



HAL
open science

**N-HYDROXYLAMINES PYRROLIQUES :
PRECURSEURS DE BIS(PYRROLYL)ALCANES
NON SYMETRIQUES ET DE α -N-HYDROXYAMINO
ESTERS**

Marie Laure Tsogo Onana (murat)

► **To cite this version:**

Marie Laure Tsogo Onana (murat). N-HYDROXYLAMINES PYRROLIQUES : PRECURSEURS DE BIS(PYRROLYL)ALCANES NON SYMETRIQUES ET DE α -N-HYDROXYAMINO ESTERS. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2010. Français. NNT: . tel-00551023

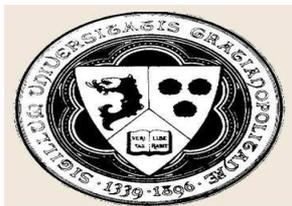
HAL Id: tel-00551023

<https://theses.hal.science/tel-00551023v1>

Submitted on 1 Jan 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité **Chimie Organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée et soutenue publiquement par

Marie Laure MURAT-ONANA

le **05 novembre 2010**

**N-HYDROXYLAMINES PYRROLIQUES : PRECURSEURS DE
BIS(PYRROLYL)ALCANES NON SYMETRIQUES ET DE α -N-HYDROXYAMINO
ESTERS**

Thèse dirigée par le **Pr. Vallée Yannick** et codirigée par le **Dr. Minassian Frédéric**

JURY

Dr. Florence Popowycz, Université Claude Bernard Lyon 1

Dr. Pierre Van de Weghe, Université de Rennes 1

Pr. Gérard Lhommet, Université Pierre & Marie Curie Paris 6

Pr. Frédérique Loiseau, Université de Grenoble 1

Dr. Frédéric Minassian, Université de Grenoble 1

Pr. Yannick Vallée, Université de Grenoble 1

Rapporteur

Rapporteur

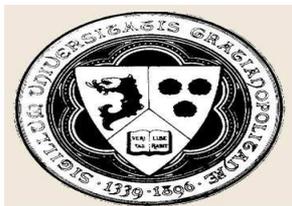
Examineur

Président

Examineur

Examineur

Thèse préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire** dans l'**Ecole Doctorale Sciences et Chimie du Vivant**



UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité **Chimie Organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée et soutenue publiquement par

Marie Laure MURAT-ONANA

le **05 novembre 2010**

**N-HYDROXYLAMINES PYRROLIQUES : PRECURSEURS DE
BIS(PYRROLYL)ALCANES NON SYMETRIQUES ET DE α -N-HYDROXYAMINO
ESTERS**

Thèse dirigée par le **Pr. Vallée Yannick** et codirigée par le **Dr. Minassian Frédéric**

JURY

Dr. Florence Popowycz, Université Claude Bernard Lyon 1

Dr. Pierre Van de Weghe, Université de Rennes 1

Pr. Gérard Lhommet, Université Pierre & Marie Curie Paris 6

Pr. Frédérique Loiseau, Université de Grenoble 1

Dr. Frédéric Minassian, Université de Grenoble 1

Pr. Yannick Vallée, Université de Grenoble 1

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Président

Examineur

Examineur

Thèse préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire** dans l'**Ecole Doctorale Sciences et Chimie du Vivant**

Remerciements

Ce travail de recherche a été réalisé au sein de l'équipe Synthèse Et Réactivité en Chimie Organique (SERCO) du Département de Chimie Moléculaire (DCM) dirigé par le Pr. Pascal Dumy.

Je tiens tout d'abord à remercier les deux personnes qui m'ont proposé le sujet de thèse et qui ont accepté d'entamer cette aventure avec moi. Malgré le fait que nous ayons été déroutés du chemin initial par un « scrambling », la nouvelle orientation du travail a été fructueuse. Merci à toi Fred pour la co-direction et Nadia pour les check-up matinaux. Votre souplesse et votre bonne humeur ont su me laisser une marge de liberté dans mon travail. Mes remerciements au Dr. Jean-Noël Denis qui a aussi participé à ce travail. Je tiens à remercier le Pr. Yannick Vallée pour son aide précieuse lors de la rédaction de ce manuscrit.

Je remercie chaleureusement le Dr. Florence Popowycz et les Pr. Pierre Van de Weghe et Gérard Lhomme qui ont accepté de juger ce travail. Je remercie le Pr. Frédérique Loiseau qui m'a fait l'honneur de présider le jury de thèse et surtout pour son aide et ses conseils avisés sur les phénomènes de luminescence.

Je tiens à remercier tous les services communs du laboratoire toujours disponibles, pour les analyses (RMN, Masse, Analyse Elementaire, Cristallographie) et leurs bons conseils.

Merci à tous les membres du SERCO. Un merci particulier au Dr. Berini qui a arrêté le pyrrole mais certainement pas la piccole, pour sa défense, c'est facile de confondre. Le Jedi Dr. Jouvenot, oui je suis passée de l'autre côté de la force et je suis maître Yoda. Olga et Delphine, un énorme merci pour les multiples discussions et les conseils notamment sur le choix de la tenue. Merci à Emilia la chaleureuse... A Pascale pour avoir accepté de partager sa paillasse quelques mois. A Pierre (Gilles) oui, finalement je m'y suis fait au « Pierre » Relax !!! Mathieu et Julien, merci pour les différentes aventures même si j'attends toujours d'aller en Bretagne. Il ne me reste plus qu'à souhaiter un bon courage aux suivants Marie, Anu, Julien, Emilien et Rémi.

Un jour, un certain Dr. Routier m'a dit : Aie confiance, tu vas y arriver. Maintenant je la crois...

A mes parents pour leur soutien malgré la distance.

A mon Pierre pour sa présence à tous les instants.

Tables des matières

Avant-propos	7
Introduction bibliographique.....	11
I. Le pyrrole.....	11
II. Synthèse de pyrroles : les méthodes classiques.....	16
1. Synthèse de Knorr.....	16
2. Synthèse de Paal-Knorr	17
3. Synthèse de Hantzsch	19
4. Synthèse de Piloty.....	19
5. Synthèse de Barton-Zard	20
III. Synthèse de pyrroles : les nouvelles méthodes.....	22
1. Synthèses organométalliques.....	22
2. Synthèses multi-composantes.....	24
IV. Réactivité du pyrrole : avec des bases	24
1. Protonation.....	25
2. Déprotonation et métallation du pyrrole.....	26
V. Substitutions électrophiles sur le pyrrole	30
1. Nitration.....	31
2. Halogénéation.....	32
3. Sulfonation.....	32
4. Acylation des pyrroles	33
6. Réaction avec des composés carbonylés	35
7. Réaction avec les imines et les sels d'iminiums.....	37
VI. Les nitrones.....	39
VII. Synthèses de nitrones.....	40
1. Oxydations	40
2. <i>N</i> -Alkylation d'oximes	43
3. Condensation de <i>N</i> -hydroxylamines sur des composés carbonylés	43

VIII. Réactivité des nitrones	44
1. Cycloadditions 1,3-dipolaires	45
2. Additions nucléophiles	48
3. Inversion de polarité	51
4. Réactions radicalaires	52
IX. Réaction du pyrrole avec les nitrones : <i>N</i> -hydroxylamines pyrroliques	52
Chapitre 1 : Des <i>N</i>-hydroxylamines pyrroliques aux bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques	56
I. Rappels bibliographiques	56
1. Introduction.....	56
2. Intérêt des bis(pyrrolyl)alcanes	56
3. Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques	58
4. Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques	62
5. Les 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes.....	64
6. Les 3,3'-bis(pyrrolyl)alcanes.....	66
7. Les ter(pyrrolyl)alcanes.....	67
8. Les ter(pyrrolyl)alcanes non symétriques	69
9. Le « scrambling »	69
II. Résultats et discussion : préparation des bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques.....	72
1. Travaux précédents.....	72
2. Objectif du projet.....	72
3. Stratégie de synthèse.....	73
4. Synthèse de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques.....	79
5. Synthèse de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques : cas du pyrrole « nu ».....	88
6. Synthèses de 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes.....	91
7. Synthèses de ter(pyrrolyl)alcanes symétriques	95
8. Vers les ter(pyrrolyl)alcanes non symétriques	96
III. Conclusion	98

Chapitre 2 : Des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy[®] non symétriques	101
I. Rappels bibliographiques	101
1. Introduction.....	101
2. Propriétés	103
3. Synthèses de F-Bodipy [®] symétriques.....	105
4. Synthèse de F-Bodipy [®] non symétriques	108
5. Applications	110
6. Influence de l'encombrement stérique	114
7. Bodipy [®] et chiralité.....	115
II. Résultats et discussion : Préparations de F-Bodipy [®] non symétriques	118
1. Synthèse.....	118
2. Caractérisation des composés	120
3. Evaluations photophysiques	121
4. Préparation d'un F-Bodipy [®] présentant une chiralité par atropoisomérie	126
III. Conclusion	130
Chapitre 3 : Des <i>N</i>-hydroxylamines aux α-<i>N</i>-hydroxyamino esters	134
I. Rappels bibliographiques	134
1. Les acides α - <i>N</i> -hydroxyaminés.....	134
2. Intérêt biologique et chimique.....	135
3. Synthèses énantiosélectives de dérivés acides α - <i>N</i> -hydroxyaminés....	138
II. Résultats et discussion : Préparation d'acides α - <i>N</i> -hydroxyaminés	146
1. Défi synthétique.....	146
2. Travaux précédents.....	147
3. Travaux préliminaires.....	147
4. Préparation des α - <i>N</i> -hydroxyamino esters	150
III. Conclusion	165
Conclusion générale et Perspectives	168
I. Conclusion	168

II. Perspectives	171
1. Préparation de porphyrines β -substituées de type ABCD.....	171
2. Synthèse de bis(hétéroaryl)alcanes.....	172
3. Synthèses d'acides α -aminés quaternaires	173
Experimental Part	175
General procedure	175
Chapter I.....	176
Chapter II.....	200
Chapter III	211
Références bibliographiques	226
Annexes.....	234
Annexe 1: spectres de RMN ^1H (400 MHz) de dédoublement d'échantillons d' α -amino esters hétéroaromatiques en présence d'un sel d'euporium chiral (Eu(hfc) ₃).....	235
Annexe 2: tableau des molécules	240

Avant-propos

Avant-propos

Cherchez et vous trouverez ... autre chose.
Jean JACQUES

Dans un souci toujours croissant d'accès à des structures complexes très peu ou pas décrites dans la littérature, les chercheurs en chimie organique doivent mettre en valeur de nouvelles méthodologies de synthèse en montrant leur intérêt pour la préparation de nouveaux matériaux et de molécules à visée pharmaceutiques ou agrochimiques.

La méthodologie de synthèse est donc un domaine clé de la chimie organique et fait partie intégrante du cycle de Phil S. Baran (Figure 1). Ce domaine permet, en créant de nouvelles voies d'accès vers des structures organiques, d'envisager la diversité et la complexité structurale afin d'élargir les horizons. En effet, l'essor de nombreuses méthodes de synthèse a permis aux chimistes d'entreprendre la préparation de cibles de plus en plus complexes ayant des activités biologiques prouvées.

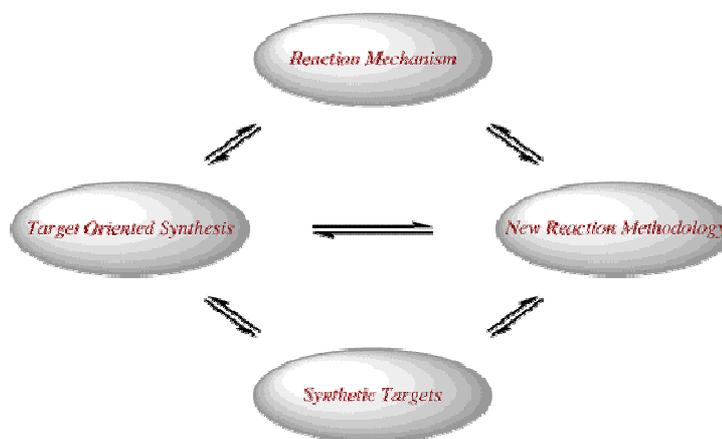


Figure 1

Le défi, toujours d'actualité, est le développement de méthodes de synthèse efficaces qui permettrait d'accéder à des structures plus ou moins complexes le plus directement possible (Figure 2).¹

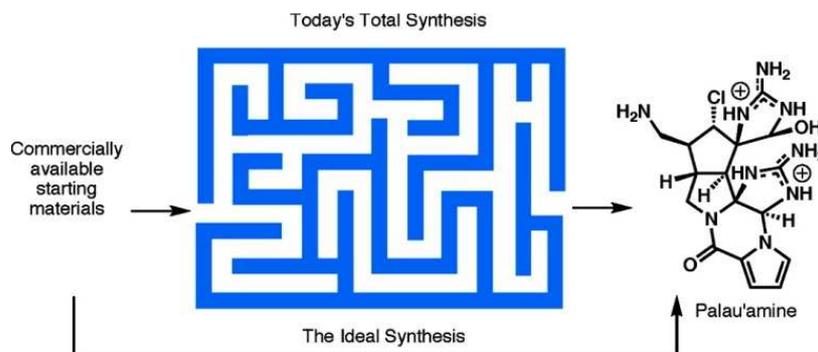


Figure 2

La forte présence de noyaux hétérocycliques et plus particulièrement de noyaux pyrroliques et indoliques dans des produits naturels et biologiquement actifs a conduit à une étude intensive de ces hétérocycles et au développement de nouvelles méthodes de préparation autour de ces composés.² Dans cette logique, notre équipe s'intéresse à la synthèse et à la valorisation de nouveaux composés hétérocycliques pour l'accès à des molécules bio-actives.³ Mon travail de thèse s'inscrit dans ce cadre et je me suis plus particulièrement intéressée au noyau pyrrolique.

Dans ce travail, deux méthodes pour l'accès à de nouveaux composés vont être développées. Le point de départ sont les *N*-hydroxylamines pyrroliques provenant de la réaction acido-catalysée de pyrroles sur des nitrones, déjà connue dans notre équipe.⁴

Le premier chapitre de ce manuscrit présentera la préparation de bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques. Le second chapitre sera consacré à l'application de la méthodologie

¹ Gaich, T.; Baran P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.

² Pour des revues récentes, voir : (a) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497. (b) Forte, B.; Malgesini, B.; Piutti, C.; Quartieri, F.; Scolaro, A.; Papeo, G. *Mar. Drugs* **2009**, *75*, 705-703. (c) Morris, J. C.; Phillips, A. *J. Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 95-117. (d) Gupton, J. T. *Topics in Het. Chem.* **2006**, *2*, 54-92.

³ (a) Guinchard, X.; Denis, J.-N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2028-2031. (b) Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3761-3764. (c) Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3972-3975. (d) Patel, J.; Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5561-5563. (e) Patel, J.; Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9081-9084. (f) Sayah, B.; Pelloux-Léon, N.; Milet, A.; Pardillos-Guindet, J.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2522-2525. (g) Sayah, B.; Pelloux-Léon, N.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2824-2826.

⁴ Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Léon, N.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8653-8656.

présentée au chapitre 1 pour l'accès à des marqueurs de fluorescence F-Bodipy® non symétriques. Dans le dernier chapitre, un accès énantiosélectif à des α -*N*-hydroxyamino esters hétérocycliques sera abordé (Schéma 1). La présentation de ce travail de recherche sera précédée d'un exposé bibliographique sur les deux partenaires de réaction que sont les pyrroles et les nitrones et se terminera par une conclusion sur le travail effectué et les perspectives envisagées.

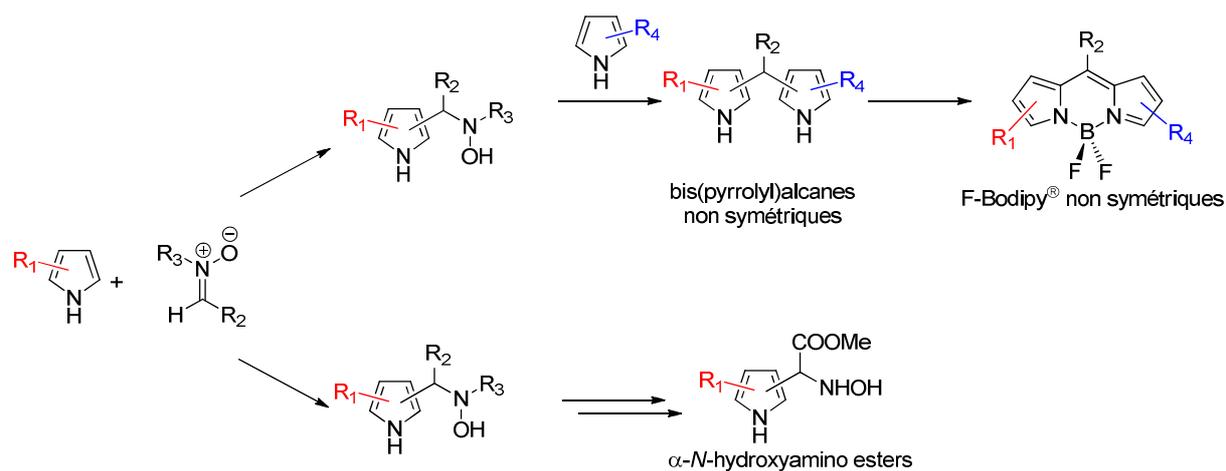


Schéma 1

Introduction bibliographique

Introduction bibliographique

I. Le pyrrole

L'histoire scientifique du pyrrole commence en 1834 par sa détection dans les huiles de goudron par le chimiste Runge.⁵ Il nomma le composé détecté du nom de « pyrrole » dérivé du grec *pyrros* qui signifie rouge car il observait des émanations de vapeurs d'une coloration rouge intense au contact des huiles de goudron avec du bois de pin imbibé d'acide chlorhydrique. Pourtant, il ne réussira jamais à isoler le composé car les vapeurs rouges qu'il observait résultaient de la dégradation du pyrrole.

C'est en 1858 que le pyrrole a été isolé sous sa forme pure et que sa structure a été établie par Anderson qui lui a attribué la formule brute C_4H_5N .⁶ Une décennie plus tard, Baeyer qui travaillait sur le noyau indole confirma la structure du pyrrole.⁷ Finalement, c'est dans les années 1950 que des études spectroscopiques et de diffraction aux rayons X permettront de déterminer les caractéristiques structurales précises de la molécule (Figure 3).⁸

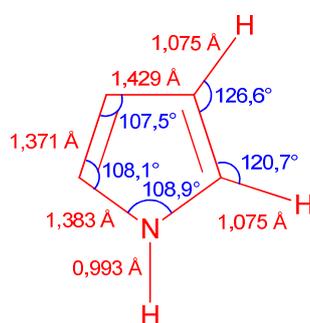


Figure 3

Cet hétérocycle restera longtemps isolé des « huiles animales de Dippel », de l'alchimiste du même nom qui, un siècle auparavant, distilla des carcasses d'animaux. Les huiles recueillies provenant en particulier des os et des cornes furent considérées par lui comme un remède universel.⁹

⁵ Runge, F. *Pogg. Ann.* **1834**, 31, 65.

⁶ Anderson, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 105, 355-349.

⁷ Baeyer, A.; Emmerlong, A. *Ber.* **1870**, 3, 514-517.

⁸ Wilcox, W. S.; Goldstein, J. H. *J. Chem. Phys.* **1952**, 20, 1656-1657.

⁹ Anderson, H. J. *J. Chem. Ed.* **1995**, 72, 875-878.

Le pyrrole, dont le nom *IUPAC* est azole, est un hétérocycle aromatique à cinq chaînons. Il possède un point d'ébullition de 129,8 °C sous 760 mm Hg, une densité de 0,961 à 20 °C et une masse molaire de 67,09 g.mol⁻¹. Le pyrrole est un liquide jaune-marron lorsqu'il est exposé à l'air et à la lumière (**1**, Figure 4). Cette coloration provient de l'auto-oxydation de ce composé par action de l'oxygène,¹⁰ alors qu'il est incolore lorsqu'il est fraîchement distillé (**2**, Figure 4).

