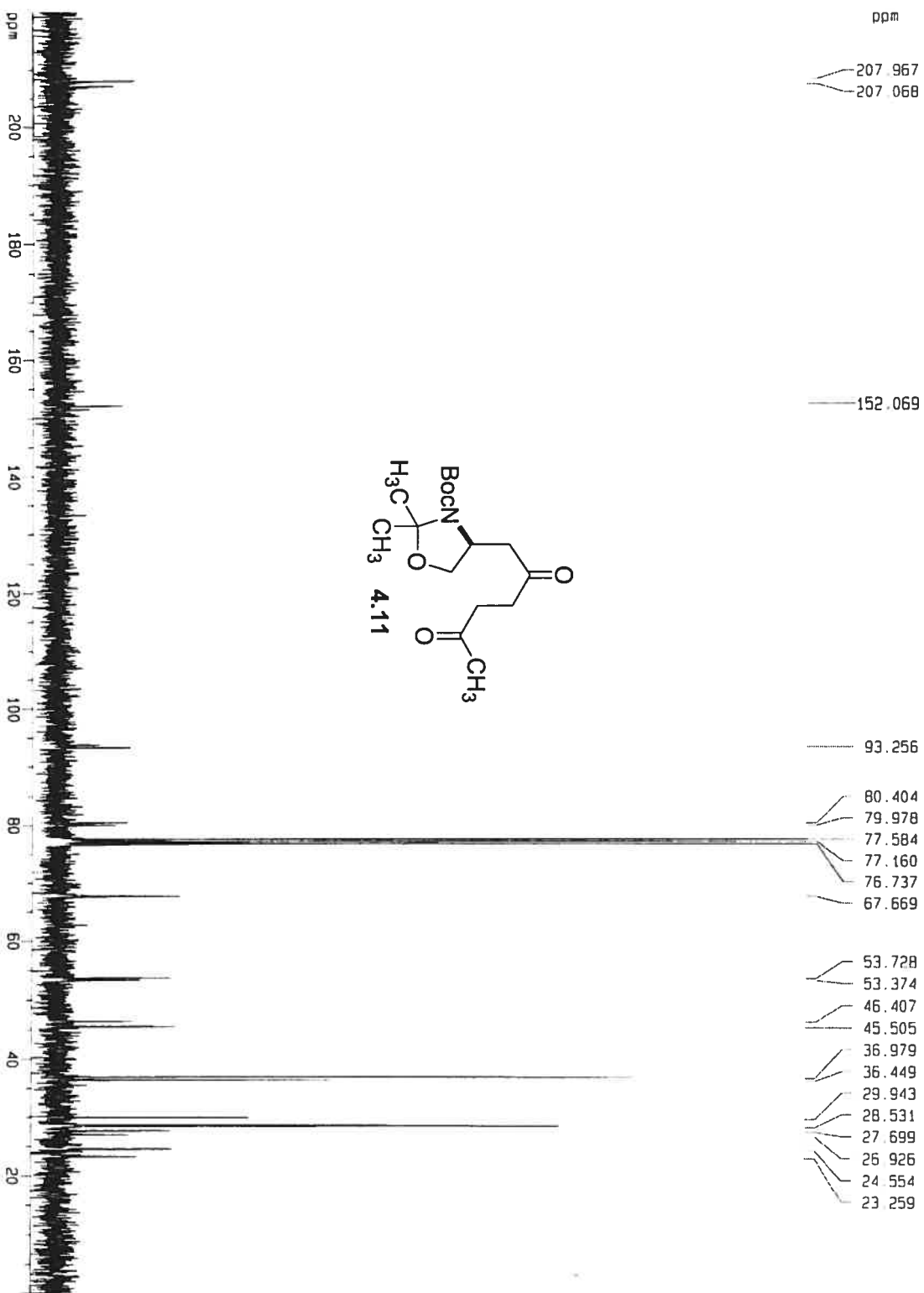
B 18



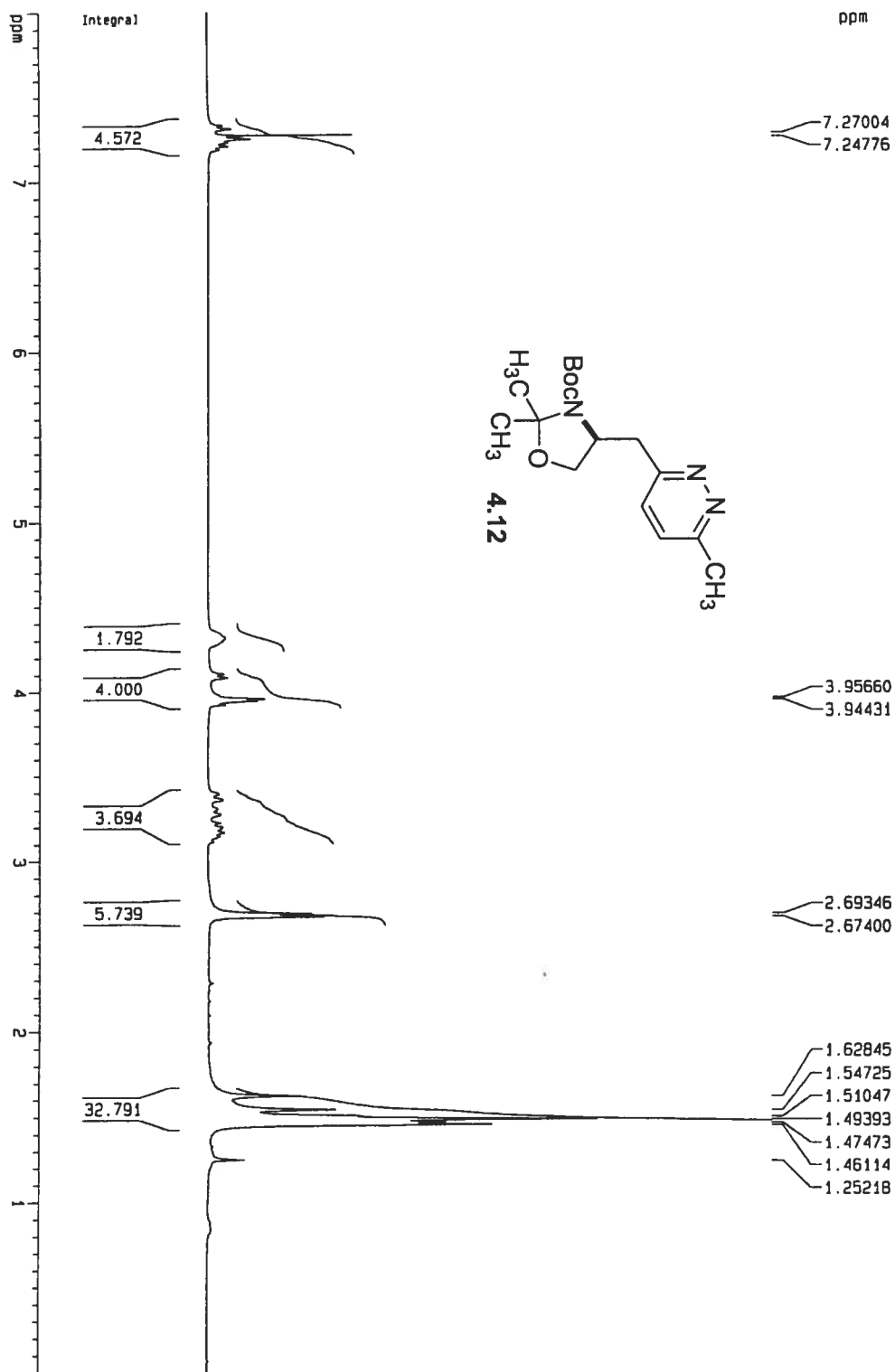
Proton NMR spectrum for 4.11 in CDCl<sub>3</sub>



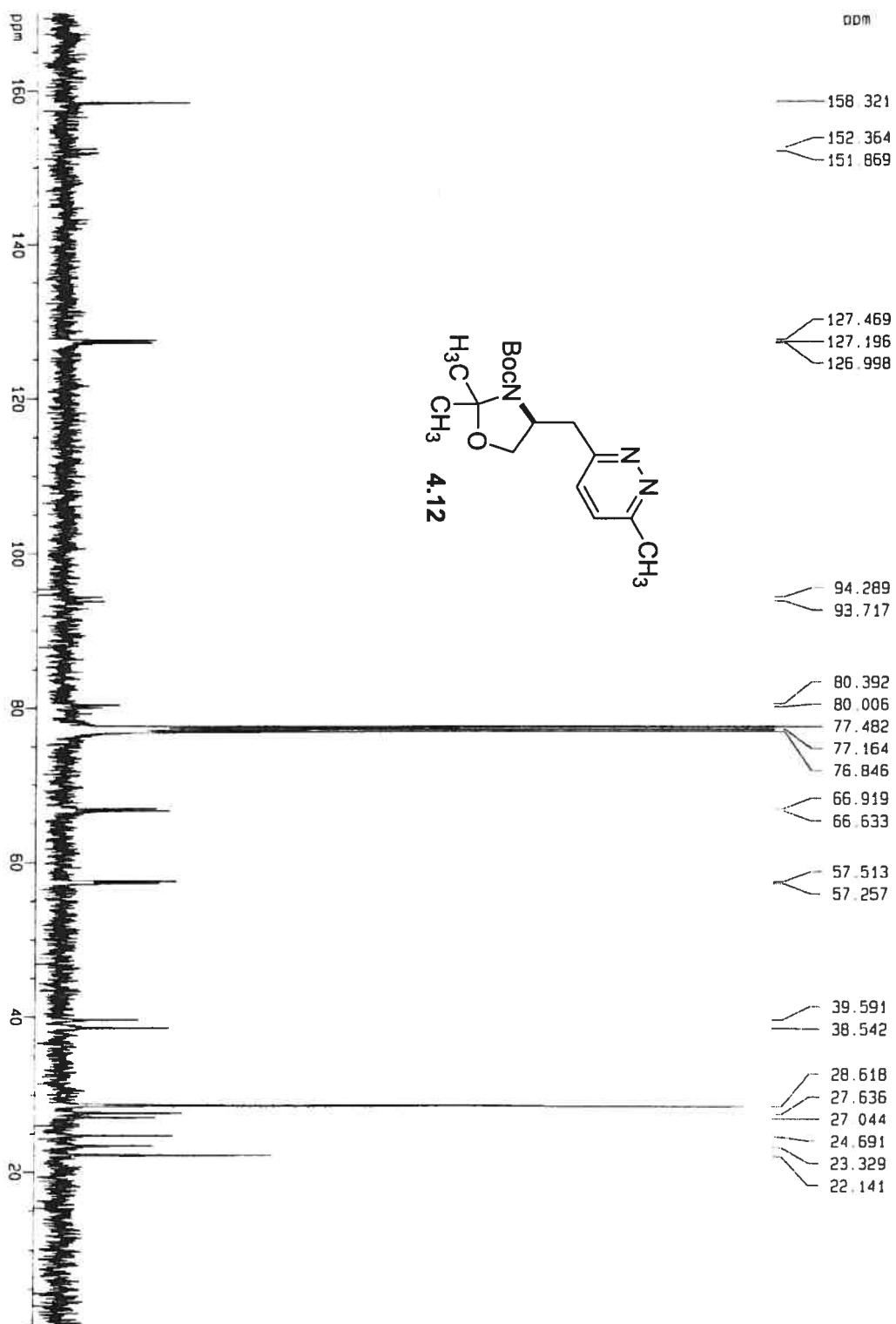
Carbon NMR spectrum for 4.11 in CDCl<sub>3</sub>



Proton NMR spectrum for 4.12 in CDCl<sub>3</sub>

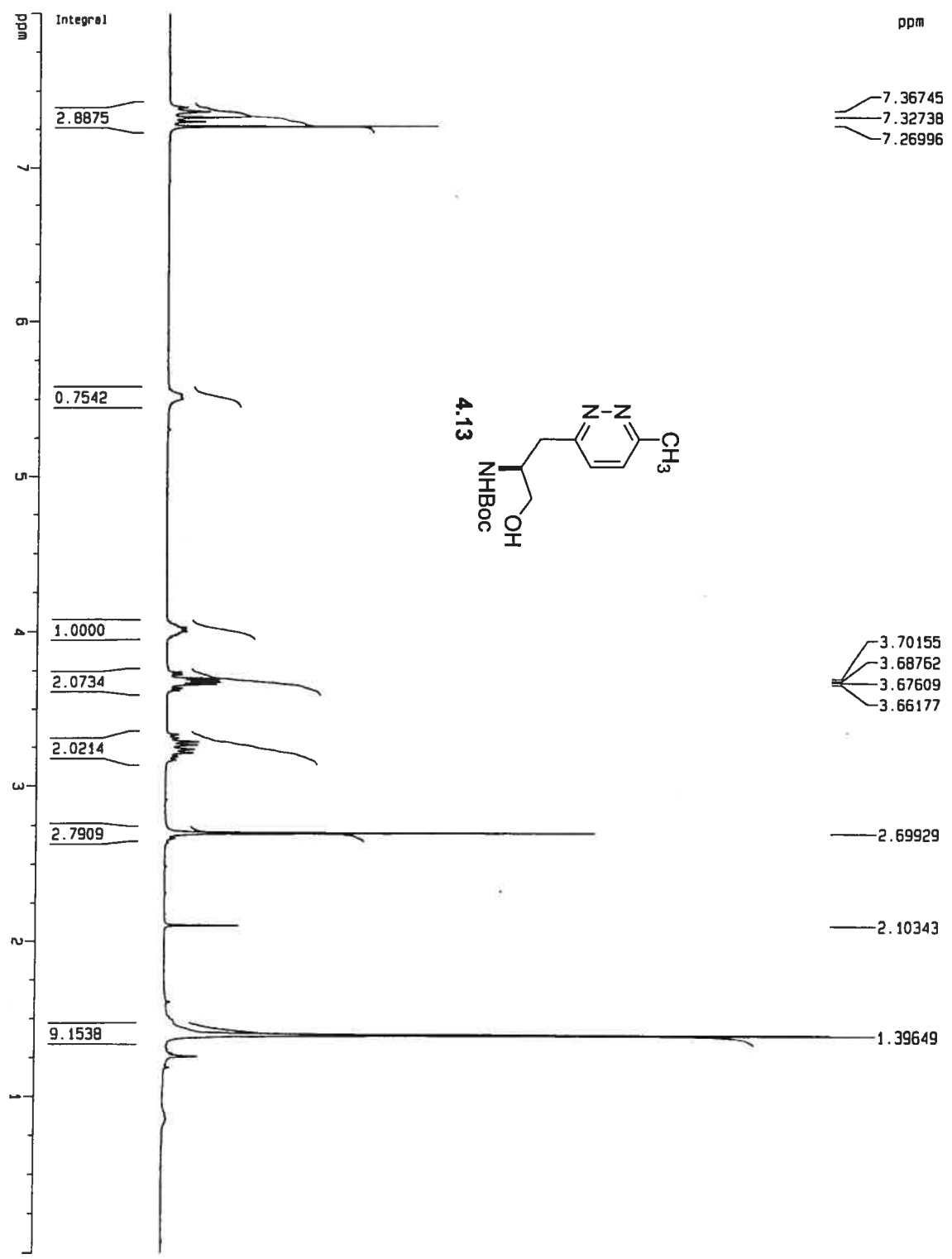


Carbon NMR spectrum for 4.12 in CDCl<sub>3</sub>

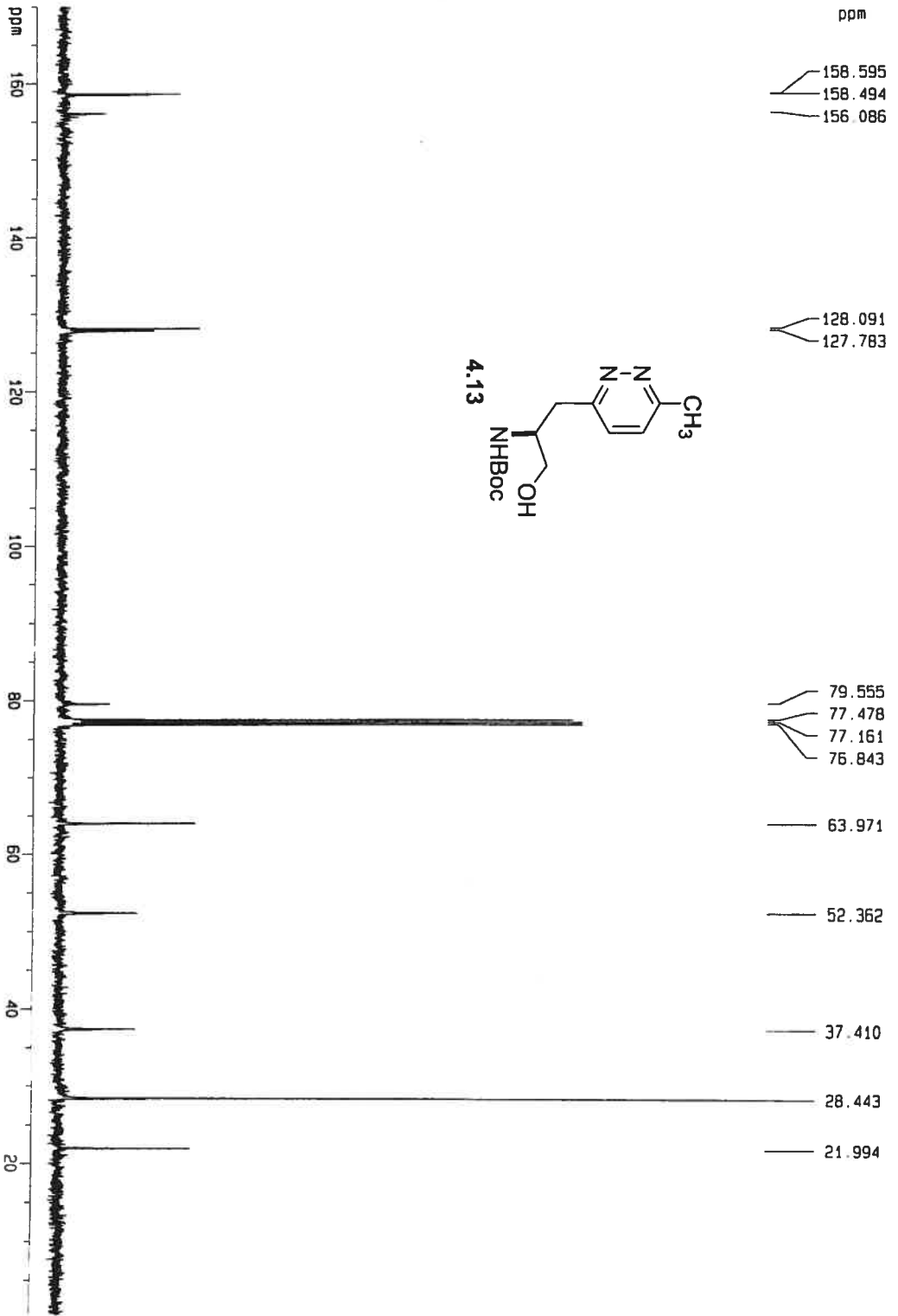




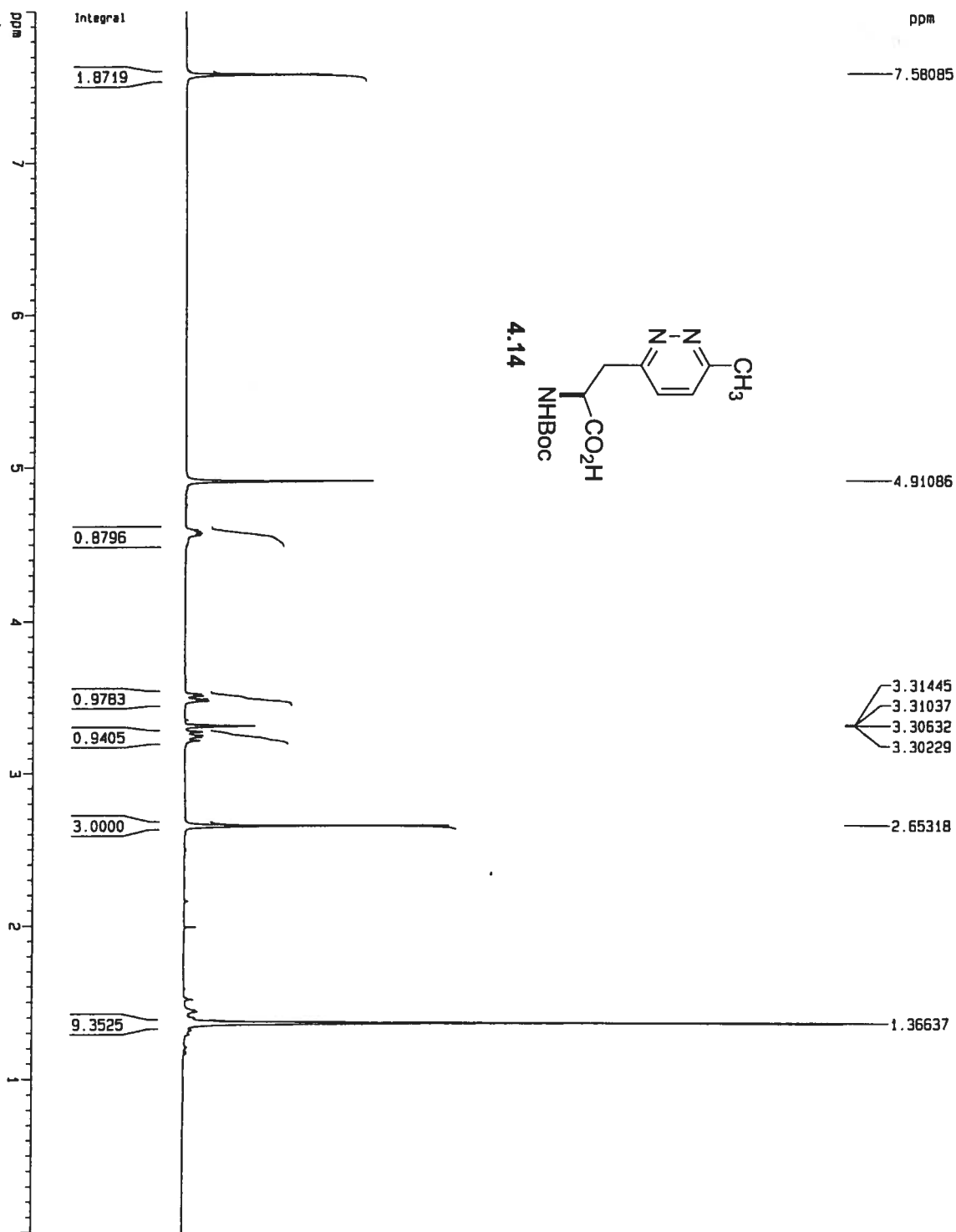
Proton NMR spectrum for 4.13 in CDCl<sub>3</sub>



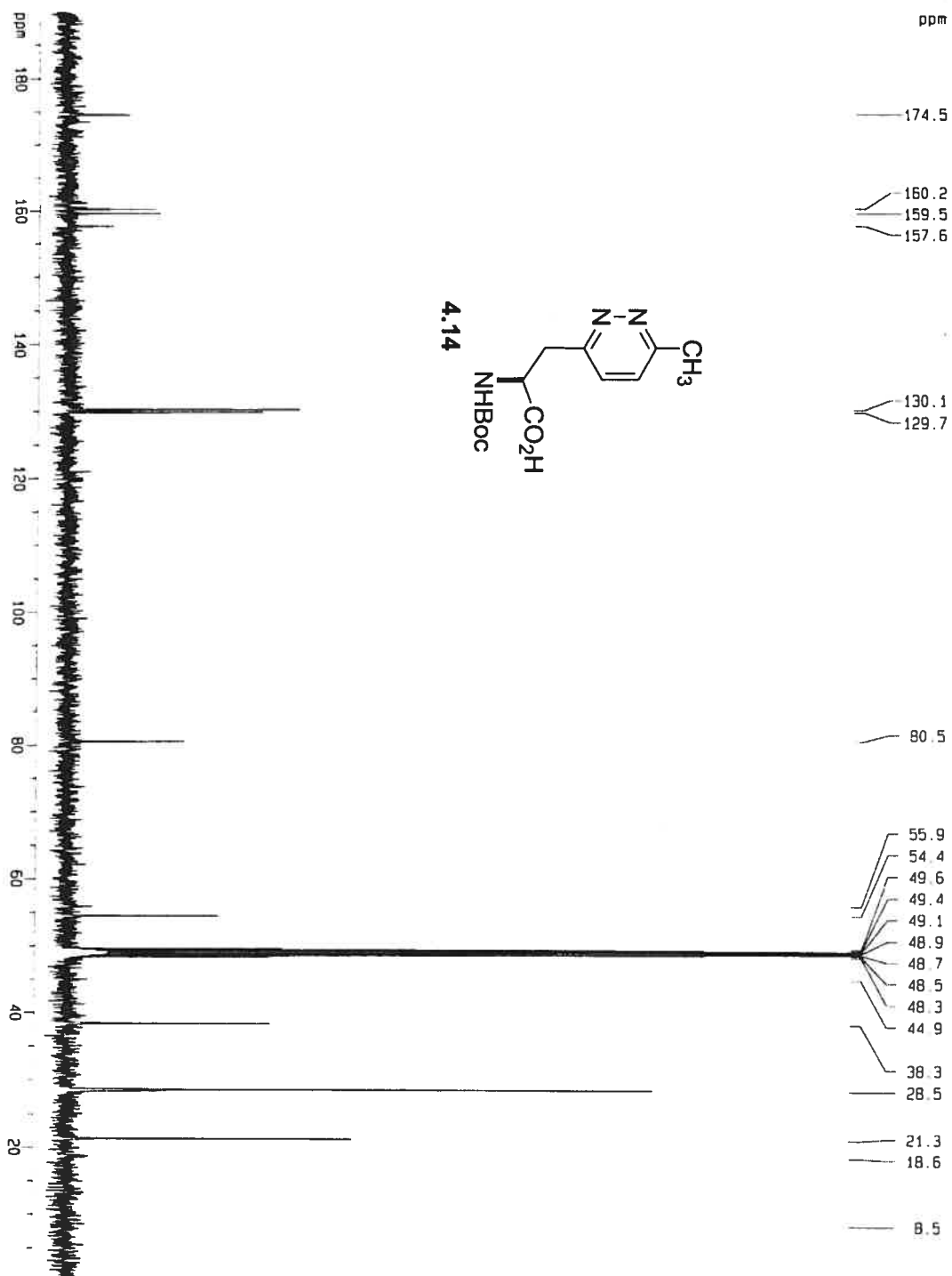
Carbon NMR spectrum for 4.13 in CDCl<sub>3</sub>



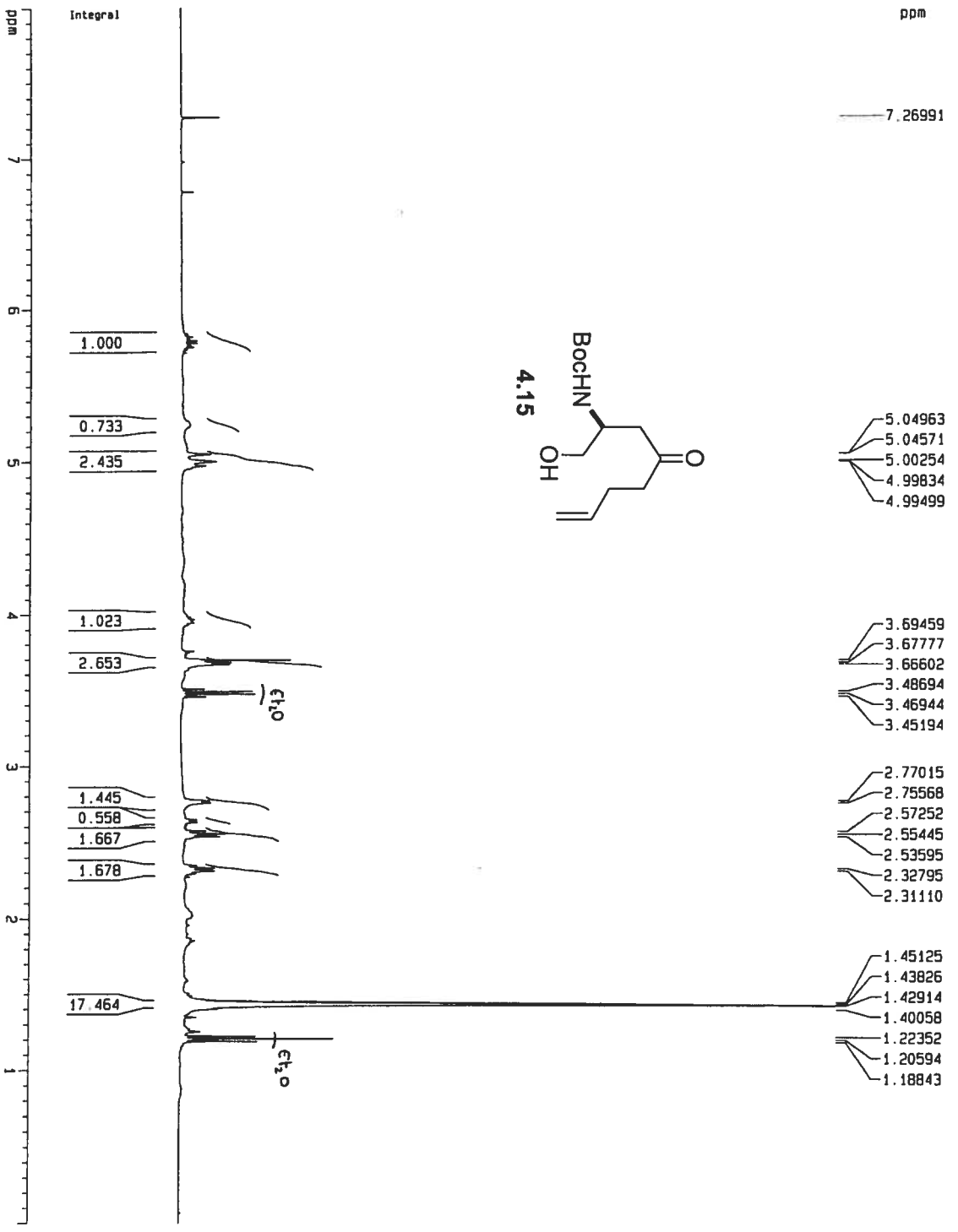
Proton NMR spectrum for 4.14 in CD<sub>3</sub>OD