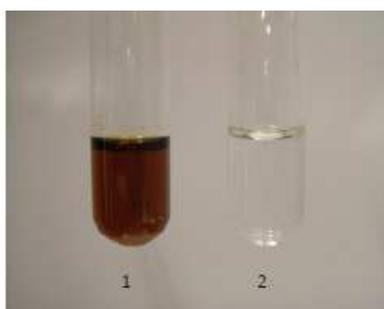


Figure 4

De nombreuses molécules contenant le noyau pyrrolique ont été découvertes dans la nature. Ce sont très souvent des composés jouant un rôle biologique fondamental. Les molécules les plus importantes et les plus connues sont les porphyrines, des macrocycles tétrapyrroliques, et leurs dérivés (Figure 5). Ces composés participent par exemple au transport de l'oxygène dans le sang (hémoglobine, myoglobine), à l'oxydation des substrats (cytochromes) ou encore à la photosynthèse chez les plantes (chlorophylle-*a*).

¹⁰ Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th Edition, Blackwell Publishing, pp 237-272.

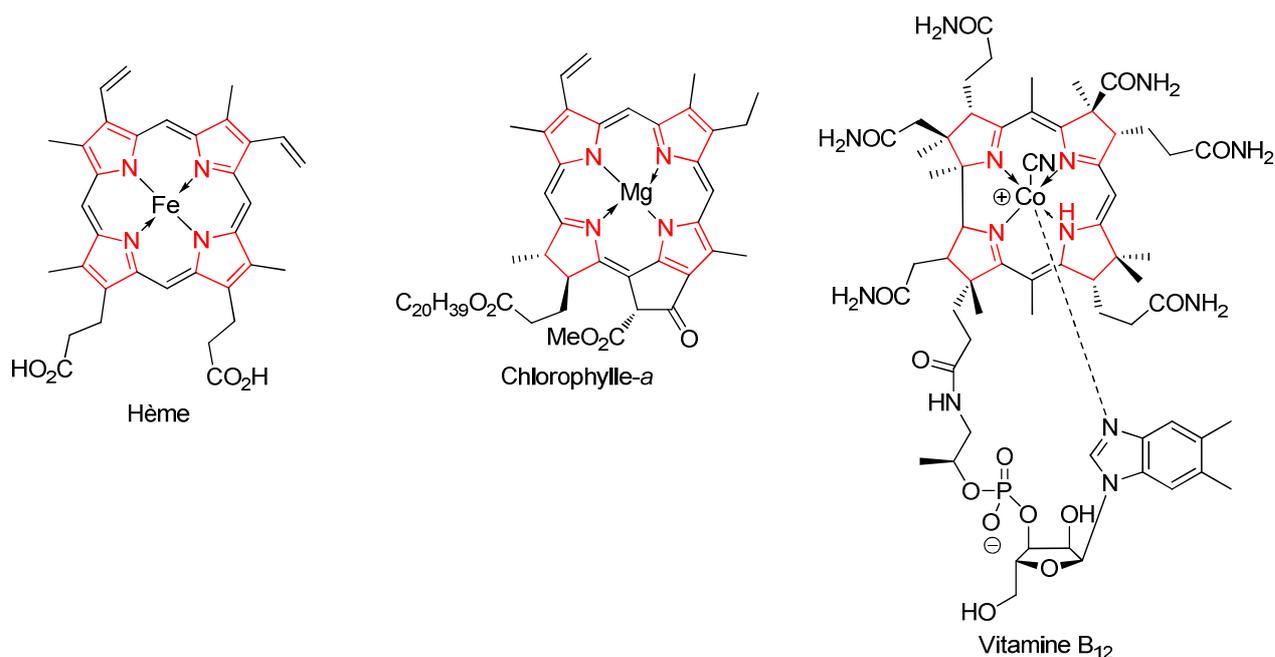


Figure 5

La biosynthèse de ces systèmes porphyriniques *in vivo* est effectuée à partir du porphobilinogène.¹¹ Une défaillance dans le fonctionnement ou le métabolisme de ces biomolécules peut conduire à l'apparition de troubles de la santé. Par exemple, une relation a été établie entre le taux de kryptopyrrole (provenant du métabolisme de l'hémoglobine) présent dans les urines de certains patients et la psychose (Figure 6).¹²



Figure 6

D'autres molécules naturelles ont montré des propriétés biologiques intéressantes et ont trouvé des applications en médecine, parmi lesquelles la famille des Lamellarines et des Lukianols, extraites d'éponges marines dont plusieurs membres présentent une activité antitumorale (Figure 7).¹³

¹¹ Battersby, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, 4, 77-87.

¹² Irvine, D. G.; Bayne, W.; Miyashita, H.; Majer, J. R. *Nature* **1969**, 224, 811-813.

¹³ Fan, H.; Peng, J.; Hamman, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264-287.

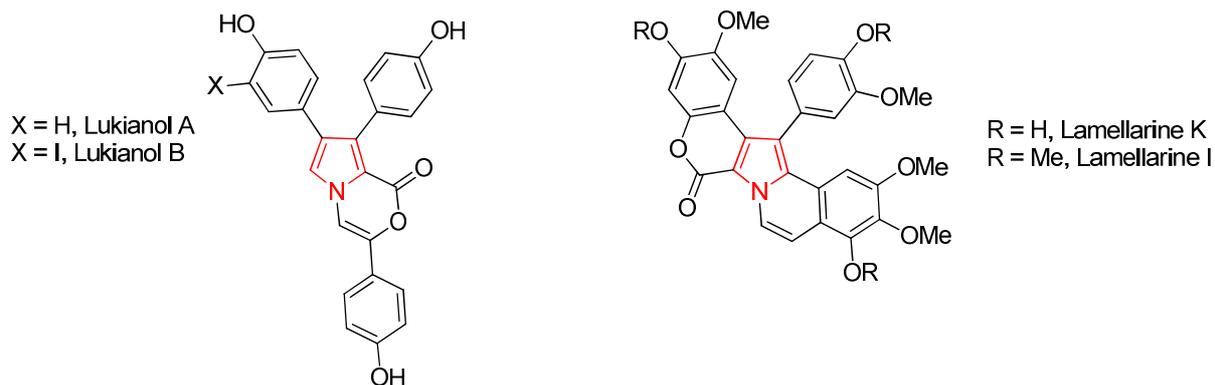


Figure 7

La famille des prodiginosines produites par les bactéries *Streptomyces* et *Serratia* comporte des composés possédant un enchaînement original de trois noyaux pyrroliques. Les prodiginosines sont connues pour leurs activités antipaludiques, immunosuppressives et anticancéreuses (Figure 8).¹⁴

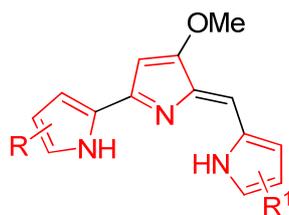


Figure 8

Les molécules synthétiques ne sont pas en reste et sont souvent inspirées de la nature. C'est ainsi que deux molécules de type porphyrinique, le Photofrin[®] et le Foscan[®] sont utilisées en tant que photosensibilisateurs dans un nouveau type de traitement contre les cancers, la photothérapie dynamique (Figure 9) dont nous reparlerons dans le deuxième chapitre de ce manuscrit.¹⁵

¹⁴ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3582-3603.

¹⁵ (a) Taquet, J.-P.; Frochot, C.; Manneville, V.; Barberi-Heyob, M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, 14, 1673-1687. (b) Croisy, A.; Lucas, B.; Maillard, P. *Act. Chim. Ther.* **2005**, 31, 183-244.

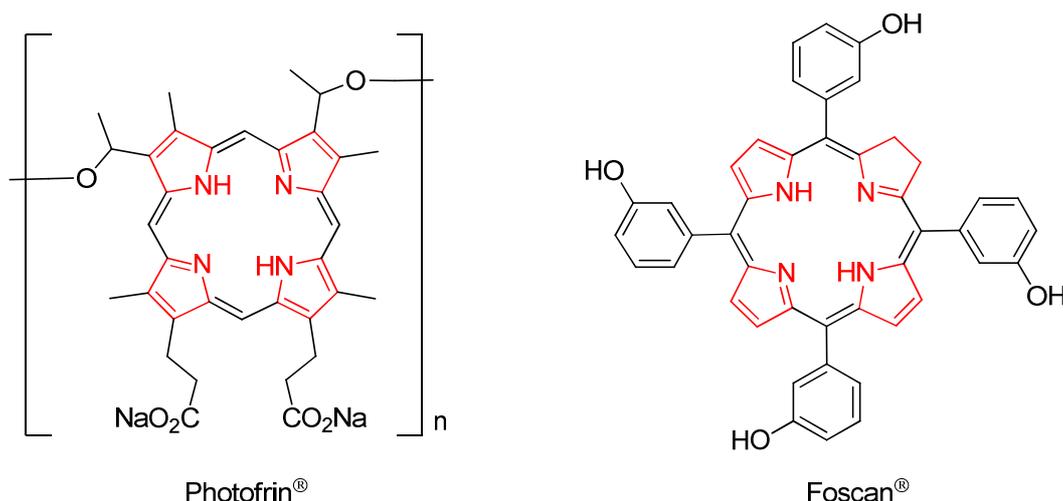


Figure 9

L'exemple sans doute le plus remarquable de la classe des composés pyrroliques synthétiques est celui de l'atorvastatine commercialisée sous le nom de Lipitor[®] (Figure 10). C'est un pyrrole pentasubstitué prescrit dans les cas d'hypercholestérolémie et c'est surtout le médicament actuellement le plus vendu au monde.¹⁶

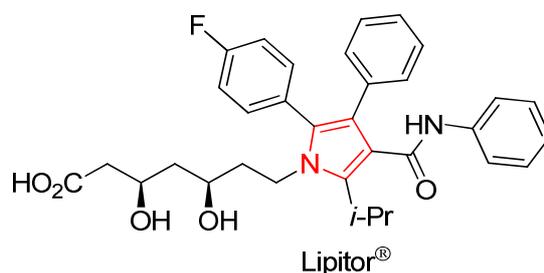


Figure 10

Un intérêt particulier du noyau pyrrole est qu'il a donné naissance à des familles de composés totalement synthétiques qui ont trouvé une place importante dans le domaine biologique, médical et dans le domaine des matériaux, parmi lesquelles on peut citer aussi les polypyrroles¹⁷ et les marqueurs Bodipy[®] (Figure 11).¹⁸ La première famille est connue pour ses propriétés électroniques remarquables, la seconde pour ses propriétés optiques modulables.

¹⁶ Roth, B. D. *Progress in Medicinal Chemistry* **2002**, *40*, 1-22.

¹⁷ (a) Han, Y.; Qing, X.; Ye, S.; Lu, Y. *Synth. Met.* **2010**, *160*, 1159-1166. (b) Curran, D.; Grimshaw, J.; Perrera, S. D. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391-404.

¹⁸ Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.



Figure 11

II. Synthèse de pyrroles : les méthodes classiques

Le pyrrole est un composé commercial obtenu soit à partir de la distillation du goudron de houille, soit à partir de la réaction en phase gaz du furane avec de l'ammoniac catalysée par l'alumine à 400 °C (Schéma 2).¹⁹

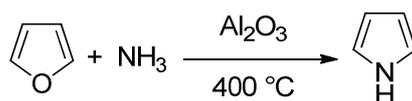


Schéma 2

Les pyrroles fonctionnalisés sont des intermédiaires clés pour la préparation de molécules d'intérêt biologique. De nombreux scientifiques se sont donc intéressés à l'accès à ces hétérocycles par différentes voies de synthèses. Les méthodes de synthèses les plus représentatives sont présentées dans la suite.

1. Synthèse de Knorr

Cette méthode a été décrite par Knorr pour la première fois en 1884.²⁰ Elle implique la condensation entre une α -amino cétone qui apporte l'azote du pyrrole et un dérivé carbonylé qui possède un groupement α -méthylène souvent activé par la présence d'un ester (Schéma 3).²¹

¹⁹ Le furane est synthétisé par décarbonylation du furfural, qui est lui-même préparé par déshydratation en milieu acide de pentoses contenus dans les épis de maïs.

²⁰ Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635-1642.

²¹ Hamby, J. M.; Hodges, J. C. *Heterocycles* **1993**, *35*, 843-850.

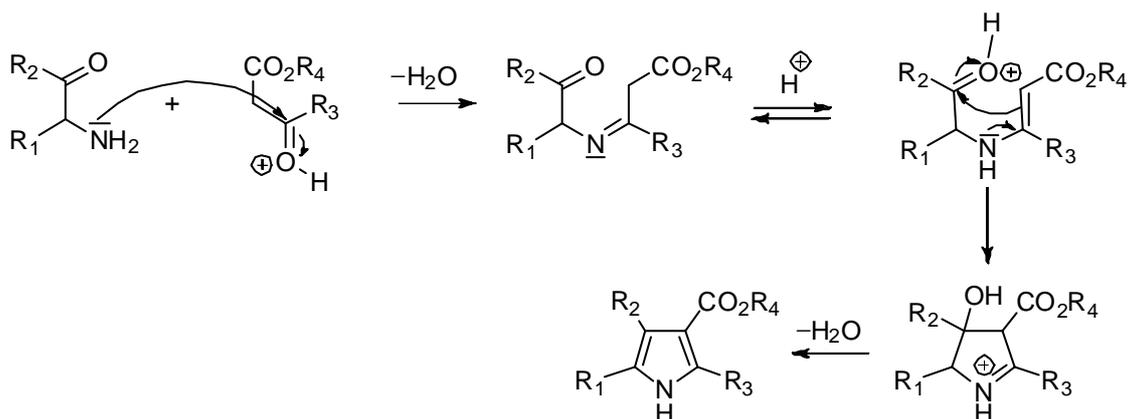


Schéma 3

Cette réaction a été utilisée dans la préparation d'un antipsychotique, la pyrrolo[2,3-g]isoquinoline, la fonction amine étant générée en milieu acide par la réduction d'une fonction oxime (Schéma 4).²²

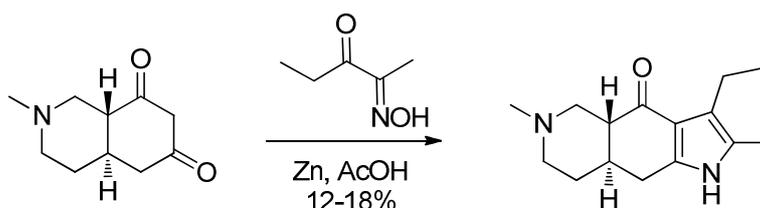


Schéma 4

2. Synthèse de Paal-Knorr

Paal a également décrit une synthèse attractive tant par la disponibilité des réactifs que par sa simplicité. Elle consiste en la réaction de condensation entre un composé γ -dicarbonylé énolesable et une amine primaire (Schéma 5).²³

²² Coffen, D. L.; Hengartner, U.; Katonak, D. A.; Mulligan, M. E.; Burdick, D. C.; Olson, G. L.; Todaro, L. G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5109-5113.

²³ Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367-371.

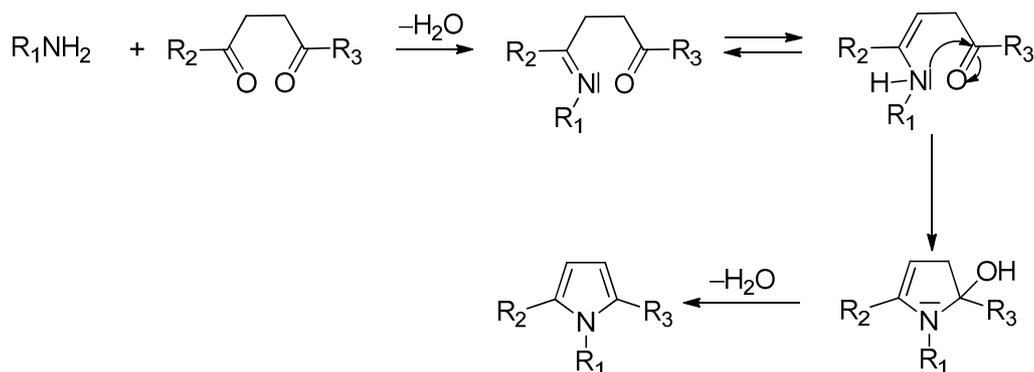


Schéma 5

C'est la méthode utilisée pour former le squelette 1,3'-bipyrrole trouvé dans une famille de composés d'antibiotiques, les marinopyrroles.²⁴ Le réactif de Grignard réagit sur l'oxalate de diéthyle pour donner le composé de mono-addition. L'ozonolyse fournit le dérivé 1,4-dicarbonylé, substrat de la réaction de Paal-Knorr (Schéma 6).²⁴

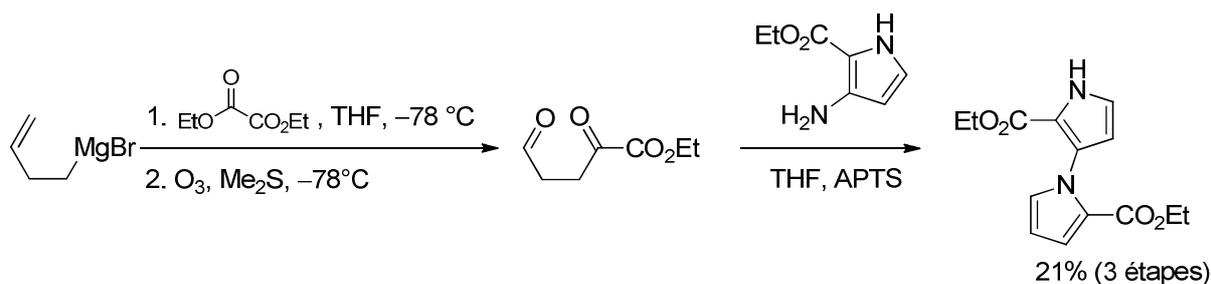


Schéma 6

L'utilisation d'acétals cycliques donne lieu à de nombreuses variantes dont la plus connue est celle de Clauson-Kaas devenue une méthode de choix pour la synthèse de pyrroles *N*-substitués (Schéma 7).²⁵

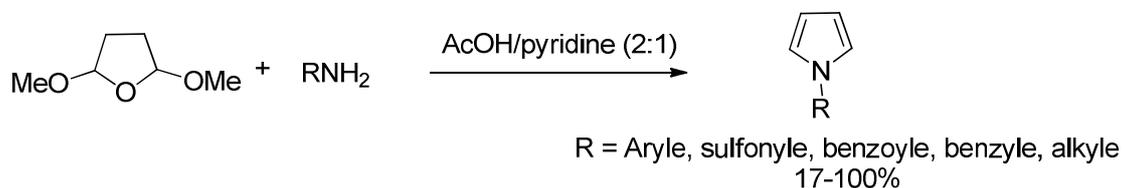


Schéma 7

²⁴ Hugues, C. C.; Kaufmann, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3240-3250.

²⁵ (a) D'Silva, C.; Walker, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6715-6718. (b) Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta. Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867-874.

3. Synthèse de Hantzsch

C'est la réaction entre un composé α -halogénocarbonylé et un composé dicarbonylé en présence d'ammoniaque ou d'une amine primaire (Schéma 8).²⁶

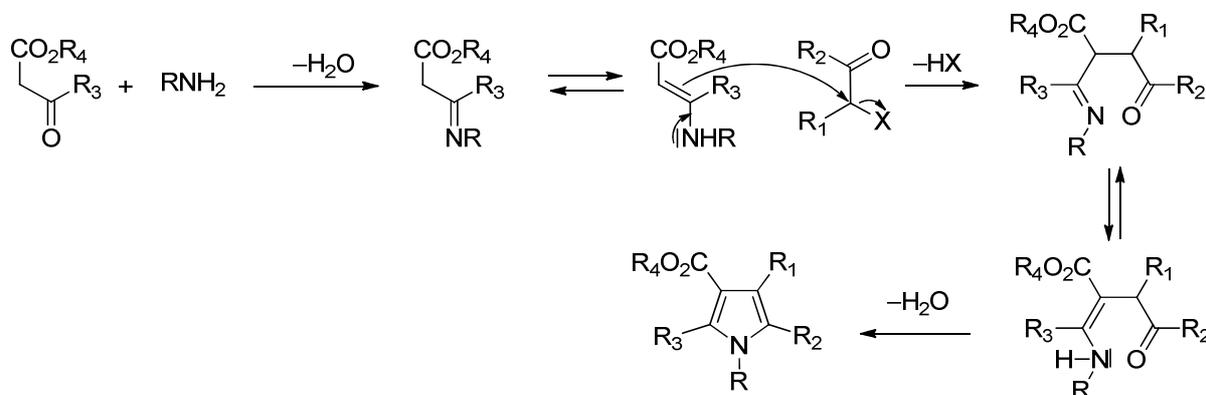


Schéma 8

Une synthèse modifiée à partir d'une énamine et du 3-bromo-1,1,1-trifluoropropane a permis l'obtention d'une série d'insecticides, les 2-aryl-5-trifluorométhylpyrroles (Schéma 9).²⁷

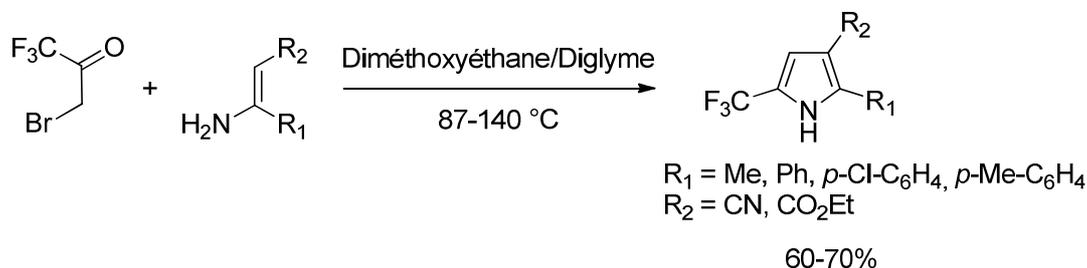


Schéma 9

4. Synthèse de Piloty

La réaction de condensation entre un dérivé carbonylé et l'hydrazine ou ses dérivés aboutit à la formation d'un dimère bis-énamine qui subit un réarrangement sigmatropique

²⁶ (a) Roomi, M. W.; MacDonald, S. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689-1697. (b) Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 1474-1476.

²⁷ Kamaswaran, V.; Jiang, B. *Synthesis* **1997**, 530-532.

[3,3]. Une réaction de cyclisation permet de former le pyrrole symétrique correspondant (Schéma 10).²⁸

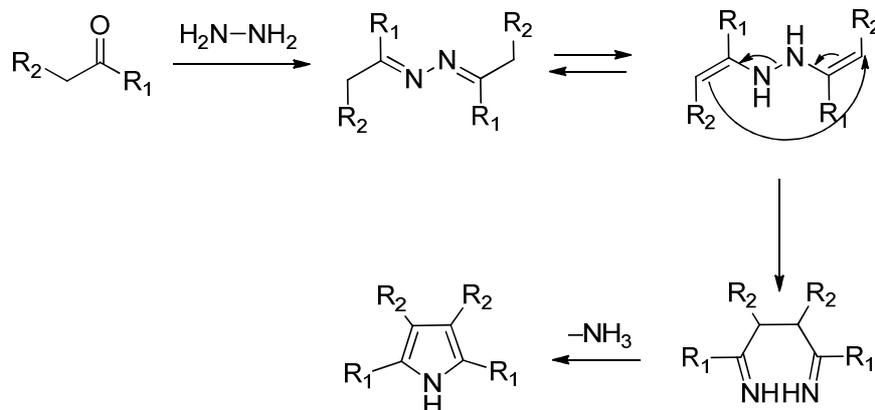


Schéma 10

5. Synthèse de Barton-Zard

Cette méthode met en jeu un nitroalcène, qui subit l'attaque de l'énolate d'un acétate α -isonitrile.²⁹ Le groupement nitro est un bon nucléofuge lors de la formation du cycle pyrrolique (Schéma 11).

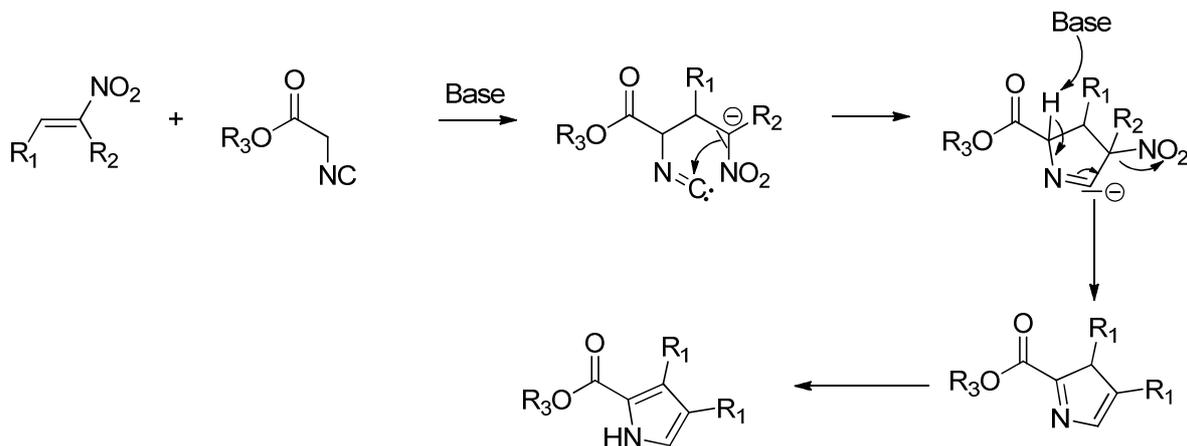


Schéma 11

²⁸ (a) Chapelle, J. P.; Elguero, J.; Jacquier, R.; Tarrago, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 12, 4464-4466. (b) Jacquier, R.; Chapelle, J. P.; Elguero, J. P.; Tarrago, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 752.

²⁹ Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7587-7598.

Cette méthode donne un accès aisé à des pyrroles 3,4-disubstitués. Elle a été notamment utilisée dans la synthèse totale de la (+)-déoxyrholine, un marqueur pour le diagnostic de l'ostéoporose.³⁰ Le nitroalcène est ici généré *in situ* à partir du nitroacétate correspondant. Le produit naturel est obtenu après une étape de déprotection des fonctions acides α -aminés, une hydrogénéolyse du groupement benzyle suivie d'une décarboxylation (Schéma 12).

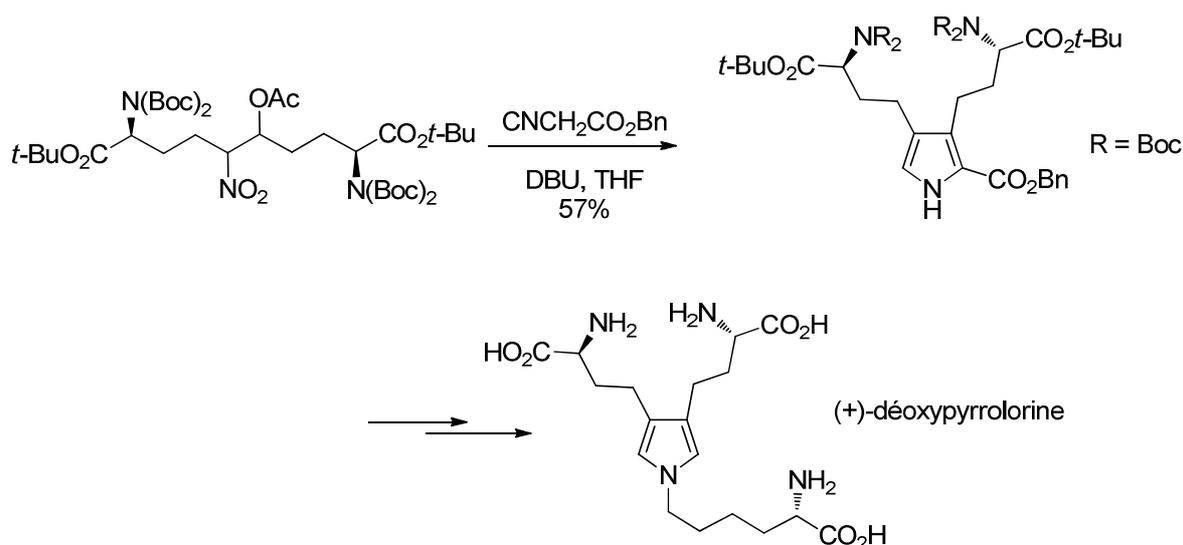


Schéma 12

Les méthodes précédentes sont encore actuellement utilisées pour la synthèse de pyrroles polyfonctionnalisés. Les synthèses de Paal-Knorr, de Clauson-Kaas, de Hantzsch, de Piloty et de Barton-Zard ont toutes été remises au goût du jour en utilisant les techniques « vertes » comme l'utilisation de résines recyclables,³¹ de liquides ioniques,³² de synthèses sur support solide³³ ainsi que la technologie micro-ondes.³⁴

³⁰ Adamczyk, A.; Johnson, D. D.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 11-19.

³¹ He, Y.-H.; Wang, G.-Q.; Guan, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 486-489.

³² Wang, B.; Gu, Y.; Luo, C.; Yang, T.; Yang, L.; Suo, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3417-3419.

³³ (a) Caldarelli, M.; Habermann, J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 107-110. (b) Trautwein, A. W.; Süßmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2381-2384.

³⁴ (a) Wilson, M. A.; Filzen, G.; Welmaker, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4807-4809. (b) Miles, K. C.; Mays, M. S.; Southerland, B. K.; Auvil, T. J.; Ketcha, D. M. *Arkivoc* **2009**, *xiv*, 181-190. (c) Milgram, B. C.; Esklden, K.; Richter, S. M.; Scheidt, W. R.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3941-3944. (d) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389-392.

III. Synthèse de pyrroles : les nouvelles méthodes

De nouvelles stratégies alliant à la fois des schémas réactionnels efficaces et rapides ont conduit au développement de synthèses organométalliques³⁵ et multi-composants³⁶ de pyrroles fonctionnalisés.

1. Synthèses organométalliques

L'équipe de Yamamoto a décrit l'obtention sélective de deux régioisomères de pyrroles trisubstitués **I** et **II** par réaction entre des isonitriles et des alcynes activés, en fonction du catalyseur utilisé (Schéma 13).³⁷

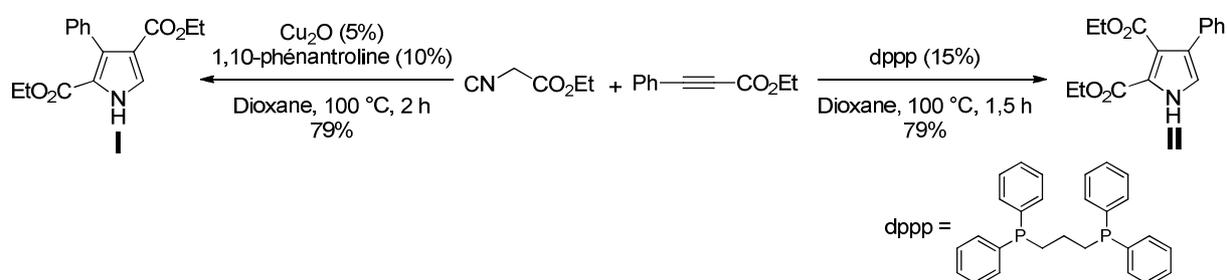


Schéma 13

L'activation de la liaison C-H en α de l'isonitrile par le cuivre conduit à la perte d'une molécule d'eau. L'intermédiaire formé s'additionne en 1,4 sur l'alcyne activé par le groupement électroattracteur. Le complexe subit ensuite une cycloaddition [3+2] intramoléculaire (Schéma 14).³⁷ Le pyrrole trisubstitué **I** est alors formé.

³⁵ Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Arkivoc* **2007**, x, 121-141.

³⁶ Balme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6238-6241.

³⁷ Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9260-9266.

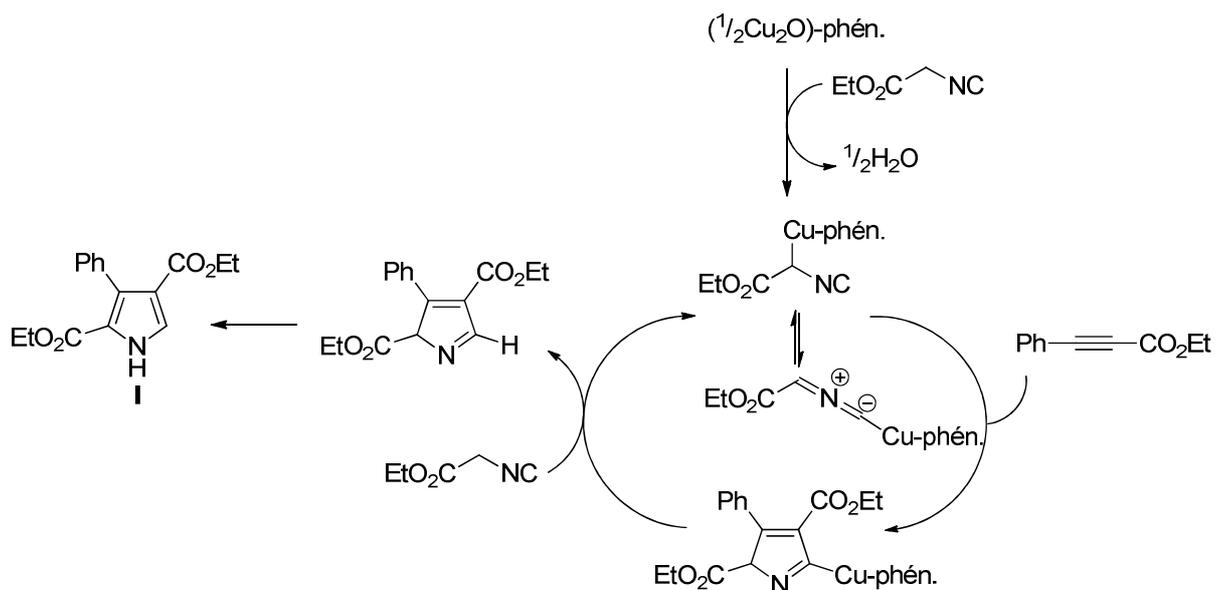


Schéma 14

La réaction avec le catalyseur phosphine démarre probablement par l'addition en 1,4 du catalyseur sur l'alcyne activé. Elle est suivie par une cycloaddition 1,3-dipolaire entre le carbanion dérivé de l'isonitrile et l'espèce intermédiaire alcyne activé (Schéma 15).^{37,38} Dans ce cas, c'est le pyrrole **II** qui est formé.

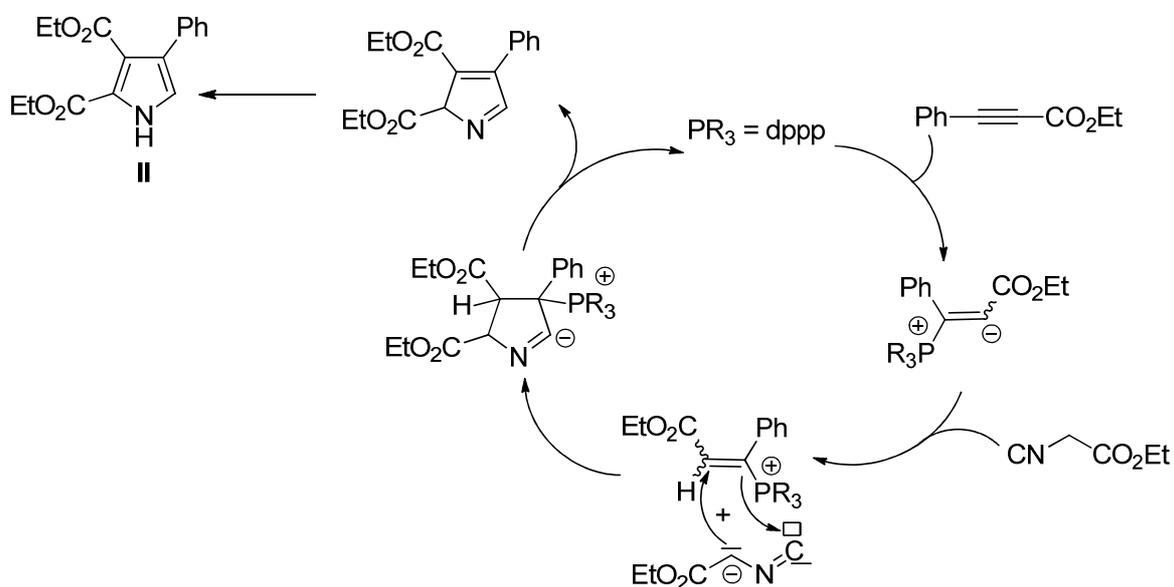
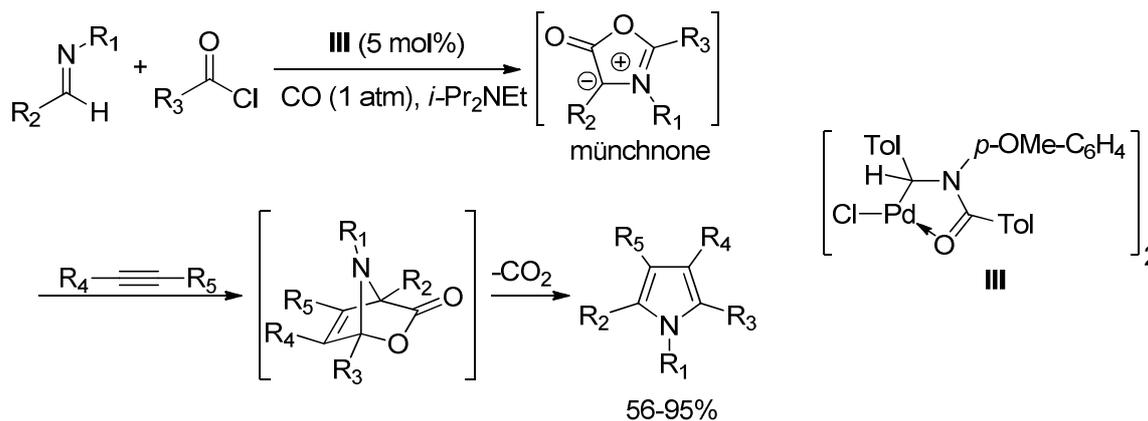


Schéma 15

³⁸ Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2563-2566.

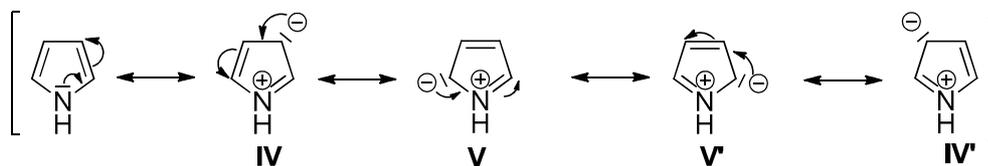
2. Synthèses multi-composantes

Un exemple intéressant est l'emploi d'intermédiaires réactionnels que sont les münchnones ou 5-oxydes de 1,3-oxazoliums. Ces espèces sont générées facilement par couplage catalysé au palladium mettant en jeu des imines, des chlorures d'acyle et du monoxyde de carbone.³⁹ En présence d'un alcyne, une cycloaddition 1,3-dipolaire a lieu avec le münchnone et conduit de façon efficace aux dérivés pyrroliques (Schéma 16).⁴⁰



IV. Réactivité du pyrrole : avec des bases

Le pyrrole possède une structure pentagonale plane. Son système électronique satisfait la règle d'aromaticité de Hückel ce qui fait de lui un hétérocycle aromatique. Ce dernier présente cinq formes mésomères limites résultant de la délocalisation du doublet électronique libre de l'azote (Schéma 17).



³⁹ Dhawan, R.; Dghaym, R. D.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1474-1475.

⁴⁰ Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 449-452.

1. Protonation

L'atome d'azote du pyrrole présente un caractère peu basique du fait de la participation de son doublet électronique à la conjugaison dans le cycle. En milieu acide, la protonation se fait préférentiellement sur les atomes de carbone. Deux ions pyrroliums sont possibles, le *2H*-pyrrolium étant thermodynamiquement favorisé. Les pK_a des différentes espèces ont été estimés à $-10,0$ pour la protonation sur l'azote, à $-3,8$ pour la protonation en C_2 et à $-5,9$ pour la protonation en $C-3$ (Schéma 18).