Carbon NMR spectrum for 4.14 in CD<sub>3</sub>OD

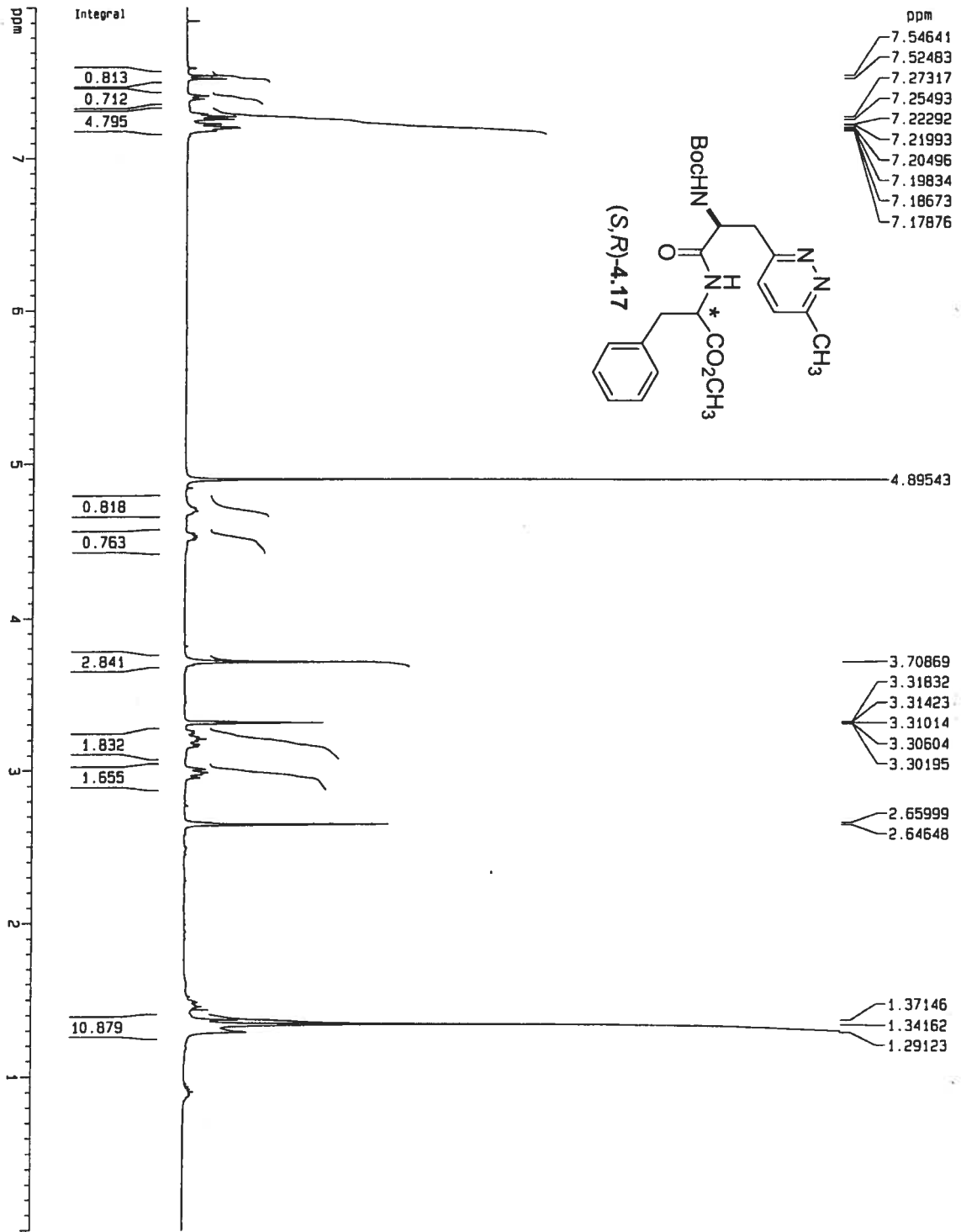


Proton NMR spectrum for 4.15 in CDCl<sub>3</sub>

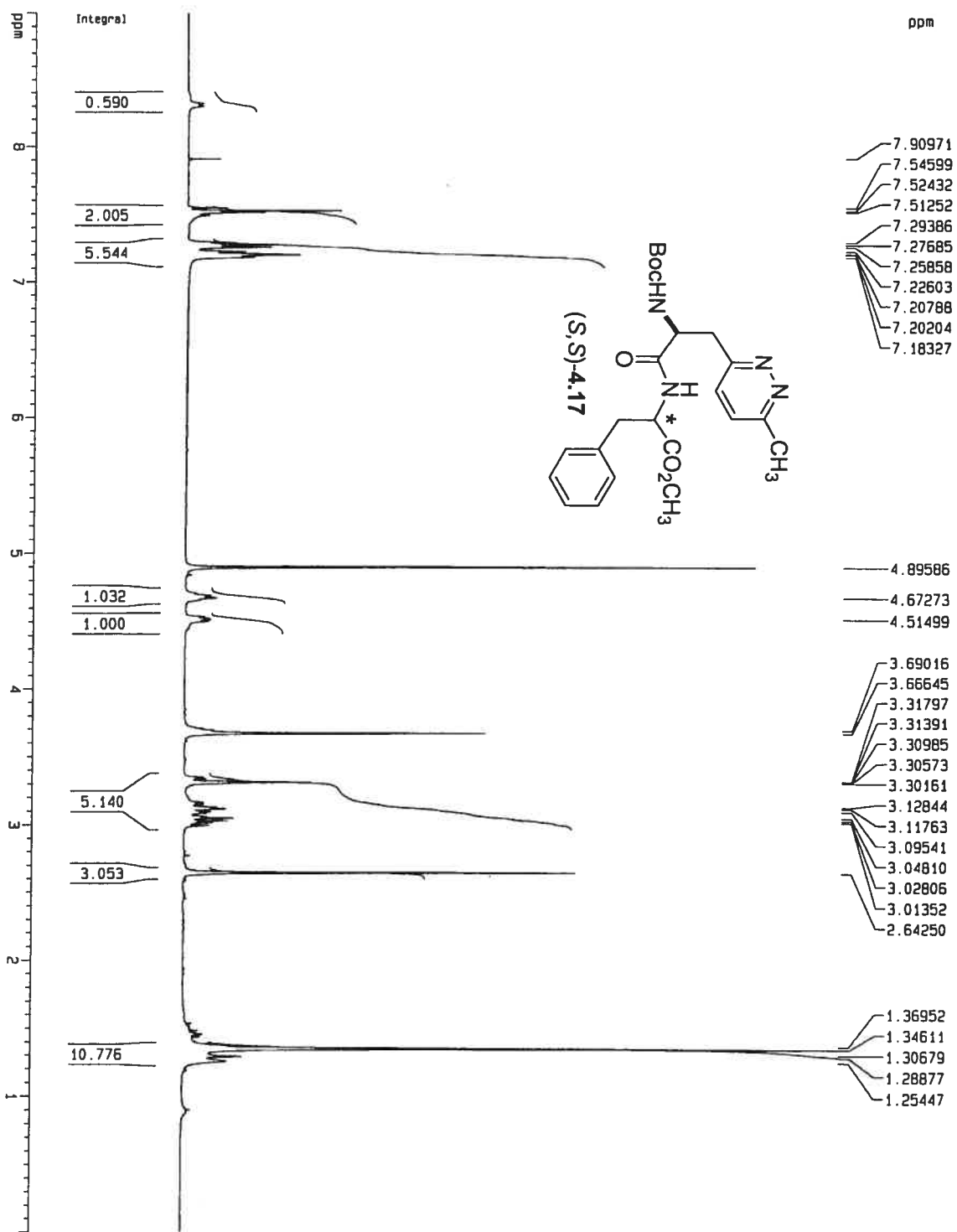




Proton NMR spectrum for (S,R)-4.17 in CD<sub>3</sub>OD

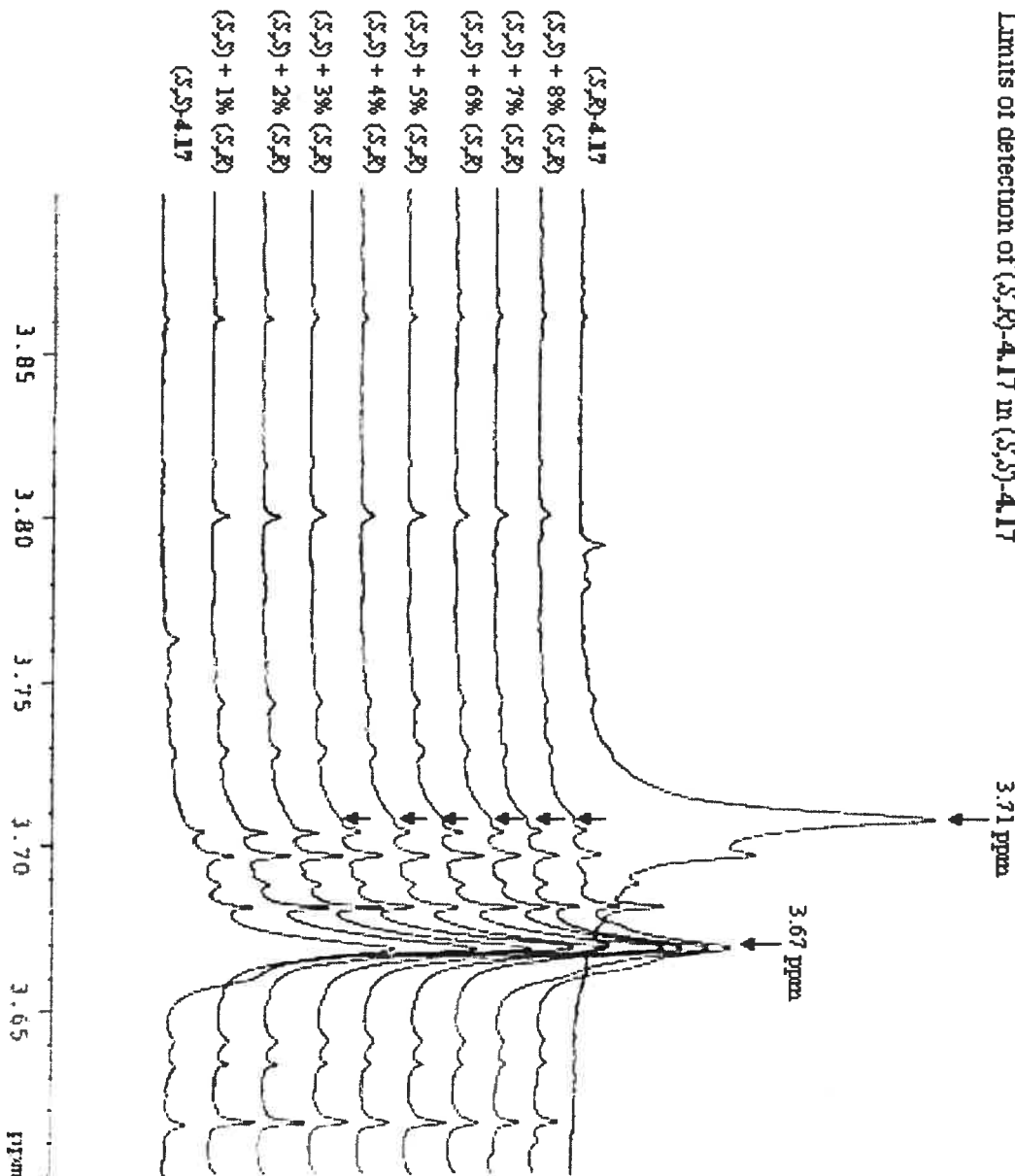


Proton NMR spectrum for (S,S)-4.17 in CD<sub>3</sub>OD

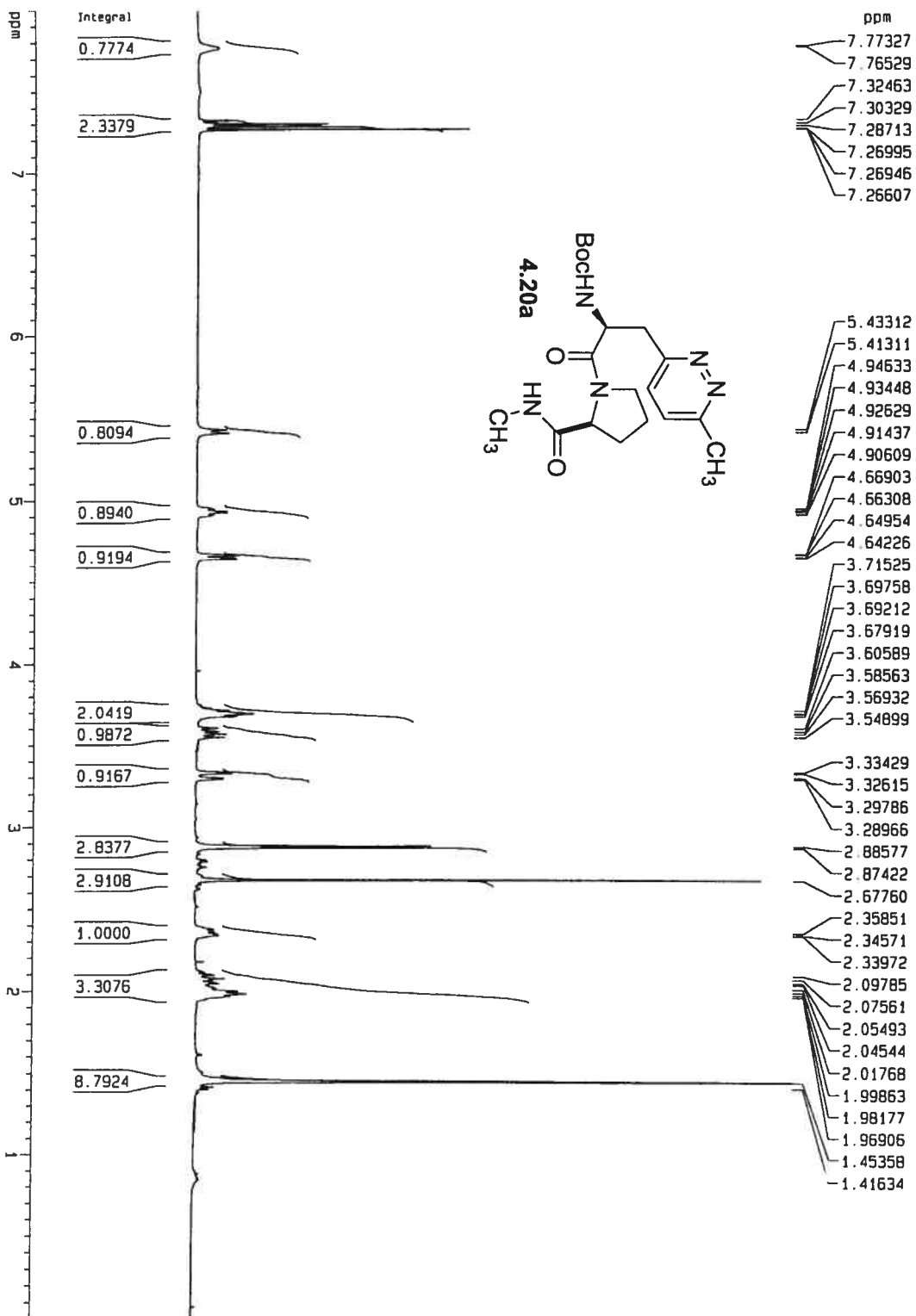




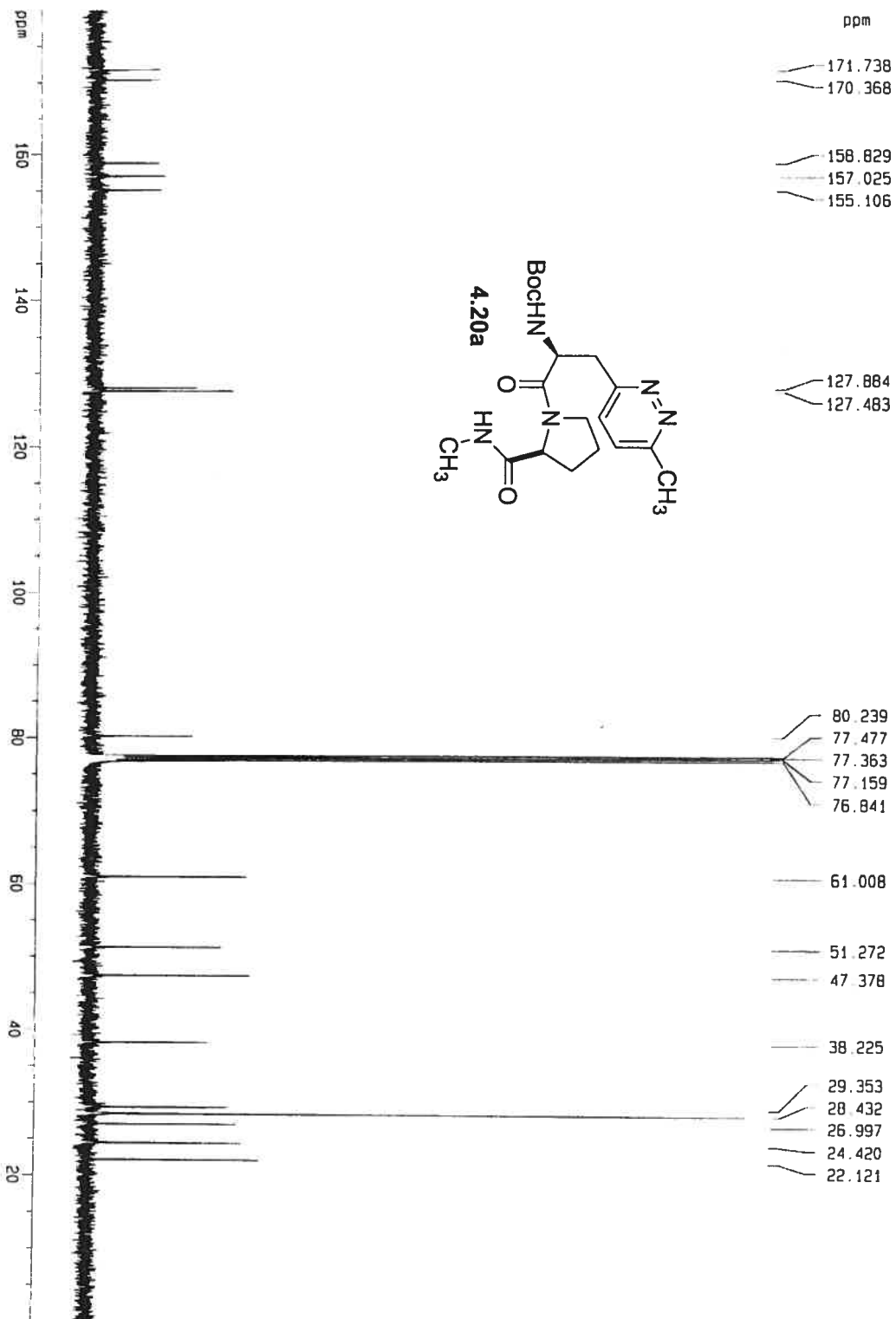
Limits of detection of (S,R)-4.17 in (S,S)-4.17



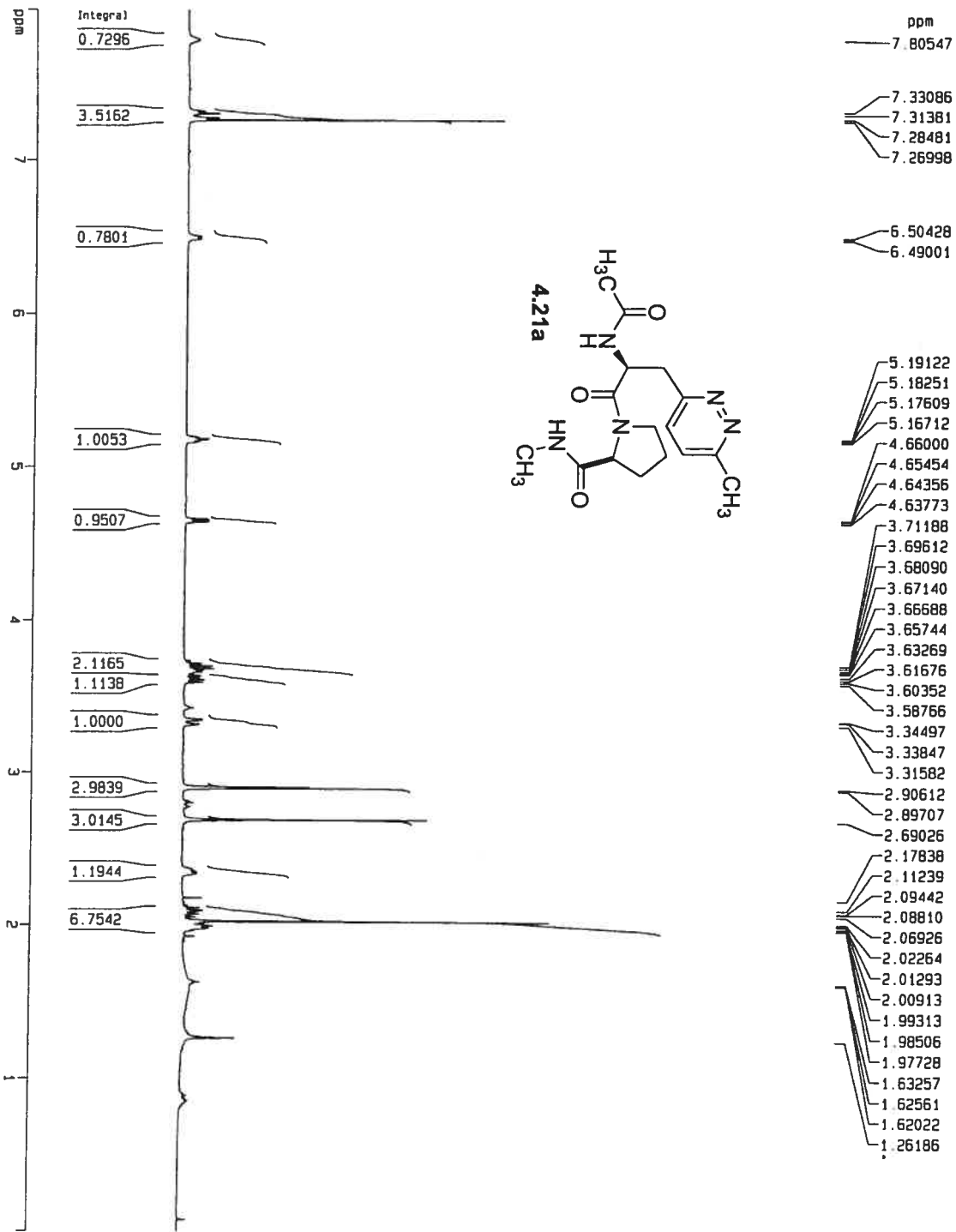
Proton NMR spectrum for 4.20a in CDCl<sub>3</sub>



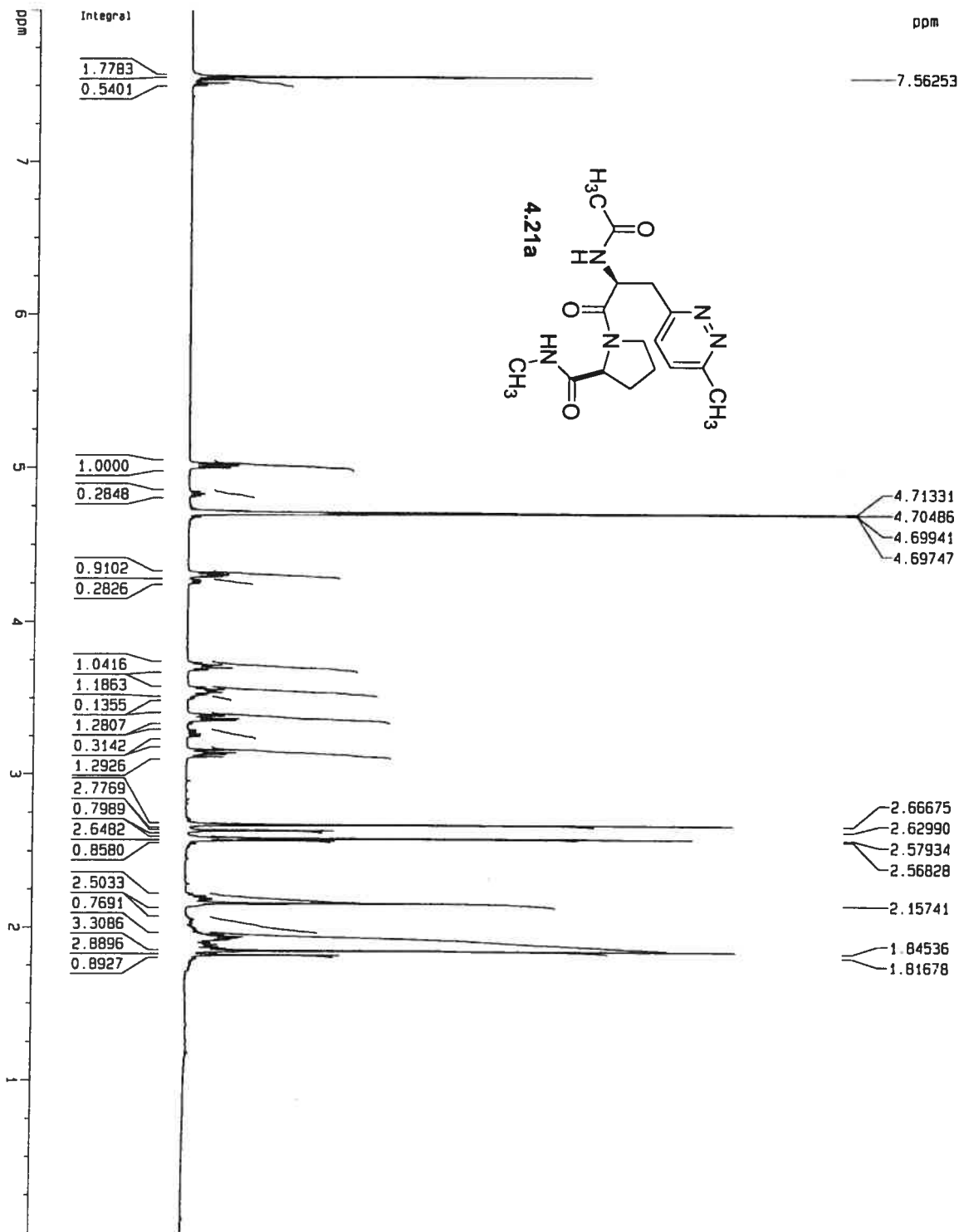
Carbon NMR spectrum for 4.20a in CDCl<sub>3</sub>



Proton NMR spectrum for 4.21a in CDCl<sub>3</sub>

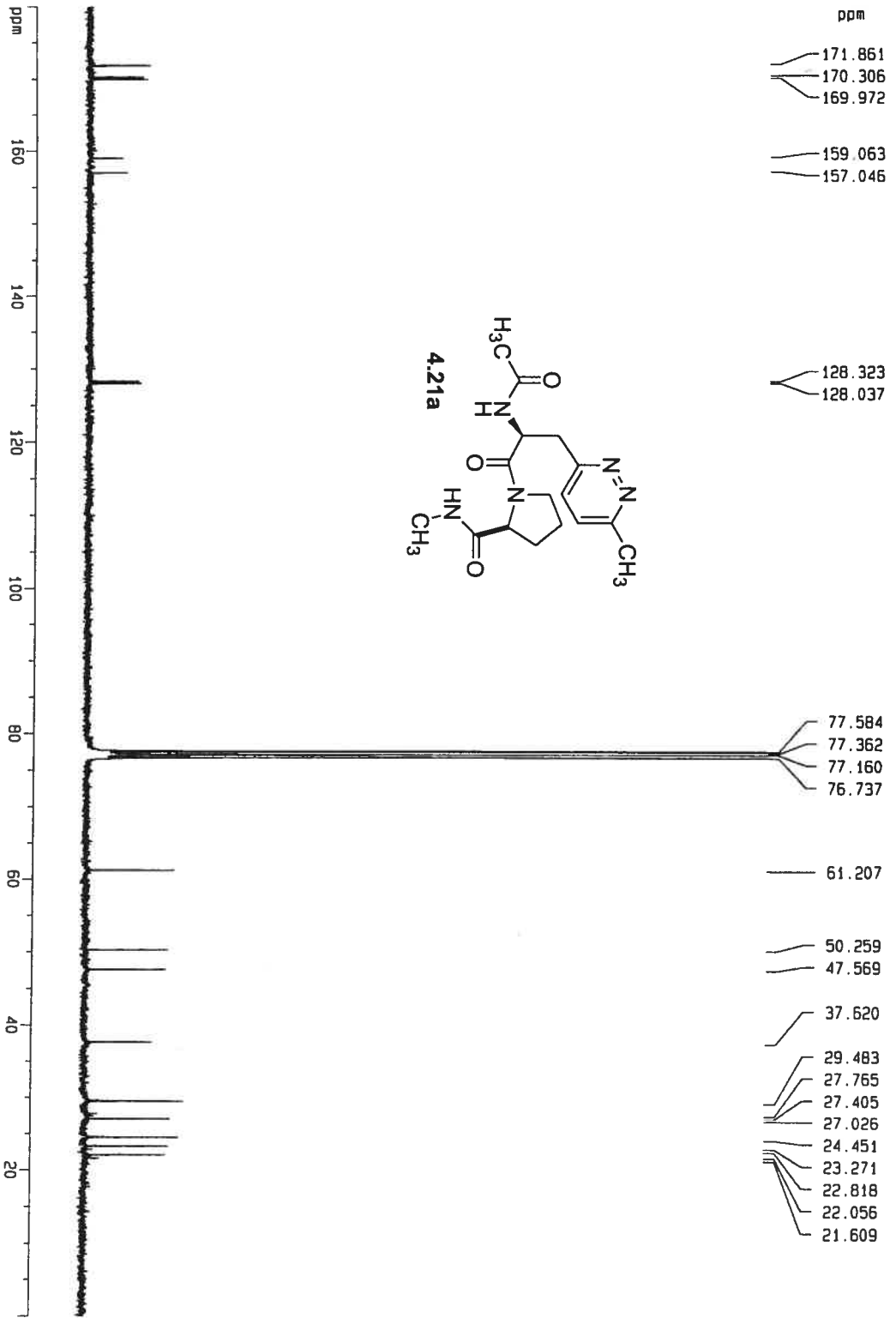


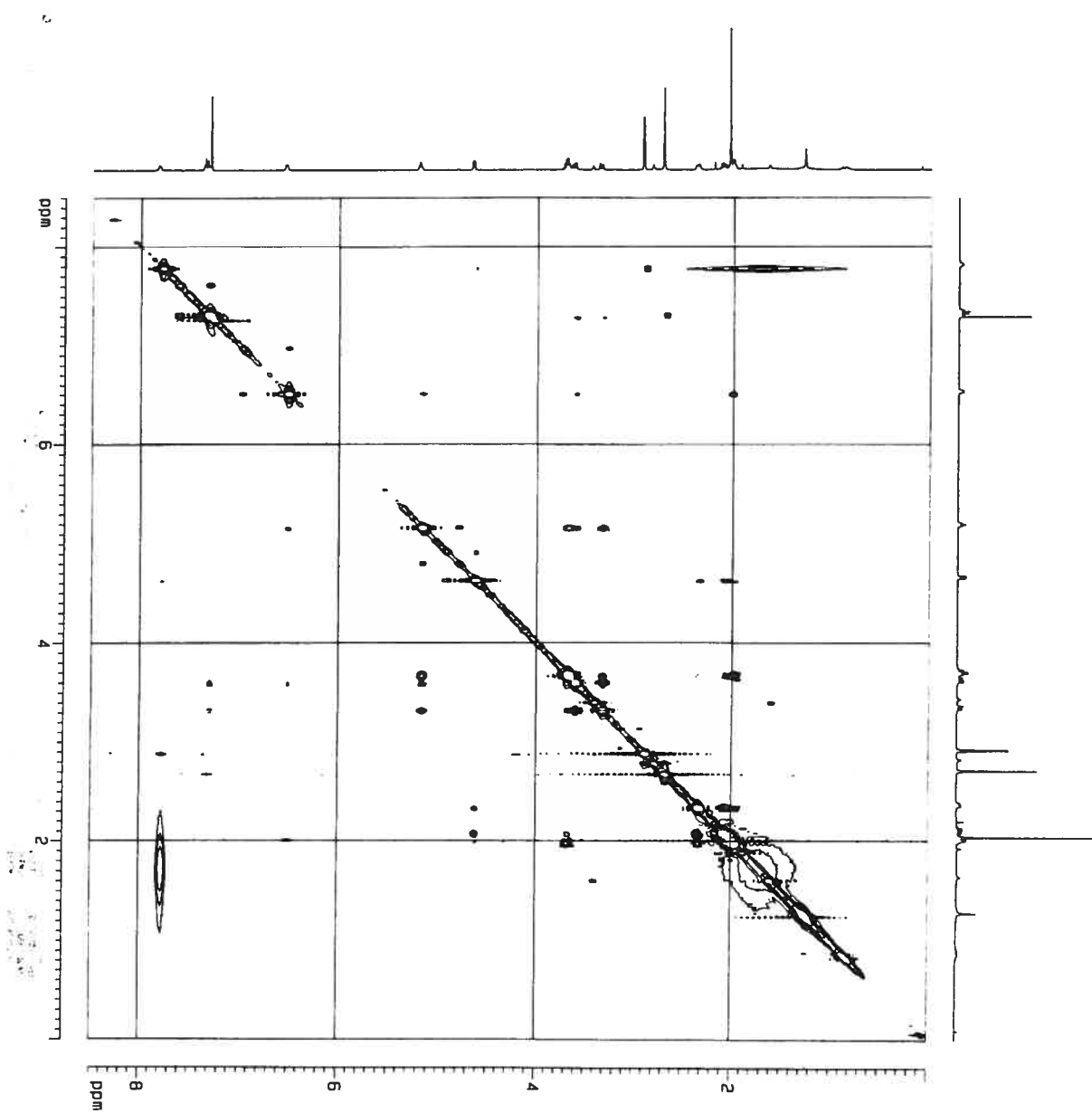
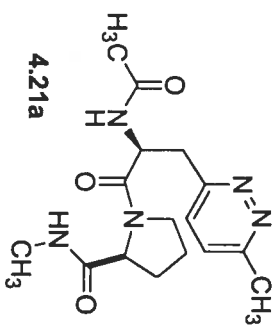
Proton NMR spectrum for 4.21a in D<sub>2</sub>O





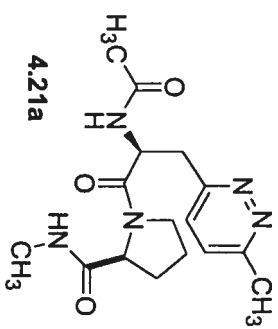
Carbon NMR spectrum for 4.21a in CDCl<sub>3</sub>



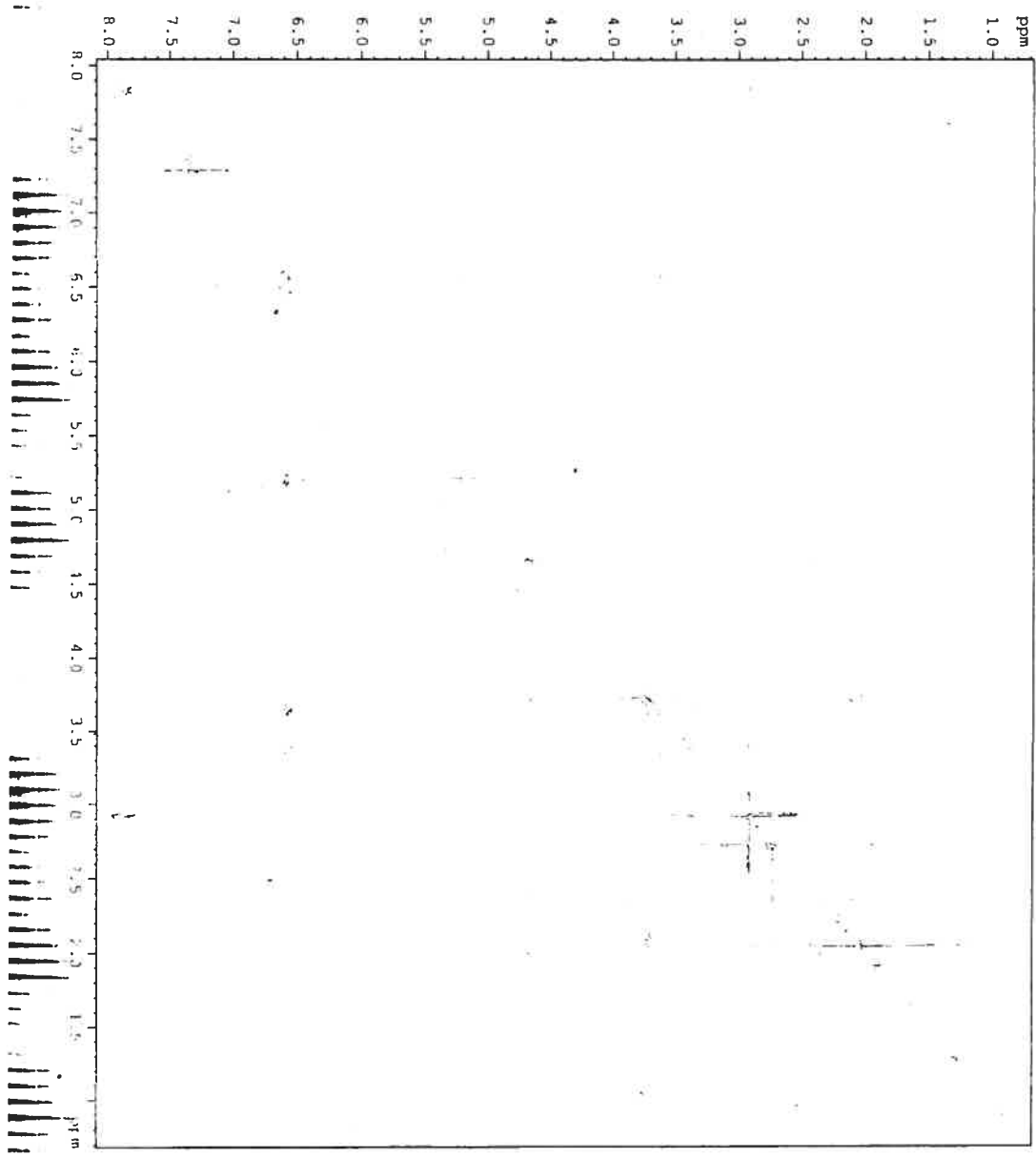


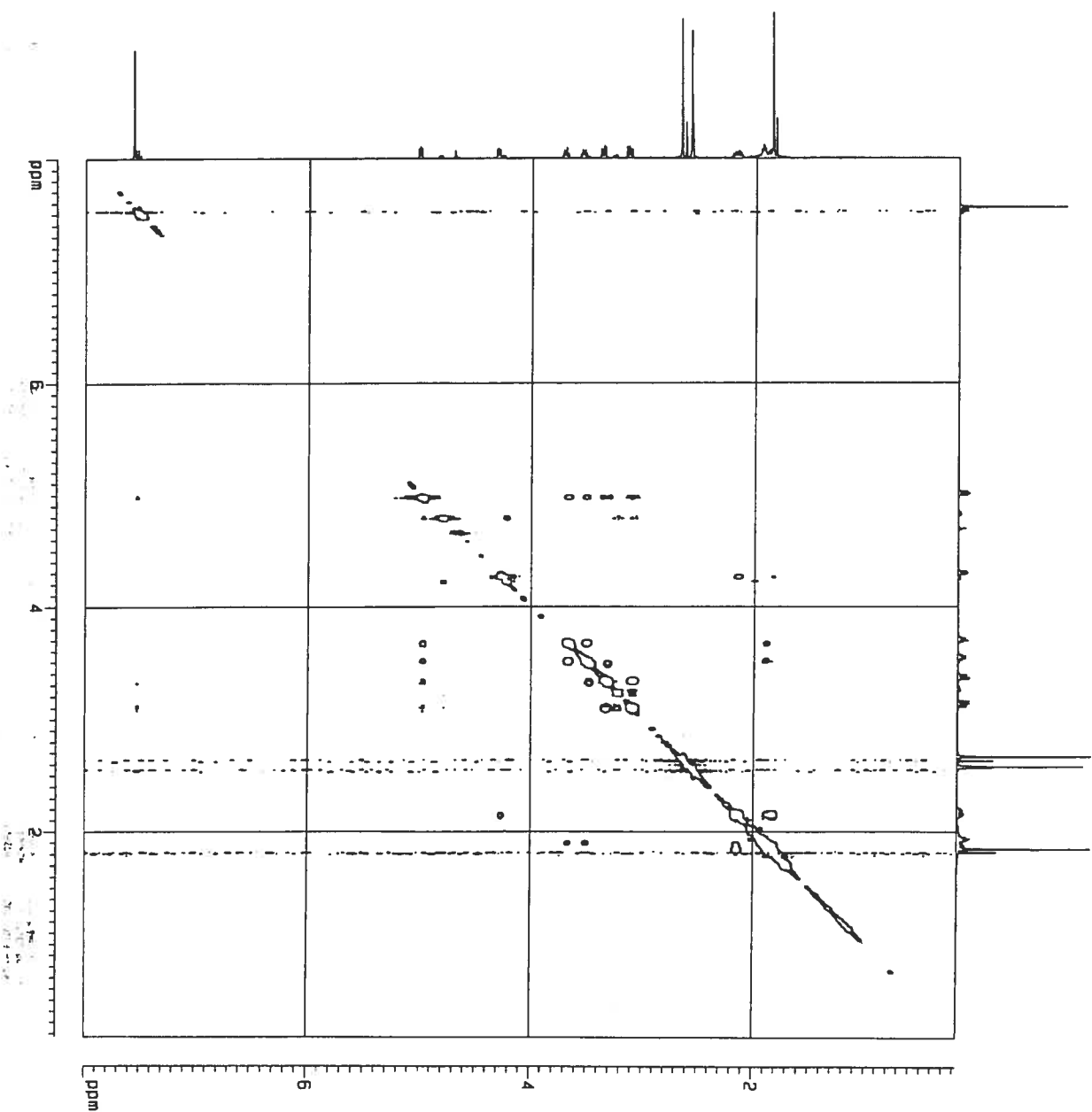
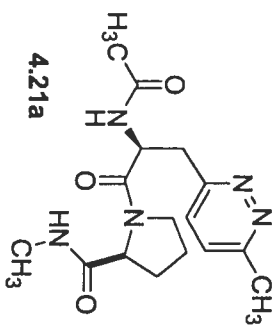