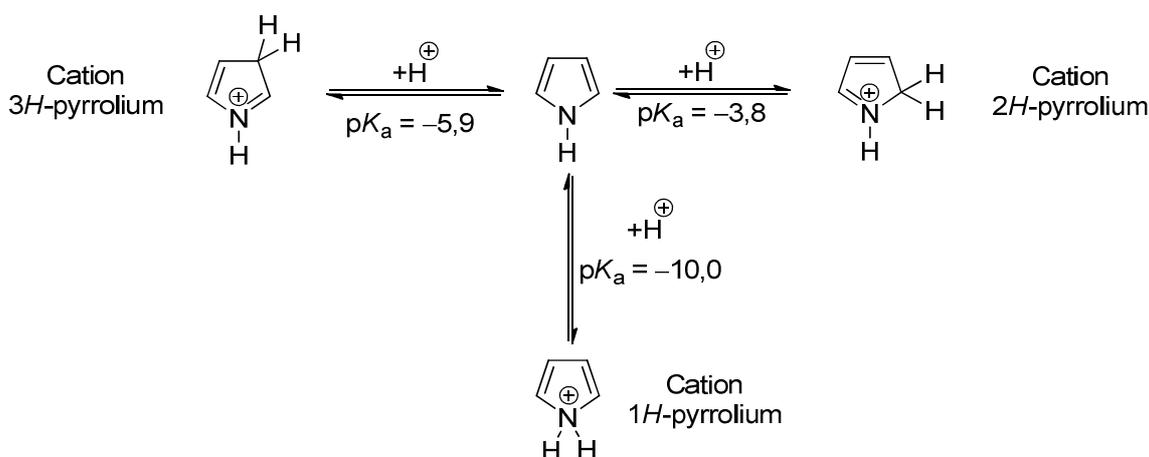


Schéma 18

La basicité augmente considérablement si le pyrrole est substitué par des groupements donneurs.⁴¹ Ainsi, dans le cas du kryptopyrrole, le pK_a du couple mettant en jeu la protonation en $C-2$ est de $+3,75$ (au lieu de $-3,8$ sur le pyrrole). Dans le cas du 2,3,4,5-tétraméthylpyrrole le pK_a du couple mettant en jeu la protonation sur l'atome d'azote est de $+3,7$ contre $-10,0$ pour le pyrrole. Inversement, des groupements électroattracteurs défavorisent la protonation du cycle. Le pK_a rapporté pour le *N*-phénylpyrrole est de $-5,8$.⁴¹ Par ailleurs, il a été observé une corrélation linéaire entre la nucléophilie et la basicité des dérivés pyrroliques : ainsi, plus l'hétéroaromatique possède de substituants alkyle, plus il est riche en électrons, plus sa nucléophilie et sa basicité augmentent (Figure 12).⁴²

⁴¹ Chiang, Y.; Hinman, R. L.; Theodoropoulos, S.; Whipple, E. B. *Tetrahedron* **1967**, 23, 745-759.

⁴² Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369-2374.

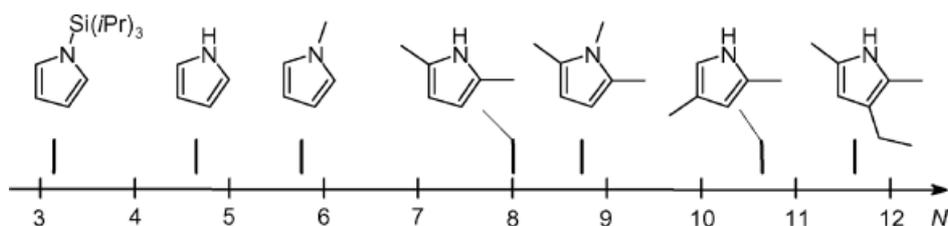


Figure 12

Cette protonation préférentielle sur les carbones a pour conséquence une polymérisation en milieu acide. Le pyrrole est connu pour former un « trimère » en présence d'HCl dans l'éther ou d'HCl aqueux 6N à froid.⁴³ La formation de l'oligomère est amorcée par une protonation en C-3 (Schéma 19).

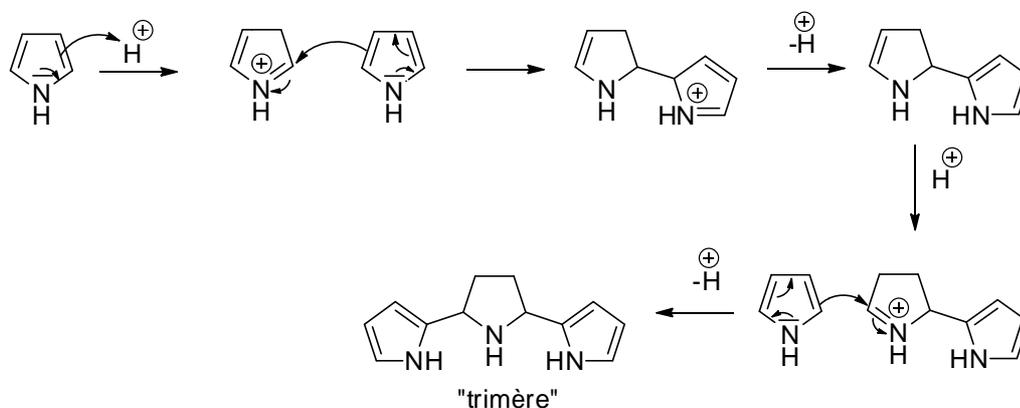


Schéma 19

2. Déprotonation et métallation du pyrrole

Le pyrrole se comporte comme un acide très faible ($pK_a = 17,51$). Donc l'arrachement du proton de l'atome d'azote nécessite l'emploi d'une base forte pour conduire au sel métallique correspondant. Les différentes formes limites de résonance de l'anion pyrrolyle montrent un caractère anionique ambident (Schéma 20). L'anion peut par conséquent réagir avec des électrophiles aussi bien sur l'atome d'azote que sur les sites carbonés selon la nature du contre-ion, des électrophiles et du solvant.

⁴³ Potts, H. A.; Smith, G. F. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4018-4022.

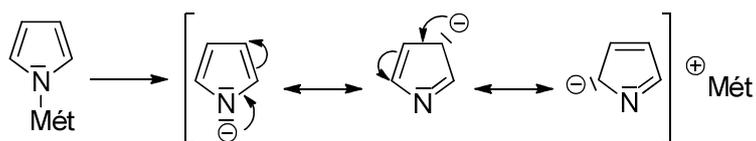


Schéma 20

Par exemple, l'atome d'azote étant le site dur dans l'anion pyrrolyle, il s'associe préférentiellement aux cations durs comme le magnésium, le lithium ou l'étain. L'azote devient alors quasiment inaccessible et l'attaque d'un agent électrophile se fait sur les sites carbonés (Schéma 21, voie a).

A l'inverse, l'association avec des cations mous comme le sodium ou le potassium conduit à une séparation des charges plus grande qui engendre une attaque majoritaire sur l'atome d'azote (Schéma 21, voie b).

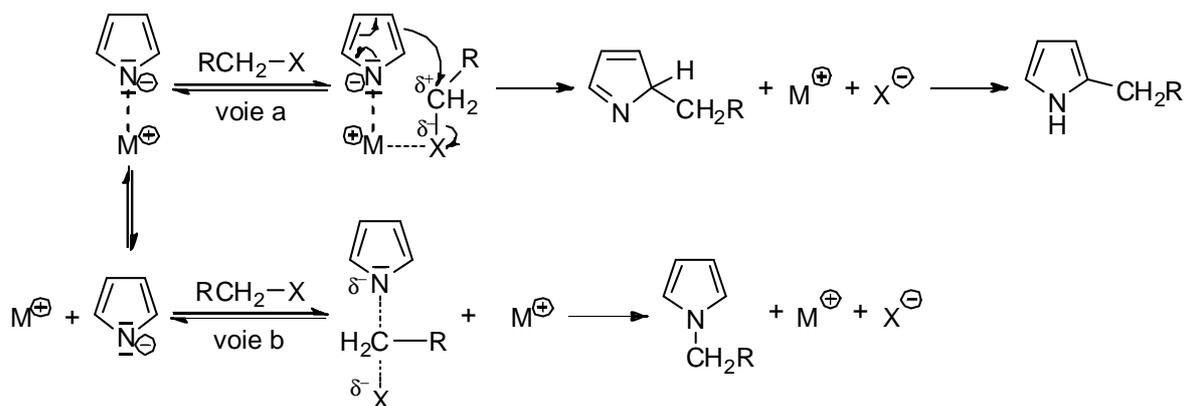


Schéma 21

a. N-Métallation

Sur la base de ces principes, plusieurs méthodes ont été développées pour conduire aux *N*-alkylpyrroles.⁴⁴ Cela a permis de réaliser facilement des protections de l'atome d'azote du pyrrole. Par exemple, le traitement du pyrrole par une solution de *n*-BuLi conduit à l'amidure lithié correspondant dans la préparation du 1-triisopropylsilylpyrrole (Schéma

⁴⁴ (a) Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y.; Takeuchi, H.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 111-114. (b) Santaniello, E.; Farachi, C.; Ponti, F. *Synthesis* **1979**, 617-618. (c) Bidan, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 735-736. (d) Wang, N.-C.; Teo, K.-E.; Anderson, H. *J. Can. J. Chem.* **1977**, 55, 4112-4116. (e) Heaney, H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 499-500. (f) Candy, C. F.; Jones, R. A. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3993-3994. (g) Papadopoulos, E. P.; Tabeto, K. I. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1299-1300.

22).⁴⁵ La bonne solvation des ions dans le solvant polaire THF entraîne une bonne séparation des charges et favorise l'attaque de l'atome d'azote.⁴⁶

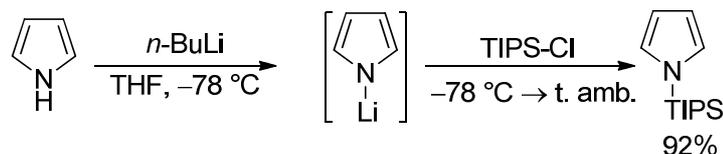


Schéma 22

La *N*-métallation du pyrrole est aussi une méthode efficace pour la substitution en C-2 du pyrrole avec différents électrophiles afin d'accéder à des 2-alkylpyrroles.⁴⁷ Malheureusement, bien que ces derniers soient les produits majoritaires, ils sont souvent contaminés par les 3-alkylpyrroles. Les produits α -acylés sont obtenus sélectivement par réaction du chlorure de *N*-pyrrolylmagnésium sur des 2-acylthiopyridines comme agents acylants (Schéma 23).⁴⁸

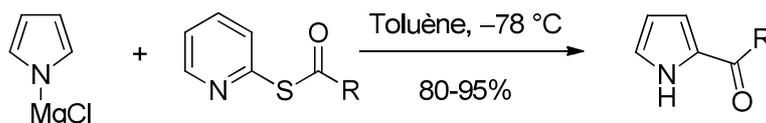


Schéma 23

b. C-Métallation

Lorsque le pyrrole est *N*-substitué, l'échange proton-métal s'effectue en présence de lithiens. La déprotonation a lieu principalement en α de l'azote surtout dans le cas du groupement protecteur SEM qui oriente la chélation (Schéma 24).⁴⁹ Ce groupement est facilement enlevé en présence d'une source de fluorure.⁴⁹

⁴⁵ Kocięński, P. J. *Protecting Groups*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2005**; 3rd Ed., pp 621-629.

⁴⁶ Heaney, H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 499-500.

⁴⁷ Skell, P. S.; Bean, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4655-4660.

⁴⁸ Nicolaou, C.; Claremon, D. A.; Papahatjis, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4647-4650.

⁴⁹ Edwards, M. P.; Doherty, A. M.; Ley, S. V.; Organ, H. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3723-3729.

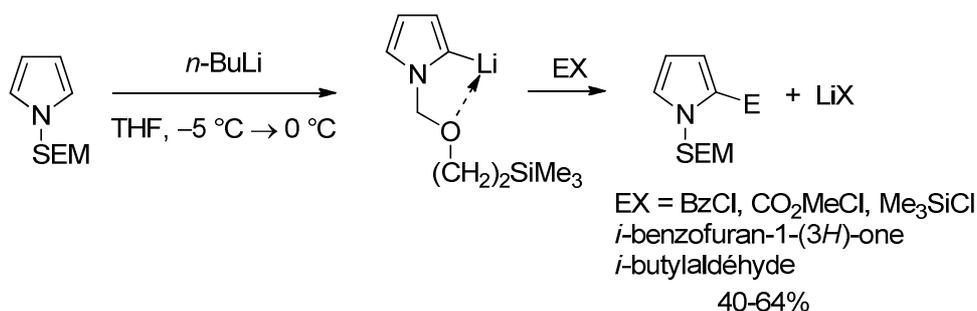


Schéma 24

La C-méthylation peut aussi se faire par un échange halogène-métal, méthode attractive dans la mesure où un halogène peut être introduit de manière régiosélective. L'utilisation du groupement *N*-triisopropylsilyle illustre bien le succès de cette méthode. En effet, ce groupement oriente préférentiellement les réactions de substitutions en β de l'atome d'azote du pyrrole.⁵⁰ Cette propriété a permis la préparation du dérivé 3-bromé et, par la suite, le composé lithié à partir duquel divers homologues acylés et alkylés ont été obtenus (Schéma 25).

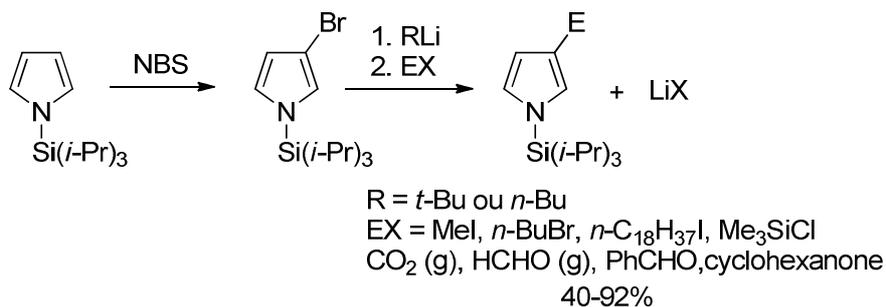


Schéma 25

La lithiation du pyrrole est également très utile pour des couplages organométalliques.⁵¹ Le couplage de Kumada peut être réalisé après transméthylation du pyrrole lithié en C-2 avec le bromure de magnésium. Le réactif de Grignard ainsi formé peut réagir avec des halogénures d'aryle et d'hétéroaryle en présence de palladium, pour conduire aux dérivés pyrroliques avec de bons rendements (Schéma 26).⁵²

⁵⁰ (a) Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317-6328. (b) Muchowski, J. M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta.* **1984**, *67*, 1168-1172.

⁵¹ Jack Li, J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK, **2000**, Chapitre 2.

⁵² Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5319-5322.

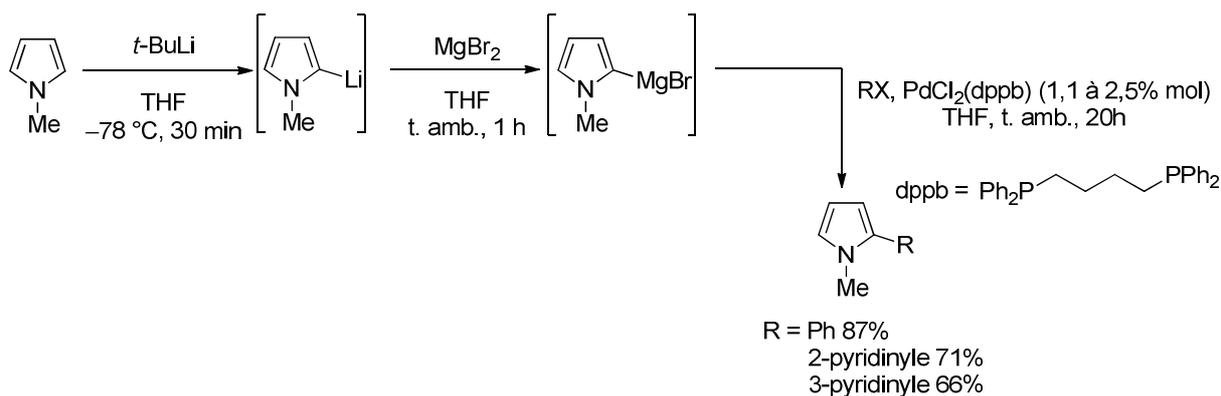


Schéma 26

V. Substitutions électrophiles sur le pyrrole

Le noyau pyrrole peut subir diverses réactions de substitutions électrophiles soit en α de l'hétéroatome, soit en β de ce dernier. La préférence pour la position en α s'explique, d'une part, par le caractère nucléophile des carbones, et d'autre part, par la stabilité accrue par mésomérie de l'intermédiaire de Wheland issu de la substitution en α (Schéma 27).

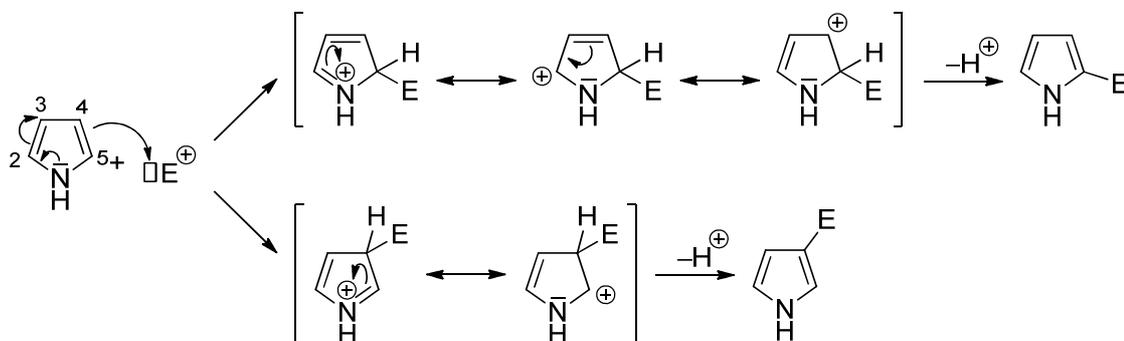


Schéma 27

L'orientation de l'attaque peut être favorisée en β par diverses méthodes qui consistent (Figure 13).^{50,53}

⁵³ (a) Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531-11563. (b) Anderson, H. J.; Loader, C. E. *Synthesis* **1985**, 353-364. (c) Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Xu, R. X.; Niall, L.; Gogan, N. J.; MacDonald, R.; Edwards, L. G. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 896-902. (d) Bélanger, P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *27*, 2505-2508.

- ✓ soit à associer à l'atome d'azote du pyrrole un groupement volumineux comme le groupement triisopropylsilyle (**VI**) qui favorise la substitution en β du fait de la gêne stérique engendrée en position α .
- ✓ soit à protéger l'azote du pyrrole par un groupement électroattracteur comme le groupement phénylesulfonyle (**VII**) qui diminue la densité électronique en C-2 et favorise la SE sur le carbone C-3.
- ✓ soit à introduire un groupement électroattracteur en position C₂ (**VIII**), ce qui favorise électroniquement la substitution par un électrophile en position C-4.

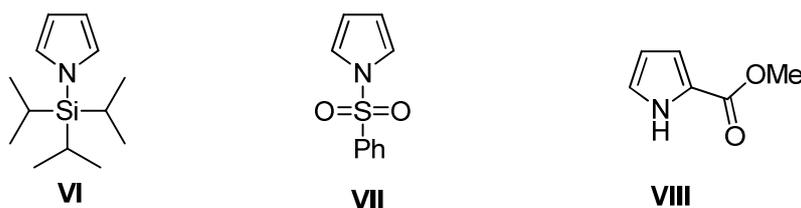


Figure 13

1. Nitration

La nitration des noyaux pyrroliques nécessite des conditions plus douces que celles habituellement utilisées pour un composé aromatique tel que le benzène (HNO_3 concentré + H_2SO_4 concentré) du fait de la grande sensibilité de ces noyaux aux conditions acides fortes ou oxydantes. La nitration du pyrrole peut ainsi être réalisée dans des conditions douces avec le nitrate d'acétyle généré par un mélange acide nitrique/anhydride acétique. Cette réaction conduit à l'obtention des deux régioisomères (Schéma 28).⁵⁴

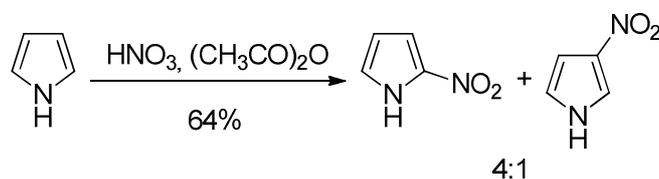


Schéma 28

⁵⁴ Cooksey, A. R.; Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1970**, 26, 5101-5111.