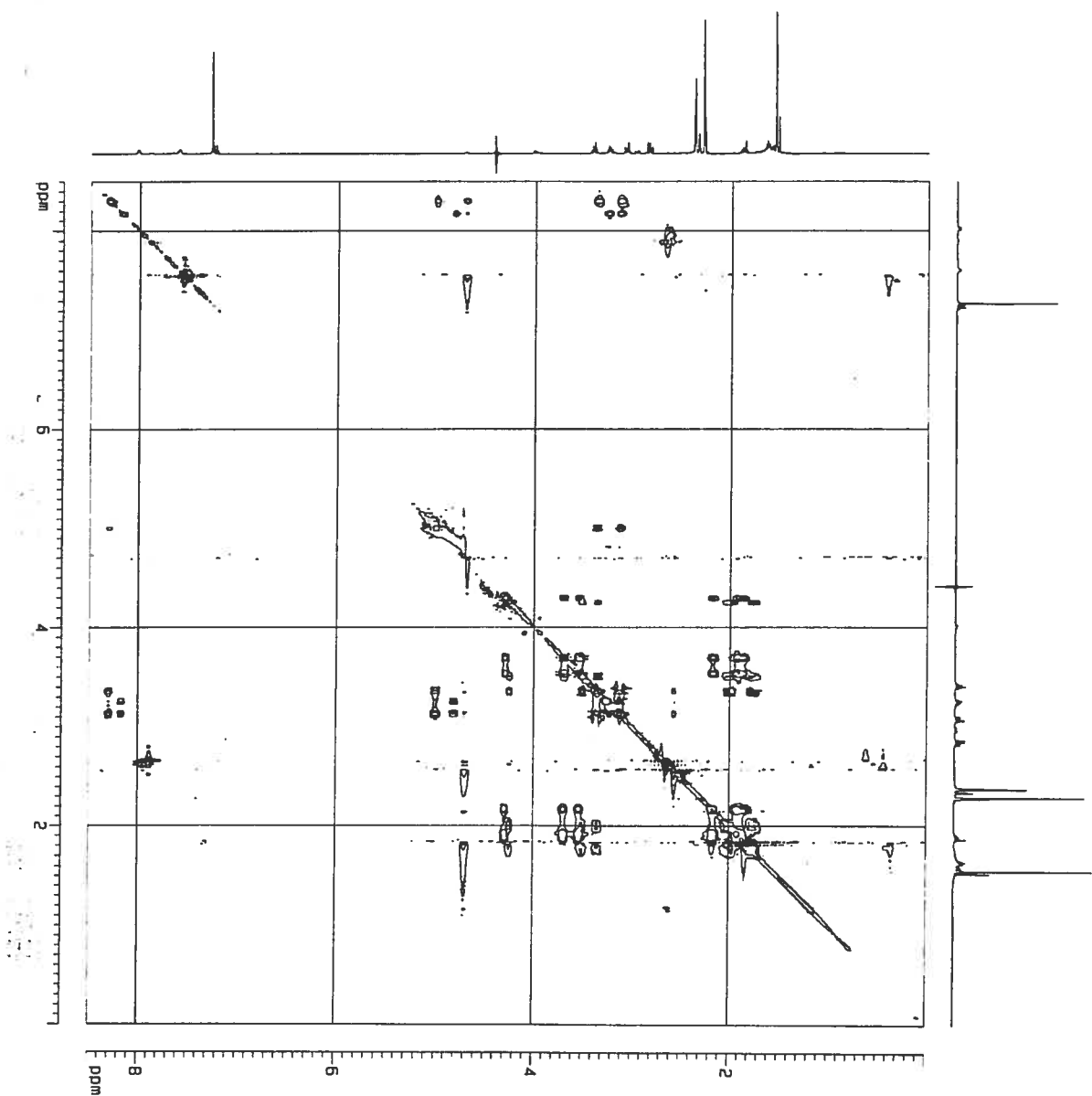
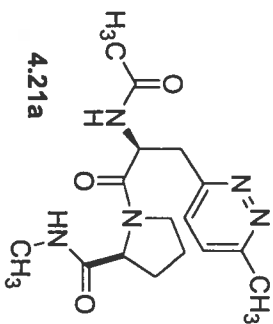
TOCSY NMR spectrum for 4.21a in CDCl<sub>3</sub>

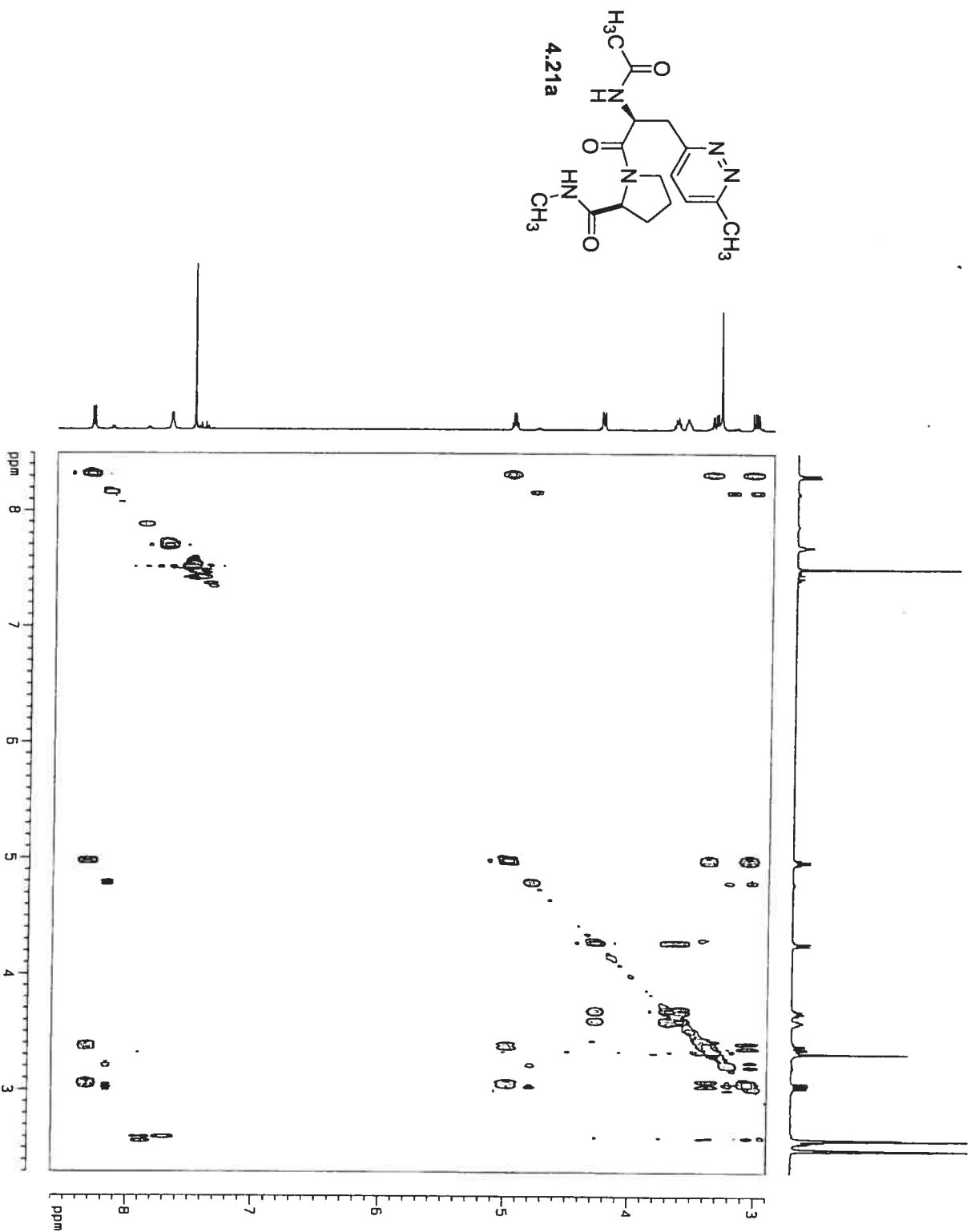


3-AD-S-cdcl3-T  
TOCSY  
Mix = 0.08s

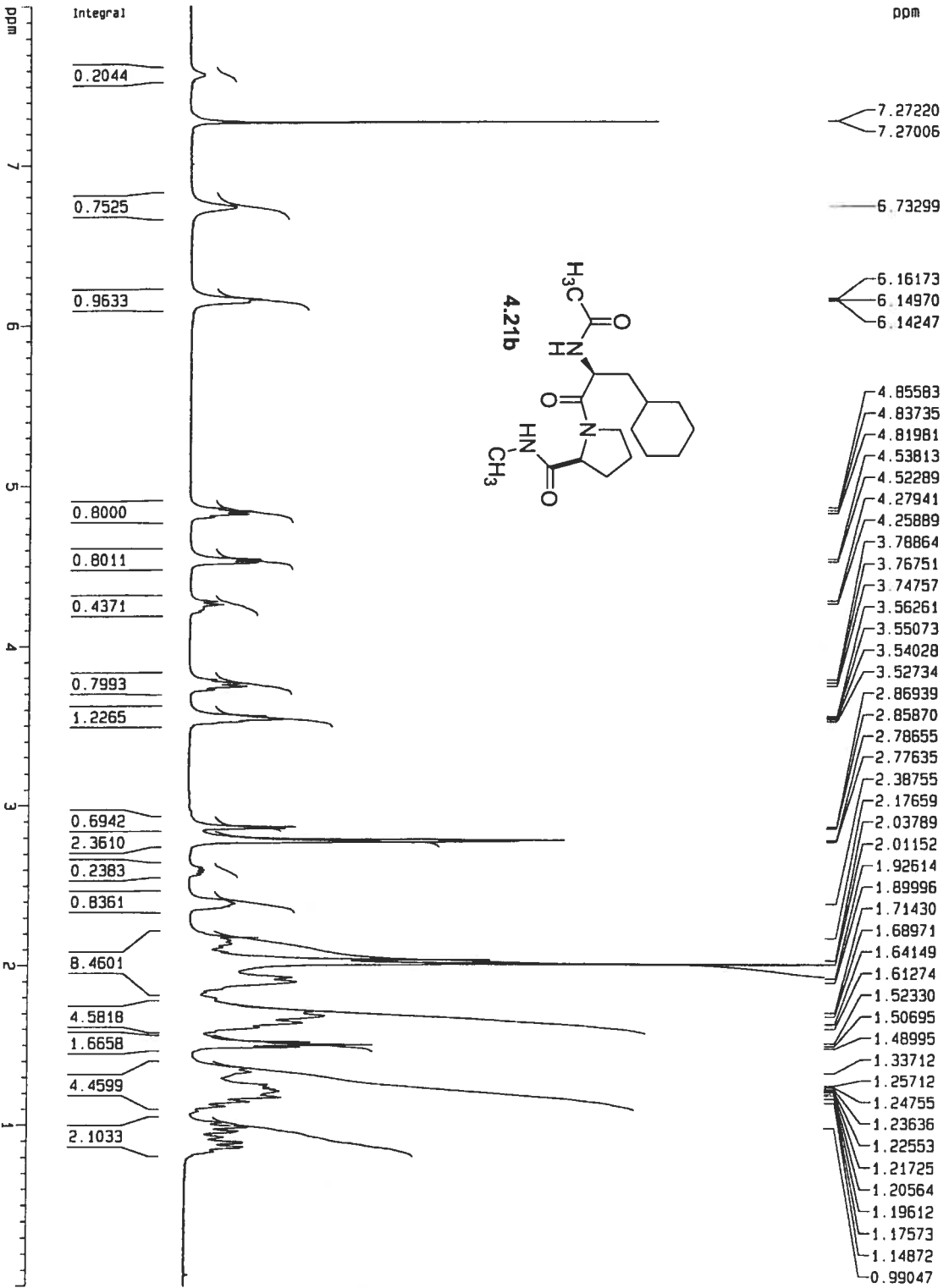




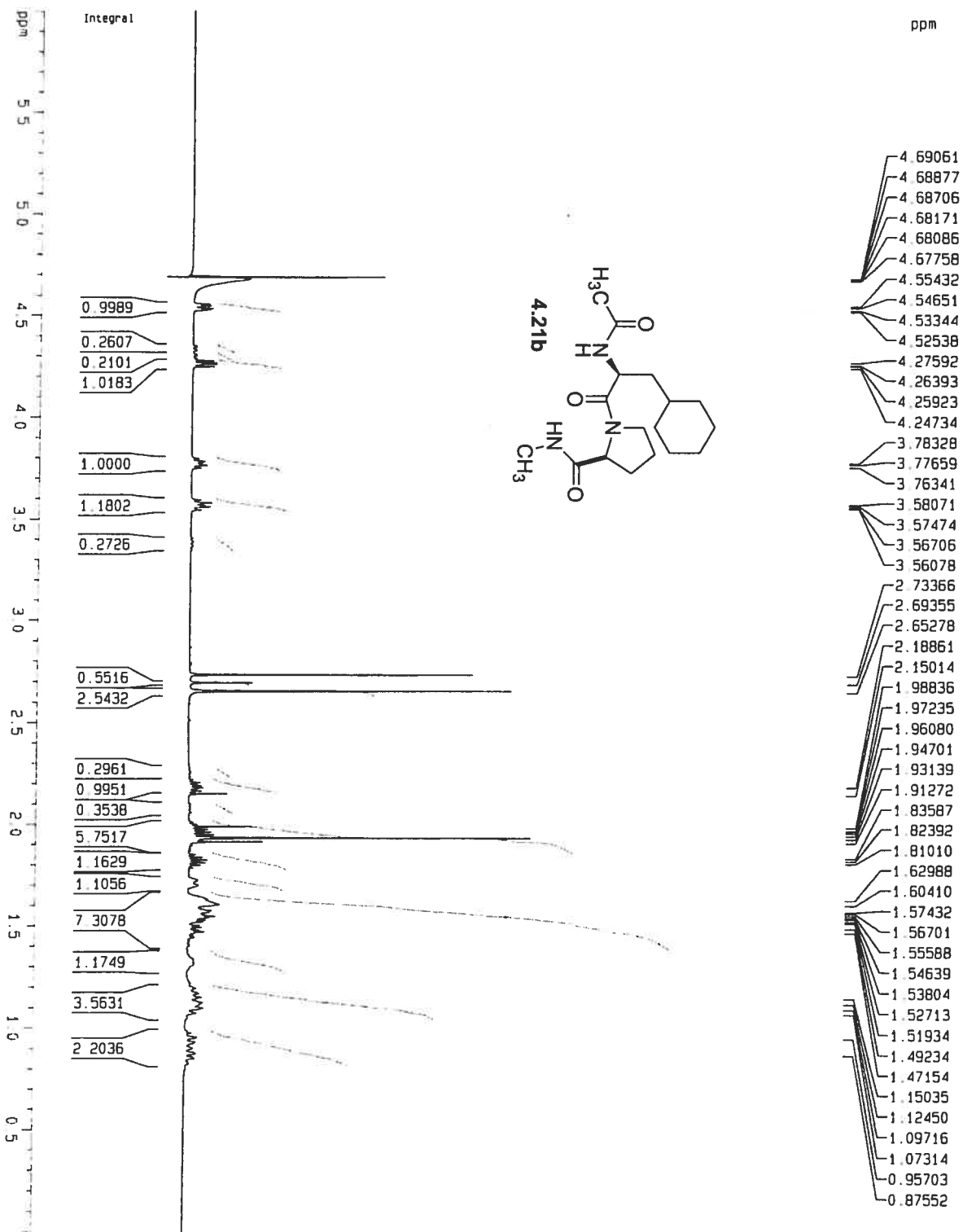




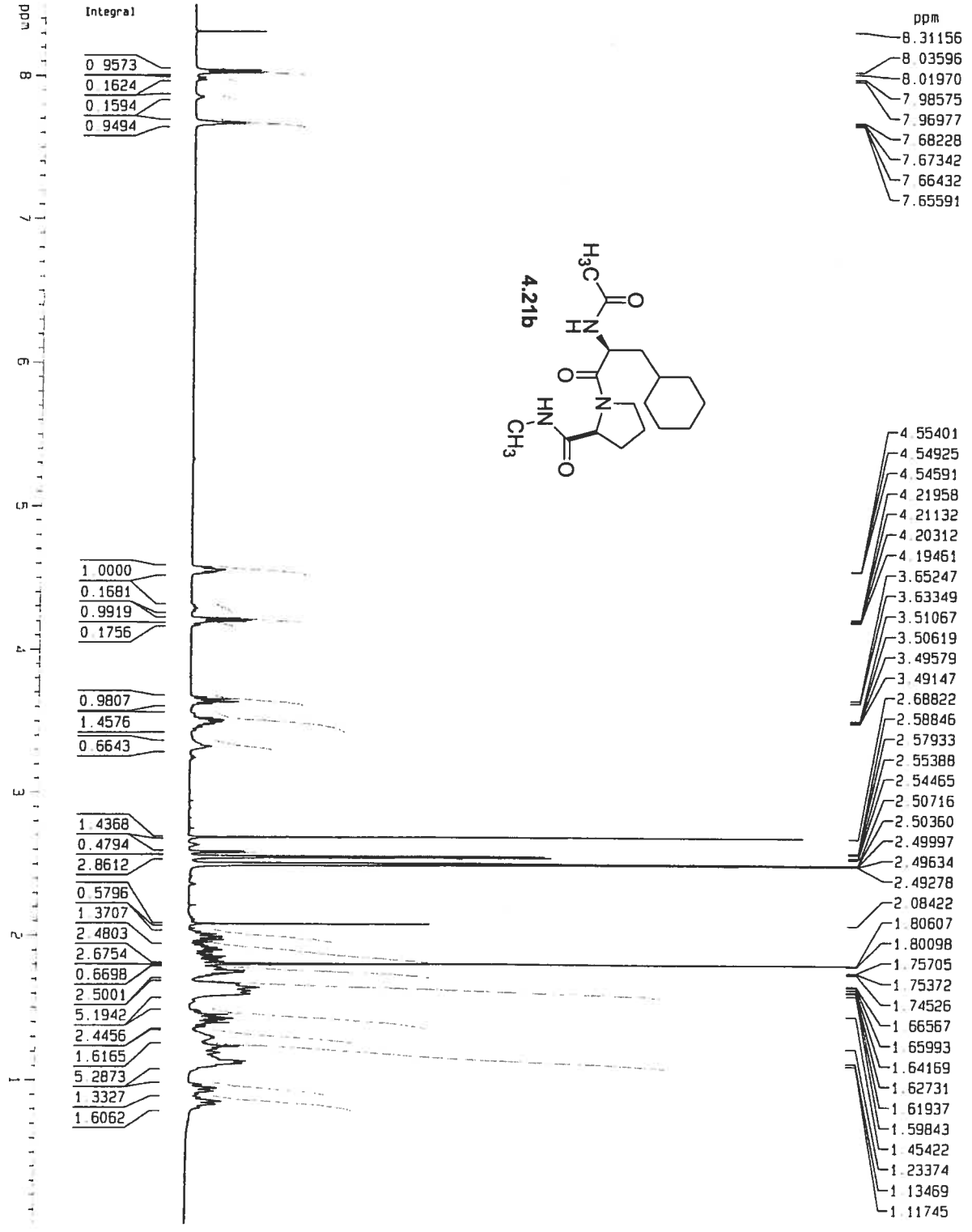
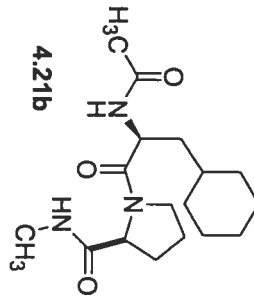
Proton NMR spectrum for 4.21b in CDCl<sub>3</sub>



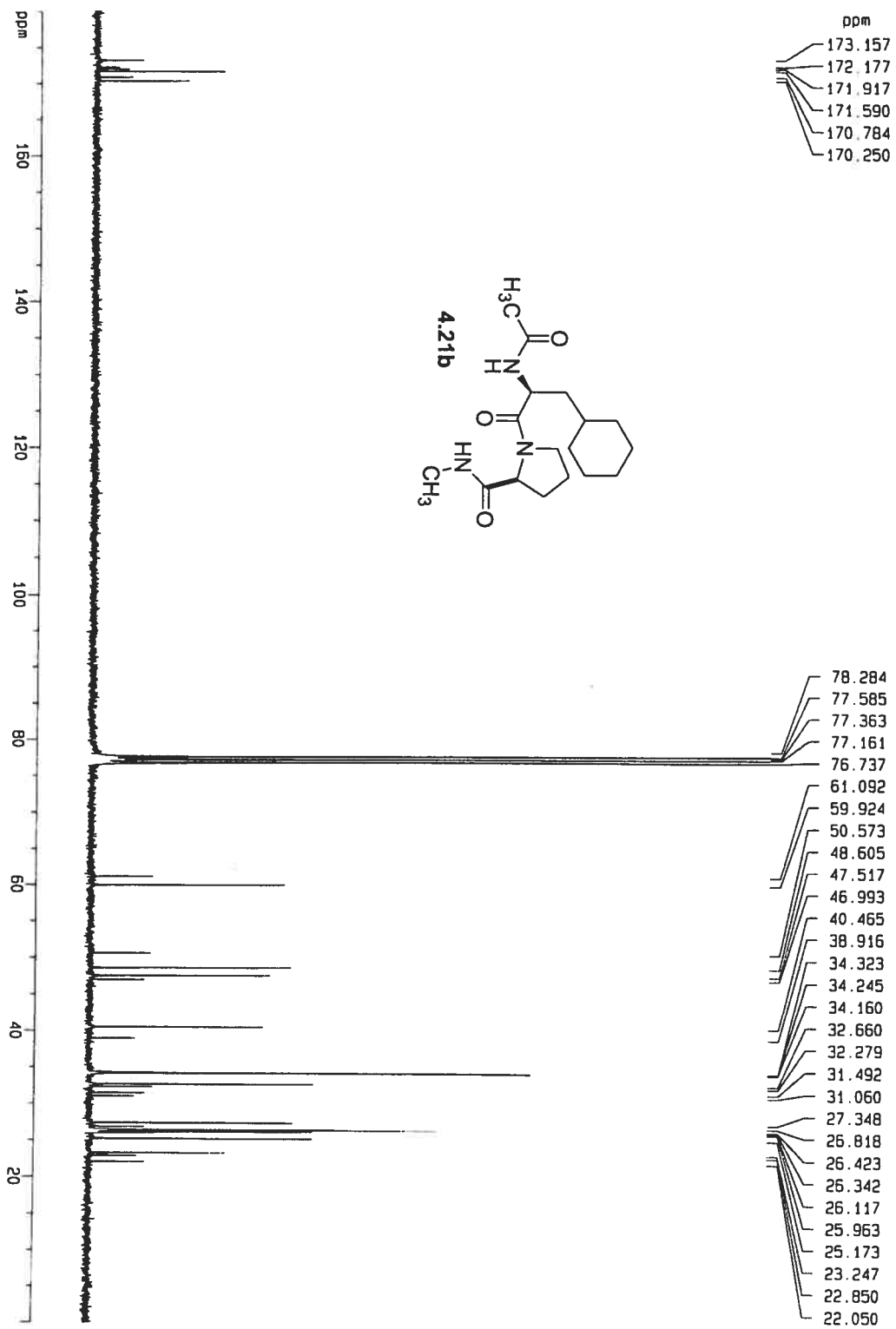
Proton NMR spectrum for 4.21b in D<sub>2</sub>O



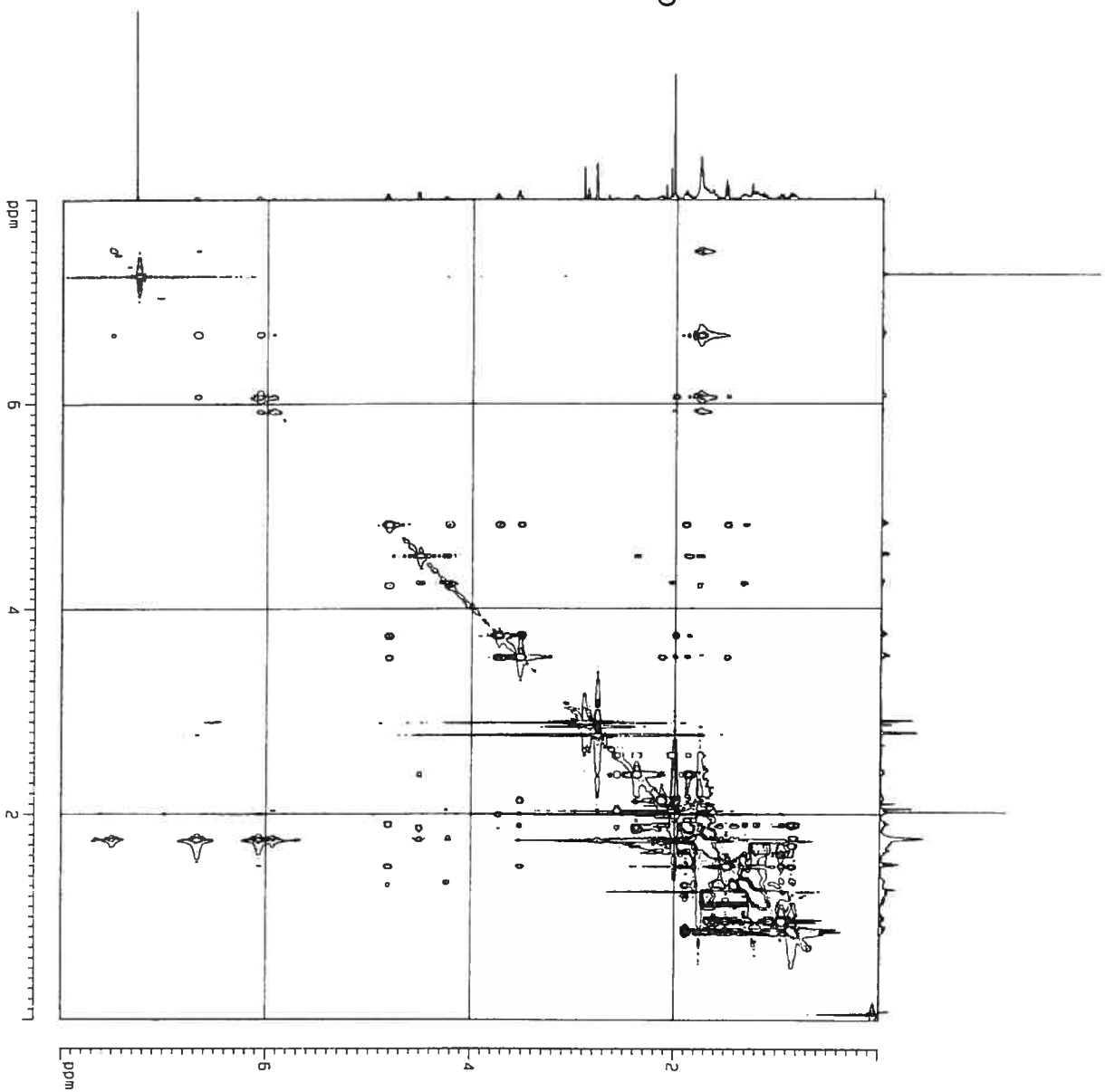
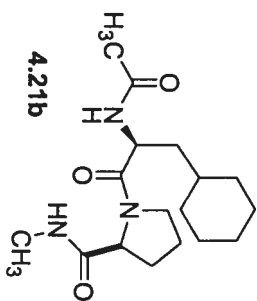
Proton NMR spectrum for 4.21b in DMSO-d6

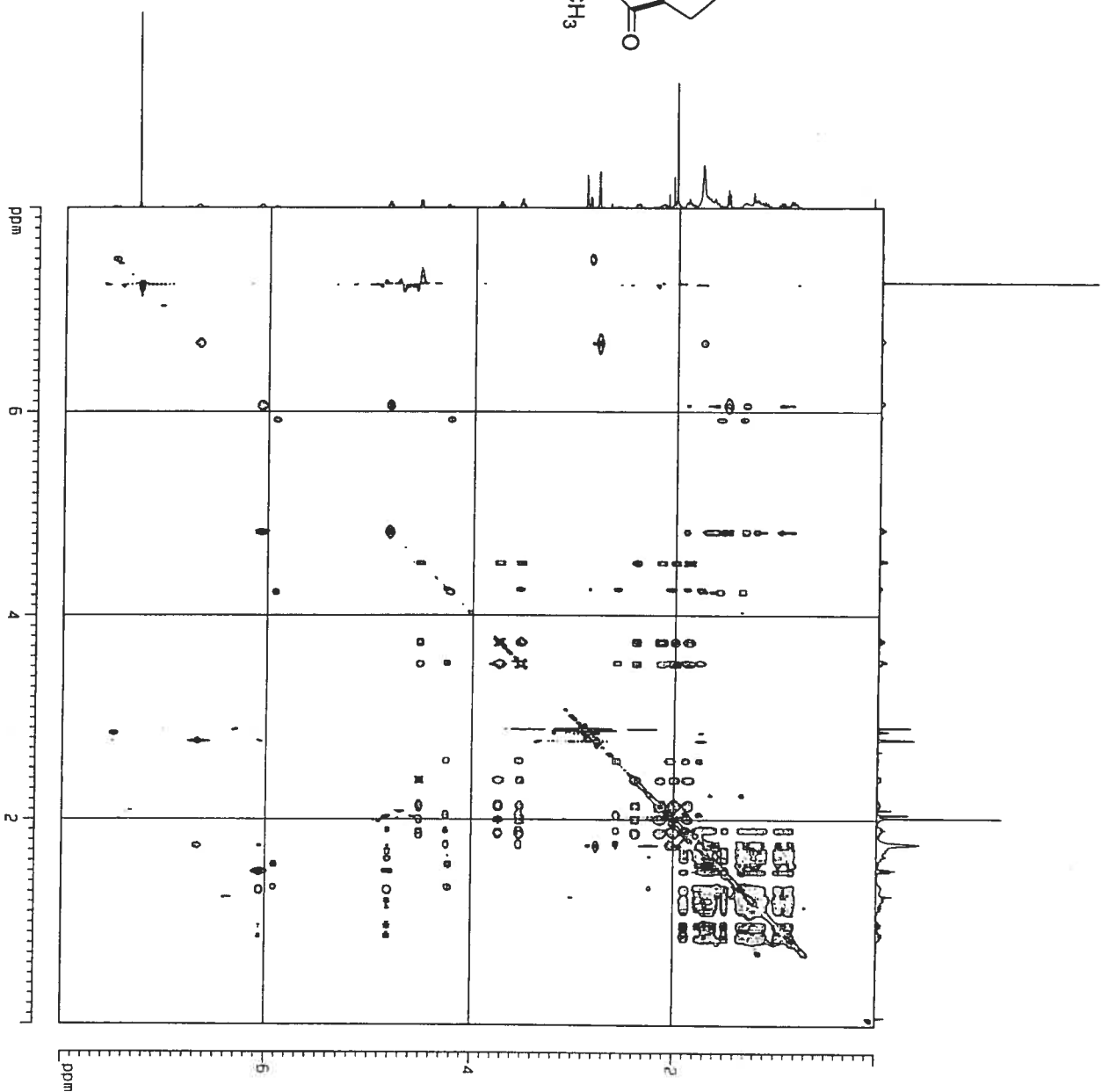
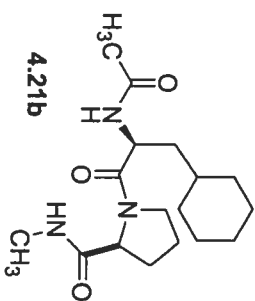


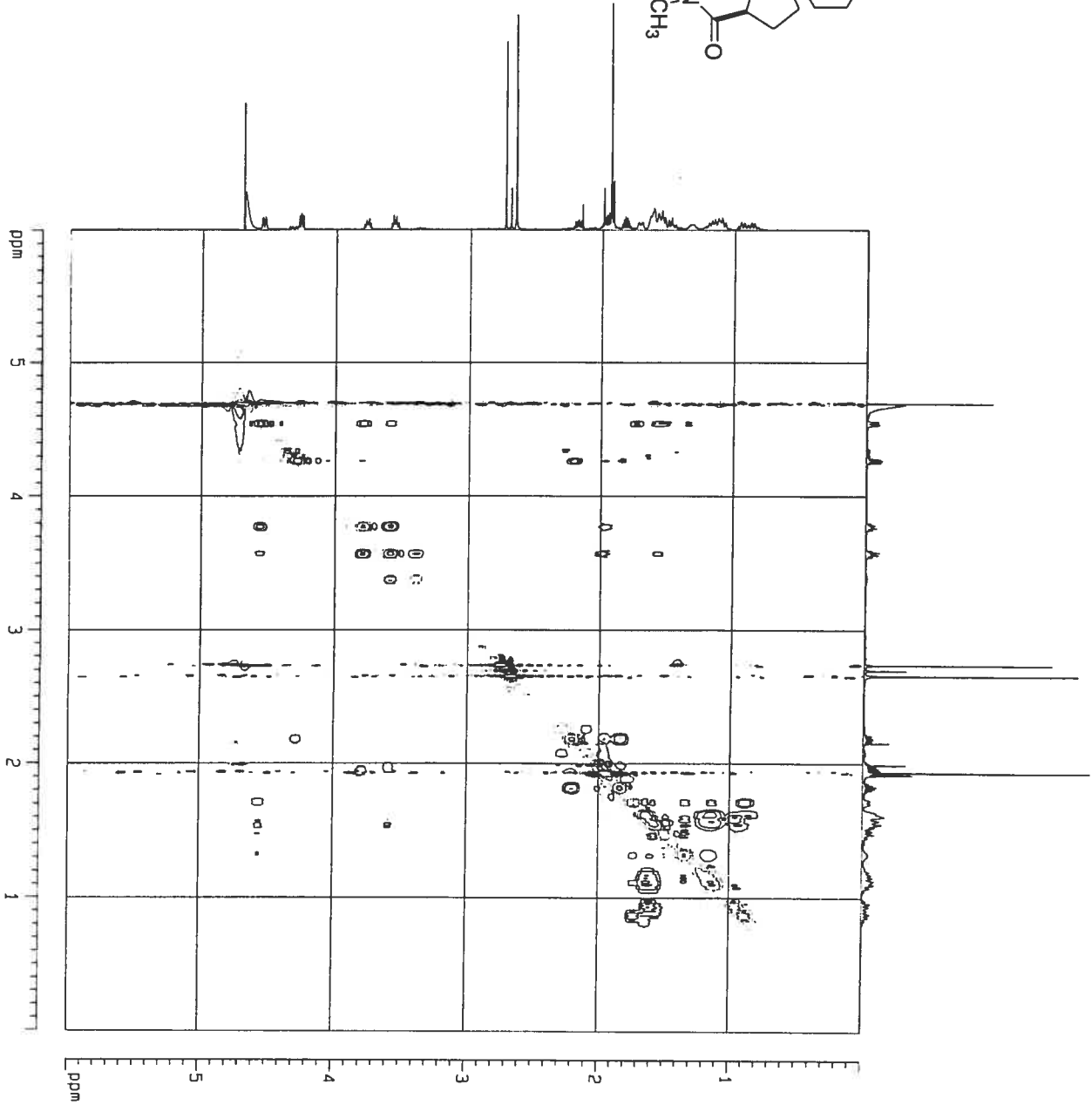
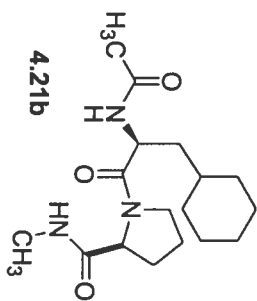
Carbon NMR spectrum for 4.21b in CDCl<sub>3</sub>





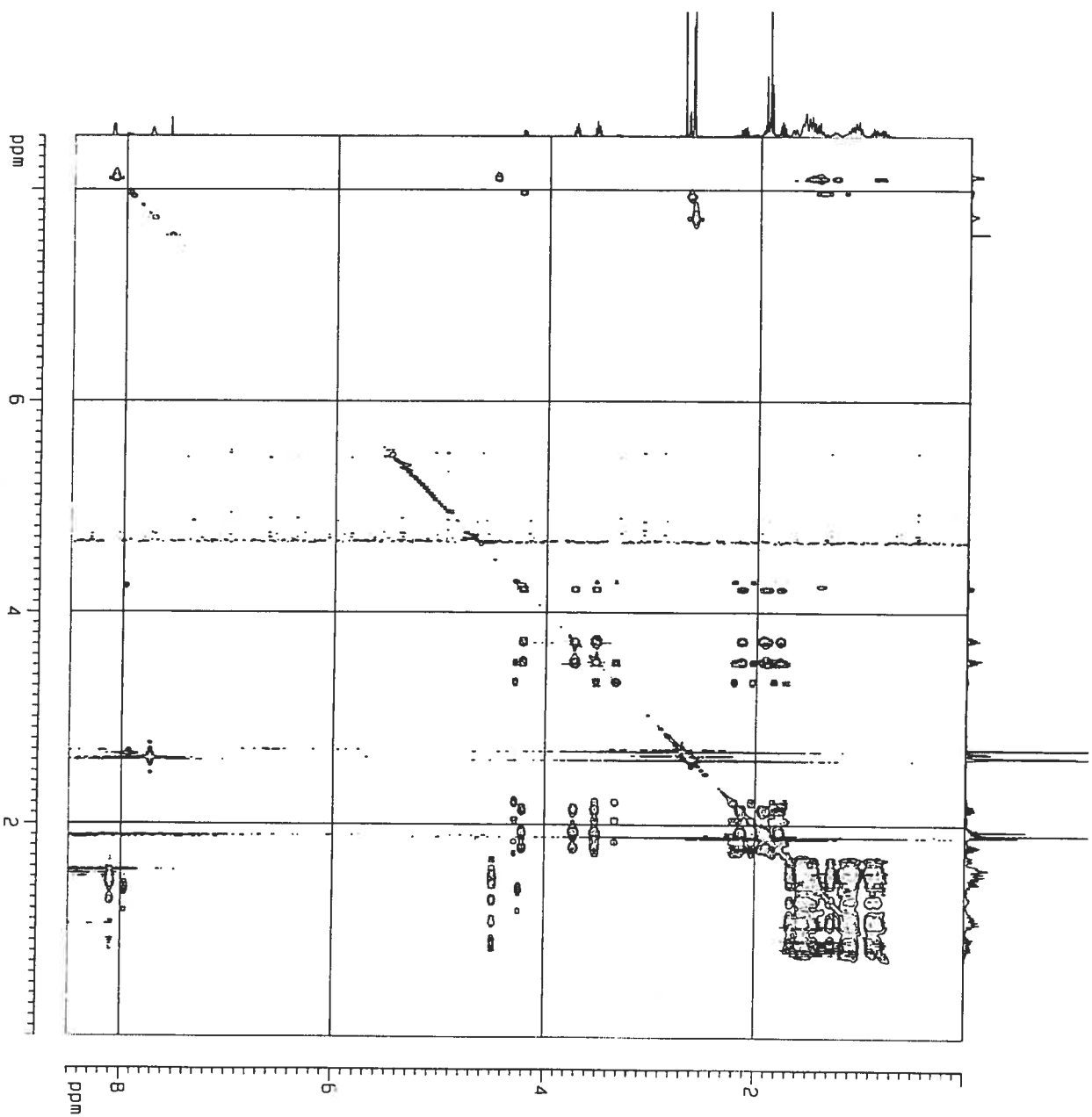
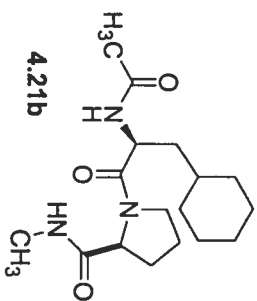