2. Halogénéation

L'halogénéation des noyaux pyrroliques est une réaction importante car de nombreux composés pyrroliques d'intérêt biologique comporte des halogènes.⁵⁵ C'est une réaction qui peut être effectuée soit avec les dihalogènes élémentaires, soit avec les *N*-halogénosuccinimides.⁵⁶ Cependant, dans le cas du pyrrole « nu », les produits poly-halogénés sont souvent obtenus (Schéma 29).

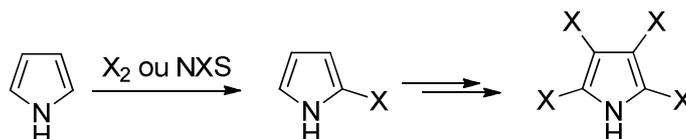


Schéma 29

Les noyaux pyrroliques 2-chlorés et 2-bromés étant instables, ils sont préparés *in situ* tandis que les dérivés 3-halogénés et poly-halogénés sont stables.

3. Sulfonation

Les réactions de sulfonation sont relativement peu décrites dans la littérature car les conditions classiques de sulfonation (H_2SO_4 concentré) ne sont pas compatibles avec les pyrroles. Le réactif adéquat est le complexe pyridine-trioxyde de soufre (Schéma 30).⁵⁷

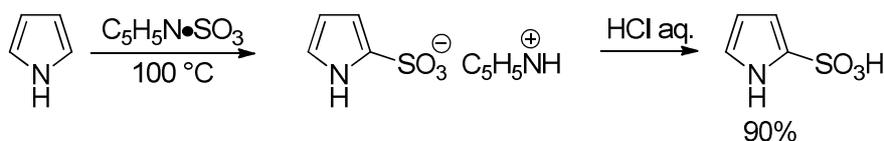


Schéma 30

⁵⁵ Weinreb, S. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931-948.

⁵⁶ (a) Cordell, G. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3161-3169. (b) Gilow, H. M.; Burton, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2221-2225. (c) Chen, W.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6025-6026.

⁵⁷ Terent'ev, A. P.; Shadkina, M. A. *Chem. Abstr.* **1947**, *41*, 5873.

4. Acylation des pyrroles

En présence d'anhydride acétique, le pyrrole et les alkylnpyrroles sont acétylés pour donner majoritairement les 2-acétylpyrroles.⁵⁸ Les *N*-acylpyrroles sont obtenus par réaction d'un sel alcalin avec un halogénure d'acyle.⁵⁹ Pour améliorer les sélectivités des acylations, deux méthodes sont principalement utilisées :

a. *Acylation de Friedel-Crafts*

Dans le cas de l'acylation du *N*-phénylsulfonylpyrrole, la régiosélectivité dépend de la nature du catalyseur utilisé. Le composé 3-acylé est obtenu en présence d' AlCl_3 tandis que le dérivé 2-acylé est obtenu en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma 31).⁶⁰

Ce phénomène est expliqué par la formation d'une espèce polarisée entre le trichlorure d'aluminium et le chlorure d'acide qui attaque préférentiellement la position 3 possédant une densité de charge accrue.⁶⁰ La sélectivité en faveur du carbone C-2 lorsqu'un complexe moins polarisé ($\text{RCOCl} \cdot \text{BF}_3$) est utilisé est, quant à elle, la conséquence d'un contrôle orbitalaire. Le groupement phénylsulfonyle pouvant être enlevé facilement,⁶¹ cette méthode constitue un accès rapide aux composés pyrroliques 2- et 3-acylés.

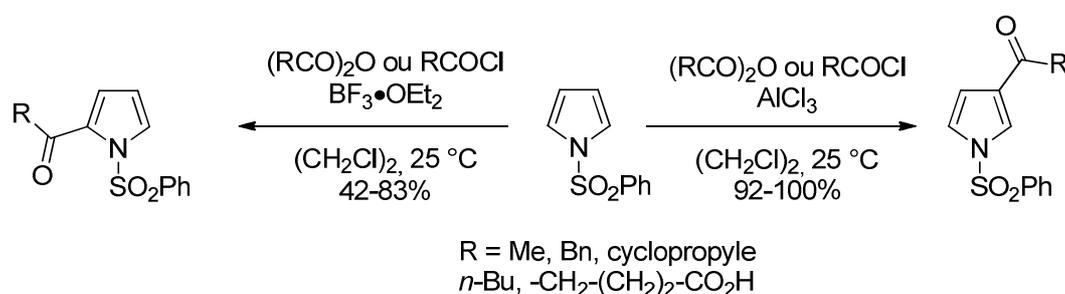


Schéma 31

⁵⁸ Anderson, Jr. A. G.; Exner, M. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3952-3955.

⁵⁹ Drew, M. G. B.; George, A. V.; Isaacs, N. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1277-1284.

⁶⁰ (a) Xu, R. X.; Anderson, H. J.; Gogan, N. J.; Loader, C. E.; McDonald, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4899-4900. (b) Rokach, J.; Hamel, P.; Kakushima, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4901-4904. (c) Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214-3219.

⁶¹ (a) Freitas, J. M.; Abrantes, L. M.; Darbre, T. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 2770-2478. (b) Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214-3219.

b. Réaction de Vilsmeier-Haack

L'espèce réactive est ici un sel d'iminium généré *in situ* par réaction entre le *N,N*-diméthylformamide et l'oxychlorure de phosphore. L'espèce pyrrole-iminium formée est hydrolysée dans des conditions basiques douces pour générer le 2-formylpyrrole (Schéma 32).⁶²

Ce sel d'iminium intermédiaire peut être également utilisé dans des réactions de Friedel-Crafts. Ce substituant électroattracteur oriente la substitution en C-4 pour former le 2,4-diacétylpyrrole (Schéma 32).⁶³

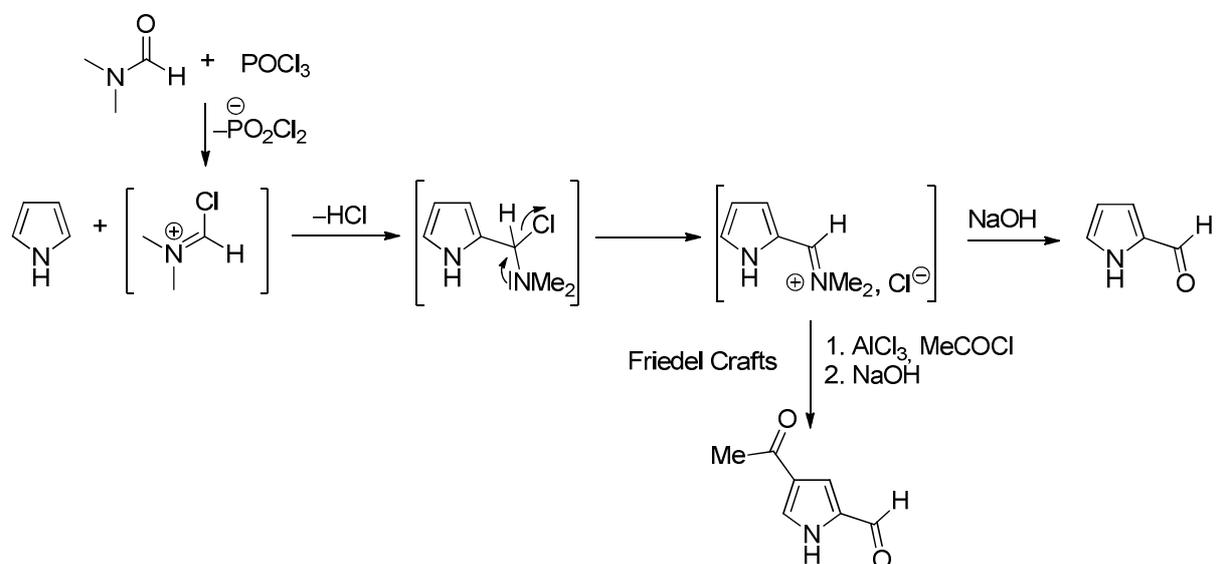


Schéma 32

5. Alkylation des pyrroles

Le caractère nucléophile du pyrrole lui permet de réagir sur divers électrophiles et d'être ainsi polyfonctionnalisé. Cependant, les réactions nécessitent souvent l'emploi d'un catalyseur pour activer l'électrophile.

⁶² Jugie, G.; Smith, J. A. S.; Martin, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 925-927.

⁶³ Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Foster, A. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 2527-2530.

Les réactions de type Friedel-Crafts conduisent souvent à une polyalkylation et/ou une polymérisation.⁶⁴ Ceci peut être évité par la présence de groupements électroattracteurs qui favorisent la formation de produits mono-alkylés (Schéma 33).⁶⁵

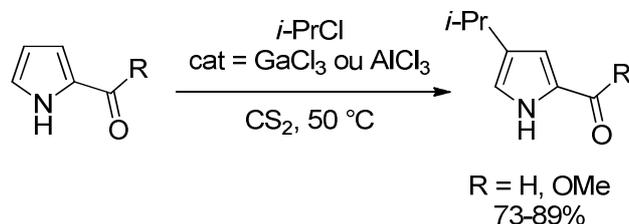


Schéma 33

La mono-alkylation du pyrrole « nu » devient difficile dans ces conditions car l'utilisation d'un catalyseur favorise des réactions secondaires. Il est impératif d'employer une méthode plus douce. Dans cette optique, une méthode d'alkylation du pyrrole a été développée sans catalyseur et sous irradiation micro-ondes. L'électrophile est un accepteur de Michael très réactif du fait de la présence du groupement électroattracteur nitro (Schéma 34).⁶⁶

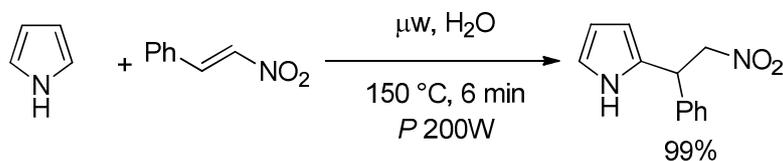


Schéma 34

6. Réaction avec des composés carbonylés

a. Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes

Les pyrroles s'additionnent facilement en milieu acide aux dérivés carbonylés. Il se forme tout d'abord un carbinol pyrrolique généralement non isolé, qui perd une molécule d'eau en présence d'acide pour conduire à un sel d'azafulvénium. Ce puissant électrophile va

⁶⁴ Schofield, K. *Heteroaromatic Nitrogen Compounds: Pyrroles and Pyridines*; Plenum Press: New York, **1967**.

⁶⁵ (a) Anderson, H. J.; Hopkins, L. C. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1279-1287. (b) Anderson, H. J.; Hopkins, L. C. *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 1831-1839. (c) Anderson, H. J.; Huang, C. W. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1550-1553. (d) Groves, J. K.; Anderson, H. J.; Nagy, H. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2427-2432.

⁶⁶ De Rosa, M.; Soriente, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2981-2986.

ensuite réagir avec une nouvelle molécule de pyrrole pour former un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane symétrique (Schéma 35).⁶⁷

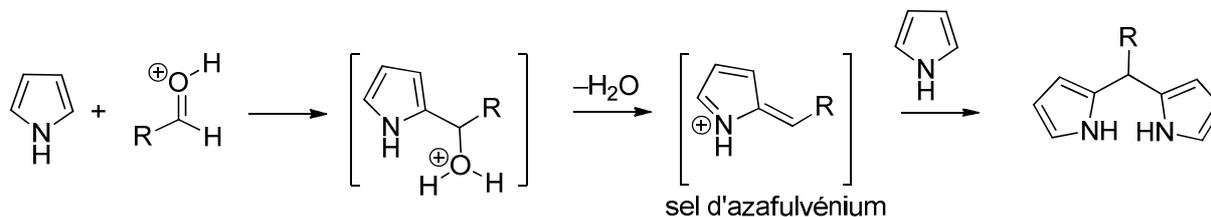


Schéma 35

Cette réaction de condensation est la base d'une chimie riche. Elle a donné naissance à la famille des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes dont les propriétés seront développées dans le premier chapitre de ce manuscrit.

b. Test d'Ehrlich

Le test d'*Ehrlich*, qui permet de détecter la présence de composés pyrroliques, indoliques et furaniques, découle aussi de cette réaction. En effet, lorsqu'un aldéhyde aromatique possède des groupements donneurs, le sel d'azafulvénium est suffisamment stabilisé par mésomérie pour être isolé. L'aldéhyde type est le *p*-diméthylaminobenzaldéhyde qui donne une coloration violette témoignant de la formation du complexe cationique, donc de la présence de pyrroles (Schéma 36).⁶⁸

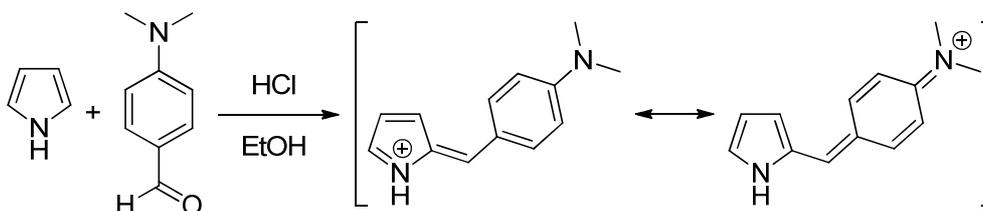


Schéma 36

⁶⁷ Lee, C.-H.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11427-11440.

⁶⁸ Thompson, R. B.; Symon, T.; Wankat, C. *Anal. Chem.* **1952**, 24, 1465-1467.

c. Isolement de carbinols

L'espèce carbinol est généralement très peu stable. Elle a cependant été isolée dans certains cas particuliers, ce qui a permis de valider l'hypothèse du mécanisme de la réaction de formation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes. Deux pyrrolylcarbinols ont pu être préparés en grande quantité (12-17g) et isolés avec de bons rendements par réaction d'un pyrrole trisubstitué avec deux glyoxylates. Néanmoins, des précautions doivent être prises lors des manipulations (réaction sous atmosphère inerte et dans le noir) pour éviter la formation des céto-pyrroles correspondants (Schéma 37).⁶⁹

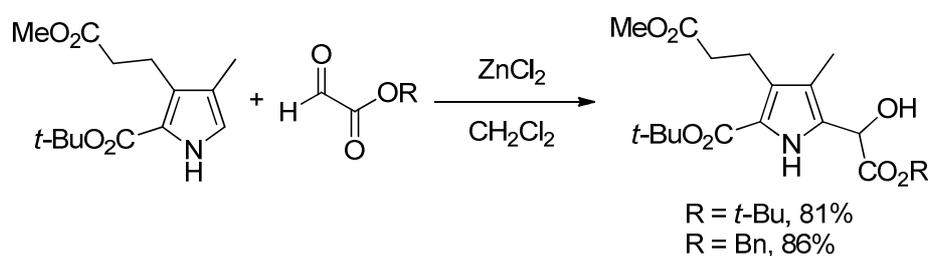


Schéma 37

7. Réaction avec les imines et les sels d'iminiums

La réactivité des imines et des sels d'iminiums est analogue à celle des aldéhydes et des cétones. Un des premiers exemples est la réaction non catalysée entre le pyrrole, utilisé en tant que solvant, et la 1-pyrroline (Schéma 38).⁷⁰

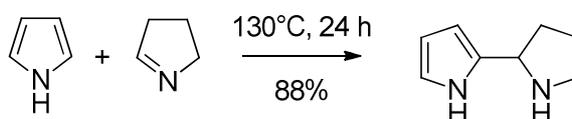


Schéma 38

La réaction de Mannich est la plus décrite dans la littérature. Elle permet l'introduction d'un groupement aminométhyle. Le pyrrole réagit avec un sel d'iminium, généré *in situ* par

⁶⁹ Bishop, J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5079-5091.

⁷⁰ Fuhlhage, D. W.; VanderWerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6249-6254.

condensation entre une amine secondaire et le formaldéhyde, pour conduire aux dérivés 2-*N,N*-dialkylaminométhylpyrroles. (Schéma 39).⁷¹

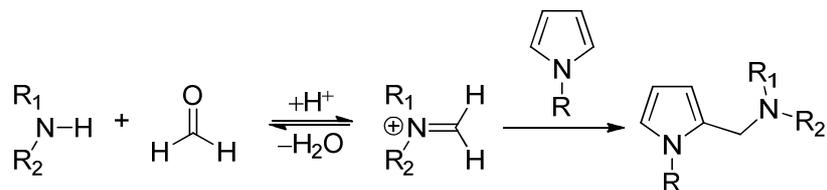
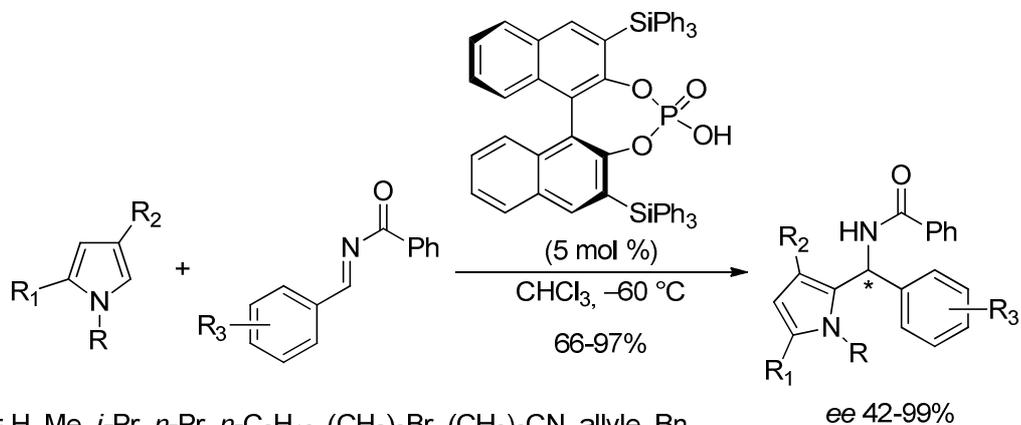


Schéma 39

Les composés 2,5-disubstitués peuvent être obtenus lorsque le pyrrole est en défaut par rapport au sel d'iminium.⁷² La position C-3 du pyrrole peut réagir dans ces conditions si les positions C-2 et C-5 sont bloquées.⁷³

L'intérêt pour les α -(pyrrolyl)alkylamines a conduit au développement de méthodes de synthèse énantiosélectives. L'équipe d'Antilla emploie un catalyseur acide phosphorique dérivé du binaphtol qui permet de bonnes inductions asymétriques (Schéma 40).⁷⁴ La présence de groupements électrodonneurs sur le cycle phényle favorise de bons excès énantiomériques.



R = H, Me, *i*-Pr, *n*-Pr, *n*-C₆H₁₃, (CH₂)₂Br, (CH₂)₂CN, allyle, Bn
 R₁ = H, *n*-Bu
 R₂ = H, Et
 R₃ = H, 4-Me, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-CF₃

Schéma 40

⁷¹ (a) Heaney, H. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds. Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon, Oxford, **1990**, vol. 2, pp. 953-973. (b) Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703-775.

⁷² Bachman, G. B.; Heisey, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2496-2499.

⁷³ (a) Herz, W.; Settine, R. L. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 201-204. (b) Berger, J. G.; Teller, S. R.; Pachter, I. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3122-3126.

⁷⁴ Li, G.; Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4065-4068.

VI. Les nitrones

Les nitrones sont des composés stables possédant une double liaison carbone-azote et une liaison de coordinence azote-oxygène. Le nom nitrone provient de la contraction des termes anglais « nitrogen » et « ketone » qui illustre une analogie entre les nitrones et les composés carbonylés (Figure 14).



Figure 14

La présence de la double liaison implique des relations d'isomérisie *E/Z* selon la position relative des substituants autour de la double liaison. Toujours par analogie avec les composés carbonylés, on distingue les aldonitrones et les cétonitrones. Dans le cas des nitrones cycliques, la configuration est exclusivement *E* tandis qu'en série acyclique, une cétonitrone pourra adopter les deux configurations et une aldonitrone sera exclusivement de configuration *Z* (Figure 15).⁷⁵

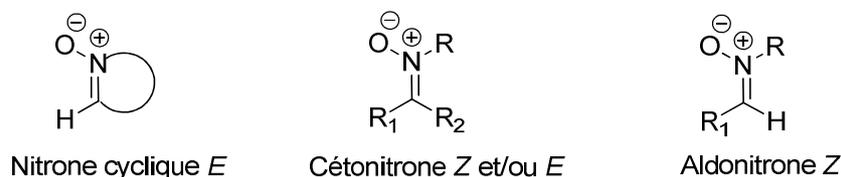


Figure 15

Les nitrones sont le siège d'une mésomérisie et l'écriture des formes limites de résonance met en évidence leur caractère 1,3-dipolaire (Schéma 41).⁷⁶

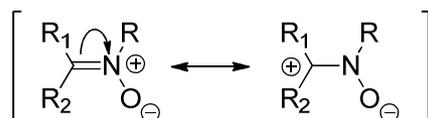


Schéma 41

⁷⁵ Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1938**, 23, 193-285.

⁷⁶ Breuer, E. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z. Ed. Wiley: Chichester, **1989**, chap. 3, 245-312.

La présence de l'atome d'oxygène électronégatif et d'un atome d'azote chargé positivement implique que la double liaison C=N est plus polarisée que celle des imines, rendant le carbone plus électrophile, donc plus réactif. Ces composés réagissent aussi bien avec des électrophiles (sur l'atome d'oxygène) qu'avec des nucléophiles (sur l'atome de carbone). Les cycloadditions 1,3-dipolaires restent néanmoins les réactions les plus connues avec les nitrones.

VII. Synthèses de nitrones

La littérature est relativement riche en ce qui concerne la préparation des nitrones, la disponibilité des composés précurseurs étant l'argument principal pour le choix de l'une ou l'autre d'entre elles. Les nitrones sont obtenues par oxydation d'amines, d'imines ou de *N*-hydroxylamines, par *N*-alkylation d'oximes, ou encore par condensation d'une *N*-hydroxylamine sur un dérivé carbonyle (Schéma 42).

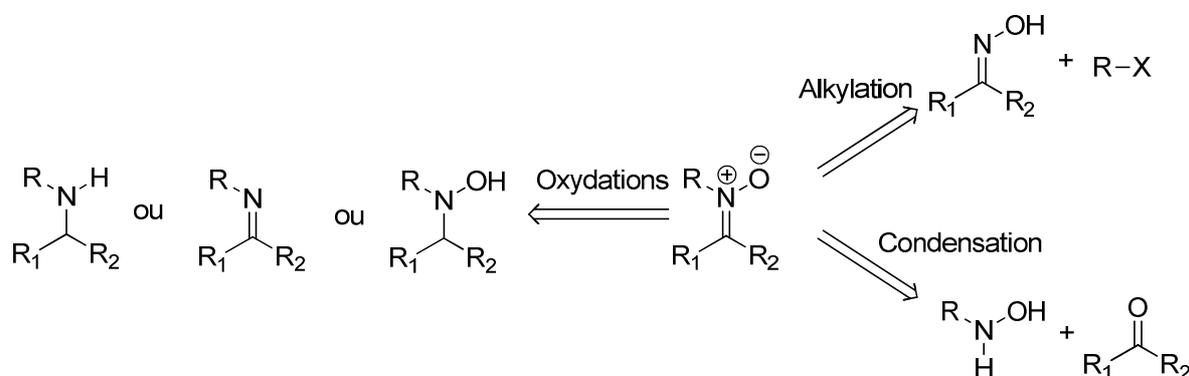


Schéma 42

1. Oxydations

a. *D'amines*

L'oxydation des amines secondaires conduit à la formation des nitrones en présence d'un agent oxydant stœchiométrique et d'un catalyseur métallique. La méthode générale

consiste à utiliser une solution de peroxyde d'hydrogène à 30% ou le complexe urée-H₂O₂ (UHP) solide.⁷⁷ Les catalyseurs les plus utilisés pour ces transformations sont le tungstate de sodium dihydraté,⁷⁸ le dioxyde de sélénium,⁷⁹ et le méthyltrioxorhénium.⁸⁰

Récemment, l'emploi de l'oxone[®] dans un milieu biphasique a permis la préparation d'une gamme de nitrones avec de bons rendements (Schéma 43).⁸¹ L'oxydation d'amines secondaires non symétriques conduit généralement à un mélange de régioisomères. Il se forme préférentiellement soit les nitrones conjuguées, soit les cétonitrones vis-à-vis des aldonitrones.

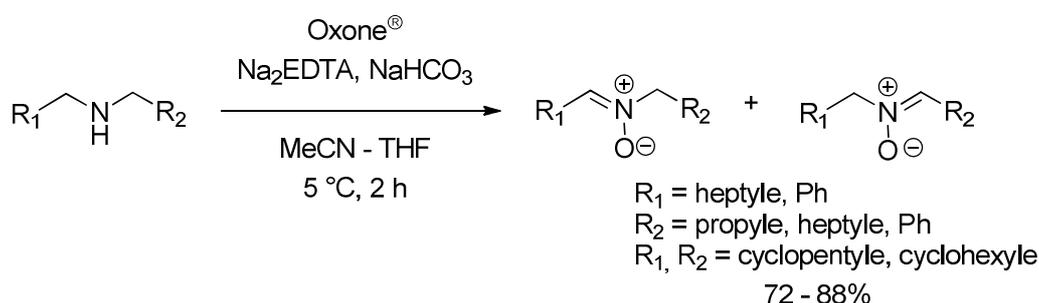


Schéma 43

b. *D'imines*

L'oxydation d'imines en nitrones est possible mais présente deux inconvénients majeurs qui sont la faible stabilité des imines et la faible chimiosélectivité des oxydations. En effet, l'oxydation d'imines avec les oxydants énoncés précédemment (H₂O₂, UHP),⁸² ainsi que l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque dans certains cas,⁸³ conduit à l'obtention d'oxaziridines comme produits majoritaires (Schéma 44).

⁷⁷ Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3561-3562.

⁷⁸ Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736-1744.

⁷⁹ Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2383-2386.

⁸⁰ Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6025-6028.

⁸¹ Gella, C.; Ferrer, E.; Alibès, R.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6465-6367.

⁸² (a) Leung, C. H.; Voutchkova, A. M.; Crabtree, R. H.; Balcells, D.; Eisenstein, O. *Green Chem.* **2007**, 9, 976-979.

⁸³ Christensen, D.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 126-131.

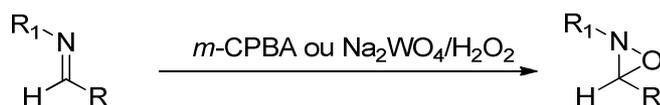


Schéma 44

Le permanganate de potassium permet néanmoins l'oxydation d'imines substituées en nitrones en présence d'un agent de transfert de phase avec de bons rendements malgré la présence minoritaire des amides (Schéma 45).⁸³

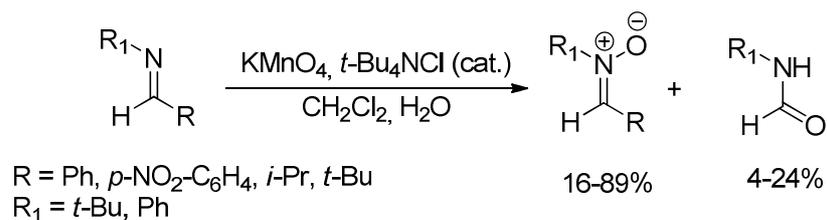


Schéma 45

c. *De N-hydroxylamines*

L'oxyde de mercure (II) permet d'obtenir des nitrones avec de bons rendements et une bonne régiosélectivité.⁸⁴ Cependant, pour éviter sa toxicité, le dioxyde de manganèse⁸⁵ ou l'eau de javel⁸⁶ deviennent des oxydants de choix. Enfin, l'oxydation de *N*-hydroxylamines secondaires peut être réalisée en présence d'une quantité catalytique de perruthénate de tétra-*n*-propylammonium (TPAP) en présence de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (Schéma 46).⁸⁷ La principale limitation de ces méthodes est l'accès aux substrats de départ.

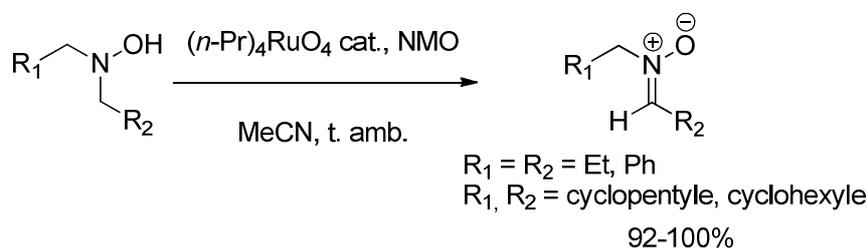


Schéma 46

⁸⁴ Goti, A.; Cicchi, S.; Fedi, V.; Nannelli, L.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119-3125.

⁸⁵ Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503-6505.

⁸⁶ Cicchi, S.; Corsi, M.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243-7245.

⁸⁷ Goti, A.; De Sarlo, F.; Romani, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6571-6574.

2. N-Alkylation d'oximes

Lors de l'alkylation des oximes, la chimiosélectivité est gouvernée par la configuration de ces dernières qui va conduire aux composés *N*-alkylés (nitrones) ou *O*-alkylés (éther d'oximes) (Schéma 47).

Dans le cas d'aldoximes, la configuration *Z* ($R_1 = H$) conduira majoritairement à une nitrone car les doublets électroniques libres de l'oxygène sont encombrés (par le groupement R_2) et celui de l'azote est le plus disponible. Inversement, la configuration *E* ($R_2 = H$) conduira préférentiellement aux éthers d'oximes.⁸⁸

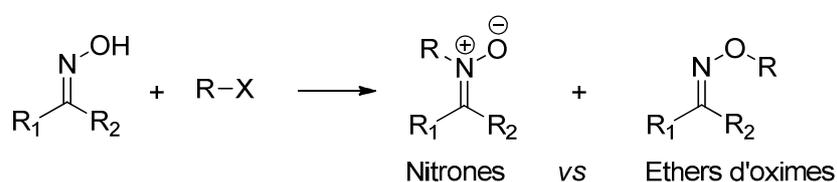


Schéma 47

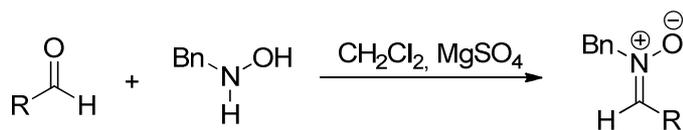
3. Condensation de *N*-hydroxylamines sur des composés carbonylés

a. Aldéhydes

La condensation de *N*-hydroxylamines sur les aldéhydes est l'une des techniques les plus répandues pour l'obtention d'aldonitrones. Elle a permis la synthèse de diverses *N*-benzylnitrones à température ambiante et en présence d'un desséchant avec de très bons rendements (Schéma 48).⁸⁹ Le groupement benzyle est un groupement protecteur de l'azote qui peut être facilement enlevé ultérieurement par hydrogénolyse, ce qui augmente la popularité de cette synthèse.

⁸⁸ Buehler, E. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 261-265.

⁸⁹ Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2537-2550.

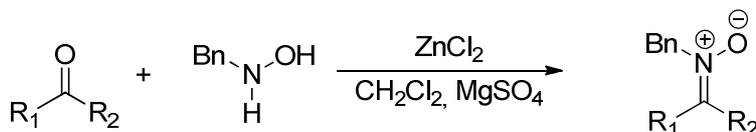


R = propyle, *n*-Bu, *s*-Bu, Ph, furyle,
thiazolyle, tétrahydrofuranyle,
2,2-diméthyl-1,3-dioxolanyle
27 exemples
62-90%

Schéma 48

b. Cétones

La condensation avec les cétones est plus lente et nécessite une activation du carbonyle par un acide de Lewis comme le chlorure de zinc anhydre (Schéma 49).⁹⁰ Il est à noter que les cétones possédant un groupement électroattracteur en α sont déjà activées et ne nécessitent donc pas la présence d'un agent d'activation.



R₁ = Me, Et, propyle, *i*-Pr, *i*-Bu, Ph
p-OMe-C₆H₄, thiazolyle
R₂ = Me, Et, *i*-Pr, Ph
R₁, R₂ = cyclopentyle, cyclohexyle
13 exemples
6-98%

Schéma 49

VIII. Réactivité des nitrones

La réaction la plus connue des nitrones est la cycloaddition 1,3-dipolaire. Cependant, les additions nucléophiles sont également très décrites. La découverte récente de l'inversion de polarité sur les nitrones a aussi conduit au développement de réactions d'addition électrophiles.

⁹⁰ Franco, S.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2275-2284.

1. Cycloadditions 1,3-dipolaires

Les nitrones sont de bons 1,3-dipôles. Elles peuvent donc subir des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec un grand nombre de composés insaturés (dipolarophiles). Les réactions de cycloaddition avec les alcènes ont été largement décrites et conduisent aux isoxazolidines substituées, des intermédiaires synthétiques⁹¹ importants employés dans les synthèses totales d'alcaloïdes comme la rétronécine, la stémonidine, la (-)-oncinotine, la (-)-uniflorine.⁹² Ce sont en effet des précurseurs de β -aminoalcools obtenus par réduction de la liaison N-O (Schéma 50).

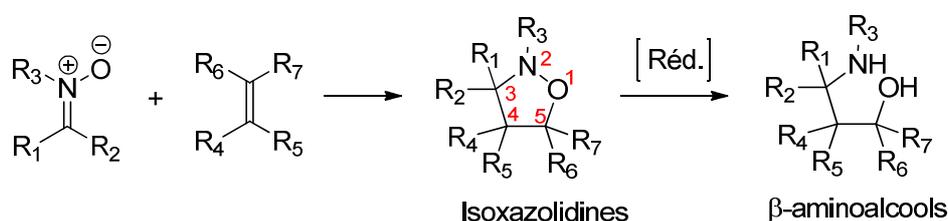


Schéma 50

Cette propriété explique aussi la dimérisation des nitrones énolisables. En effet, une cycloaddition 1,3-dipolaire entre la nitroène et son tautomère *N*-hydroxyényamine forme le produit de cycloaddition (Schéma 51).⁹³

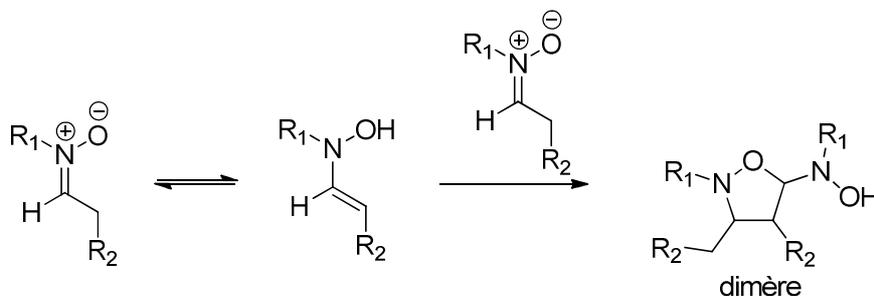


Schéma 51

⁹¹ Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403-425.

⁹² (a) Parmeggiani, C.; Martella, D.; Cardona, F.; Goti, A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2058-2060. (b) Sanchez-Izquierdo, F.; Blanco, P.; Busqué, F.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1769-1772. (c) Ina, H.; Ito, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1023-1029. (d) Tufariello, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 396-403.

⁹³ Resmer, R. A.; Sletzing, M.; Shikai, I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3447-3450.

Cette réaction de cycloaddition est intéressante car elle permet de créer trois centres stéréogènes contigus avec un contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité en une seule étape. Ainsi, la stéréochimie relative des centres asymétriques créés est gouvernée par des facteurs orbitaux qui conduisent à une sélectivité *endo/exo*.⁹⁴ La stéréochimie relative des carbones C-4 et C-5 est contrôlée par la géométrie *E* ou *Z* de l'oléfine. L'addition du dipolarophile est régiosélective puisque le carbone le plus substitué s'additionne sur l'atome d'oxygène (Schéma 52).

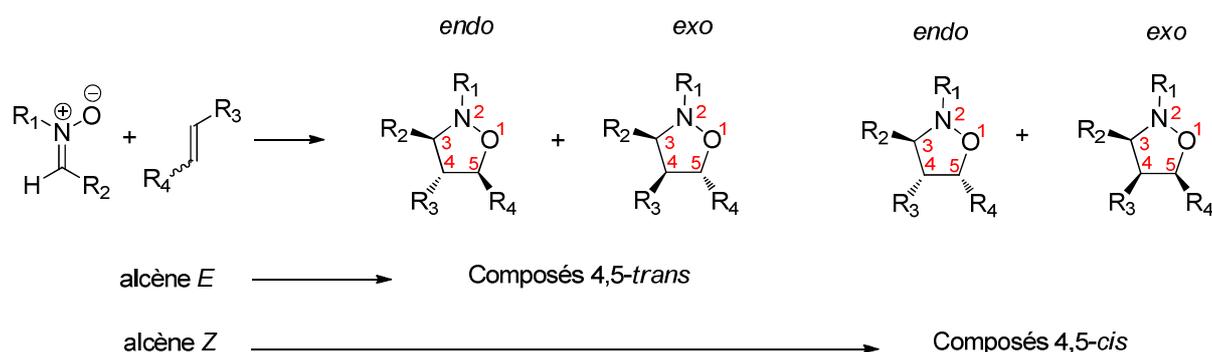


Schéma 52

Des versions asymétriques de cette réaction ont été réalisées par introduction de la chiralité sur la nitronne ou sur l'alcène.

a. Nitrones chirales

Une nitronne peut porter une chiralité soit sur le groupement lié à l'azote (copule chirale) soit sur celui lié au carbone électrophile. Dans le cas de la chiralité portée par l'atome d'azote, le groupement le plus utilisé est le 1-phényléthyle (Schéma 53). Le centre stéréogène est proche de l'atome d'azote et cet inducteur peut facilement être éliminé par hydrogénéolyse.⁹⁵

⁹⁴ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909.

⁹⁵ Belzecki, C.; Panfil, I. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1212-1218.

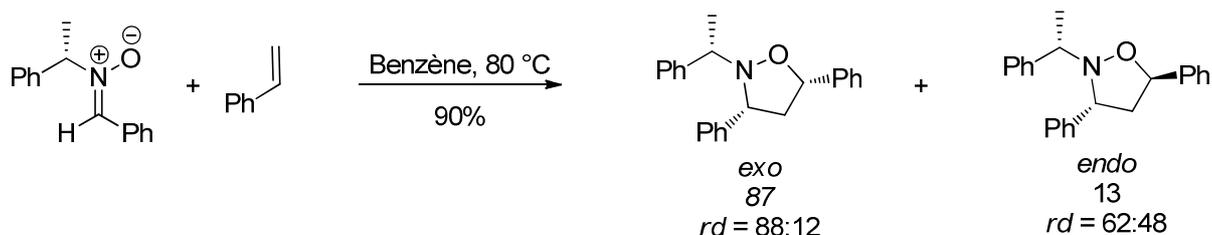


Schéma 53

La chiralité peut aussi être portée par la chaîne latérale. Par exemple, la nitronne dérivée du D-glycéraldéhyde est un bon substrat pour la cycloaddition avec l'acrylate d'éthyle et conduit à un mélange de diastéréoisomères (Schéma 54). La réaction favorisée est celle qui conduit aux isoxazolidines 3,5-disubstituées par une approche *endo* et par la face *Si* de la nitronne.⁹⁶

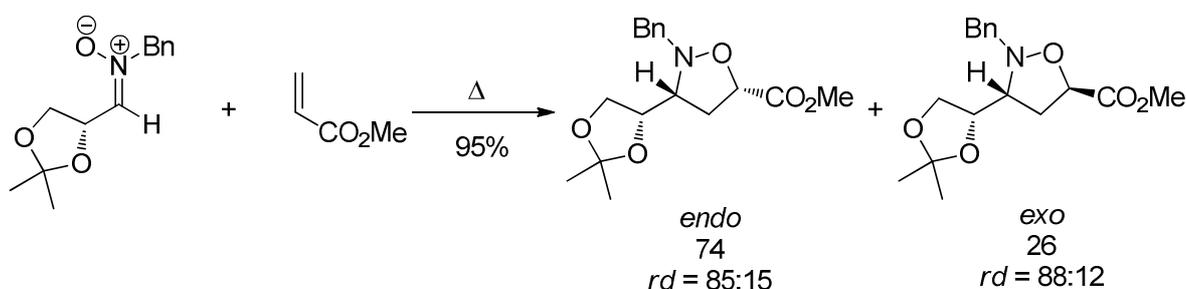


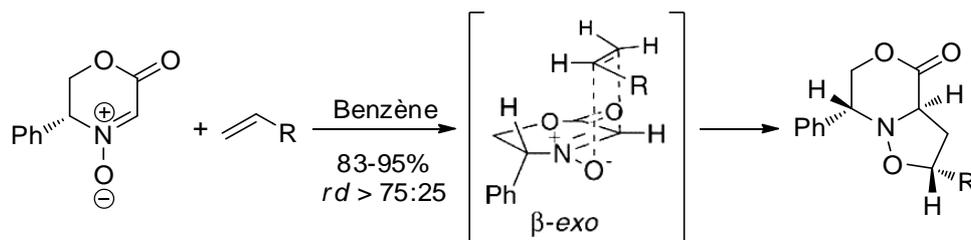
Schéma 54

L'emploi de nitrones cycliques chirales présente un grand avantage. La rigidité du cycle favorise une meilleure discrimination faciale lors de la cycloaddition. Les isoxazolidines sont obtenues avec de très bonnes sélectivités.⁹⁷ Dans l'exemple suivant, la nitronne cyclique réalise une cycloaddition très sélective. La réaction se réalise par la face β moins encombrée (Schéma 55).⁹⁸

⁹⁶ Merino, P.; Mates, J. A.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Romeo, G.; Iannazzo, D.; Romeo, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173-190.