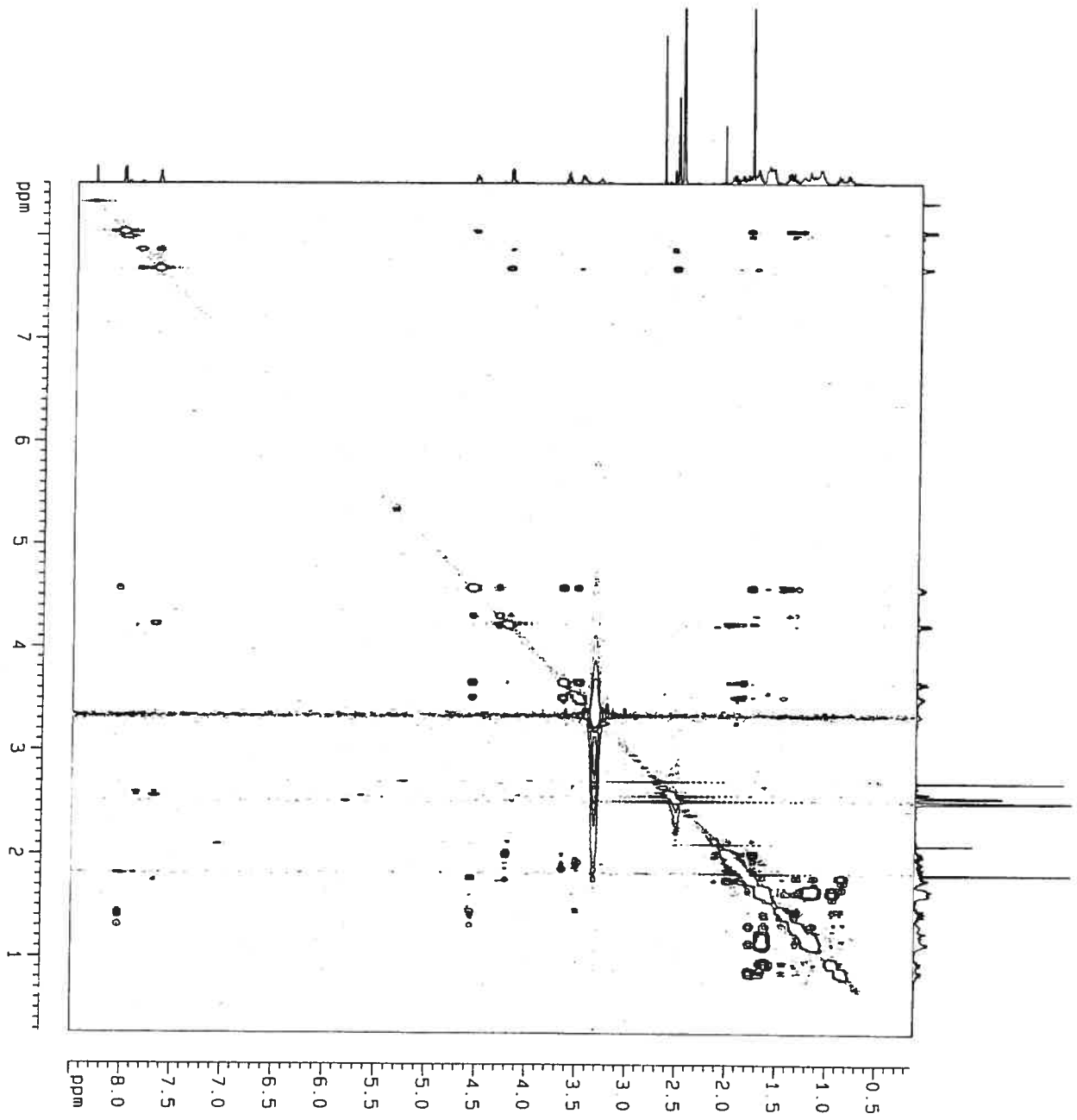
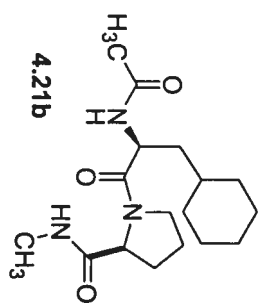


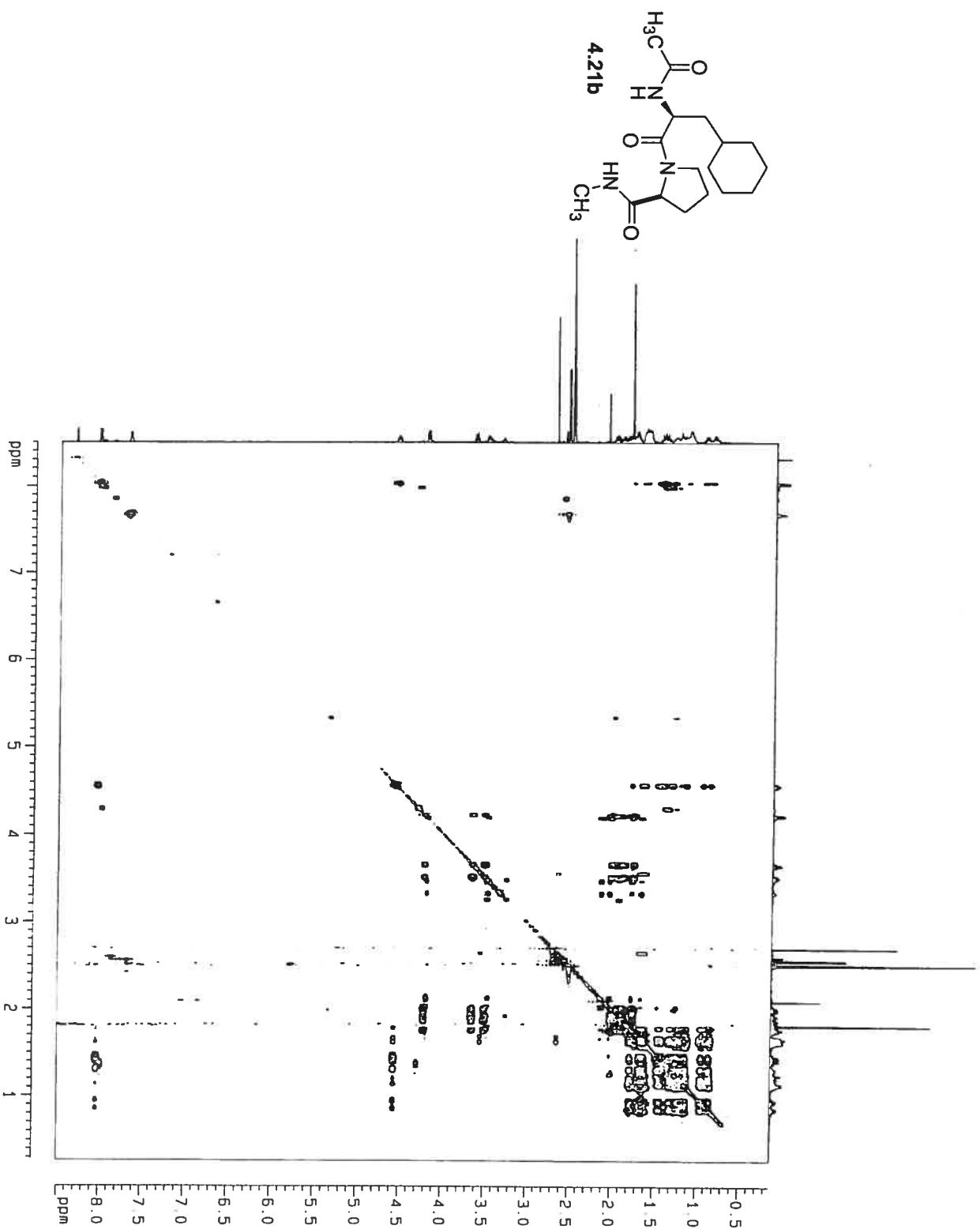


TOCSY NMR spectrum for 4.21b in H<sub>2</sub>O / D<sub>2</sub>O (9 : 1)

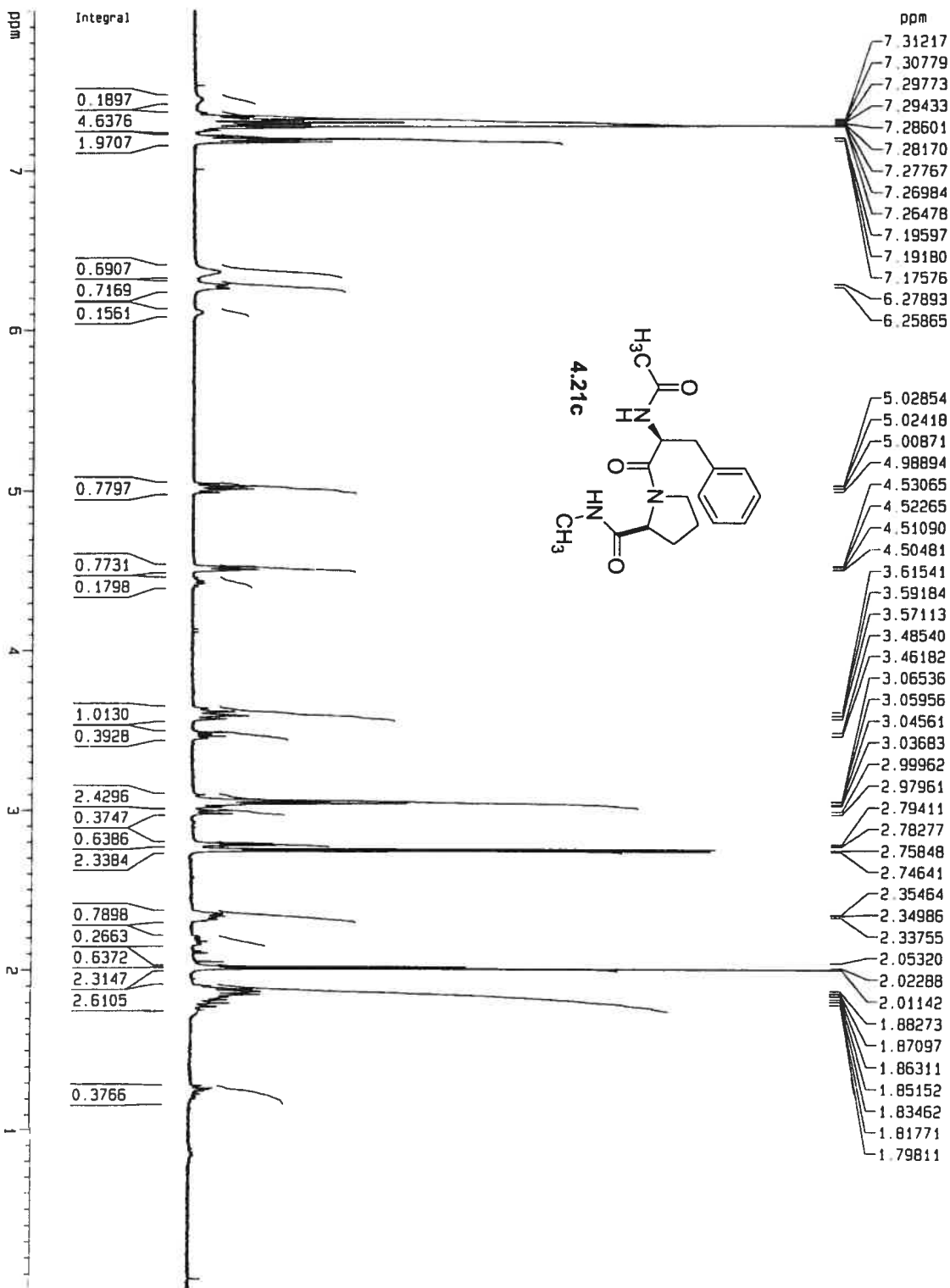
B 50



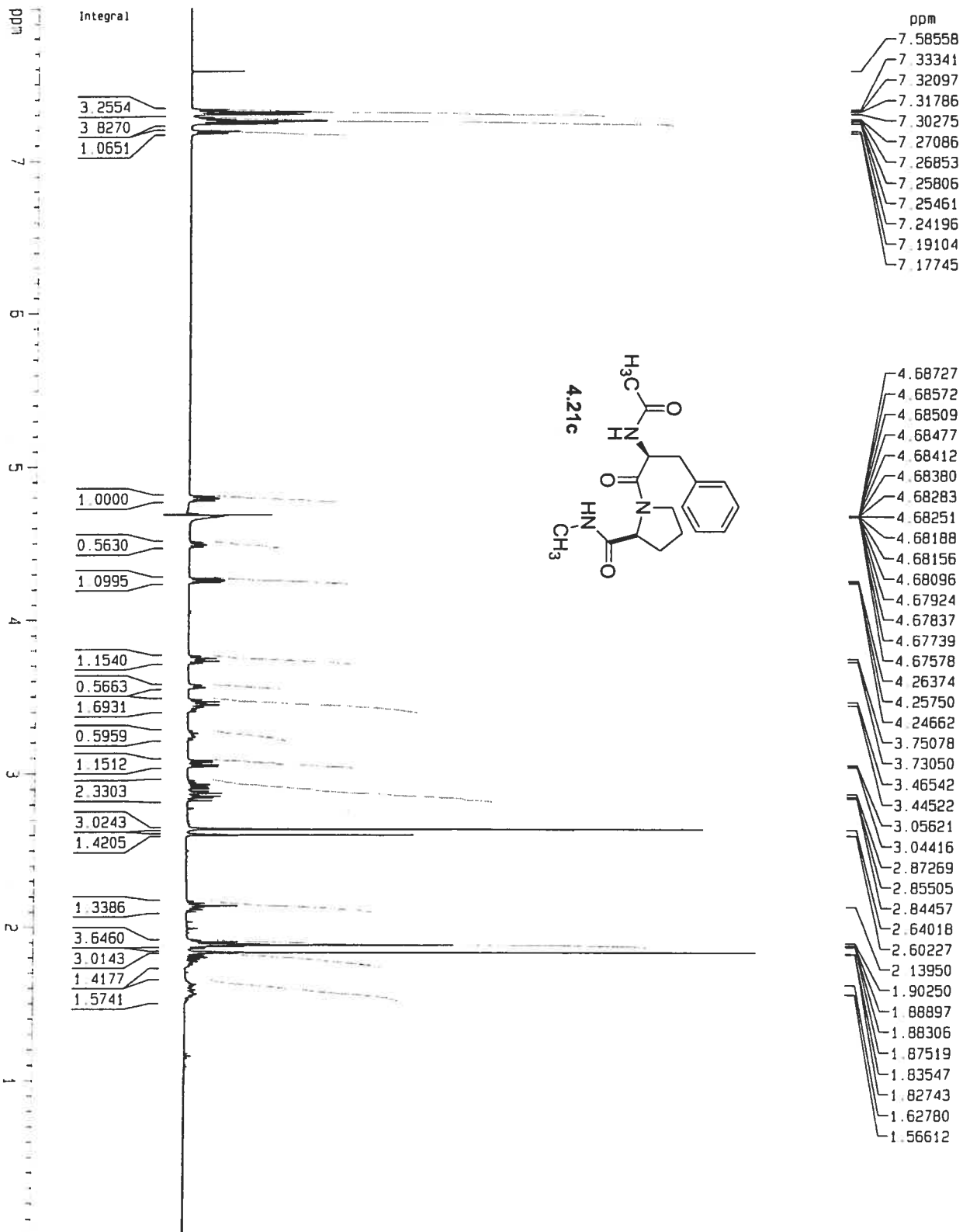




Proton NMR spectrum for 4.21c in CDCl<sub>3</sub>

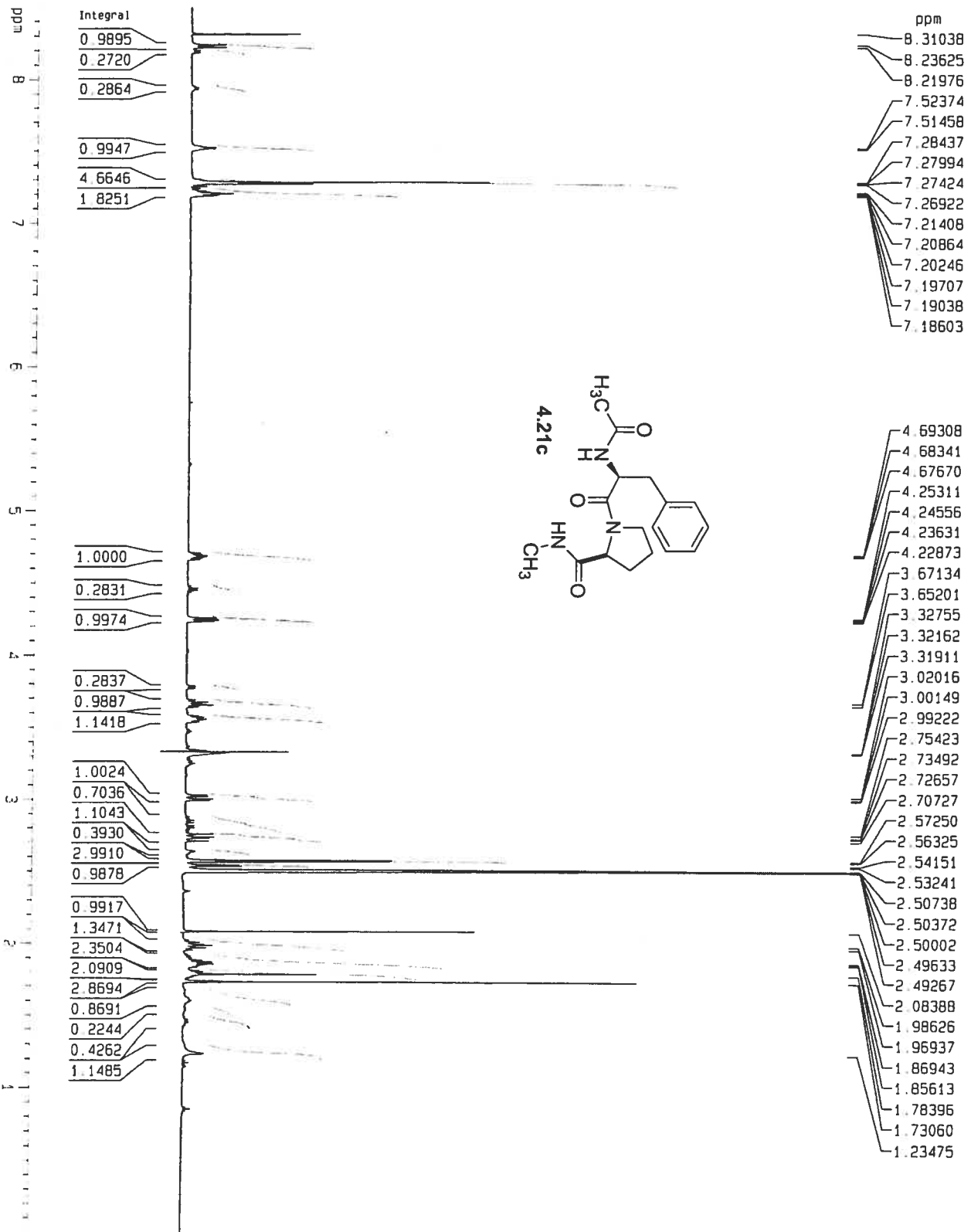


Proton NMR spectrum for 4.21c in D<sub>2</sub>O

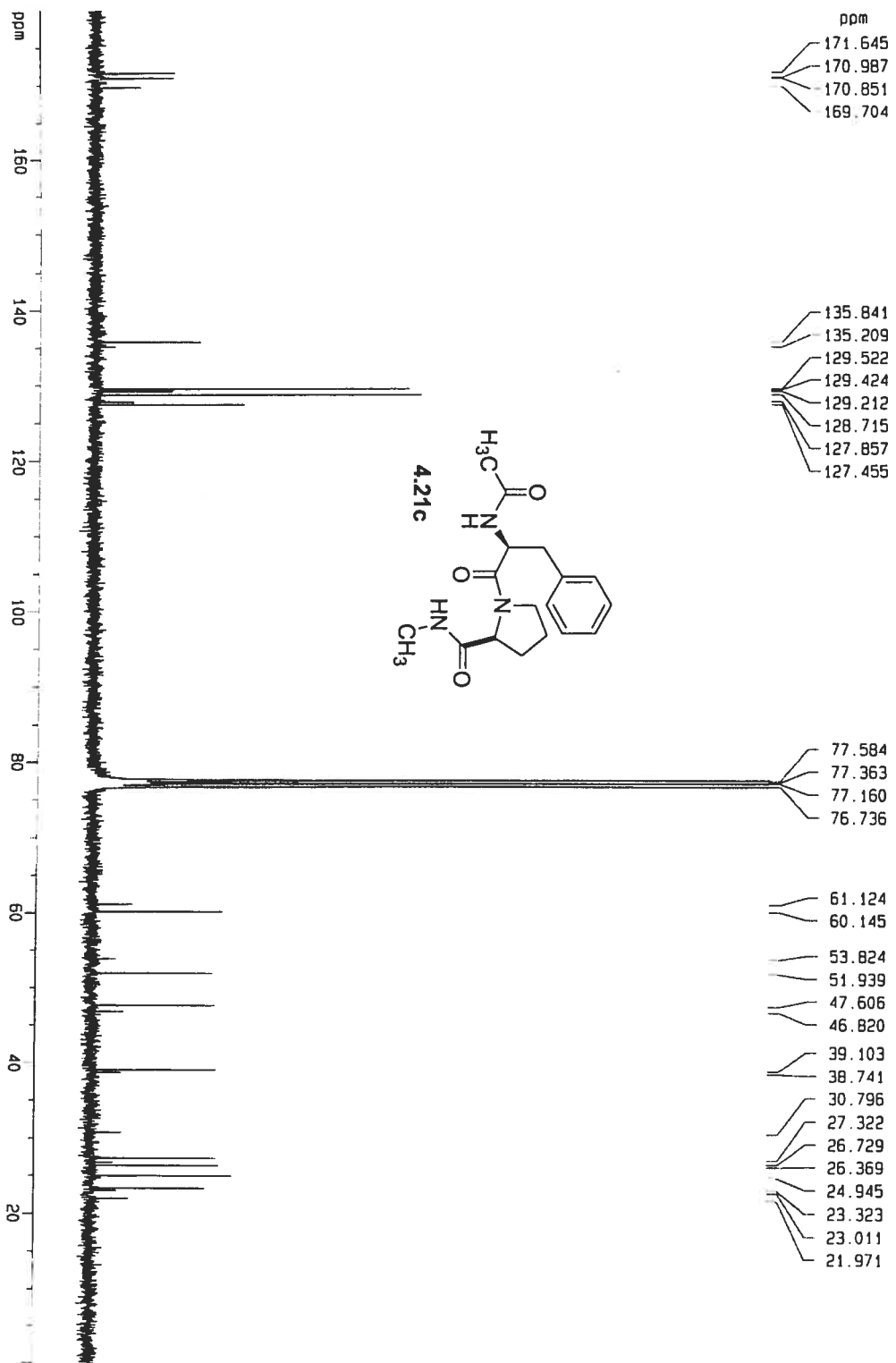




Proton NMR spectrum for 4.21c in DMSO-d6

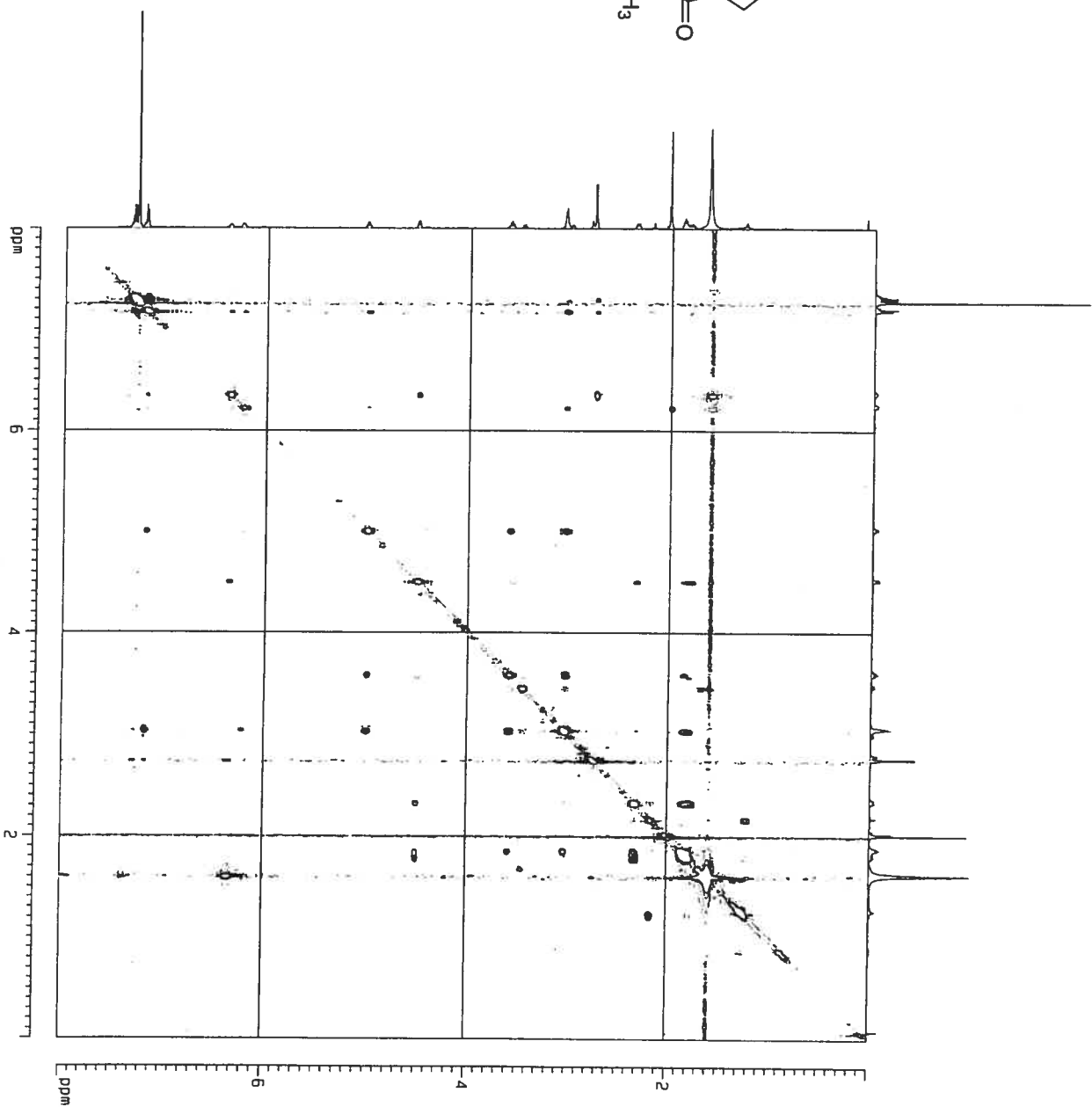
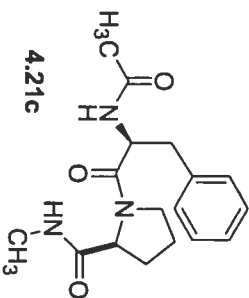


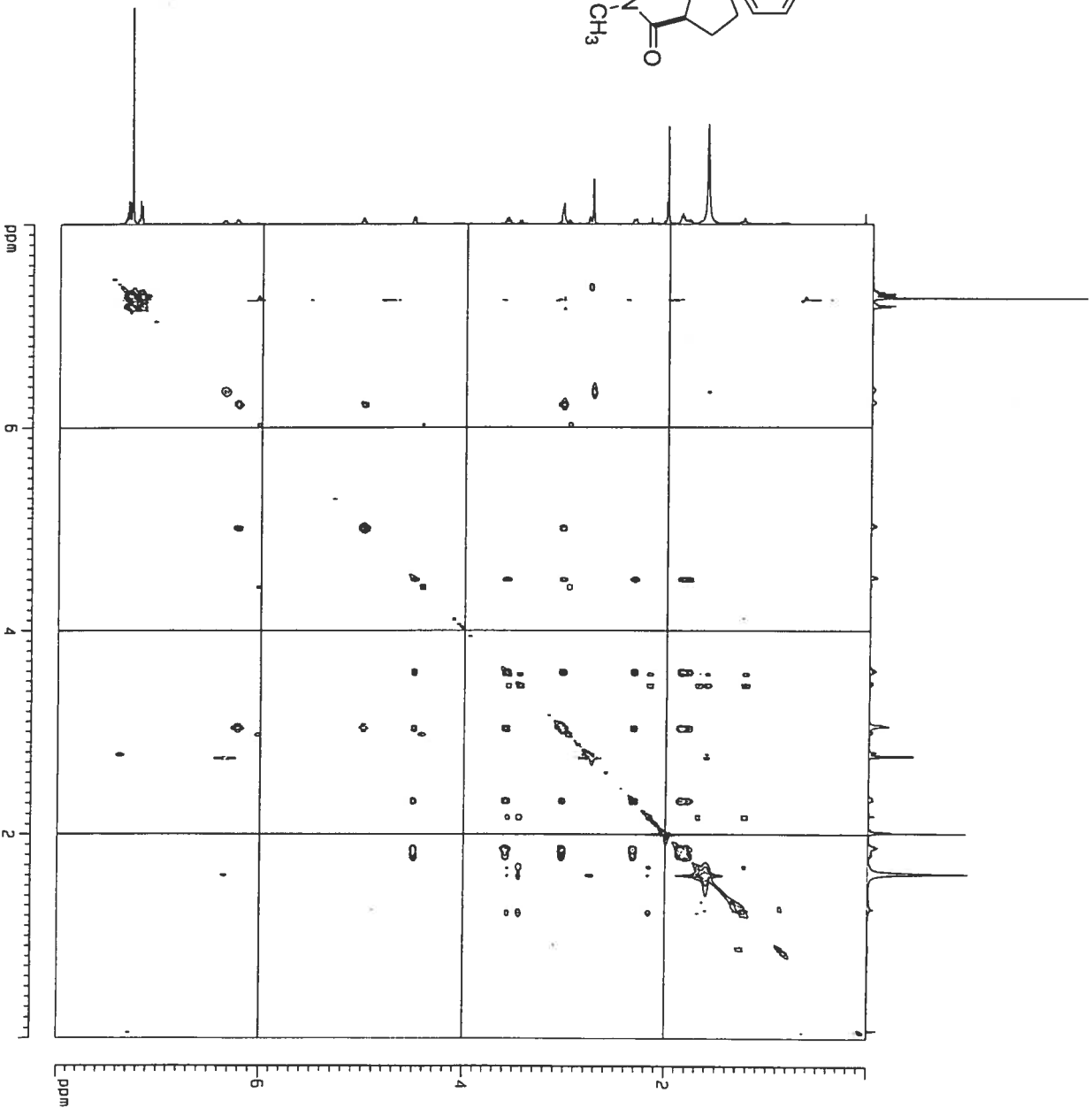
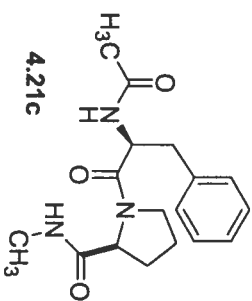
Carbon NMR spectrum for 4.21c in CDCl<sub>3</sub>

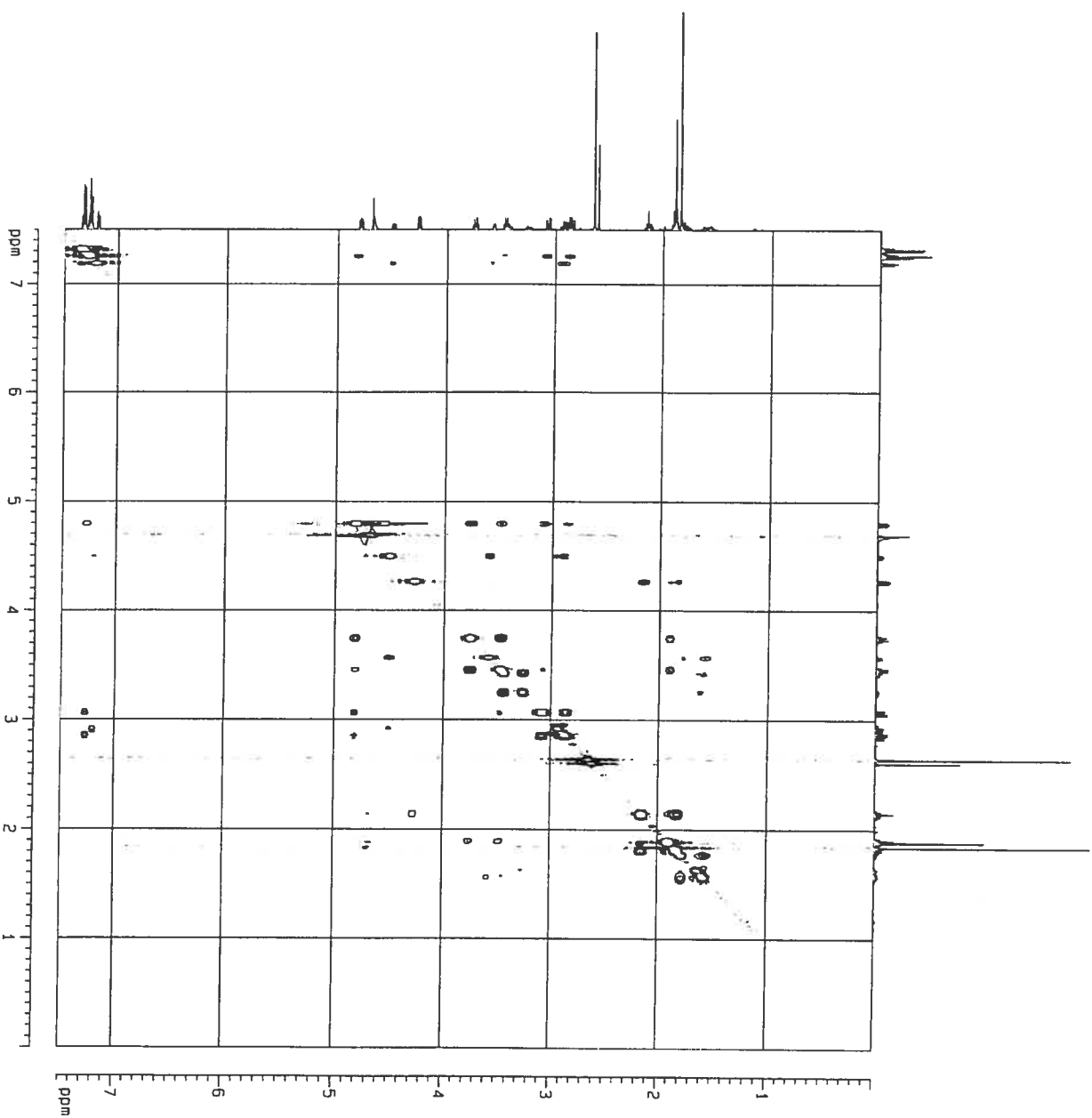
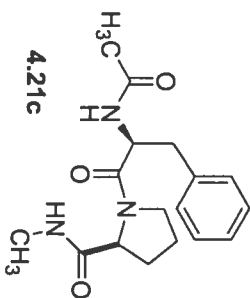


NOESY NMR spectrum for 4.21c in CDCl<sub>3</sub>

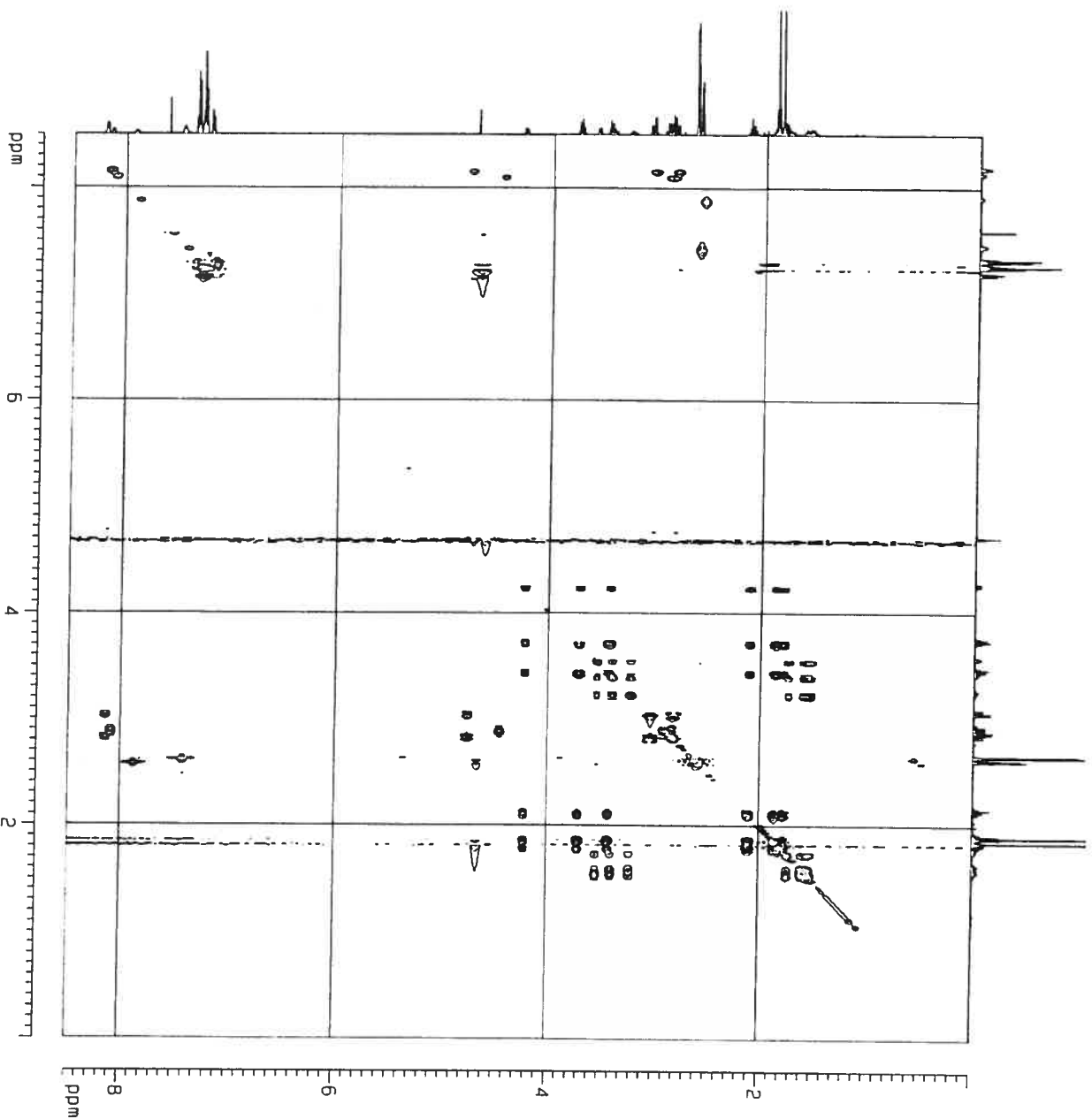
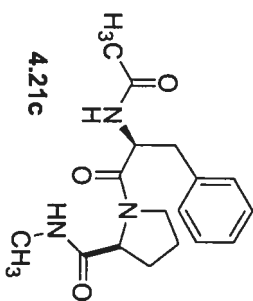
B 57

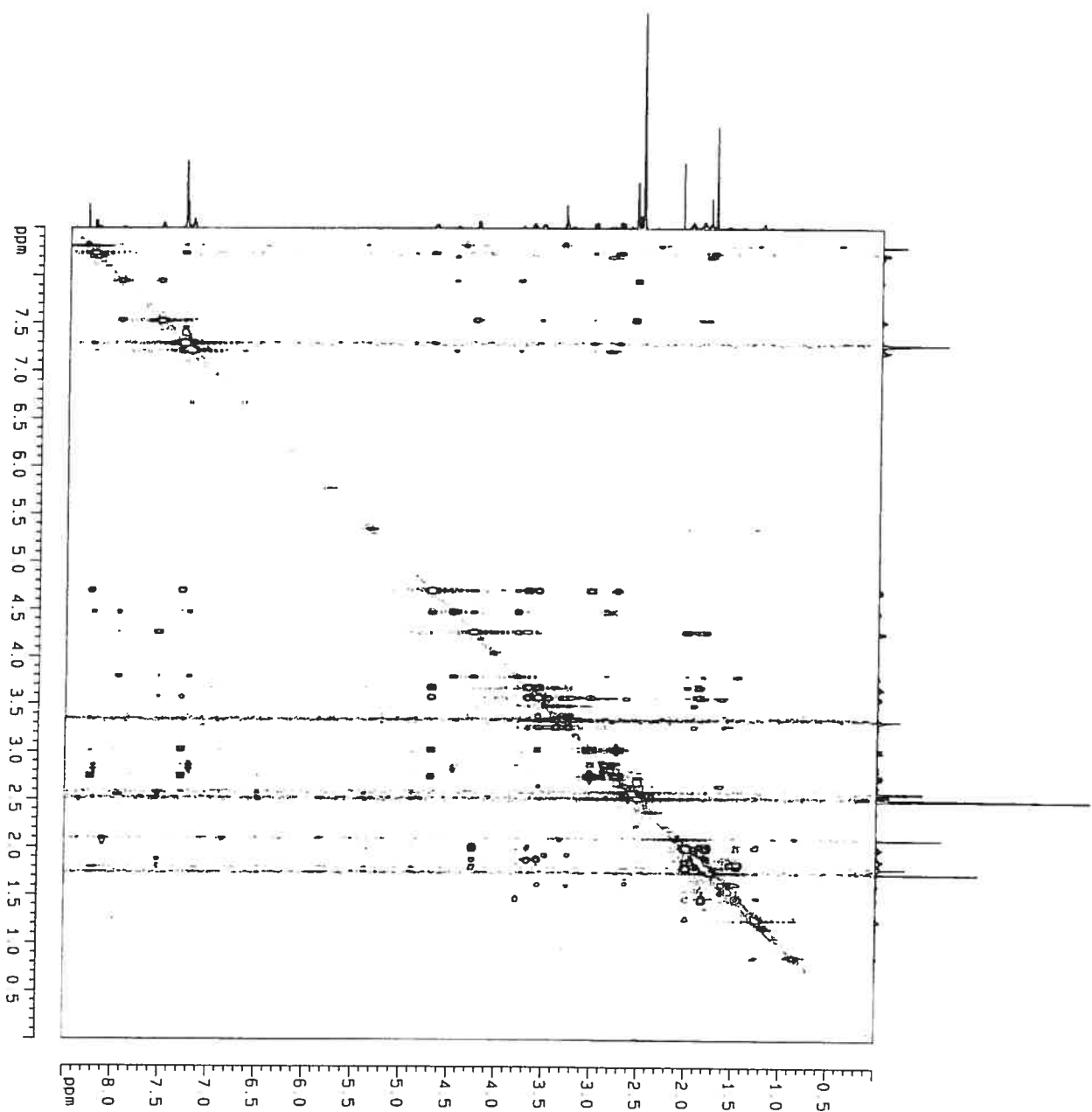
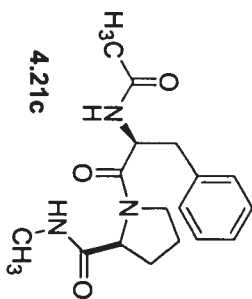


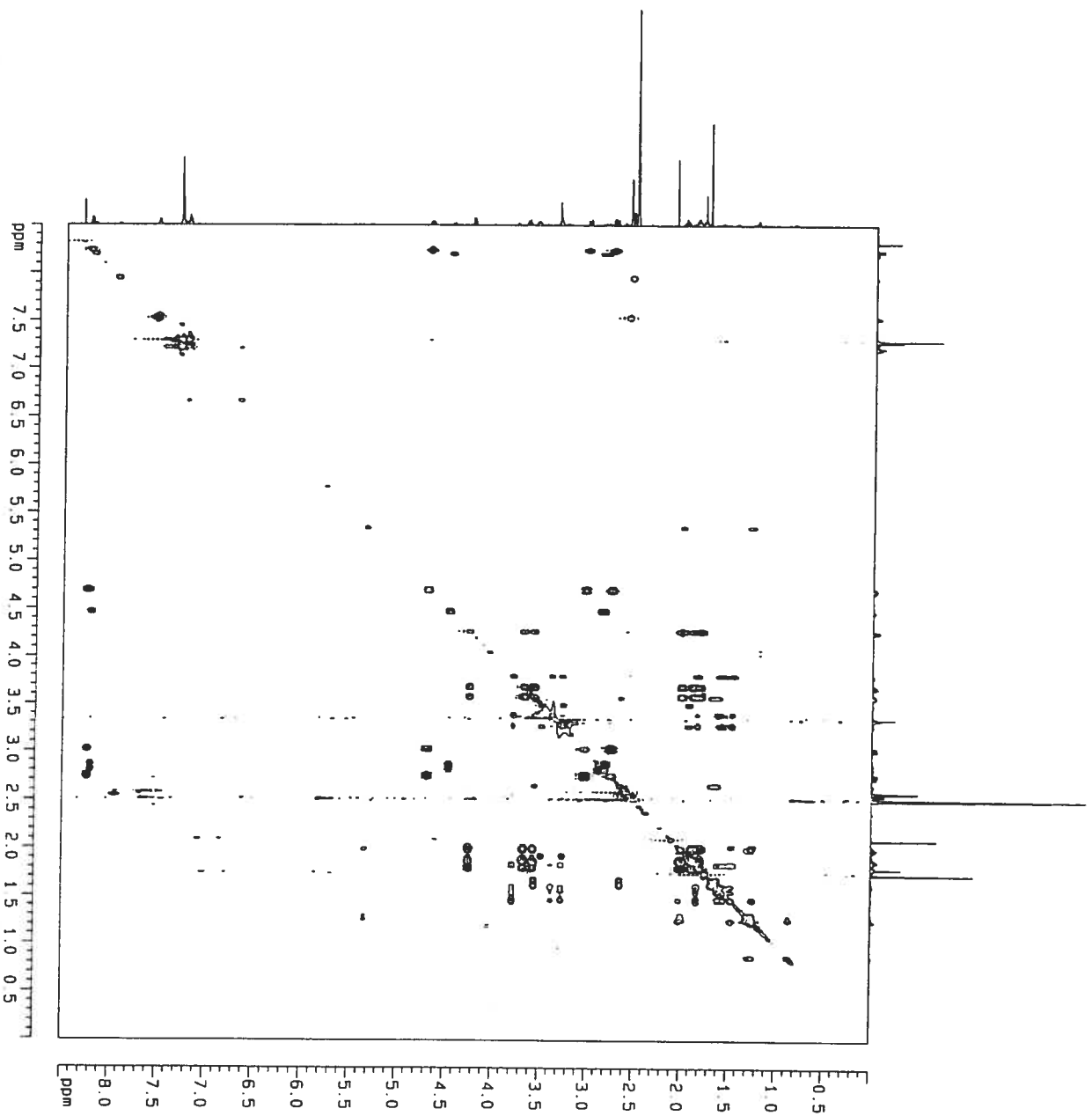
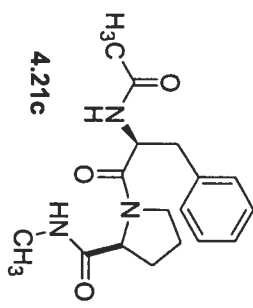




TOCSY NMR spectrum for 4.21c in H<sub>2</sub>O / D<sub>2</sub>O (9 : 1)









## **ANNEXE C**

### **Information soutenant aux chapitres 3 et 5**

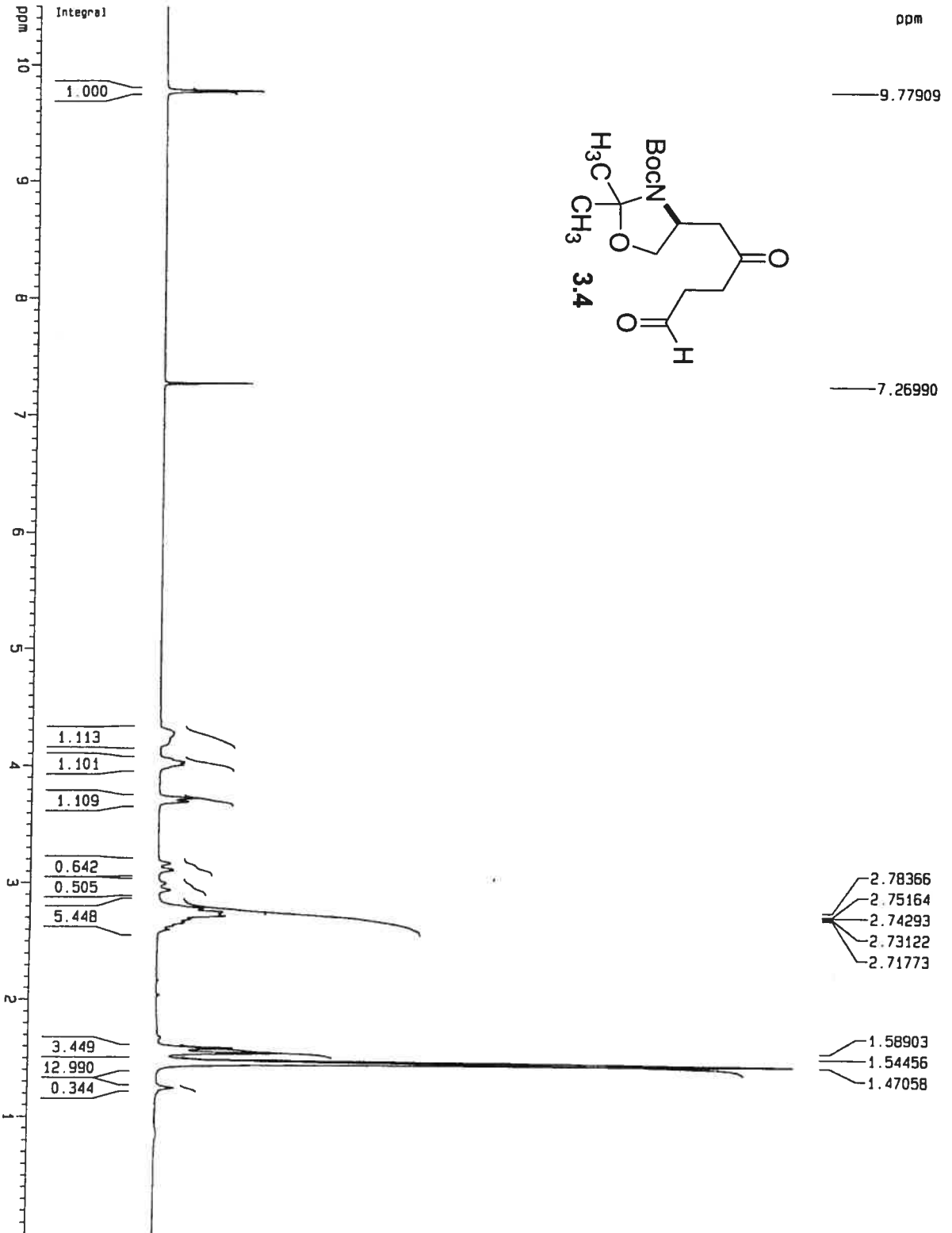
Synthèse de dérivés  $\pi$ -enrichies et  $\pi$ -déficients de la phénylalanine

**Synthèse de dérivés  $\pi$ -déficients et  $\pi$ -enrichies de la phénylalanine****Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des molécules des chapitres 3 et 4 :****Table des matières**

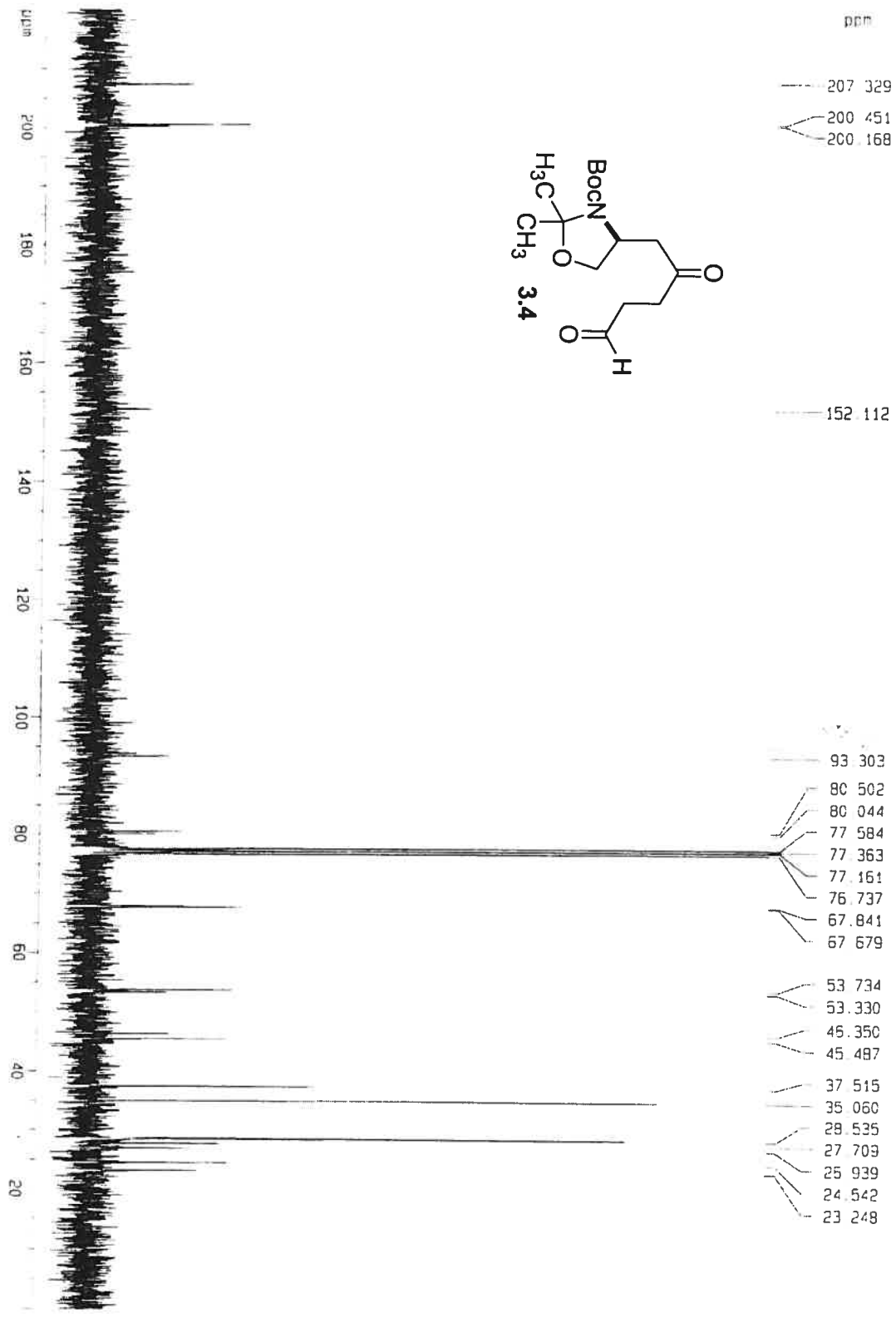
Spectre RMN du proton de 3.4 dans $\text{CDCl}_3$	C 3
Spectre RMN du carbone de 3.4 dans $\text{CDCl}_3$	C 4
Spectre RMN du proton de 3.7 dans $\text{CDCl}_3$	C 5
Spectre RMN du carbone de 3.7 dans $\text{CDCl}_3$	C 6
Spectre RMN du proton de 3.8 dans $\text{CDCl}_3$	C 7
Spectre RMN du carbone de 3.8 dans $\text{CDCl}_3$	C 8
Spectre RMN du proton de 5.51 dans $\text{CDCl}_3$	C 9
Spectre RMN du carbone de 5.51 dans $\text{CDCl}_3$	C 10
Spectre RMN du proton de 5.52 dans $\text{CDCl}_3$	C 11
Spectre RMN du carbone de 5.52 dans $\text{CDCl}_3$	C 12
Spectre RMN du proton de 5.59 dans $\text{CDCl}_3$	C 13
Spectre RMN du carbone de 5.59 dans $\text{CDCl}_3$	C 14

Spectre RMN du proton de <b>5.65</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 15
Spectre RMN du carbone de <b>5.65</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 16
Spectre RMN du proton de <b>5.66</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 17
Spectre RMN du carbone de <b>5.66</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 18
Spectre RMN du proton de <b>5.67</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 19
Spectre RMN du carbone de <b>5.67</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 20
Spectre RMN du proton de <b>5.68</b> dans CD <sub>3</sub> OD	C 21
Spectre RMN du carbone de <b>5.68</b> dans CD <sub>3</sub> OD	C 22
Spectre RMN du proton de <b>5.69</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 23
Spectre RMN du carbone de <b>5.69</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 24
Spectre RMN du proton de <b>5.70</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 25
Spectre RMN du carbone de <b>5.70</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 26
Spectre RMN du proton de <b>5.71</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 27
Spectre RMN du carbone de <b>5.71</b> dans CDCl <sub>3</sub>	C 28

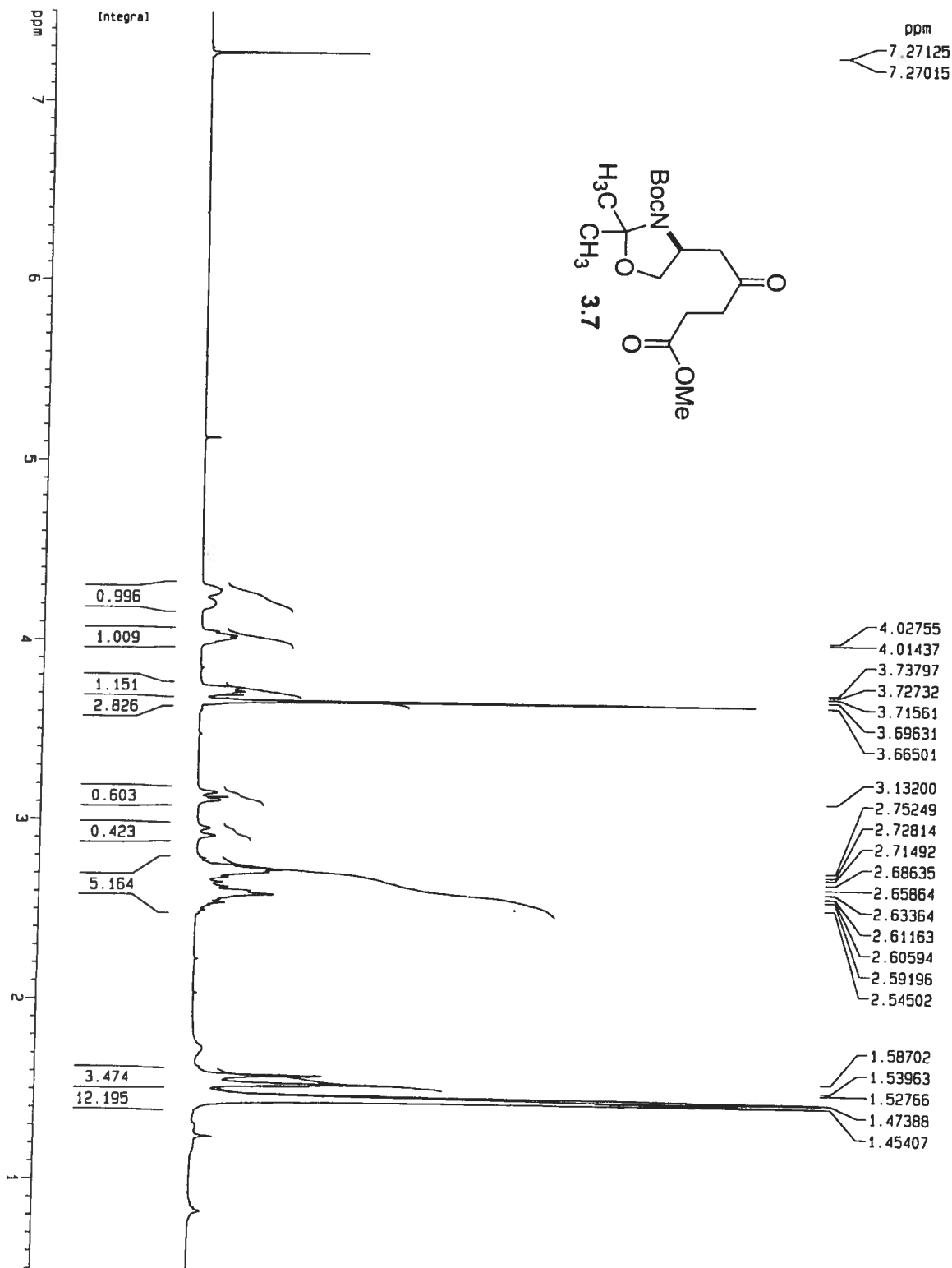
Spectre RMN du proton de 3.4 dans CDCl<sub>3</sub>



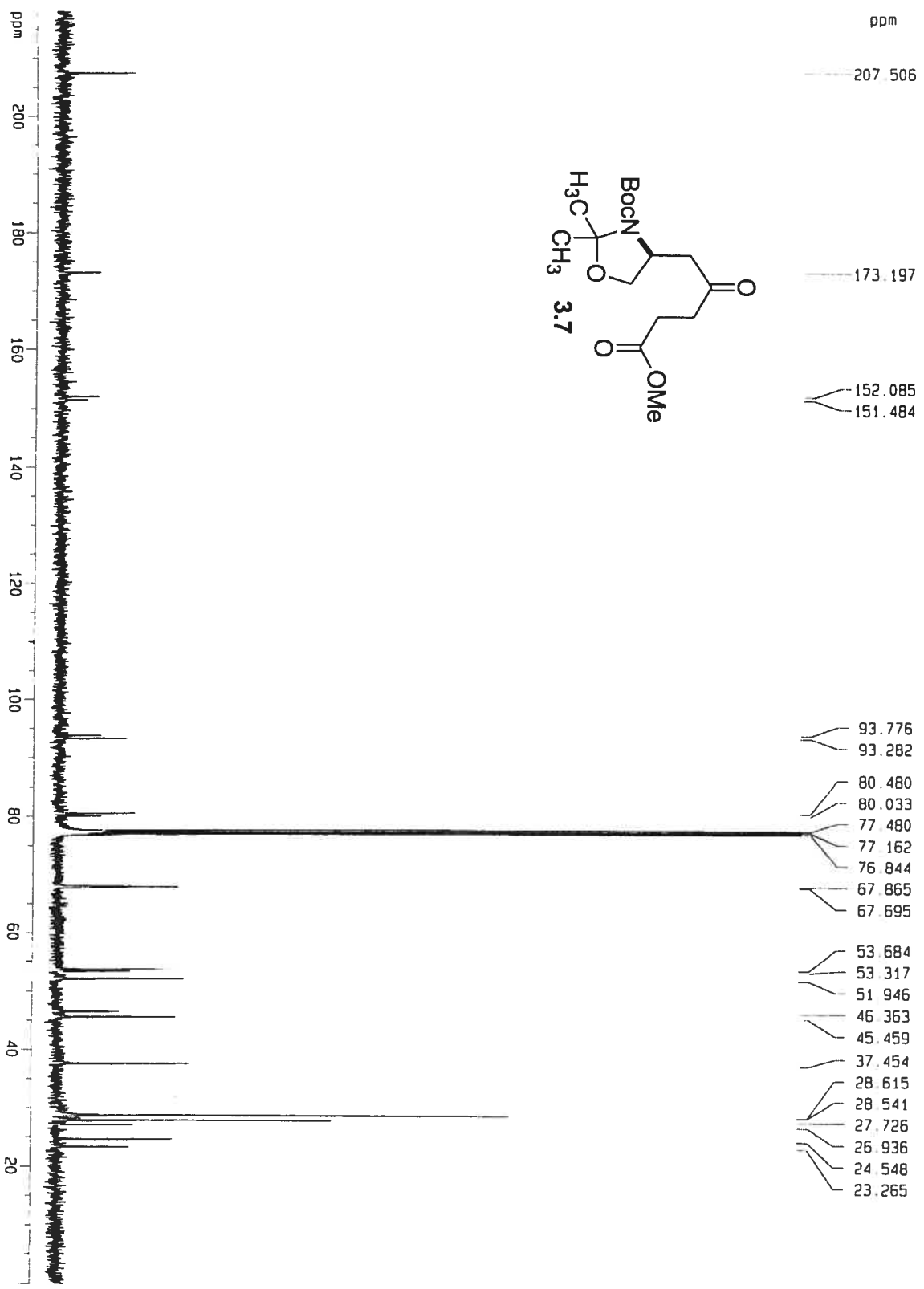
Spectre RMN du carbone de 3.4 dans CDCl<sub>3</sub>



Spectre RMN du proton de 3.7 dans CDCl<sub>3</sub>



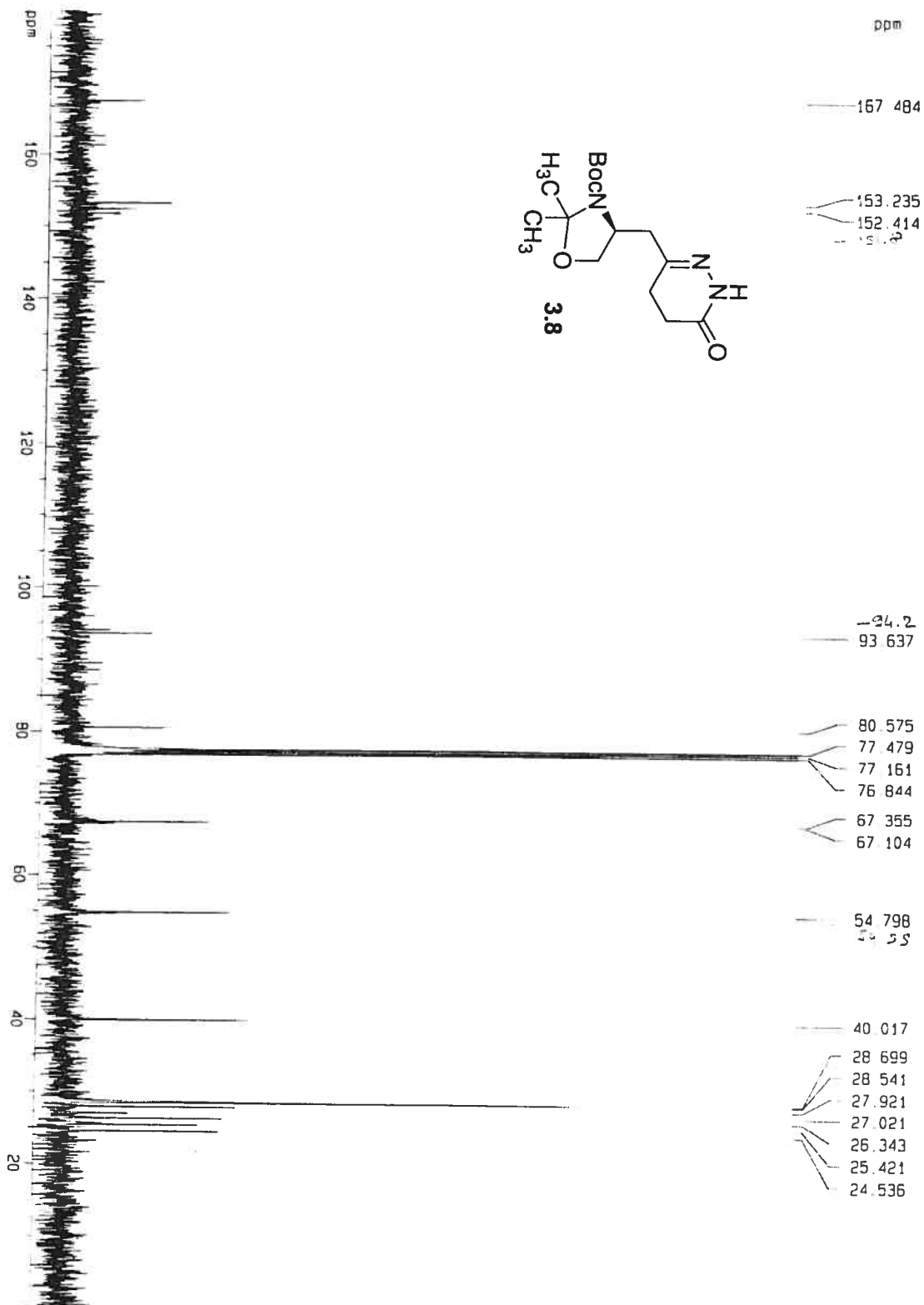
Spectre RMN du carbone de 3.7 dans CDCl<sub>3</sub>