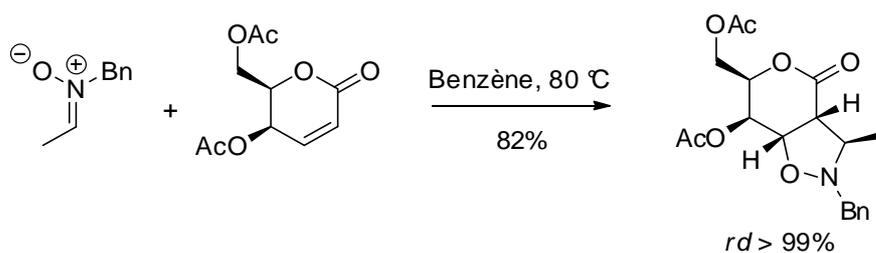
⁹⁷ Goti, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Fedi, V.; Brandi, A. *Molecules* **1999**, *4*, 1-12.

⁹⁸ (a) Tamura, O.; Gotanda, K.; Yoshino, J.; Morita, Y.; Terashima, R.; Kikuchi, M.; Miyawaki, T.; Mita, N.; Yamashita, M.; Ishibashi, H.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544-8551. (b) Tamura, O.; Gotanda, K.; Terashima, R.; Kikuchi, M.; Miyawaki, T.; Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1861-1862.



b. Chiralité du dipolarophile

Il est possible d'orienter la réaction en impliquant un dipolarophile chiral dans la réaction et de bons excès énantiomères sont observés. Ainsi, l'approche des C-méthylnitrones sur des lactones α,β -insaturées chirales à 6 chaînons est *endo*-spécifique et totalement diastéréosélective (Schéma 56).⁹⁹



2. Additions nucléophiles

Les réactions d'additions nucléophiles sur les liaisons C=N représentent une excellente voie d'accès à des composés azotés. Les nitrones offrent de nombreux avantages en comparaison des imines. En effet, elles possèdent un caractère électrophile plus marqué et sont donc plus réactives. De plus, la présence de l'oxygène est un atout majeur car il est susceptible de se coordonner et de permettre le contrôle de la régiosélectivité d'une réaction.

⁹⁹ (a) Panfil, I.; Belzecki, C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10087-10094. (b) Panfil, I.; Belzecki, C.; Chmielewski, M.; Suwinska, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 233-238. (c) Panfil, I.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4713-4716.

Les additions de nucléophiles comme les organométalliques sur des nitrones sont récentes et permettent d'obtenir des *N*-hydroxylamines qui peuvent ensuite être transformées en dérivés aminés hautement fonctionnalisés.¹⁰⁰ Actuellement, les principaux développements de ces additions nucléophiles permettent d'obtenir de bonnes sélectivités grâce à l'utilisation de nitrones chirales.¹⁰¹

a. Nitrones possédant un élément de chiralité sur la chaîne latérale

Lors de l'addition de réactifs organométalliques sur des nitrones α -oxygénées chirales, la diastéréosélectivité de la réaction peut être contrôlée par le choix de l'agent complexant utilisé.¹⁰²

Dans l'exemple du Schéma 57, les auteurs ont constaté qu'en l'absence d'acide de Lewis, le produit *syn* est le produit majoritaire (74-84%, *rd* = 65:35 à 93:7). Lorsque la réaction est effectuée après traitement de la nitrone avec un équivalent de bromure de zinc, la sélectivité *syn* est légèrement accrue. Le chlorure de diéthylaluminium inverse totalement cette sélectivité et permet majoritairement l'accès aux composés *anti*. La détermination de la configuration relative a été établie par l'étude des figures de diffraction aux rayons X.

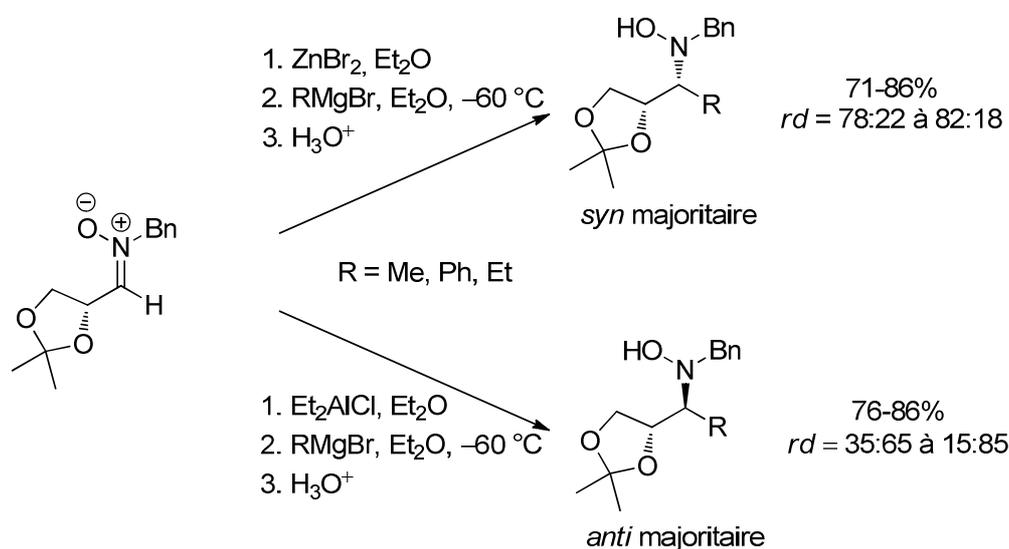


Schéma 57

¹⁰⁰ Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.

¹⁰¹ Merino, P. *C. R. Chimie* **2005**, 8, 775-778.

¹⁰² (a) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2371-2374. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1725-1729.

Une étude RMN sur les complexes nitrones/acides de Lewis a rationalisé les modèles envisagés. En effet, il apparaît que le zinc chélate l'atome d'oxygène en C-2 alors que l'aluminium chélate celui en C-3.¹⁰³

La sélectivité *syn* est en accord avec le modèle impliquant une α -chélation. L'attaque du nucléophile se fait par la face *Re* la moins encombrée, alors que la sélectivité *anti* est en accord avec le modèle invoquant une β -chélation et une addition par la face *Si* (Schéma 58). L'aptitude qu'ont les nitrones à se coordonner avec des acides de Lewis permet ainsi de contrôler et de moduler la formation de différents diastéréoisomères.

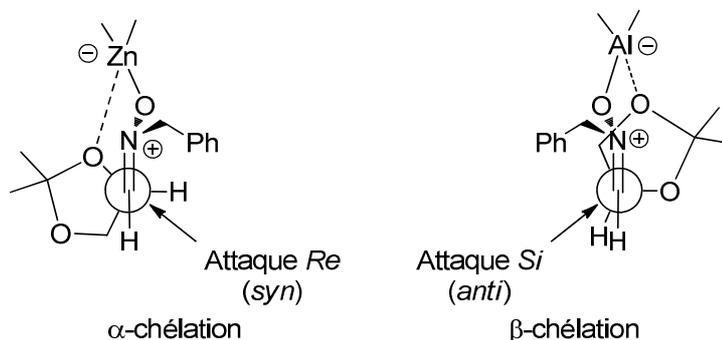


Schéma 58

b. Nitrones possédant un élément de chiralité sur l'azote

La présence d'un hétéroatome sur une copule chirale portée par l'atome d'azote engendre une β -chélation d'un réactif de Grignard impliqué dans la réaction. La conformation demi-chaise est figée et le magnésien attaque du côté le moins encombré (Schéma 59).¹⁰⁴

¹⁰³ Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 505-520.

¹⁰⁴ (a) Chang, Z.-I.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464-3474. (b) Chang, Z.-I.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475-3483.

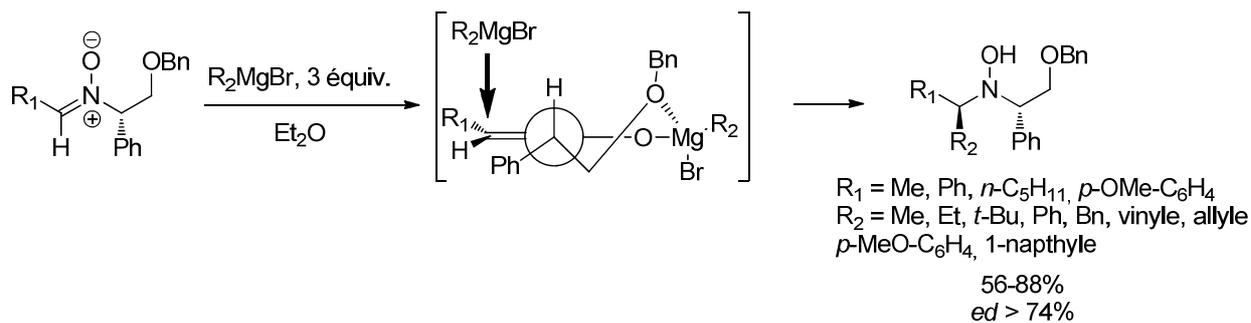


Schéma 59

3. Inversion de polarité

Les additions de nitrones sur des dérivés carbonylés ne sont possibles que *via* une inversion de polarité du centre électrophile de la nitronne. Cette inversion est réalisable grâce au diiodure de samarium, très oxophile, qui se coordine à l'oxygène de la nitronne et conduit à sa réduction. L'espèce α -aza-nucléophile générée (radical ou anion) peut s'additionner sur des aldéhydes, des cétones et des dérivés α,β -insaturés.¹⁰⁵ Cette nouvelle réaction a déjà conduit à une large gamme de γ -aminoacides (Schéma 60).^{105a,106}

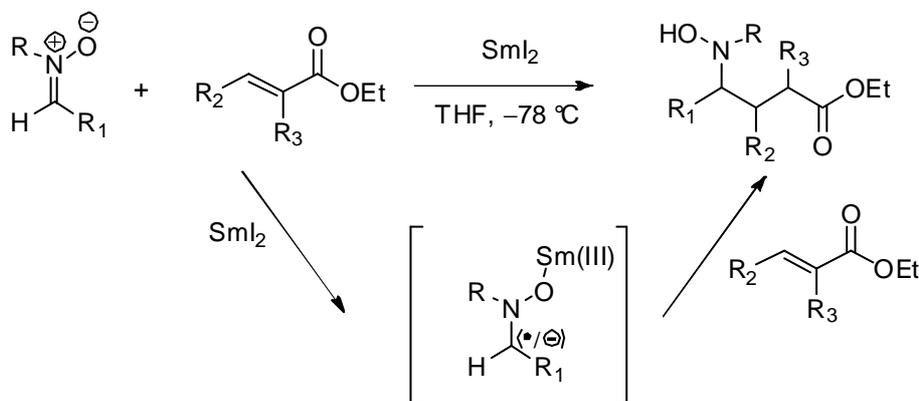


Schéma 60

¹⁰⁵ (a) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268. (b) Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229-231. (c) Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772-1775.

¹⁰⁶ Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 485-493.

4. Réactions radicalaires

Les nitrones sont connues depuis les années 1960 comme agents de piégeage de radicaux libres dans les systèmes chimiques. En effet, l'addition de radicaux de courte durée de vie sur les nitrones aboutit à la formation de radicaux nitroxyles, plus stables.¹⁰⁷

Des études dans des systèmes biologiques ont conduit à l'utilisation de nitrones dans le domaine médical. La nitrone la plus couramment utilisée pour piéger le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) lors d'un stress oxydant, est le DMPO ou *N*-oxyde de la 5,5-diméthyl-1-pyrroline (Schéma 61).¹⁰⁸

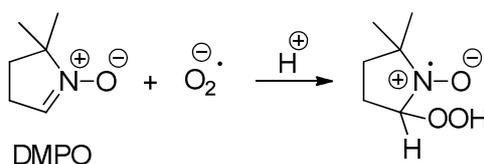


Schéma 61

Les nitrones sont actuellement étudiées de manière intensive en tant que médicaments dans plusieurs types de maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.¹⁰⁹ Elles sont aussi étudiées dans le cas de cancers et de maladies cardiaques.¹⁰⁹

IX. Réaction du pyrrole avec les nitrones : *N*-hydroxylamines pyrroliques

Le premier exemple de réaction de pyrroles sur les nitrones en présence de chlorure d'hydrogène a été reporté par notre laboratoire. **Erreur ! Signet non défini.** Selon les conditions expérimentales, cette réaction acido-catalysée permet d'aboutir sélectivement, soit aux *N*-hydroxylamines pyrroliques, soit aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques (Schéma 62).

¹⁰⁷ (a) Iwamura, M.; Inamoto, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 703. (b) Iwamura, M.; Inamoto, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 860-863.

¹⁰⁸ Villamena, F. A.; Zweier, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1340-1344.

¹⁰⁹ Floyd, R. A.; Kopke, R. D.; Choi, C.-H.; Foster, S. B.; Doblaz, S.; Towner, R. A. *Free Rad. Biol. Med.* **2008**, *45*, 1361-1374.

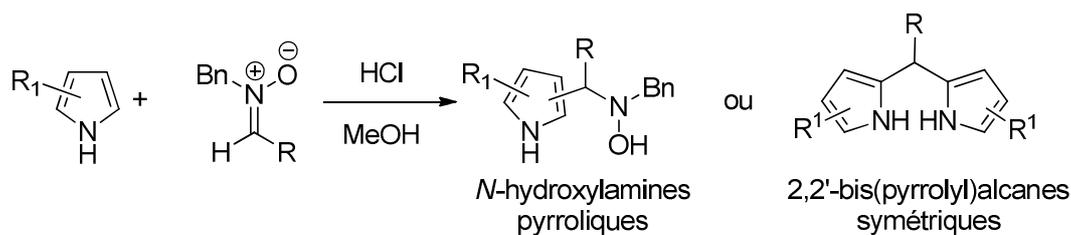


Schéma 62

Des études ont ensuite été effectuées pour accéder à des *N*-hydroxylamines énantiopures et ont montré de bonnes inductions asymétriques avec des nitrones α -azotées et α -oxygénés (Schéma 63). La sélectivité a été rationalisée par un modèle de Cram cyclique mettant en jeu une β -chélation ou par un modèle de Felkin-Ahn.¹¹⁰

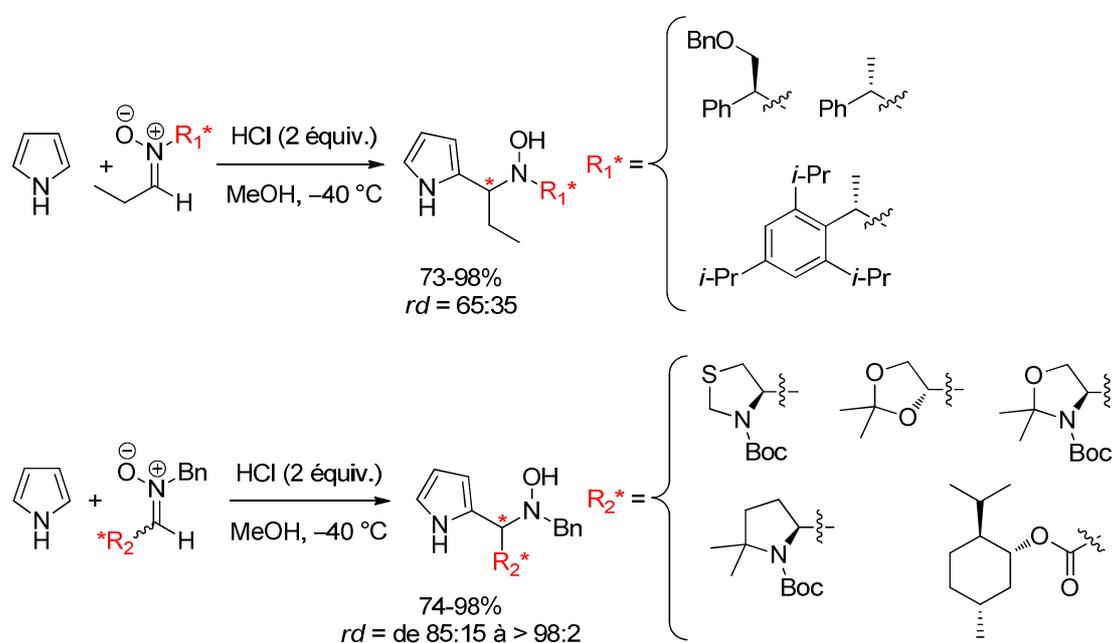


Schéma 63

L'addition totalement diastéréosélective de pyrroles sur une nitrosonne cyclique chirale a permis la synthèse d'une *N*-hydroxylamine précurseur de la préparation de deux acides aminés pyrroliques non protéinogéniques énantiomériquement enrichis.¹¹⁰ Cette méthodologie

¹¹⁰ Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Léon, N.; Denis, J.-N.; Vallée, Y.; Philouze, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2574-2586.

a été appliquée à la synthèse totale de l'acide penmacrique,¹¹¹ un composé naturel isolé des graines de *Pentaclethra macrophylla* (Schéma 64).¹¹²

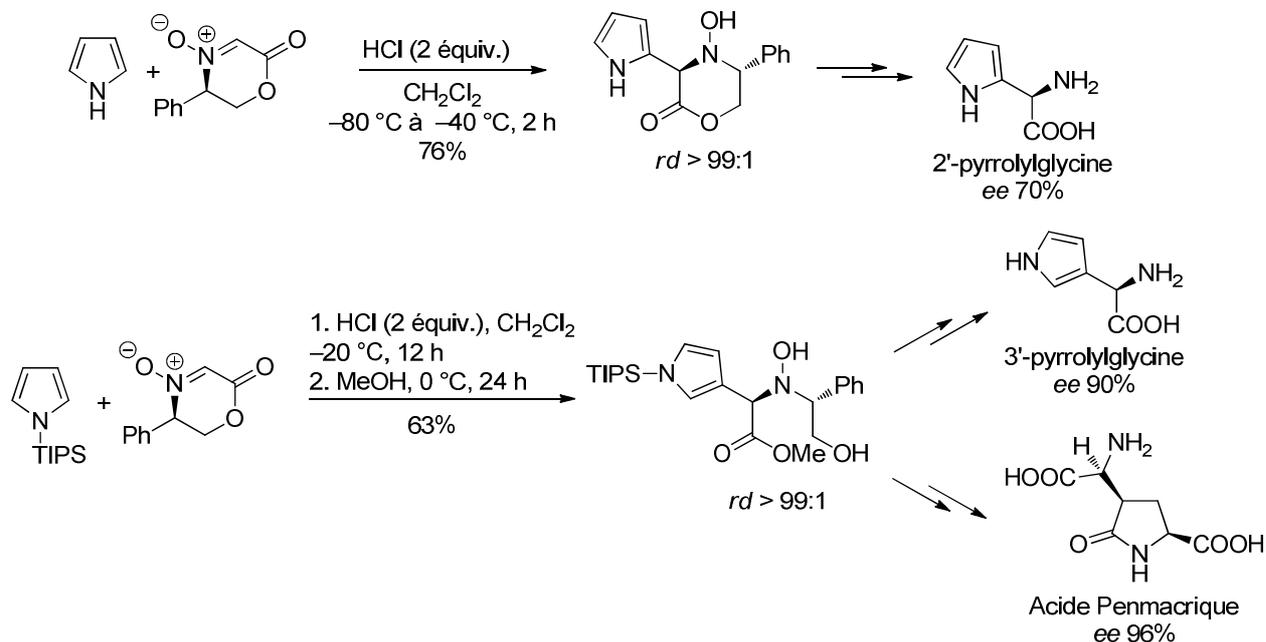


Schéma 64

Les *N*-hydroxylamines sont des composés intéressants dont certains dérivés sont utilisés dans le domaine thérapeutique en tant qu'inhibiteurs de protéase¹¹³ ou agents de complexation de fer.¹¹⁴ Ces propriétés biologiques seront développées dans le troisième chapitre de ce manuscrit.