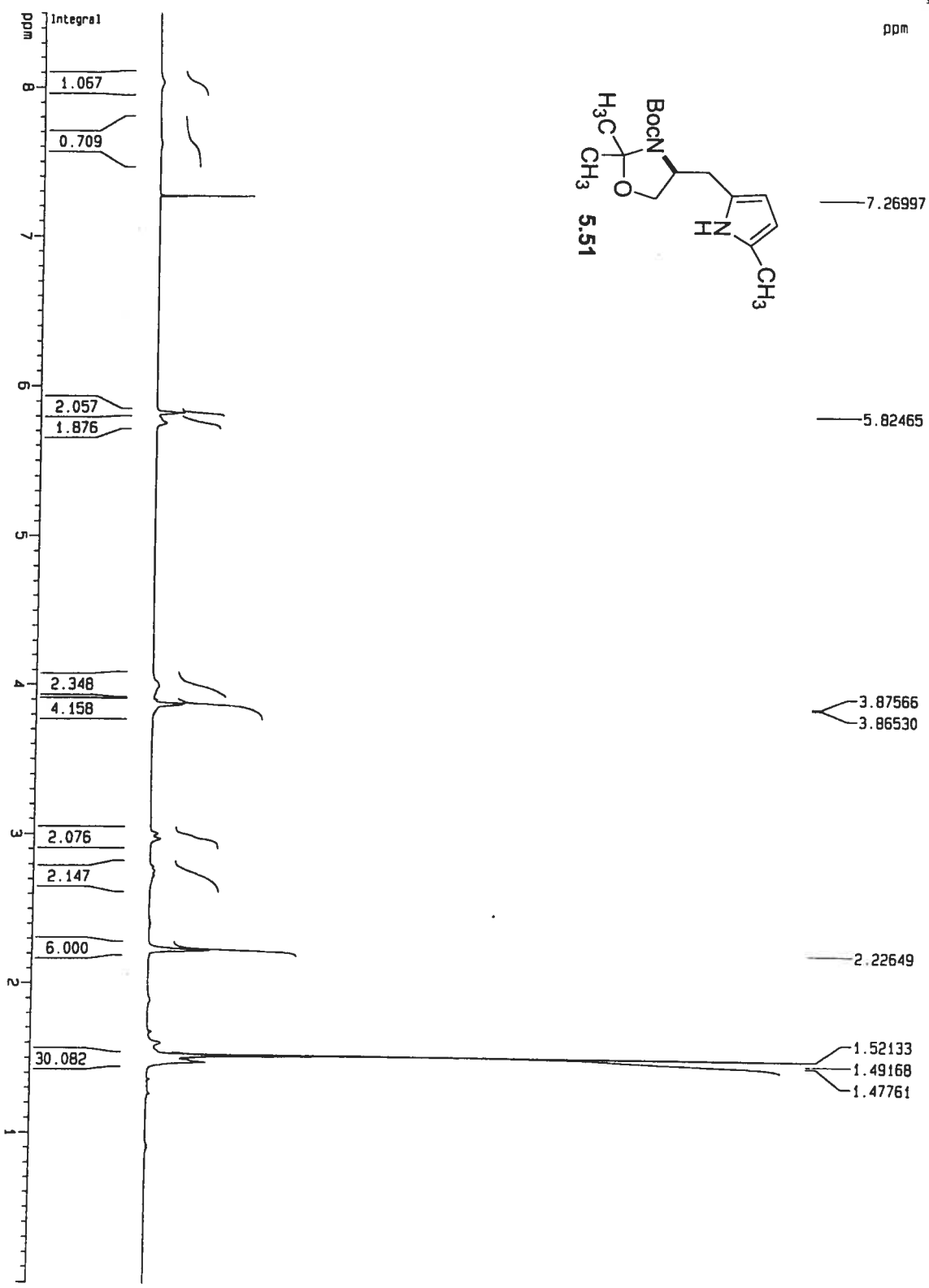




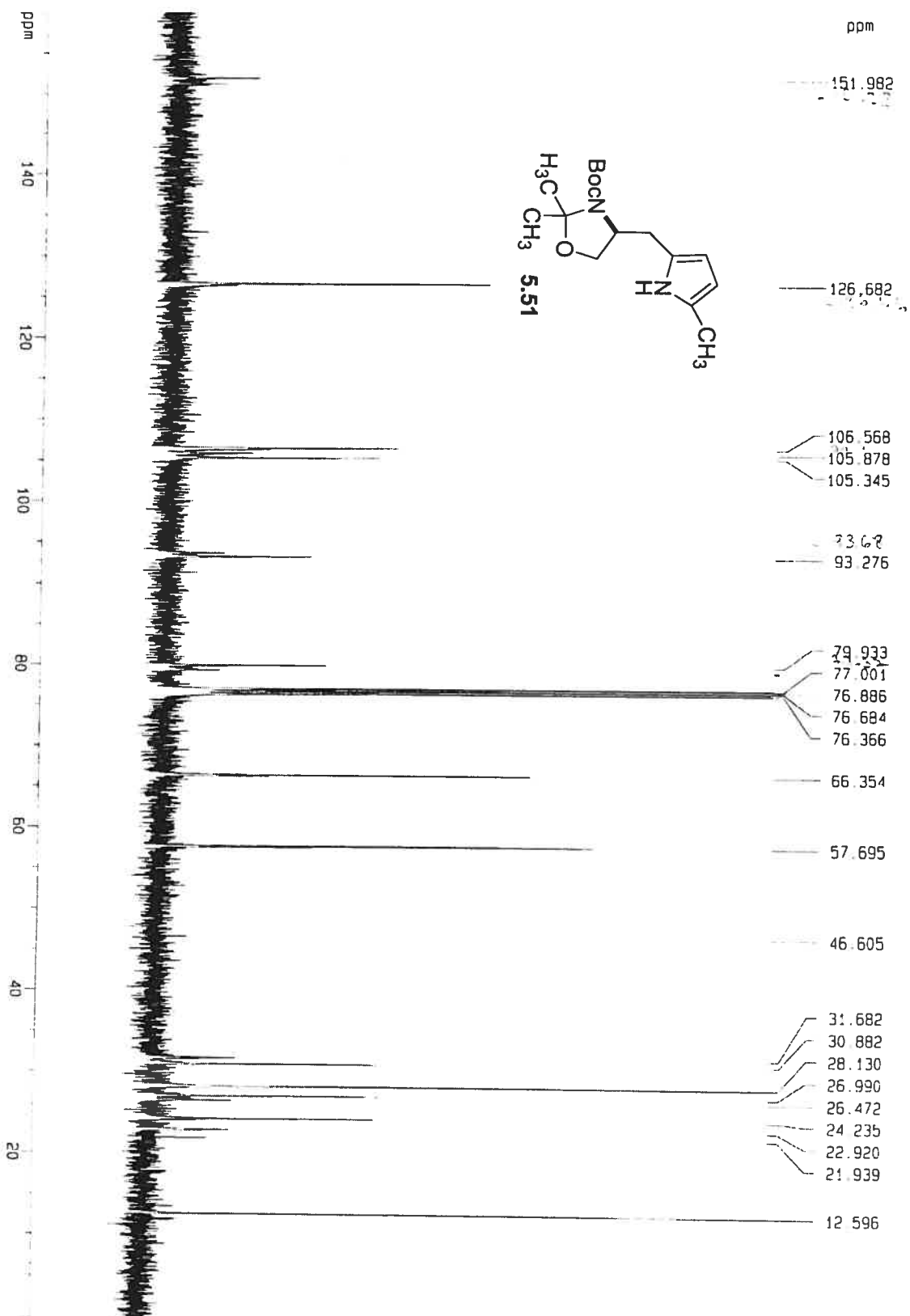
Spectre RMN du carbone de 3.8 dans CDCl<sub>3</sub>



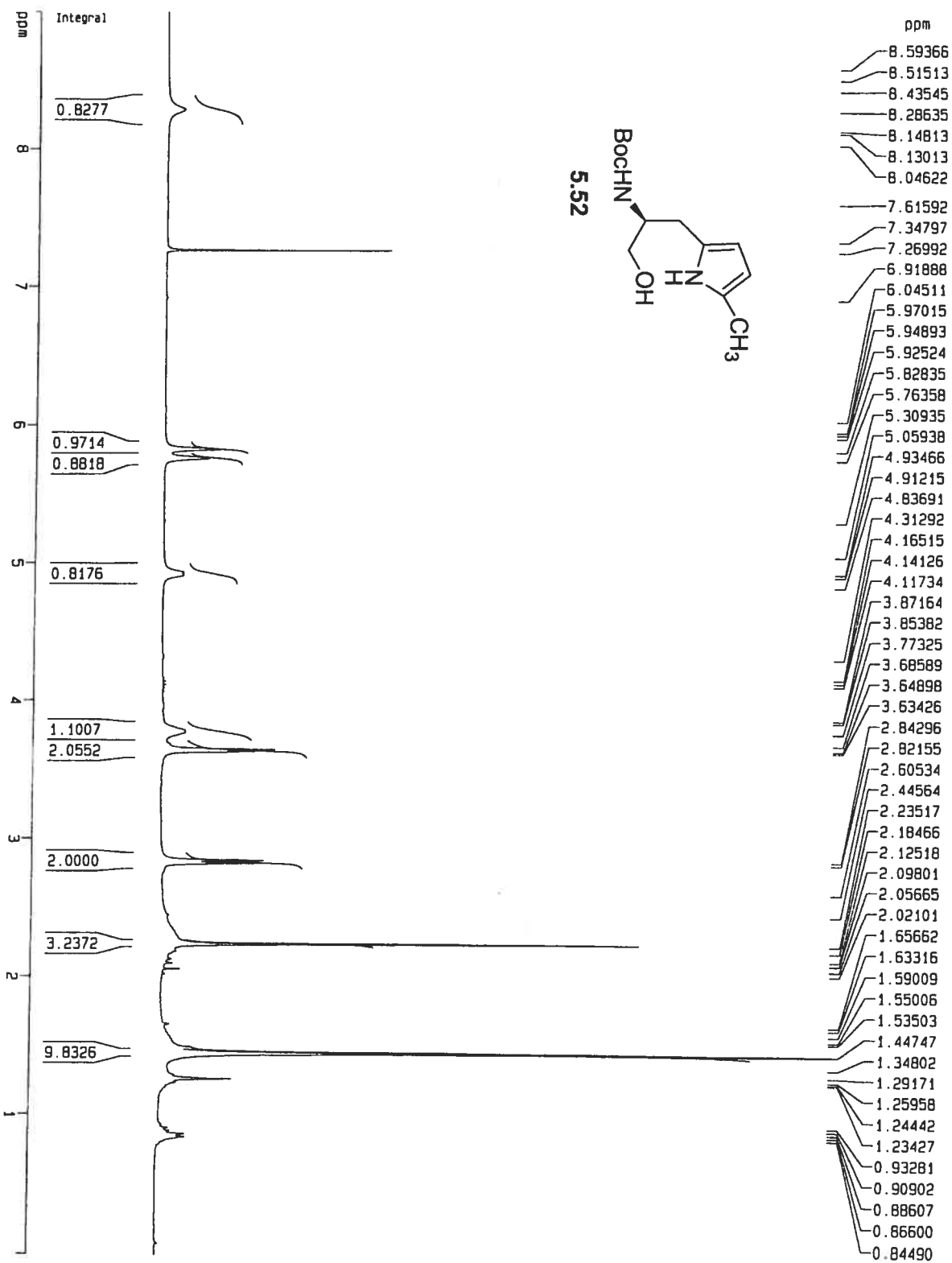
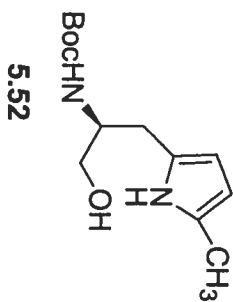
Spectre RMN du proton de 5.51 dans CDCl<sub>3</sub>



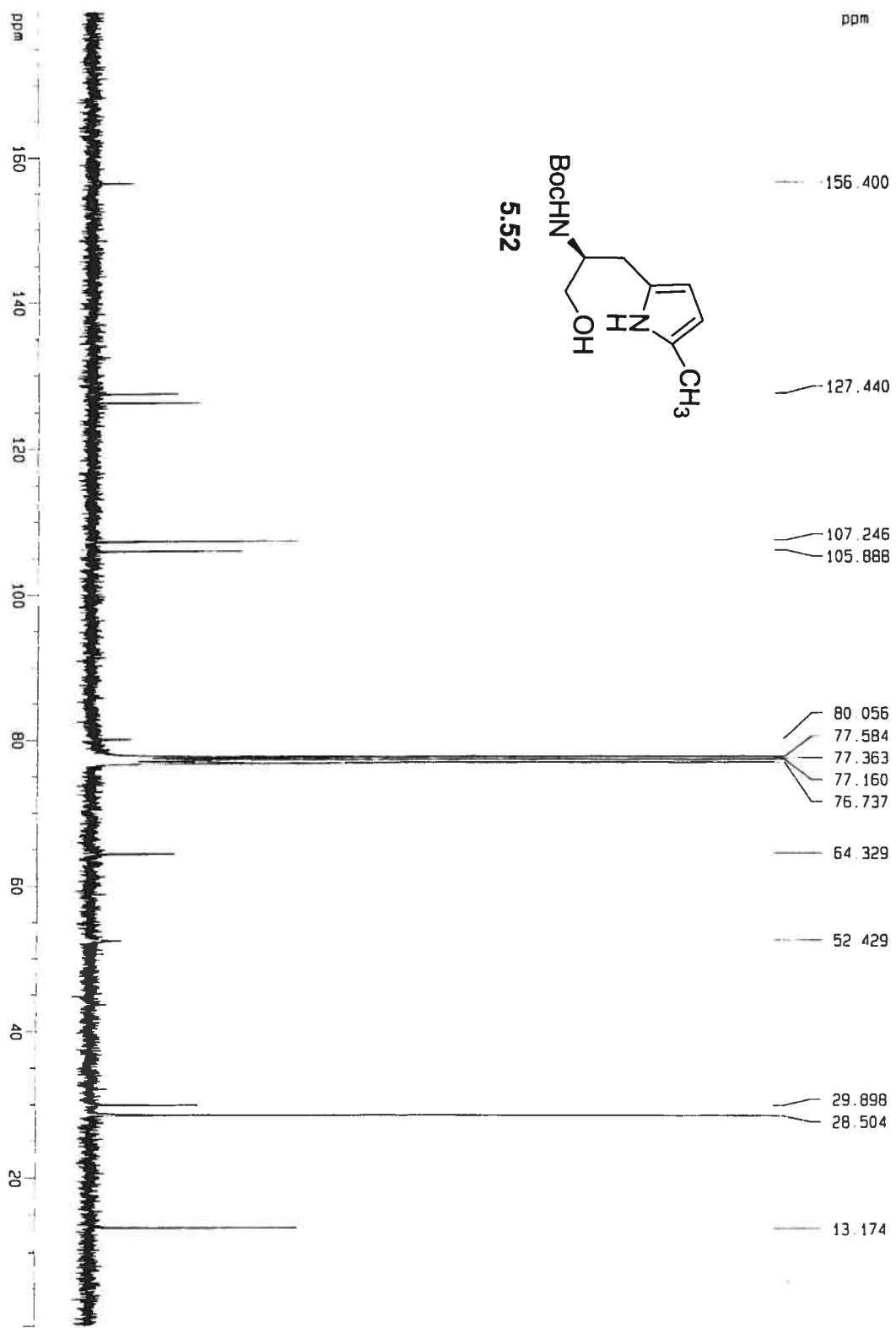
Spectre RMN du carbone de 5.51 dans CDCl<sub>3</sub>



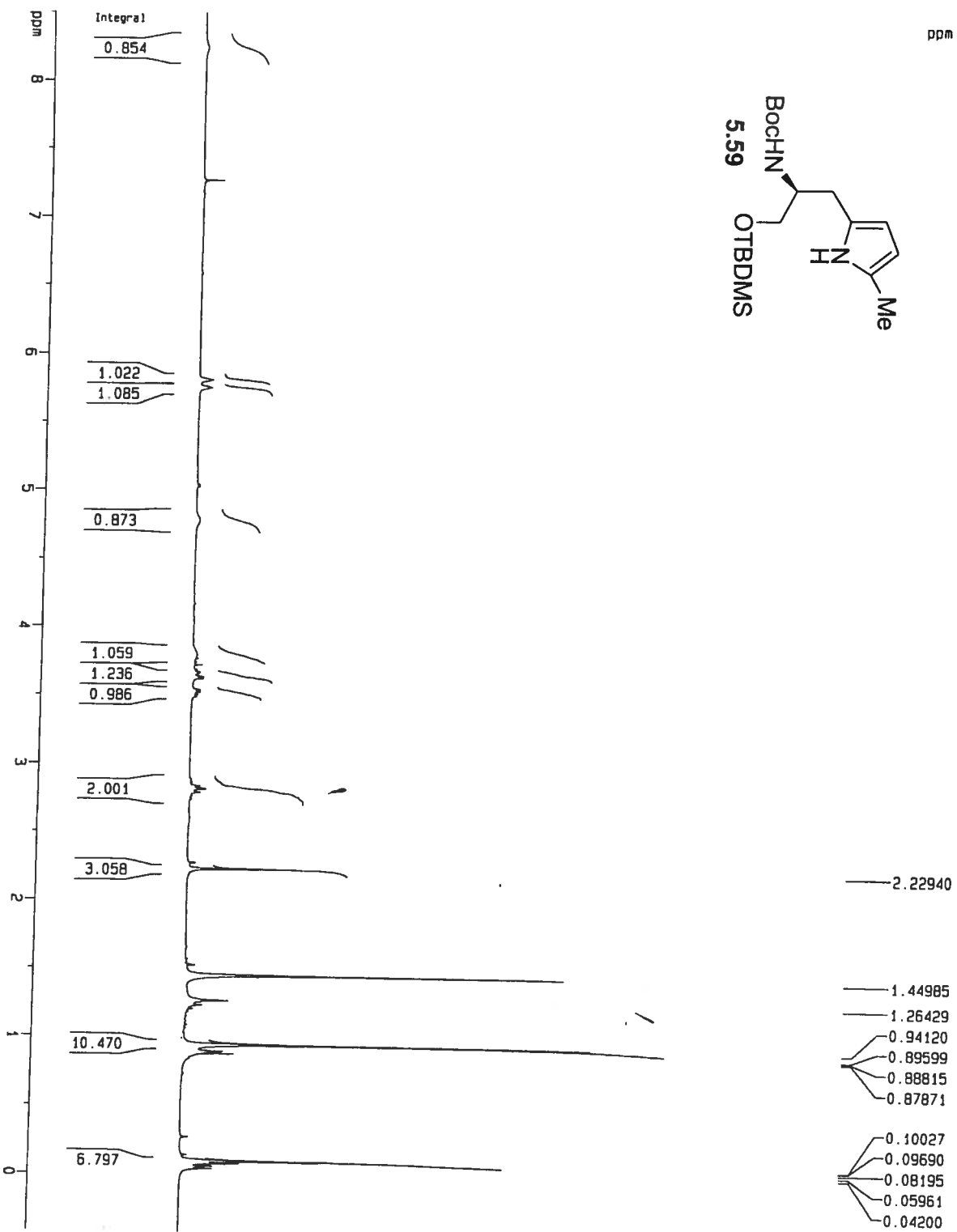
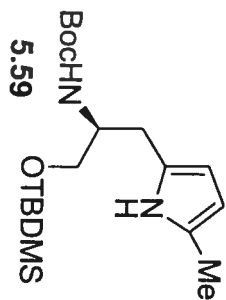
Spectre RMN du proton de **5.52** dans CDCl<sub>3</sub>



Spectre RMN du carbone de 5.52 dans CDCl<sub>3</sub>

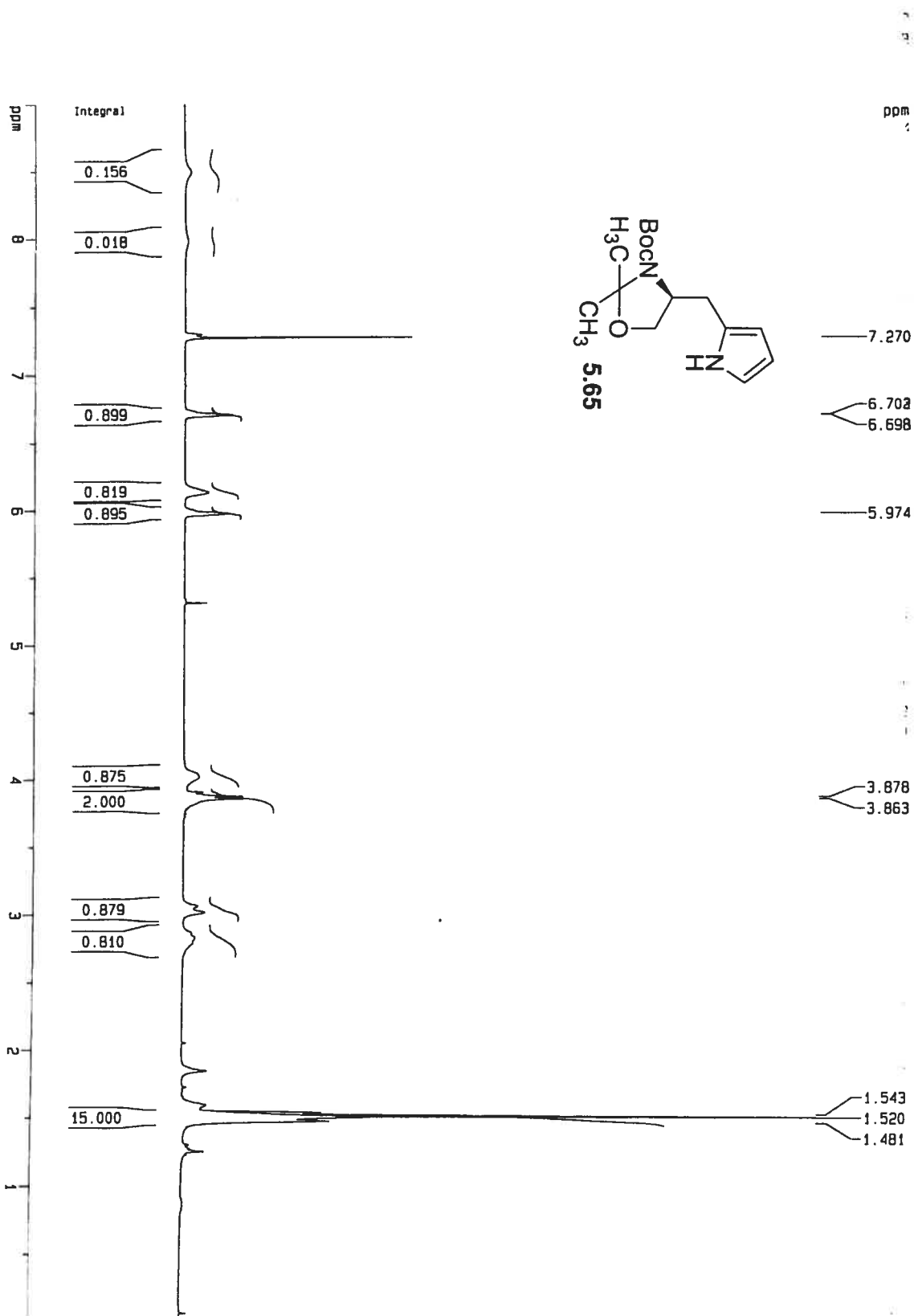


Spectre RMN du proton de 5.59 dans CDCl<sub>3</sub>





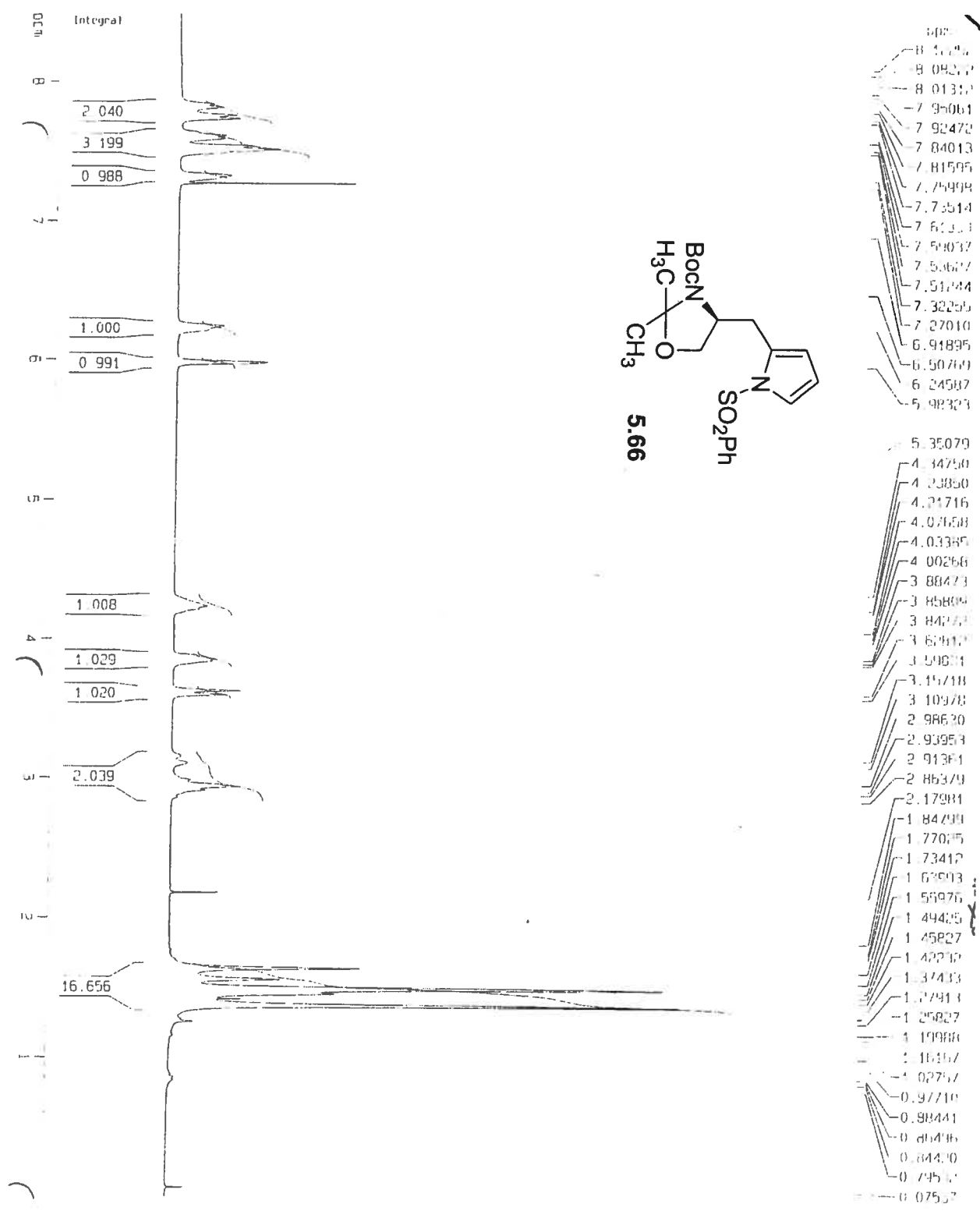
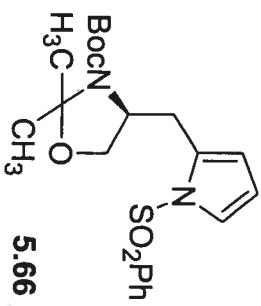
Spectre RMN du proton de 5.65 dans CDCl<sub>3</sub>



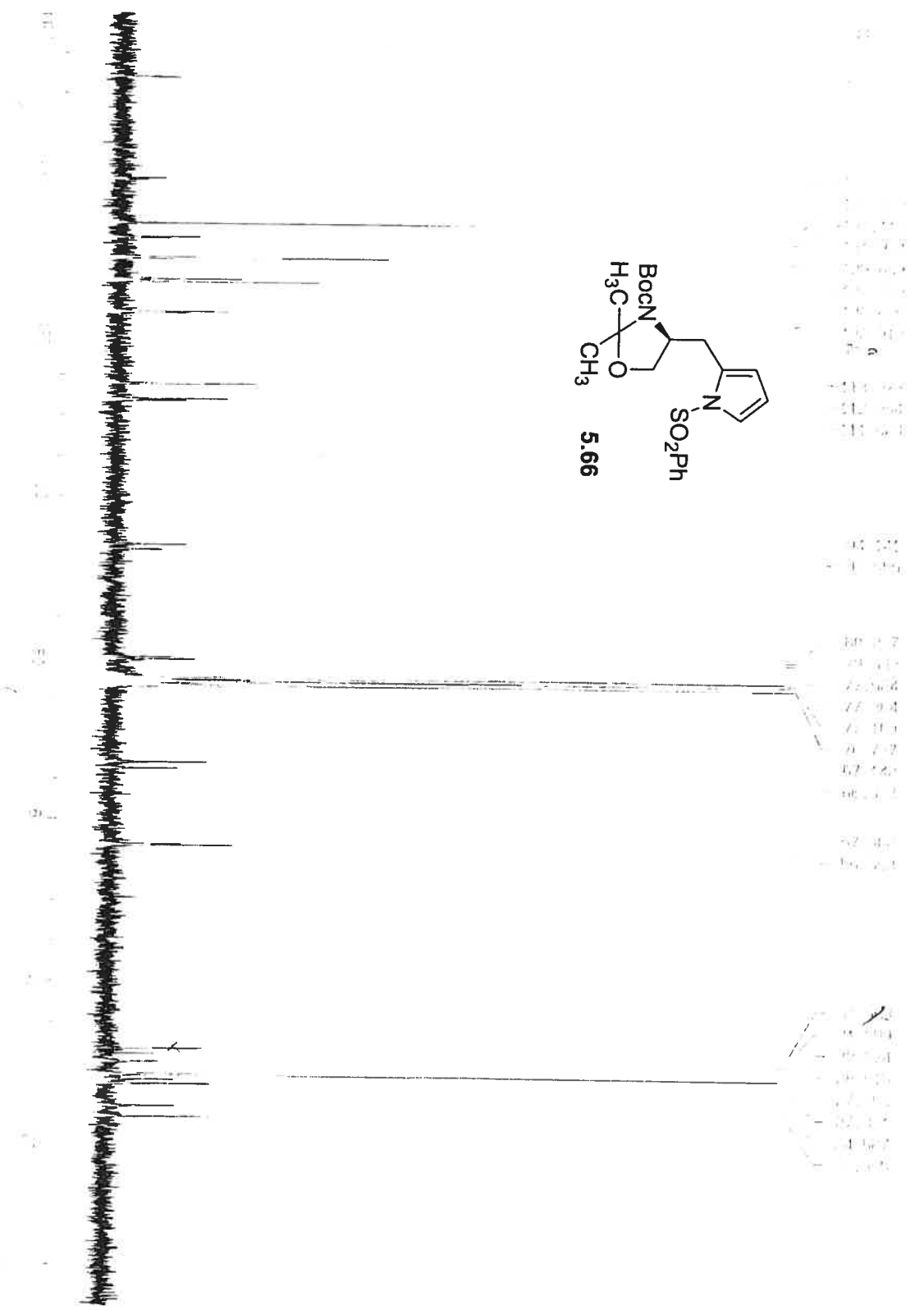




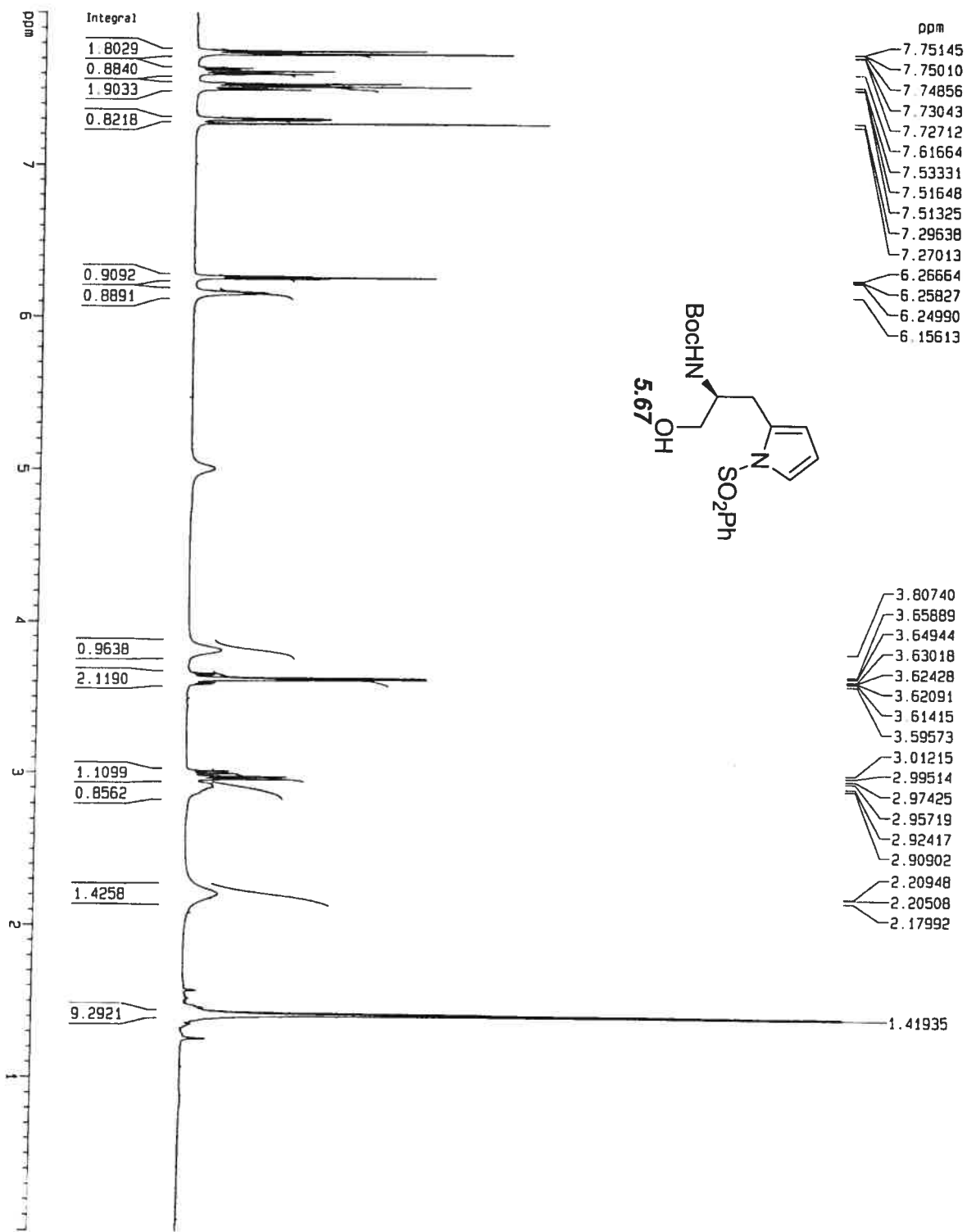
Spectre RMN du proton de 5.66 dans CDCl<sub>3</sub>



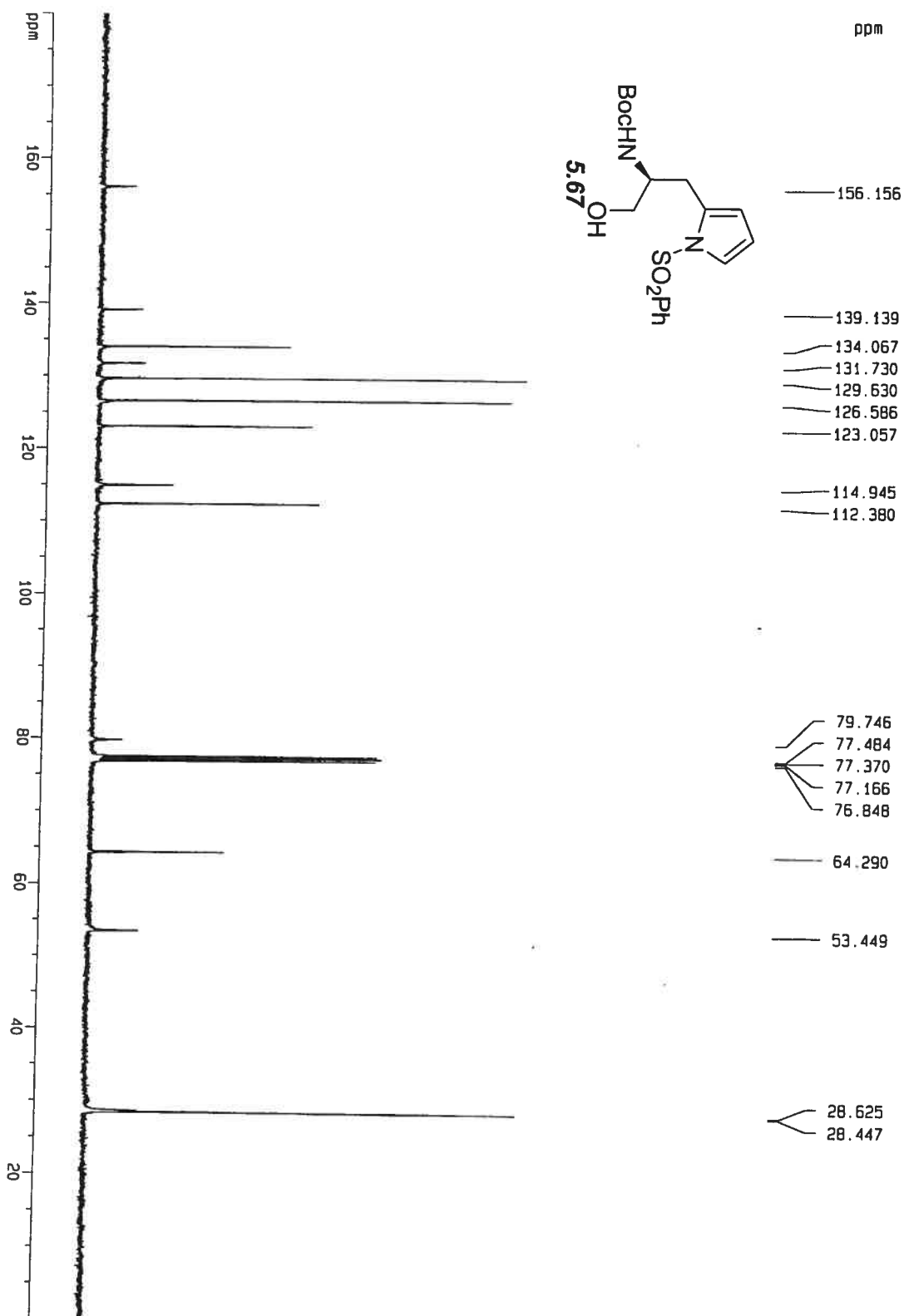
Speetre RMN du carbone de 5.66 dans CDCl<sub>3</sub>



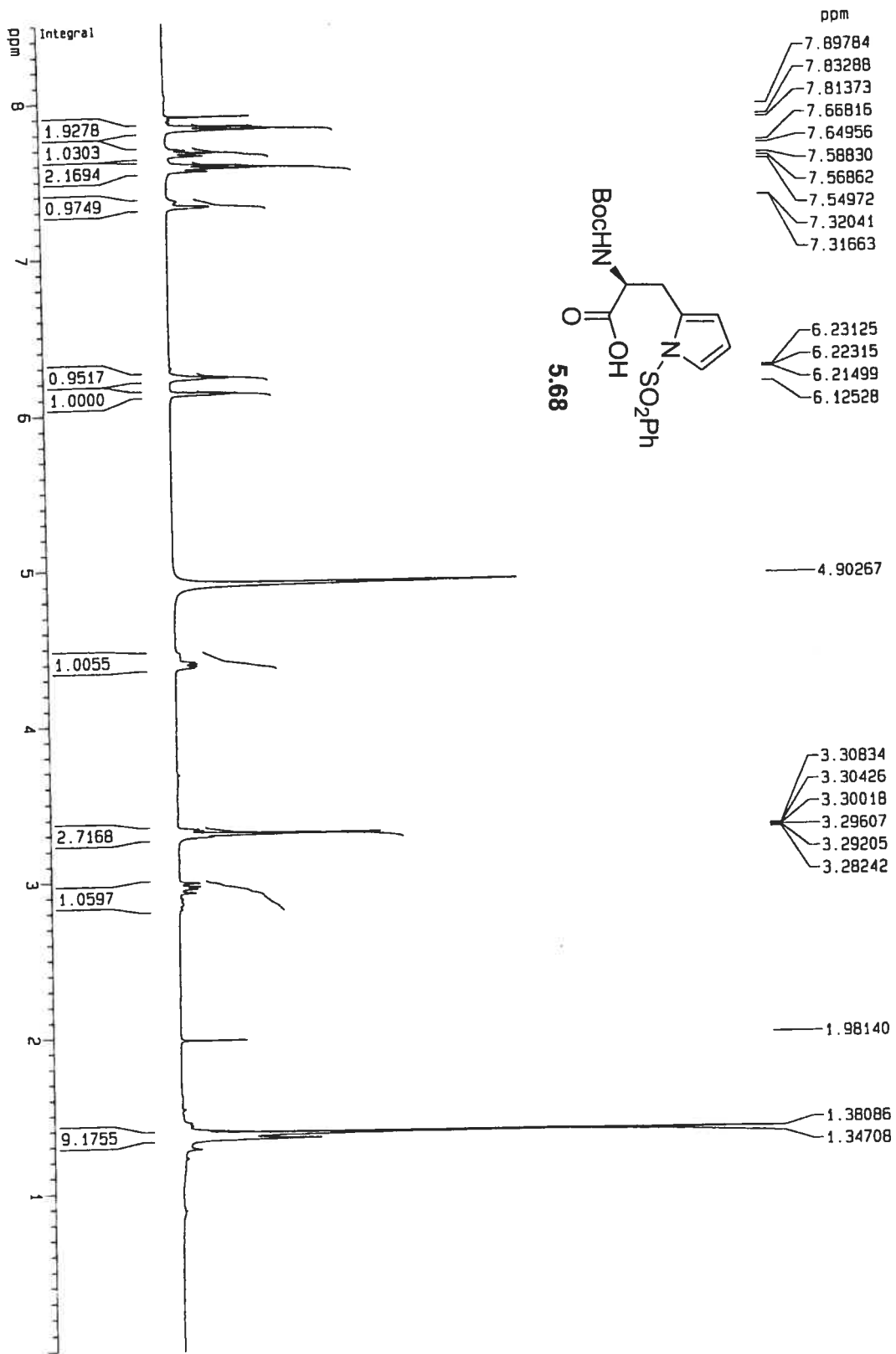
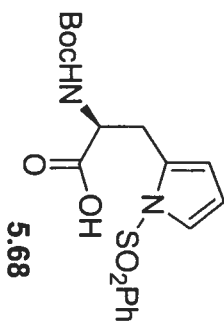
Spectre RMN du proton de 5.67 dans CDCl<sub>3</sub>



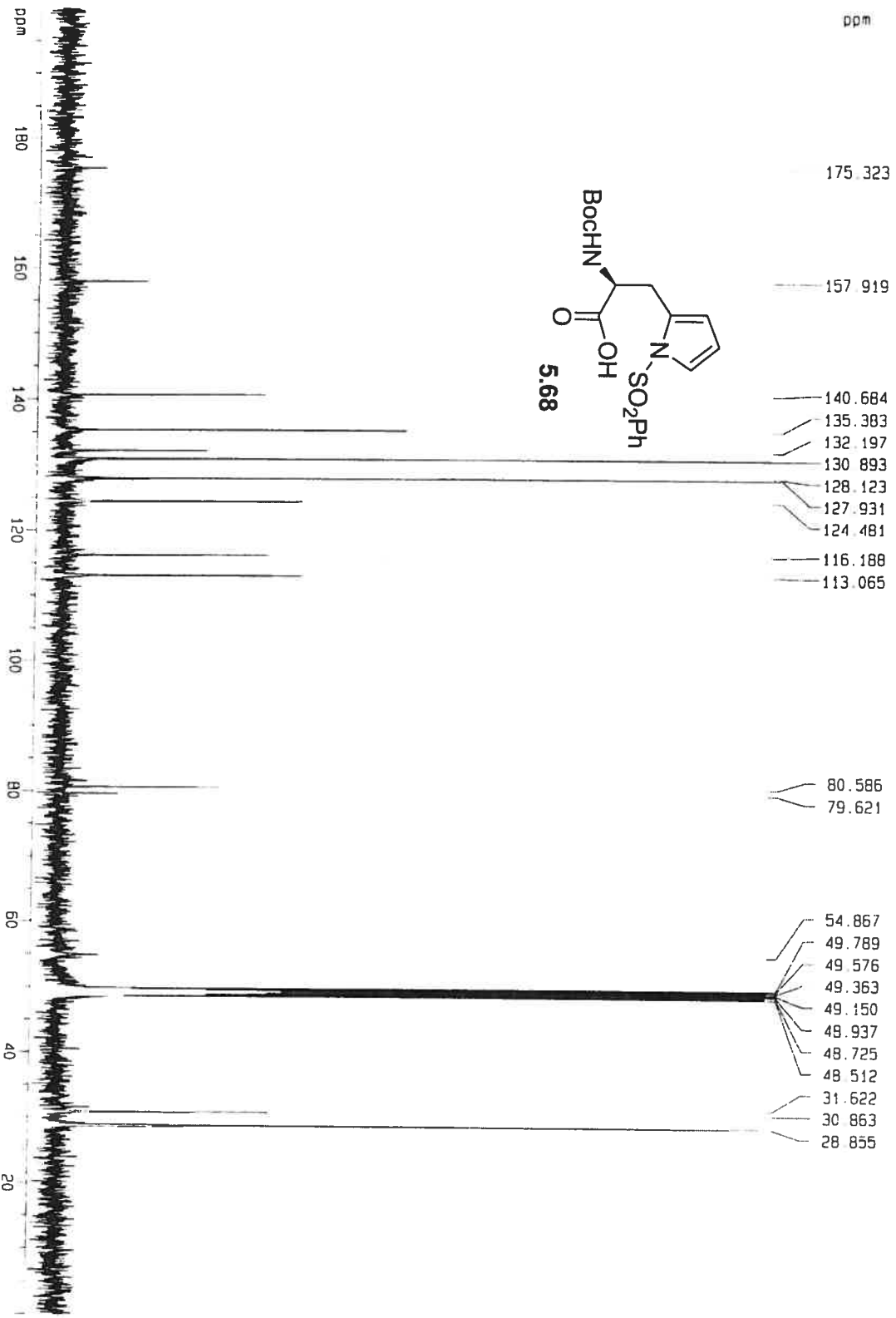
Spectre RMN du carbone de 5,67 dans CDCl<sub>3</sub>



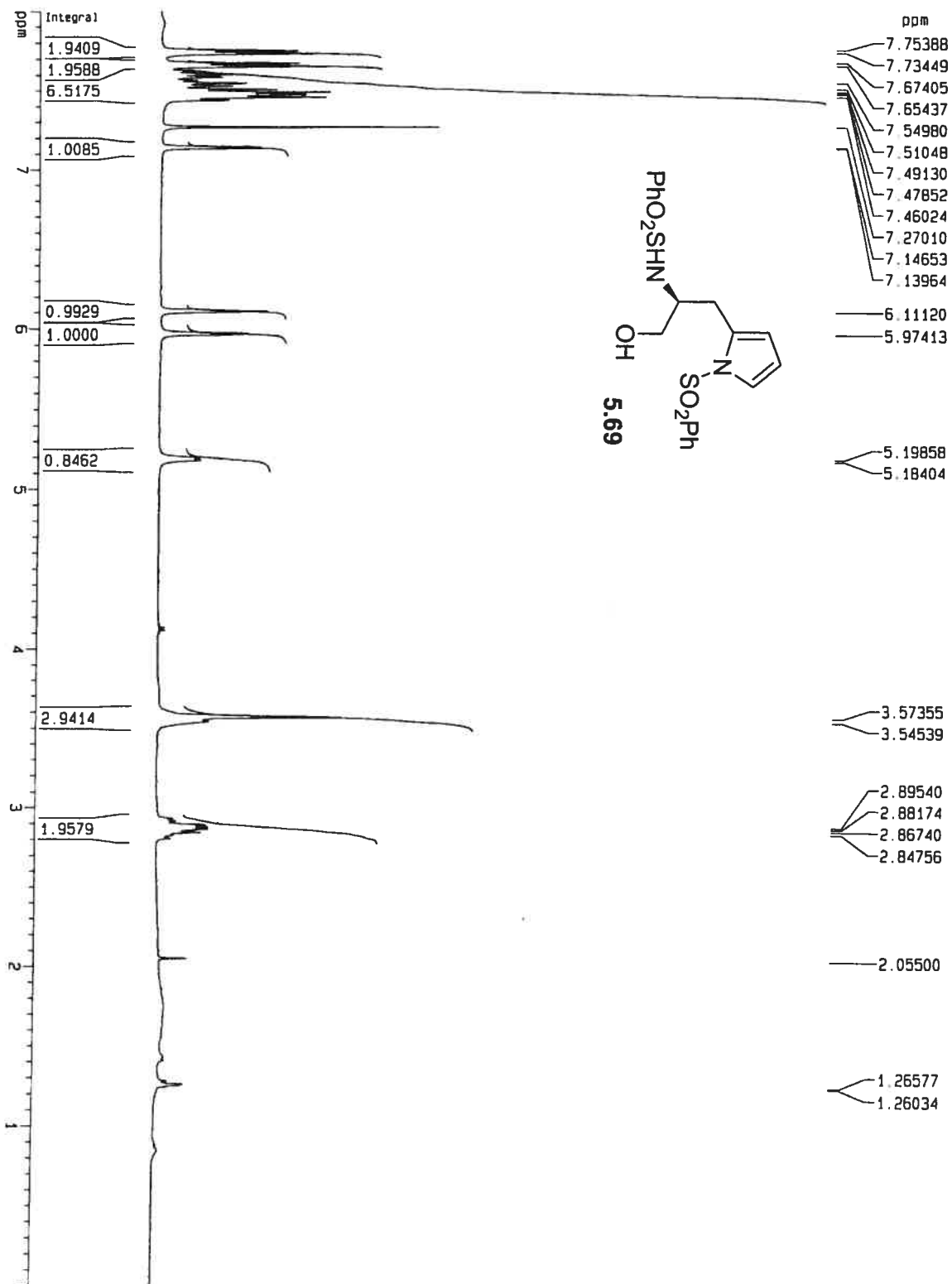
Spectre RMN du proton de 5.68 dans CD<sub>3</sub>OD



Spectre RMN du carbone de 5.68 dans CD<sub>3</sub>OD

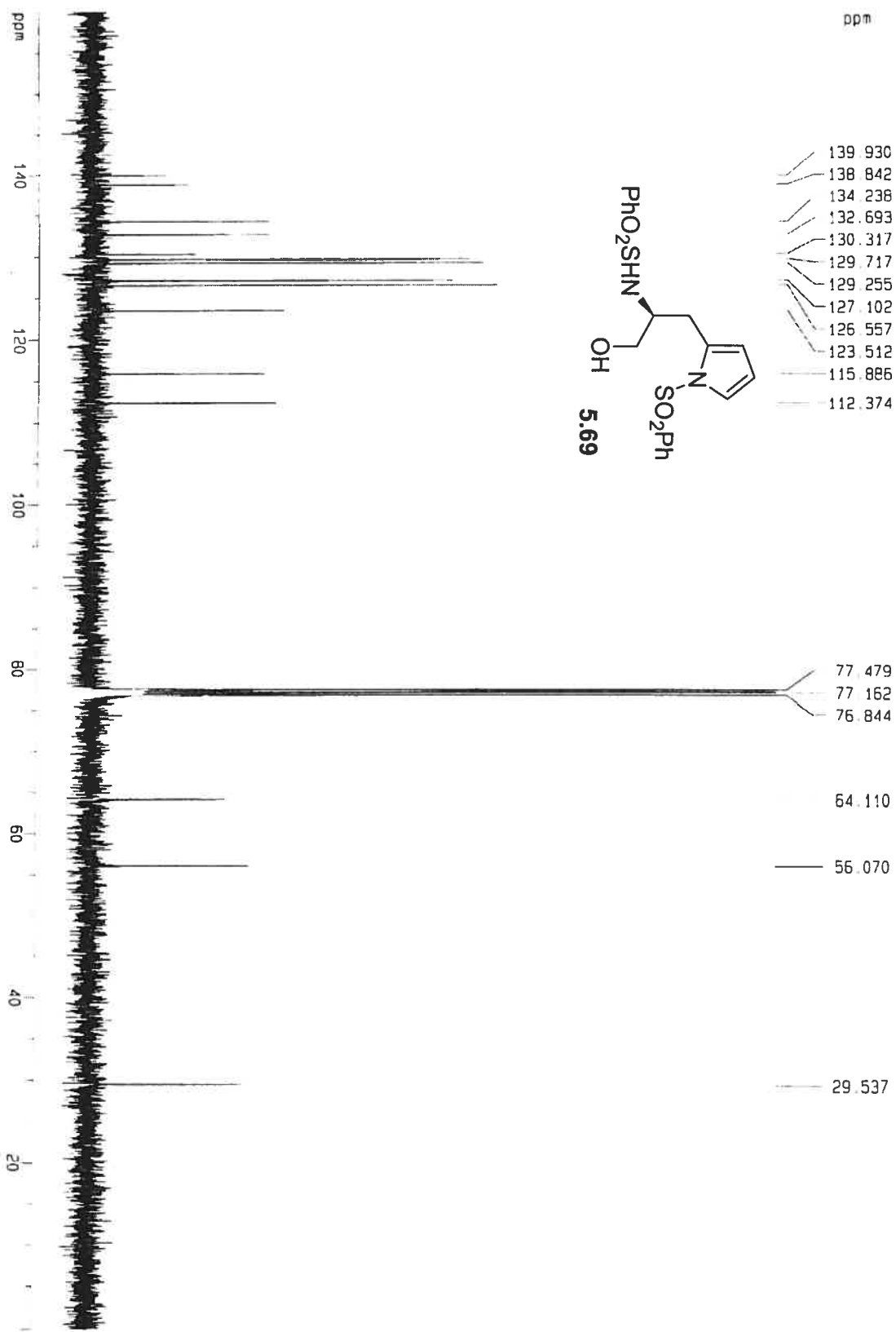


Spectre RMN du proton de 5.69 dans CDCl<sub>3</sub>

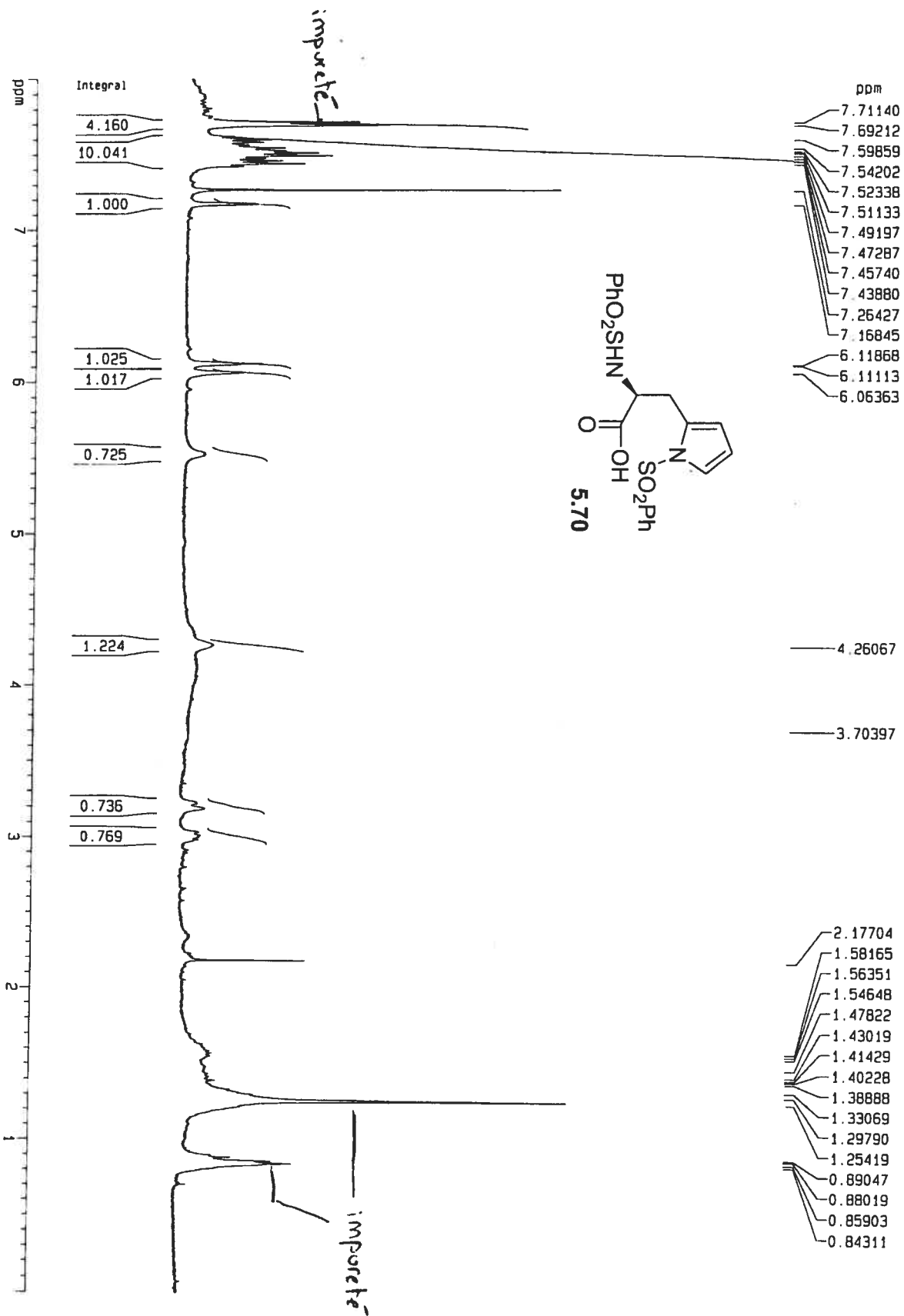




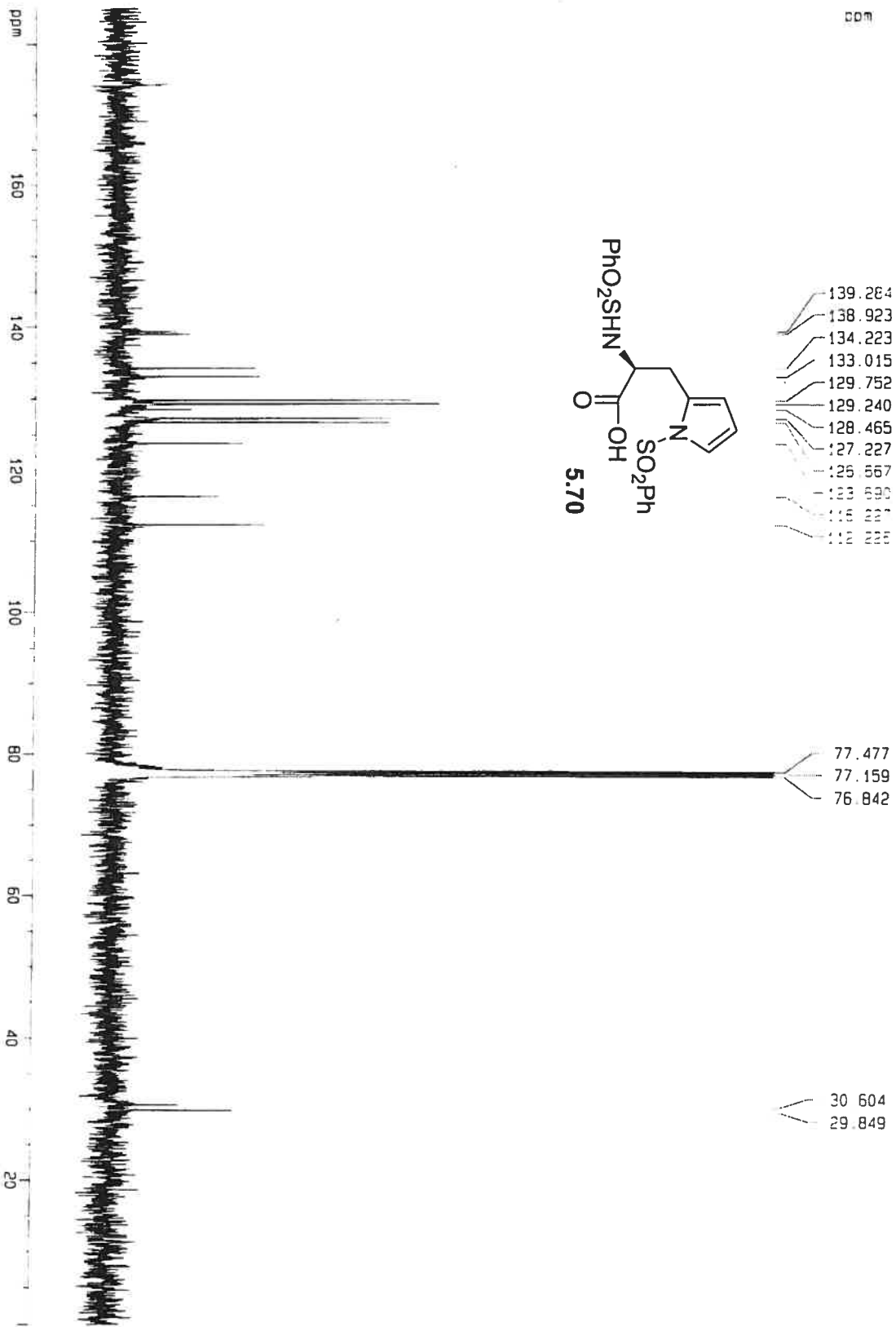
Spectre RMN du carbone de 5.69 dans CDCl<sub>3</sub>



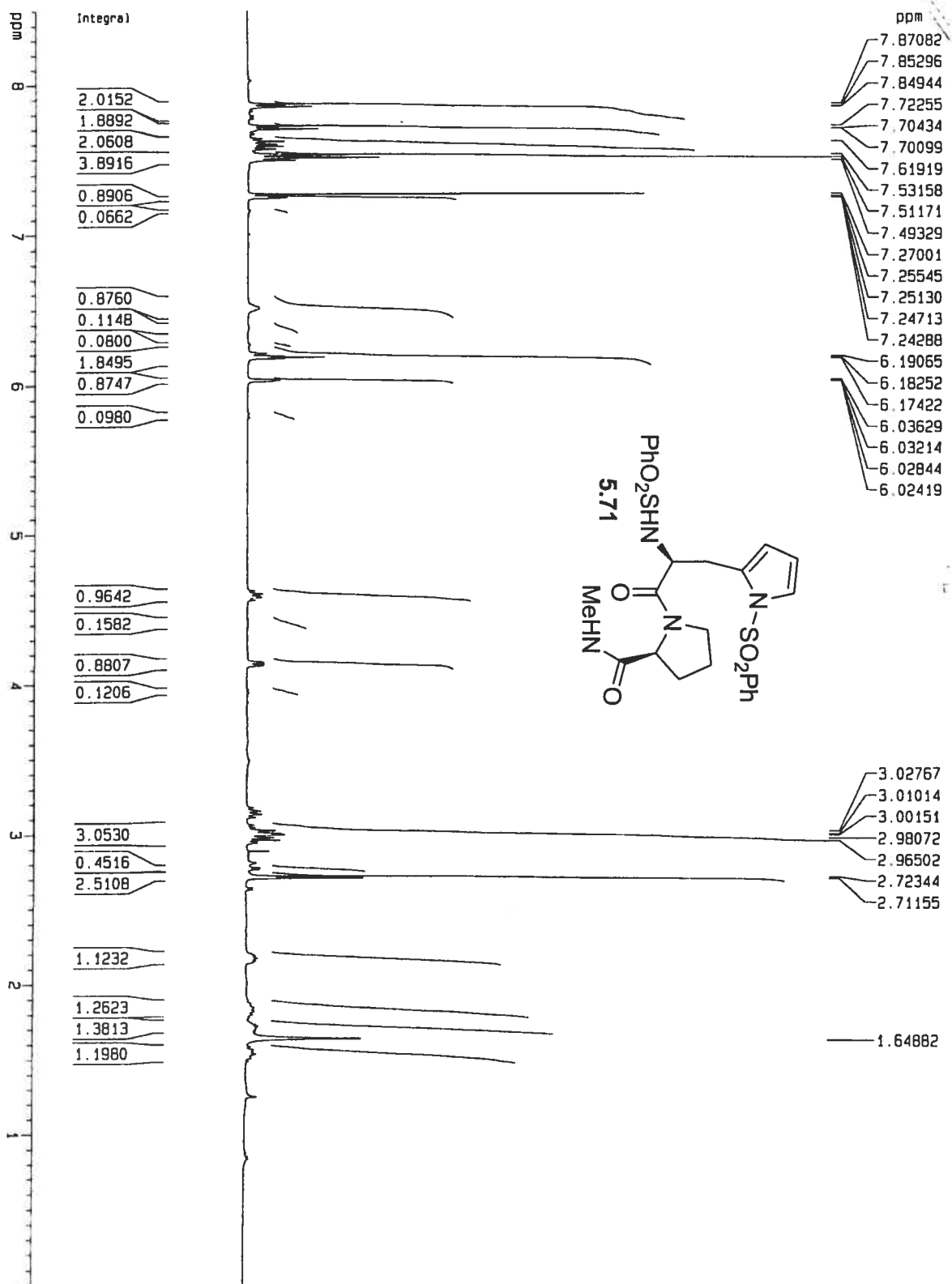
Spectre RMN du proton de 5.70 dans CDCl<sub>3</sub>



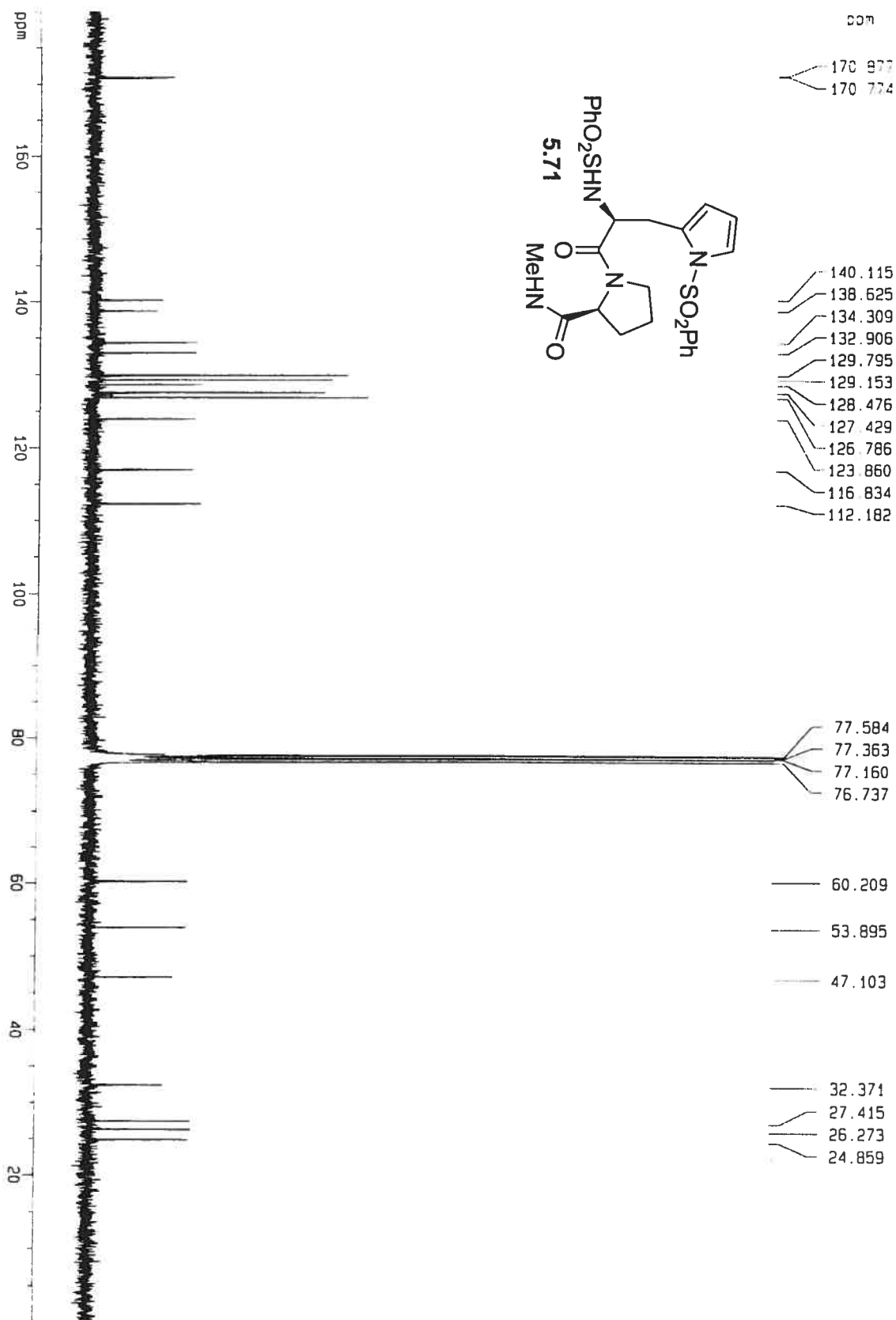
Spectre RMN du carbone de 5.70 dans CDCl<sub>3</sub>



Spectre RMN du proton de 5.71 dans CDCl<sub>3</sub>



Spectre RMN du carbone de 5.71 dans CDCl<sub>3</sub>



## **ANNEXE D**

### **Proceeding**

Dörr, A. A.; Lubell, W. D. "The Influence of  $\pi$ -Deficient Phenylalanine Derivatives on Prolyl Amide Isomer Population".  
*Peptide Science*. **2006**, 43 rd, 68-69.

# The Influence of $\pi$ -Deficient Phenylalanine Derivatives on Prolyl Amide Isomer Population

Dorr, A. A., Lubell, W. D.\*

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

## Introduction

Arylalanines, such as Phe, Tyr, Trp and His, are important amino acids for the folding and biological activity of many peptides and proteins [1]. The non-covalent aromatic interactions of arylalanines (i.e.  $\pi$ - $\pi$  [2], cation- $\pi$  [3], and NH- $\pi$  [4] interactions) have been suggested to be involved in molecular recognition, to stabilize protein folding in  $\alpha$ -helix and  $\beta$ -hairpin conformations [2a,3,5], and to favor ligand interactions with protein receptors such as G-protein coupled receptors [3b].

Synthetic arylalanines that possess varying degrees of electron density at their aromatic ring offer interesting potential to serve as tools for studying the importance of such  $\pi$ -interactions for peptide activity [6]. We report now the synthesis of enantiopure (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-methylpyridazinyl)alanine (Pal) from L-aspartic acid as chiral educt in nine steps and 13% overall yield. This route employs homoallylic ketone intermediate **5** derived from the copper-catalyzed cascade addition of vinyl Grignard reagent to  $\beta$ -carboxylic ester **4** [7].

Dipeptide models, *N*-acetyl-Xaa-Pro-*N'*-methylamides (i.e. Xaa = Pal, Cha, and Phe) were prepared by coupling of the respective alanine residue to proline *N'*-methylamide, *N*-deprotection and acetylation. Analysis of the relative populations of the prolyl amide *cis*- and *trans*-isomers by proton NMR spectroscopy in CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O was used to assess the significance of the electron density of the neighboring aromatic residue on the prolyl amide geometry.

## Results and Discussion

Employing L-aspartic acid as chiral educt, the  $\alpha$ -carboxylate was first reduced to its corresponding alcohol **3**.  $\beta$ -Methyl *N*-(Boc) aspartate **2** was converted into its corresponding mixed anhydride using NMM and ethyl chloroformate and subsequently reduced with NaBH<sub>4</sub> to afford alcohol **3** in 82% yield [8] (Fig. 1). Amino alcohol **3** was converted to the corresponding oxazolidine **4** in 78% yield by treatment with DMP and *p*-TsOH acid in benzene at reflux. Oxazolidine **4** was treated with excess vinylmagnesium bromide, in the presence of catalytic amount of CuCN in THF at -45°C to give homoallylic ketone **5** in sufficient purity after aqueous workup for subsequent Tsuji-Wacker oxidation to afford 1,4-dione **6** in 58% yield over two steps. Pyridazine **7** was isolated in 71% yield from the condensation of hydrazine hydrate with 1,4-dione **6** in the presence of catalytic glacial acetic acid in ethanol at reflux [9]. Deprotection of oxazolidine **7** with 80% aqueous acetic acid furnished in 84% yield *N*-(Boc)amino alcohol **8**, which was oxidized with

TEMPO [10], sodium chlorite, and sodium hypochlorite in a sodium-phosphate-buffered aqueous acetonitrile solution to give (2*S*)-*N*-(Boc)-3-(6-methylpyridazinyl)alanine **9** in 75% yield.

The enantiomeric purity of pyridazinylalanine **9** was ascertained after conversion to diastereomeric dipeptides **10** by coupling, respectively, to L- and D-phenylalanine methyl ester hydrochloride, using EDCI, HOBT and DIEA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Observation of the crude dipeptides **10** and respective measurement of the diastereomeric methyl ester singlets at 3.37 and 3.71 ppm in <sup>1</sup>H NMR spectra in CD<sub>3</sub>OD during incremental addition of (*S,R*)-**10** in a sample of (*S,S*)-**10** demonstrated (*S,S*)-dipeptide methyl ester **10** to be of >98% diastereomeric purity. Hence, pyridazinylalanine **9** is considered to be of the same high enantiomeric purity.

Arylalanines *N*-terminal to proline augment the prolyl *cis*-amide population relative to non-aromatic amino acids [11], presumably by a stacking interaction of the aromatic and pyrrolidine ring. Assuming that this interaction is strengthened by increased electron density of the  $\pi$ -system, the placement of pyridazinylalanine *N*-terminal to proline was expected to diminish the *cis*-isomer population. Dipeptide models *N*-acetyl-Xaa-Pro-*N'*-methylamides **13a-c** were subsequently synthesized to test this hypothesis. For example, pyridazinylalanine **9** was coupled to proline *N'*-methylamide hydrochloride using DPPA and NaHCO<sub>3</sub> in DMF to give Boc-Pal-Pro-NHMe **12a**. Removal of the BOC group with 25% TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, followed by *N*-acetylation with Ac<sub>2</sub>O and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> provided Ac-Pal-Pro-NHMe **13a**. For comparison, dipeptide models **13b** and **13c** were made using Phe and cyclohexylalanine, respectively (Fig. 1).

The *cis*- and *trans*-isomer population of dipeptides **13** were assigned on the basis of their characteristic NOE cross peak between the H $\alpha$  of the Xaa residue and either the H $\delta$  or the H $\alpha$  of the Pro residue, respectively, in the NOESY spectra. In CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O (Fig. 2), as predicted, the placement of  $\pi$ -deficient pyridazinylalanine *N*-terminal to proline gave lower *cis*-isomer populations in DMSO-*d*<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O and only *trans*-isomer populations in CDCl<sub>3</sub>. Decreases in *cis*-isomer populations of 8%, 23% and 20% were observed respectively in D<sub>2</sub>O, DMSO-*d*<sub>6</sub>, and CDCl<sub>3</sub>, when the aromatic residue was changed from Phe to Pal. This tendency was consistent with  $\pi$ -electron donor-prolyl electron acceptor interactions providing specific stabilization of the *cis*-isomer [12]. In the case of a non-aromatic ring (i.e. Xaa = Cha), we also observed respectively a decrease of 14% and 21% in D<sub>2</sub>O and DMSO-*d*<sub>6</sub>, relatively to Xaa = Phe, and a slight increase in

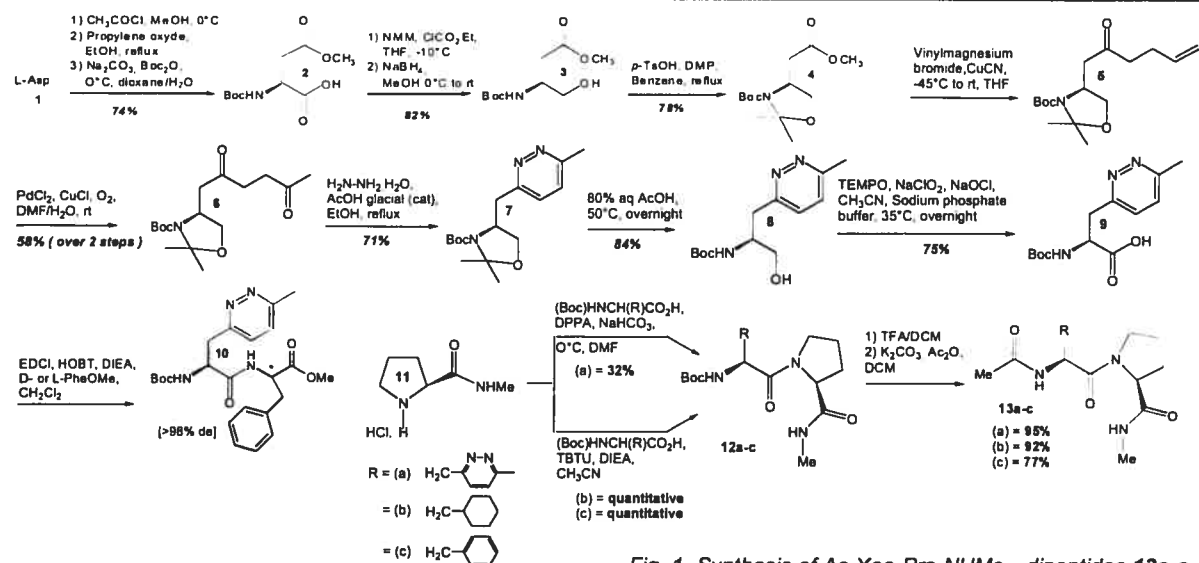


Fig. 1. Synthesis of Ac-Xaa-Pro-NHMe dipeptides 13a-c

CDCl<sub>3</sub>. A decrease of 6% in D<sub>2</sub>O was also observed on varying Xaa from Pal to Cha. An increase of 21% *cis*-isomer was observed in CDCl<sub>3</sub> when the Xaa residue was changed from Pal to Cha.

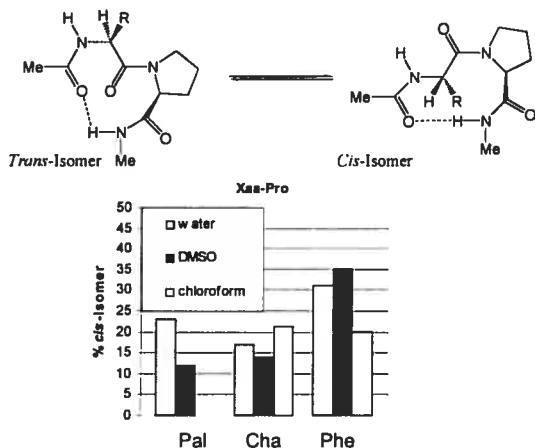


Fig. 2. Amide equilibrium of N-Acetyl-Xaa-Pro-N-Methylamides

The NHXaa and NHMe proton signals of 13a were assigned on their characteristic coupling patterns and confirmed by TOCSY spectra in CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O. In the major *trans*-amide conformer, the signal for NHMe proton (7.80 ppm) was observed downfield relative to the signal for NHXaa proton (6.50 ppm) in CDCl<sub>3</sub>. The signal of NHMe proton was relatively unaffected by changes in solvent relative to the signal for NHXaa proton in the <sup>1</sup>H NMR spectra of the *trans*-amide conformer. On the contrary, the signal for NHXaa proton was shifted 1.82 ppm downfield on switching solvent from CDCl<sub>3</sub> to DMSO-*d*<sub>6</sub> and 1.89 ppm downfield on changing the solvent to water. The influence of solvent on the chemical shifts of the amide proton signal indicated that NHMe proton is solvent shielded and the NHXaa proton is solvent

exposed indicative of a β-turn-like conformation in the *trans*-conformer.

In conclusion, methodology was developed for the synthesis of (2*S*)-*N*-Boc-3-(6-methylpyridazinyl)alanine in nine steps and 13% yield from L-aspartic acid. Conformational analysis of Ac-Xaa-Pro-NHMe 13a-c demonstrated that the major prolyl amide *trans*-isomer conformer population can be augmented by decreasing the aromatic density of the *N*-terminal arylalanine residue.

The authors thank NRERC (Canada), and FQRNT (Québec) for financial support.

## References

- Schmidt, G. (1986) *Top. Curr. Chem.*, **136**, 109-159.
- (a) Burley, S., Petsko, G. (1985) *Science*, **229**, 23-28. (b) Hunter, C. A., Sanders, J. K. M. (1990) *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5525-5434, and references therein.
- (a) Dougherty, D. A. (1997) *Chem. Rev.*, **97**, 1303-1324. (b) Ma, J. C., Dougherty, D. A. (1996) *Science*, **271**, 163-168.
- Kumita, H., Kato, T., Jitsukawa, K., Einaga, H., Masuda, H. (2001) *Inorg. Chem.*, **40**, 3936-3942, and references therein.
- (a) Waters, M. L. (2004) *Biopolymers*, **76**, 435-445. (b) Tatko, C. D., Waters, M. L. (2002) *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 9372-9373. (c) Butterfield, S. M., Patel, P. R., Waters, M. L. (2002) *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 9751-9755. (d) Shi, Z., Olson, A., Kallenbach, R. (2002) *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3284-3291.
- Hirschmann, R. *et al.* (2005) *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4025-4030.
- (a) Hansford, K. A., Dettwiler, J. E., Lubell, W. D. (2003) *Org. Lett.*, **5**, 4887-4890. (b) Hansford, K. A., Zanzavara, V., Dorr, A., Lubell, W. D. (2004) *J. Comb. Chem.*, **6**, 893-898.
- (a) Kokotos, G. (1990) *Synthesis*, 299-301. (b) Markidid, T., Kokotos, G. (2001) *J. Comb. Chem.*, **66**, 1919-1923.
- Bethune, R., Gabbutt, C. D., Guinot, S. G. R., Hepworth, J. D., Heron, B. M. J. (1994) *J. Chem. Soc. Perkin trans. I.*, **14**, 1925-1933.
- (a) This procedure was modified from the procedure described in ref 10b. Dettwiler, J. E., Lubell, W. D. (2003) *J. Org. Chem.*, **68**, 177-179. (b) Zhao, M., Li, J., Mano, E., Song, Z., Tschäen, D. M., Grabowski, E. J. J., Reider, P. J. (1999) *J. Org. Chem.*, **64**, 2564.
- Halab, L., Lubell, W. D. (2002) *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2474-2484.
- Thomas, K. M., Naduthambi, Zondlo, N. J. (2006) *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2216-2217.



## **ANNEXE E**

### **Article 3**

Hansford, K. A.; Zanzavora, V.; Dörr, A. ; Lubell, W. D.  
"Three-Step Solution-Phase Combinatorial Access to 1,2-Disubstituted  
and 1,2,5-Trisubstituted Pyrroles from Carboxylic Esters".  
*J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 893-898.

## Three-Step Solution-Phase Combinatorial Access to 1,2-Disubstituted and 1,2,5-Trisubstituted Pyrroles from Carboxylic Esters

Karl A. Hansford, Valeria Zanzarova, Aurélie Dörr, and William D. Lubell\*

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

Received May 25, 2004

An efficient diversity-oriented strategy has been developed for the solution-phase parallel synthesis of di- and trisubstituted pyrrole libraries. Methyl esters **1** were effectively converted to 1,2-di- and 1,2,5-trisubstituted pyrroles **5** and **6** in three steps. Treatment of ester **1** with vinylmagnesium bromide in the presence of copper (I) cyanide yielded the corresponding homoallylic ketone **2**, which was subjected to ozonolysis or Tsuji–Wacker oxidation to yield the respective cyclization precursors **3** and **4** after aqueous workup. Compounds **3** and **4** were condensed without further purification with a primary amine to afford the desired 1,2-di- or 1,2,5-trisubstituted pyrroles **5** and **6** in good yield and purity.

### Introduction

Pyrroles<sup>1–4</sup> are abundant as constituents of natural products<sup>5–8</sup> and have broad synthetic utility in both materials science and medicine. Pyrrole-containing pharmaceuticals include the cholesterol-lowering drug atorvastatin calcium (Lipitor, Figure 1), notable<sup>9</sup> as the first drug to earn in excess of \$1 billion in its first year of sales. Pyrroles exhibiting a 1,2,5-trisubstitution pattern display interesting biological properties, including antipsychotic,<sup>10–12</sup> antiinflammatory,<sup>13,14</sup> radioprotective,<sup>15</sup> and spasmolytic<sup>16,17</sup> activity. Two clinical examples of pyrroles displaying this substitution pattern are the nonsteroidal antiinflammatory agents amlolmetin and tolmetin<sup>18</sup> (Figure 1).

Despite the value of pyrrole-containing compounds as biological agents, few combinatorial strategies exist for their synthesis, relative to the abundant approaches available for the related indole and imidazole counterparts.<sup>19</sup> Multicomponent coupling has been most often used to prepare multisubstituted pyrroles because preassembly of complex precursors for cyclization is not required. Nevertheless, pyrroles prepared from multicomponent pathways typically possess limited diversity and invariably contain at least one aryl substituent, often juxtaposed with one or more electron withdrawing groups. For example, pyrrole libraries have been constructed in solution<sup>20,21</sup> and on solid support<sup>22,23</sup> by the cycloaddition of 1,3-dipoles to activated olefins (nitrostyrenes) or alkynes. Pyrrole assembly by the addition of enamines or imines to nitrostyrenes has found application using solvent-free,<sup>24</sup> solid-supported,<sup>25</sup> and microwave-assisted<sup>26</sup> conditions. A solid-phase adaptation of the classical Hantzsch<sup>27</sup> cyclocondensation of enamines with  $\alpha$ -bromoketones has also been described.<sup>28</sup> The paucity of commercially available olefins and alkynes and the tendency for unsymmetrical alkynes to give regioisomeric mixtures are general limitations to the above approaches.<sup>29</sup> Recent strategies that may be amenable to improving diversity in pyrrole library synthesis include the rhodium-catalyzed cyclocon-

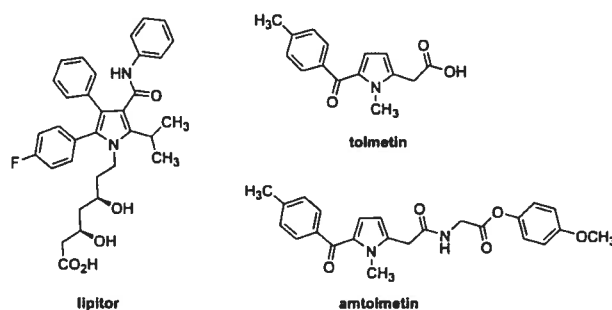
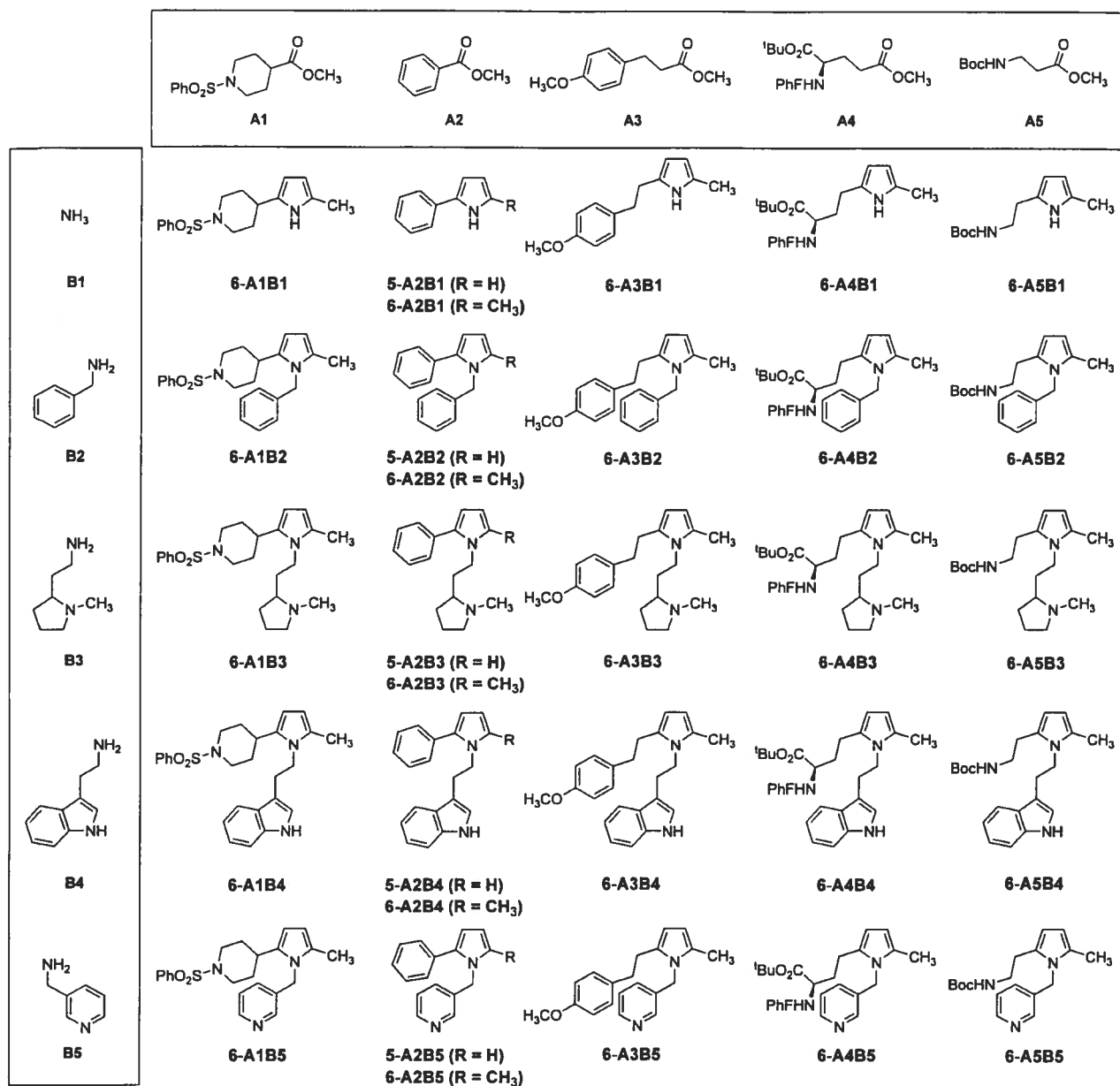


Figure 1. Representative pyrrole-containing drugs.

densation of isonitriles with 1,3-diones,<sup>30</sup> Lewis acid-activated [3 + 2] dipolar cycloaddition of donor–acceptor cyclopropanes with nitriles,<sup>31</sup> [3 + 2] cycloaddition of *O*-propargylic salicylaldehydes with *N*-alkylglycinates,<sup>32</sup> regioselective alkylation of lithiated 2-alkynylamines or 2-alkynyl alcohols with alkyl isothiocyanates,<sup>33</sup> and the microwave-assisted cyclization of 1,4-diketesters.<sup>34</sup>

The commonly utilized Paal–Knorr<sup>35,36</sup> approach, in which a 1,4-diketone is condensed with an amine, is particularly well suited for the synthesis of pyrroles bearing a 1,2,5-trisubstitution pattern. The requisite 1,4-diketone<sup>37,38</sup> component is often obtained by the Stetter<sup>39,40</sup> reaction, which typically combines an aldehyde with an  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone under cyanide or thiazolium salt catalysis. The usefulness of a combined Stetter–Paal–Knorr sequence for the diversity oriented generation of pyrroles has been exemplified by several recent solid<sup>41,42</sup> and solution-phase<sup>14,43</sup> examples. Although of wide scope, the Stetter reaction usually only gives best yields<sup>39</sup> with straight-chain aliphatic, aryl, and heteroaryl aldehydes, and chromatography is usually required to obtain suitably pure 1,4-dicarbonyl compounds. In the context of pyrrole generation, alternative strategies for 1,4-dione synthesis have generally been less tolerant of structural diversity.<sup>44–49</sup>

Recently, we described<sup>50</sup> a protocol for synthesizing homoallylic ketones **2** by a copper-catalyzed cascade addition



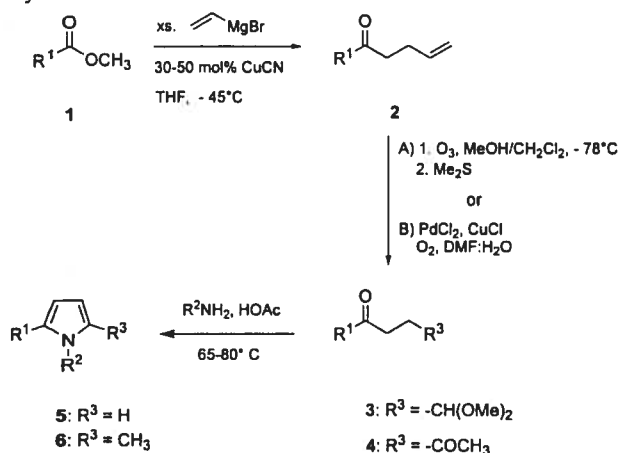
**Figure 2.** Diversity elements A1-A5, B1-B5, and 1,2-di- and 1,2,5-trisubstituted pyrroles 5 and 6.

of vinyl Grignard reagent to carboxylic esters<sup>51-56</sup> **1** (Scheme 1). Homoallylic ketones **2** possessing a wide variety of functional groups, such as amines, sulfonamides, alcohols, and carbamates, have been effectively prepared by this reaction. Oxidation of the olefin terminus of **2** has now been explored to afford the Paal-Knorr cyclization precursors **3** and **4** for use in the generation of 1,2-di- and 1,2,5-trisubstituted pyrroles **5** and **6**, respectively (Scheme 1 and Figure 2). The utility and general scope of this convenient method for combinatorial solution-phase synthesis has now been demonstrated.

### Results and Discussion

A library of 30 diverse pyrroles has been synthesized by judicious choice of a primary amine **B**, the requisite starting ester **1**, and oxidation conditions for the respective introduction of diversity at the 1-, 2-, and 5-positions of the pyrrole

core (Figure 2). Pyrrole construction began with the preparation<sup>50</sup> of homoallylic ketones **2**, obtained by treatment of a series of esters **1** with excess vinylmagnesium bromide in the presence of catalytic amounts of CuCN in THF at  $-45$  °C (Scheme 1). Ketones **2** usually required purification by flash chromatography, except in the case of ketone **2-A5**, which was sufficiently pure after aqueous workup to be used in subsequent chemistry. Oxidation of the olefin terminus was performed in two ways. Ozonolysis of ketone **2-A2** in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:1) at  $-78$  °C followed by treatment with excess Me<sub>2</sub>S afforded the masked 1,4-ketoaldehyde **3-A2**.<sup>57</sup> Alternatively, ketone **2** was oxidized<sup>58</sup> with 20 mol % of PdCl<sub>2</sub> and 100 mol % of CuCl in the presence of oxygen to generate the 1,4-dione **4** (Scheme 1). The crude products obtained after aqueous work up and lyophilization of the residual DMF were typically of sufficient purity for subsequent steps. Pyrrole formation was completed by condensa-

**Scheme 1.** Grignard/Ozonolysis/Paal–Knorr and Grignard/Tsuji–Wacker/Paal–Knorr Sequences for the Synthesis of Pyrroles 5 and 6

tion of five primary amine **B** diversity elements with compounds **3** and **4** under Paal–Knorr conditions to generate the pyrroles **5** and **6**, respectively (Scheme 1). Two sets of cyclization conditions were utilized. Masked ketoaldehyde **3-A2** was successfully cyclized onto amine **B** (300–500 mol %) in a biphasic mixture of 1,2-dichloroethane and HOAc/H<sub>2</sub>O (1:1) at 80 °C. Alternatively, dione **4** was condensed with amine **B** (300–500 mol %) in the presence of a 1:1 mixture of NaOAc/HOAc (1 equiv w/w) in anhydrous toluene or acetonitrile at 65 °C. Under both sets of conditions, pyrrole formation was generally rapid (~1–5 h) and uneventful, as monitored by TLC analysis. Typical workup involved removal of excess amine by partitioning of the reaction mixture between Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) and phosphate buffer (pH 6.8), followed by drying over MgSO<sub>4</sub> and removal of volatiles by rotary evaporation and lyophilization. In this manner, pyrroles **5** and **6** were isolated in 54–87% and 42–99% yields, respectively, with purities ranging from 56–99% to 68–97%, as determined by reversed-phase HPLC at 214 nM (Table 1). In several instances, chromatography was performed to provide spectrally pure material (Table 1).

Pyrroles rich in functionality were thus efficiently delivered by the three-step Grignard/Tsuji–Wacker/Paal–Knorr sequence from aliphatic and aromatic esters **1**. Although the Tsuji–Wacker process limits diversity at the 5-position to a methyl substituent, the potential may exist to oxidize this position for further modifications.<sup>59–61</sup> Moreover, the sequential ozonolysis/Paal–Knorr reaction sequence on homoallylic ketone **2-A2** furnished pyrroles **5-A2B1–B5**, which may be suitable for derivatization at the 5-position by various chemical modifications, such as Vilsmeier–Haack<sup>62</sup> formylation (Figure 2). Furthermore, pyrroles such as **6-A4B1–B5** and **6-A5B1–B5** that possess amine and carboxylate handles offer potential for the attachment of additional diversity elements. In comparison to the related Stetter/Paal–Knorr approaches, this route exhibits certain advantages, such as the ability to employ relatively stable, functionally diverse esters instead of aldehydes in the synthesis of the penultimate cyclization intermediates **3** and **4** (Scheme 1). Furthermore, although chromatography of the homoallylic ketone **2** is

**Table 1.** Yields and Purities of 1,2-Di- and 1,2,5-Trisubstituted Pyrroles **5** and **6**

entry	pyrrole	isolated yield (%) <sup>a</sup>	crude purity (%) <sup>b</sup>
1	<b>5-A2B1</b>	94	56
2	<b>5-A2B2</b>	84	≥98
3	<b>5-A2B3</b>	54	≥98
4	<b>5-A2B4</b>	89	79
5	<b>5-A2B5</b>	87	≥98
6	<b>6-A1B1</b>	93	95
7	<b>6-A1B2</b>	96	85
8	<b>6-A1B3</b>	83	96
9	<b>6-A1B4</b>	42 <sup>c</sup>	95 <sup>d</sup>
10	<b>6-A1B5</b>	99	93
11	<b>6-A2B1</b>	89	98
12	<b>6-A2B2</b>	69	95
13	<b>6-A2B3</b>	67	78
14	<b>6-A2B4</b>	77	95
15	<b>6-A2B5</b>	77	97
16	<b>6-A3B1</b>	95	96
17	<b>6-A3B2</b>	93	79
18	<b>6-A3B3</b>	78	96
19	<b>6-A3B4</b>	86	76
20	<b>6-A3B5</b>	98	97
21	<b>6-A4B1</b>	86	85
22	<b>6-A4B2</b>	83	98
23	<b>6-A4B3</b>	77	97
24	<b>6-A4B4</b>	90	95
25	<b>6-A4B5</b>	90	92
26	<b>6-A5B1</b>	70 <sup>e</sup>	83
27	<b>6-A5B2</b>	72 <sup>e</sup>	84
28	<b>6-A5B3</b>	72	94
29	<b>6-A5B4</b>	55 <sup>e</sup>	68
30	<b>6-A5B5</b>	49 <sup>e</sup>	88

<sup>a</sup> From **3** or **4**. <sup>b</sup> As determined by reversed-phase HPLC with monitoring at 214 nM. <sup>c</sup> Isolated yield after trituration from EtOAc/hexane (1:1). <sup>d</sup> Purity of product after trituration. <sup>e</sup> Yield after chromatography.

usually necessary, the subsequent oxidation and cyclization steps provide pyrrole products **5** and **6** that are sufficiently pure for biological assays. This is usually not the case in solution-phase approaches<sup>14,43,63</sup> involving the Stetter<sup>39,40</sup> reaction because chromatography is typically required in the later part of the sequence to remove the thiazolium catalyst used in the 1,4-dione synthesis.

### Conclusions

A total of 30 pyrroles was synthesized in good yield and purity from a series of structurally diverse methyl esters by utilizing sequential Grignard/ozonolysis/Paal–Knorr and Grignard/Tsuji–Wacker/Paal–Knorr reaction sequences. Of the 30 examples, 5 were 1,2-disubstituted, and 25 displayed a 1,2,5-trisubstitution pattern. The improved product diversity and ease of product isolation distinguishes this new protocol as an effective method for synthesizing pyrrole libraries.

### Experimental Section

**General.** For reactions performed under anhydrous conditions, glassware was either oven- or flame-dried, and the reaction was performed under a positive pressure of argon. Anhydrous solvents (THF, CH<sub>3</sub>CN, toluene) were obtained by passage through solvent filtration systems (GlassContour, Irvine, CA). NMR spectra were recorded on either a Bruker AV 400-MHz or AV 300-MHz spectrometer. Chemical shifts for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded in parts per

million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform,  $\delta$  7.24 ppm, 77.00 ppm). High-resolution mass spectra were performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. HPLC analysis was performed on a Higgins Analytical C18 reversed-phase analytical column (5 $\mu$ m Targa 250  $\times$  4.6 mm; Part No. TS-2546-C185). Analytical elutions were performed using a flow rate of 1 mL/min, and gradients of 96%/4% to 0%/100% A/B over 20 min (method A), 80%/20% to 0%/100% A/B over 20 min (method B), 70%/30% to 0%/100% A/B over 20 min (method C), 60%/40% to 0%/100% A/B over 20 min (method D), and 40%/60% to 0%/100% A/B over 15 min (method E), or under isocratic conditions with 10%/90% A/B (method F), where A = H<sub>2</sub>O–0.1% TFA and B = CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(90:10)–0.1% TFA. Retention times ( $R_t$ ) are reported as follows:  $R_t$  (min) and elution conditions. Homoallylic ketones **2A1–A3** were prepared as previously reported.<sup>50</sup> Ester **1-A5** was prepared from  $\beta$ -alanine by esterification (MeOH/McCOCl), followed by Boc-protection (di-*tert*-butyl dicarbonate/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in dioxane/H<sub>2</sub>O). Palladium (II) chloride (99.9%) and copper (I) chloride (99+ %) were purchased from Aldrich.

**4,4-Dimethoxy-1-phenylbutan-1-one (3-A2).** A solution of **2-A2** (257 mg, 1.6 mmol) in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:1, 10 mL) was treated with ozone at –78 °C until a blue color persisted. The –78 °C reaction mixture was purged with a stream of argon to remove excess ozone, treated with dimethyl sulfide (0.6 mL, 8 mmol), and stirred overnight, after which time the bath temperature had warmed to room temperature. Removal of the volatiles by rotary evaporation followed by lyophilization gave crude product (260 mg, 78%) which was sufficiently pure for the next step. NMR data was consistent with the literature.<sup>64</sup>

**General Procedure for the Synthesis of 1,4-Diones (4).** A two-necked flask fitted with a septum and connected to an oxygen-filled balloon via a three-way tap was charged with PdCl<sub>2</sub> (~0.2 equiv) and CuCl (~1.0 equiv), treated with a solution of DMF/H<sub>2</sub>O (7:1, ~3 mL/mmol CuCl), evacuated, and flushed with oxygen three times. After stirring at room temperature for 1 h, the mixture was treated via syringe with a solution of homoallylic ketone **2** (1.0 equiv) in DMF/H<sub>2</sub>O (7:1, ~1 mL/mmol homoallylic ketone) and stirred overnight. On occasion, if TLC analysis revealed unreacted starting material, an additional quantity of PdCl<sub>2</sub> (~0.2 equiv) was added to the mixture, and stirring was continued until the starting material was completely consumed (TLC). The reaction mixture was partitioned between EtOAc and HCl solution (1 M aqueous), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with several portions of EtOAc, and the combined organic layers were washed with water and brine. The aqueous washings were extracted with EtOAc, and the combined organic phase was dried with MgSO<sub>4</sub> and evaporated. Lyophilization of residual DMF from the crude product afforded 1,4-dione **4** of sufficient purity for the next step.

**Example: 1-(1-Benzenesulfonylpiperidin-4-yl)-pentane-1,4-dione (4-A1).** Prepared as a pale brown oil (294 mg, 95% yield) from **2-A1** (295 mg, 0.96 mmol). <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.63–1.76 (dq,  $J$  = 11.3, ~3 Hz, 2H), 1.86–1.95 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.31 (tt,  $J$  = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 2.39 (dt,  $J$  = 11.6, ~3 Hz, 2H), 2.56–2.62 (m, 2H), 2.64–2.70 (m, 2H), 3.66–3.74 (m, 2H), 7.47–7.61 (m, 3H), 7.70–7.75 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.9, 29.8, 33.9, 36.8, 45.5, 47.3, 127.6, 129.0, 132.8, 136.2, 207.0, 210.0. HRMS (FAB)  $m/z$  324.1258 [M + H<sup>+</sup>; calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S: 324.1264].

**General Procedure for the Synthesis of Pyrroles (5).** For the preparation of pyrroles **5-A2B1**, **5-A2B2**, **5-A2B4**, and **5-A2B5**, a biphasic mixture of **3-A2** (1 equiv) and amine **B** (300–500 mol %) in HOAc/H<sub>2</sub>O (1:1, 1 mL) and 1,2-dichloroethane (1 mL) was heated to 80 °C with rapid stirring until complete consumption of the starting material was observed by TLC. Slightly modified conditions were employed for the preparation of pyrrole **5-A2B3** due to the water-soluble nature of amine **B3** and the increased propensity of **5-A2B3** to degrade under the reaction conditions; hence, a mixture of **3-A2** (1 equiv), amine **B3** (500 mol %) was buffered with KOAc (0.86 g) in HOAc/H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (1:1:1, 1.5 mL) and heated at 80 °C for 12 h. After cooling to RT, the reaction mixture was partitioned between Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (5% aqueous). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1). The combined organic phases were washed with pH 6.8 sodium phosphate buffer, dried with MgSO<sub>4</sub>, and evaporated.

**Example: 2-Phenyl-1H-pyrrole (5-A2B2).** Prepared from **3-A2** (32.5 mg, 0.156 mmol) to yield crude product (21 mg), which was chromatographed (90:10 hexanes/EtOAc) to give the title compound (12.5 mg, 56%) as a solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.30 (dd,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.50–6.56 (m, 1H), 6.83–6.88 (m, 1H), 7.20 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.44–7.50 (m, 2H), 8.30–8.55 (br s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  105.9, 110.1, 118.8, 123.8, 126.2, 128.9, 132.1, 132.7. ESMS  $m/z$  144 (M + H)<sup>+</sup>.  $R_t$ : 15.5 (method C).

**General Procedure for the Synthesis of Pyrroles (6).** A mixture of 1,4-dione **4** (1 equiv), amine **B** (300–500 mol %) and NaOAc/HOAc (prepared by mixing equimolar quantities of NaOAc and HOAc; 1 equiv w/w) in toluene (with amines **B2–B5**) or MeCN (with amine **B1**) (~10 mL solvent per 1 mmol **4**) was heated at 65 °C until complete consumption of starting material (TLC). After cooling to room temperature, the reaction mixture was partitioned between Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) and pH 6.8 sodium phosphate buffer (with amines **B1**, **B3–B5**) or 1 M HCl solution (with amine **B2**). The layers were separated, and the organic phase was washed with pH 6.8 sodium phosphate buffer (with amines **B1**, **B3–B5**) or 1 M HCl solution (with amine **B2**). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1), and the combined organic phases were dried with MgSO<sub>4</sub>. Volatiles were removed by successive rotary evaporation/lyophilization.

**Example: 1-Benzenesulfonyl-4-(1-benzyl-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-piperidine (6-A1B2).** Prepared from **4-A1** (22.2 mg, 0.068 mmol) and **B2** to yield the title compound (25.8 mg, 96%) as an orange/brown powder after lyophilization. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.68–1.83 (m, 4H), 2.09 (s,

3H), 2.18–2.34 (m, 3H), 3.78–3.88 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.89 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.18–7.29 (m, 3H), 7.49–7.64 (m, 3H), 7.73–7.78 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.4, 136.1, 135.5, 132.6, 128.9, 128.7, 128.4, 127.6, 127.1, 125.3, 106.0, 103.4, 46.6, 46.4, 33.3, 32.3, 12.2. HRMS (EI)  $m/z$  394.1725 [ $\text{M}^+$ ; calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 394.1715].  $R_f$ : 23.7 (method A).

**Acknowledgment.** This work was supported by grants from Fonds Québécois de la recherche sur la nature et les technologies (FQRNT), Valorisation-Recherche Québec (VRQ), and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). We thank Mr. Dalbir Sekhon for mass spectral analysis.

**Supporting Information Available.** Detailed experimental procedures, characterization and spectroscopic data for all compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## References and Notes

- (1) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411–454.
- (2) Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2491–2515.
- (3) Patterson, J. M. *Synthesis* **1976**, 281–302.
- (4) Sundberg, R. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1996, Vol. 2, pp 119–206.
- (5) Loya, S.; Rudi, A.; Kashman, Y.; Hizi, A. *Biochem. J.* **1999**, *344*, 85–92.
- (6) Kim, S.; Son, S.; Kang, H. B. *Kor. Chem. Soc.* **2001**, *22*, 1403–1406.
- (7) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54–62.
- (8) Gribble, G. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1996, Vol. 2, pp 207–257.
- (9) Thompson, R. B. *FASEB J.* **2001**, *15*, 1671–1676.
- (10) Vanwijngaarden, I.; Kruse, C. G.; Vanhes, R.; Vanderheyden, J. A. M.; Tulp, M. T. M. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2099–2104.
- (11) Vanwijngaarden, I.; Kruse, C. G.; Vanderheyden, J. A. M.; Tulp, M. T. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1934–1940.
- (12) Scott, M. K.; Martin, G. E.; Distefano, D. L.; Fedde, C. L.; Kukla, M. J.; Barrett, D. L.; Baldy, W. J.; Elgin, R. J.; Kesslick, J. M.; Mathiasen, J. R.; Shank, R. P.; Vaught, J. L. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 552–558.
- (13) Martinez, G. R.; Walker, K. A. M.; Hirschfeld, D. R.; Maloney, P. J.; Yang, D. S.; Rosenkranz, R. P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 890–897.
- (14) Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Collins, P. W.; Miyashiro, J. M.; Koboldt, C. M.; Veenhuizen, A. W.; Currie, J. L.; Seibert, K.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1619–1633.
- (15) Law-Ho; Pera, M. H.; Taillandier, G.; Fatome, M.; Laval, J. D.; Leclerc, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 703–707.
- (16) Cavier, R. R.; Rips, R.; Nottoghem, M.-J. *Therapie* **1961**, *16*, 991–997.
- (17) Buu-Hoi, N. P.; Rips, R.; Derappe, C. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 1357–1362.
- (18) Tubaro, E.; Belogi, L.; Mezzadri, C. M. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *387*, 233–244.
- (19) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 369–418.
- (20) Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 468–469.
- (21) Caldarelli, M.; Habermann, J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 107–110.
- (22) Strocker, A. M.; Keating, T. A.; Tempest, P. A.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1149–1152.
- (23) Mjalli, A. M. M.; Sarshar, S.; Baiga, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2943–2946.
- (24) Ranu, B. C.; Dey, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2865–2868.
- (25) Trautwein, A. W.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8263–8266.
- (26) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Synlett* **2000**, 75–76.
- (27) Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 1474.
- (28) Trautwein, A. W.; Süßmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2381–2384.
- (29) Improved regiocontrol may be possible: Katritzky, A. R.; Huang, T. B.; Voronkov, M. V.; Wang, M. Y.; Kolb, H. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 8819–8821.
- (30) Takaya, H.; Kojima, S.; Murahashi, S.-I. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 421–424.
- (31) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099–5101.
- (32) Bashiardes, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8417–8420.
- (33) Brandsma, L.; Nedolya, N. A.; Trofimov, B. A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *10*, 2663–2664.
- (34) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389–392.
- (35) Knorr, L. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 299.
- (36) Paal, C. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 367.
- (37) Ho, T.-L. *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 265–287.
- (38) Hudlicky, T.; Price, J. D. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467–1486.
- (39) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* **1991**, *40*, 407–496.
- (40) Stetter, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639–712.
- (41) Raghavan, S.; Anuradha, K. *Synlett* **2003**, 711–713.
- (42) Kobayashi, N.; Kaku, Y.; Higurashi, K.; Yamauchi, T.; Ishibashi, A.; Okamoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1747–1750.
- (43) Braun, R. U.; Zeitler, K.; Muller, T. J. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297–3300.
- (44) Jacobi, P. A.; Buddhu, S. C.; Fry, D.; Rajeswari, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2894–2906.
- (45) Taber, D. F.; Nakajima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2515–2517.
- (46) Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6595–6597.
- (47) Rao, H. S. P.; Jothilingam, S.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1625–1630.
- (48) Hewton, C. E.; Kimber, M. C.; Taylor, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3199–3201.
- (49) Ong, C. W.; Chen, C. M.; Wang, L. H.; Jan, J. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9131–9134.
- (50) Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887–4890.
- (51) Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Saito, N. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 427–431.
- (52) Morris, A. F.; Näf, F.; Snowden, R. L. *Perfumer Flavorist* **1991**, *16*, 33–35.
- (53) Suga, K.; Watanabe, S.; Yamaguchi, Y.; Tohyama, M. *Synthesis* **1970**, 189–190.
- (54) Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T. *Isr. J. Chem.* **1973**, *11*, 71–74.
- (55) Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Takahashi, Y. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2786–2787.
- (56) Larson, G. L.; de López-Cepero, I. M.; Torres, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1673–1676.
- (57) Certain functional groups, such as alkylamines may not be tolerant of these conditions. See: Lubell, W. D.; Rapoport,

- H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236–239 and ref 14 therein. The requisite 1,4-keto aldehydes were also prepared from ketones **2-A1** and **2-A5** and were converted into their pyrrole counterparts contaminated with unidentified side products. These examples were not further optimized.
- (58) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369–384.
- (59) Moreno-Vargas, A.; Robina, I.; Fernandez-Bolanos, J. G.; Fuentes, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9271–9274.
- (60) Thyran, T.; Lightner, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 315–318.
- (61) Thyran, T.; Lightner, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4345–4348.
- (62) Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119–122.
- (63) Raghavan, S.; Anuradha, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5181–5183.
- (64) Molander, G. A.; Cameron, K. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830–846.

CC049904X