Les *N*-hydroxylamines pyrroliques ont été le point de départ de nos études méthodologiques. Dans la suite de ce manuscrit, nous décrirons leur utilisation pour d'une part l'accès de façon efficace aux bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques, précurseurs de F-Bodipy® non symétriques et, d'autre part, à l'accès aux α -*N*-hydroxyamino esters hétéroaromatiques.

¹¹¹ Berini, C.; Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Denis, J.-N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4512-4516.

¹¹² (a) Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1345-1350. (b) Mbadiwe, E. I. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1351-1354.

¹¹³ Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305-341.

¹¹⁴ (a) Hara, Y.; Akiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7247-7256. (b) Surman, M. D.; Miller, M. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 519-521.

**Chapitre 1 : Des *N*-hydroxylamines
pyrroliques aux bis(pyrrolyl)alcanes non
symétriques**

Chapitre 1 : Des *N*-hydroxylamines pyrroliques aux bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques

I. Rappels bibliographiques

1. Introduction

Les bis(pyrrolyl)alcanes sont des molécules composées de deux unités pyrroles reliées entre elles par un pont méthylène. Ils peuvent être substitués dans les positions α , β et/ou sur la position *méso* centrale (Figure 16).

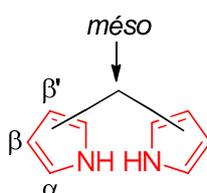


Figure 16 : Structure générale des bis(pyrrolyl)alcanes

On distingue les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes des 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes et des 3,3'-bis(pyrrolyl)alcanes selon la connectivité du carbone *méso* sur les noyaux pyrroles (Figure 17).

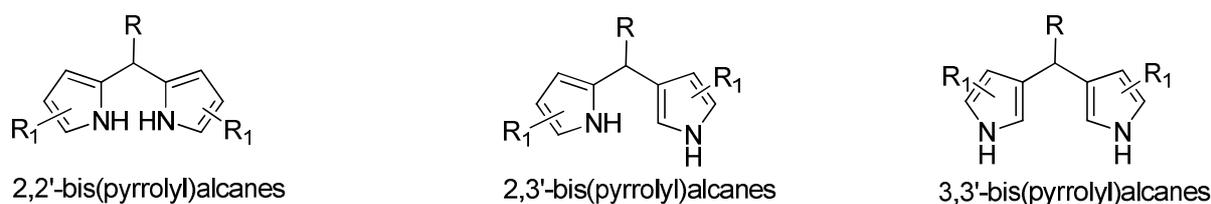


Figure 17 : Les différents bis(pyrrolyl)alcanes

2. Intérêt des bis(pyrrolyl)alcanes

Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes sont des molécules très étudiées. Elles sont les principaux précurseurs des composés dipyrrométhènes, dont les utilisations sont nombreuses

dans le domaine de la complexation de métaux.¹¹⁵ Les marqueurs de fluorescence 4,4-difluoro-4-bora-3*a*,4*a*-diazas-indacènes ou F-Bodipy[®],¹¹⁶ peuvent aussi être obtenus (Schéma 65).

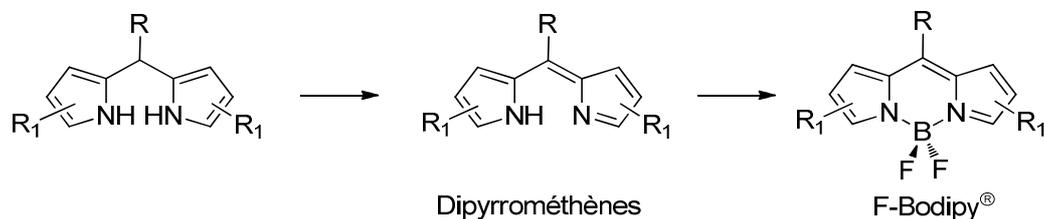


Schéma 65

Les bis(pyrrolyl)alcanes permettent l'accès aux porphyrines et leurs dérivés. Ces macrocycles tétrapyrroliques sont utilisés en tant que substrats pour la construction de matériaux moléculaires, supramoléculaires ou encore en substitution des porphyrines naturelles (Schéma 66).¹¹⁷

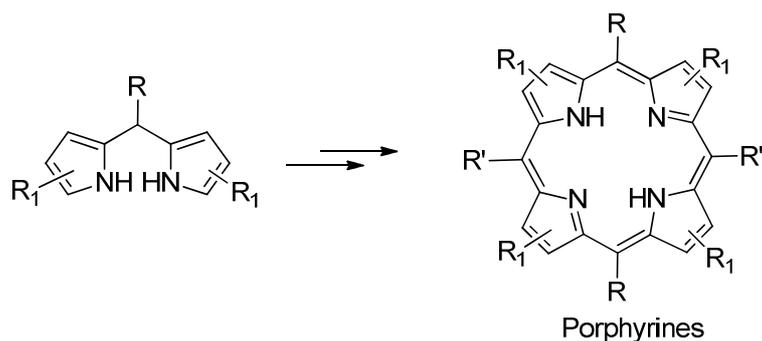


Schéma 66

En plus de leur intérêt synthétique, les bis(pyrrolyl)alcanes présentent aussi un intérêt biologique. C'est ainsi qu'un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes substitué par un groupement adamantyle permet la détection sélective de l'anion fluorure en solution (Figure 18).¹¹⁸ D'autres 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes ont été utilisés pour la reconnaissance sélective d'ions¹¹⁹ et de biomolécules.¹²⁰

¹¹⁵ Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831-1861.

¹¹⁶ Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-223.

¹¹⁷ (a) Lindsey, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 300-311. (b) Kral, V.; Kralova, J.; Kaplanek, R.; Briza, T. *Physiol. Res* **2006**, *55*, S3-S26. (c) Shanmugathan, S.; Edwards, C.; Boyle, R. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1025-1046. (d) Dolphin, D. *The Porphyrins*; Academic Press: New York, **1979**; Vols. I-VII.

¹¹⁸ Renic, M.; Basaric, N.; Mlinaric-Majerski, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7873-7877.

¹¹⁹ (a) Kaur, P.; Kaur, S.; Singh, K. *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, *12*, 978-981. (b) Guo, Y.; Shao, S. J.; Xu, J.; Shi, Y. P.; Jiang, S. X. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *7*, 333-336.

¹²⁰ Guo, Y.; Shao, S.; Xu, J.; Shi, Y.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6477-6480.

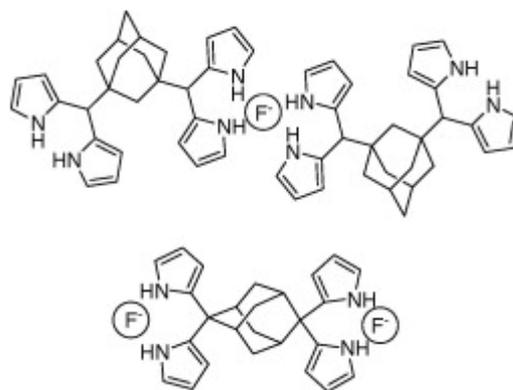


Figure 18

3. Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques

La condensation du pyrrole sur des aldéhydes aromatiques en milieu acide dans des conditions équimolaires conduit à l'obtention de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques avec des rendements modestes (Schéma 67).¹²¹

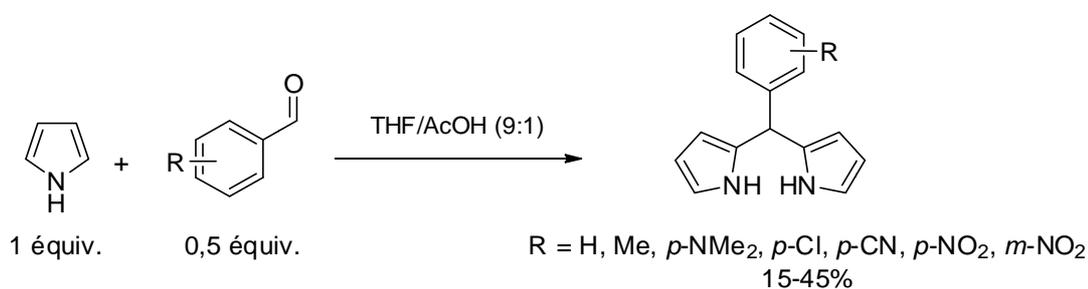


Schéma 67

Ceci s'explique par la formation simultanée d'autres oligomères linéaires et/ou cycliques de pyrroles dont les majoritaires sont identifiés par les auteurs comme étant les ter(pyrrolyl)alcanes et les tétra(pyrrolyl)alcanes correspondants (Figure 19).

¹²¹ Vigmond, S. J; Chang, M. C.; Kallury K. M. R.; Thompson, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2455-2458.

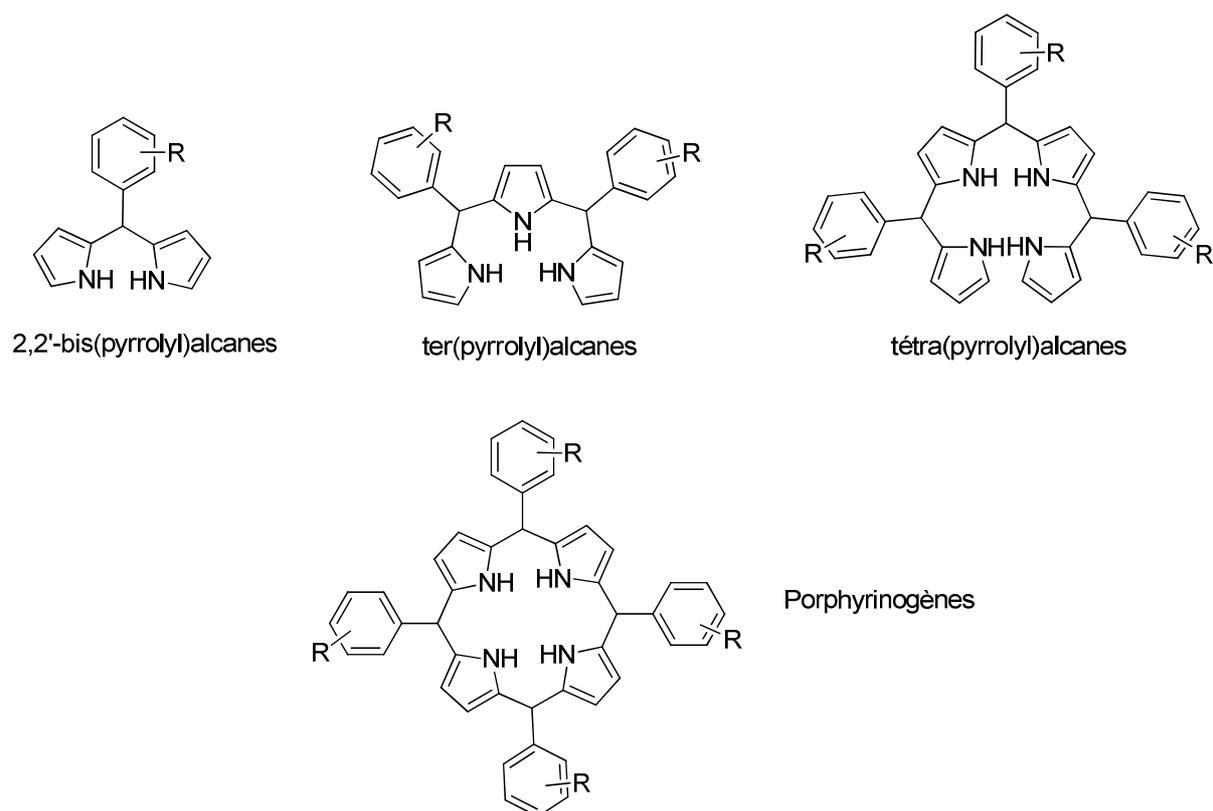


Figure 19 : Quelques oligomères de pyrroles

Lors de cette condensation, un intermédiaire carbinol pyrrolique est formé. Ce dernier, après déshydratation conduit au sel d'azafulvénium qui subit l'addition d'un second pyrrole, dans les conditions du milieu réactionnel. Le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane formé, plus réactif que le pyrrole,¹²² réagit sur un autre sel d'azafulvénium pour donner le ter(pyrrolyl)alcane etc... Ce sont ces « sur-réactions » qui conduisent donc facilement à l'obtention de plusieurs oligomères de pyrroles rendant les étapes de purification difficiles et les rendements peu satisfaisants (Schéma 68).

¹²² Setsune, J.-I.; Hashimoto, M.; Kazuaki, S.; Hayakawa, J.-Y.; Ochi, T.; Masuda, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1407-1424.

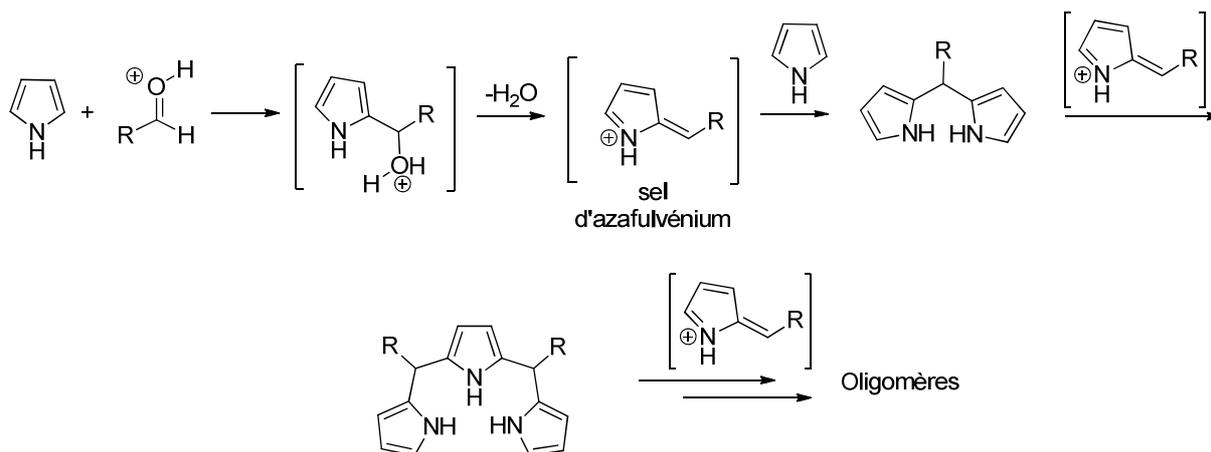


Schéma 68 : Formation des oligomères de pyrroles

En 1994, l'équipe de Lindsey s'est intéressée à l'accès aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes de façon sélective et a mis au point une méthodologie de synthèse de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques dans des conditions acides catalytiques. Les auteurs ont montré que le pyrrole réagissait avec des aldéhydes aliphatiques et aromatiques, encombrés ou non, avec de bons rendements.⁶⁷ La méthode utilise un très large excès de pyrrole pour piéger rapidement le carbinol pyrrolique formé et ainsi supprimer l'oligomérisation compétitive. La formation des produits secondaires est ainsi atténuée et les étapes de purification sont simplifiées. Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques finaux sont récupérés après une étape de distillation du pyrrole en excès et une recristallisation (Schéma 69).

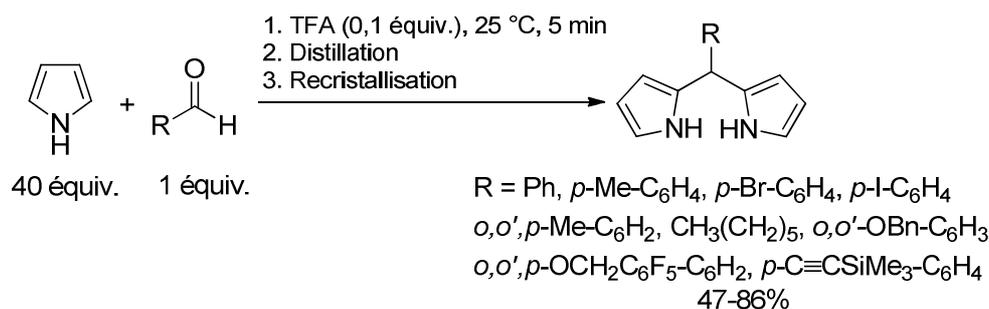


Schéma 69

Depuis ces résultats, l'optimisation des conditions d'obtention sélective vers ces composés n'a jamais cessé d'intéresser les chimistes. Les méthodes existantes font réagir le pyrrole sur des aldéhydes en présence d'agents d'activation tels que le chlorure d'hydrogène,¹²³ l'éthérate de trifluorure de bore,¹²⁴ ou encore l'APTS.¹²⁵ La synthèse dans des

¹²³ Wijesekera, T. P. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1868-1871.

conditions douces en présence d'une résine cationique acide a également été décrite.¹²⁶ Une voie d'accès aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques en milieu aqueux par addition de pyrroles sur des dérivés carbonylés implique une réaction qui s'effectue à l'interface de la phase aqueuse et de la phase organique. Le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane est ensuite relargué dès sa formation dans la phase organique.¹²⁷ Cette méthode permet de limiter la formation d'autres oligomères, de réduire le nombre d'équivalents de pyrroles et de conserver de bons rendements de réaction (Schéma 70).

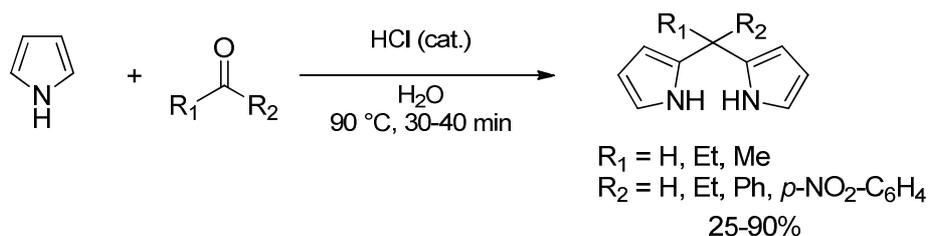


Schéma 70

Plus récemment, d'autres méthodes ont été développées. C'est ainsi que la réaction du pyrrole sur des hémiacétals cycliques,¹²⁸ des *N*-tosyl imines¹²⁹ et des oxazines¹³⁰ conduit aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes efficacement. L'utilisation de nitrones comme électrophiles a été étudiée par notre équipe et donne accès aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes avec de bons rendements. **Erreur ! Signet non défini.** Très récemment, la réaction du pyrrole sur des sulfones cétyléniques *via* une catalyse au cuivre a permis l'obtention des composés désirés.¹³¹

La réaction du *N*-méthylpyrrole sur un aldéhyde en présence de tétrafluoroborate de pyrrolidinium est la première méthode organocatalysée vers les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes

¹²⁴ (a) Andrioletti, B.; Rose, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 715-719. (b) Dahms, K.; Senge, M. O.; Bakar, M. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3833-3848. (c) Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C.-H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391-1396.

¹²⁵ (a) Boyle, R. W.; Xie, L. Y.; Dolphin, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5377-5380. (b) Mizutani, T.; Ema, T.; Tomita, T.; Kuroda, Y.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4240-4250.

¹²⁶ Naik, R.; Joshi, P.; Kaiwar, S. P.; Deshpande, R. K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2207-2213.

¹²⁷ (a) Sobral, A. J. F. N.; Rebanda, N. G. C. L.; da Silva, M.; Lampreia, S. H.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3971-3973. (b) Rohand, T.; Dolusic, E.; Ngo, T. H.; Maes, W.; Dahean, W. *Arkivoc* **2007**, *x*, 307-324.

¹²⁸ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3673-3676.

¹²⁹ (a) Temelli, B.; Unaleroğlu, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2043-2950. (b) Temelli, B.; Unaleroğlu, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10130-10135.

¹³⁰ (a) Singh, K.; Behal, S.; Hundal, M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6614-6622. (b) Singh, K.; Behal, S.; Deb, P. K. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 929-934.

¹³¹ Xie, M.-H.; Xie, F.-D.; Lin, G.-F.; Zhang, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1213-1215.

symétriques.¹³² Cependant, les ter(pyrrolyl)alcanes sont détectés en quantité non négligeable (Schéma 71).

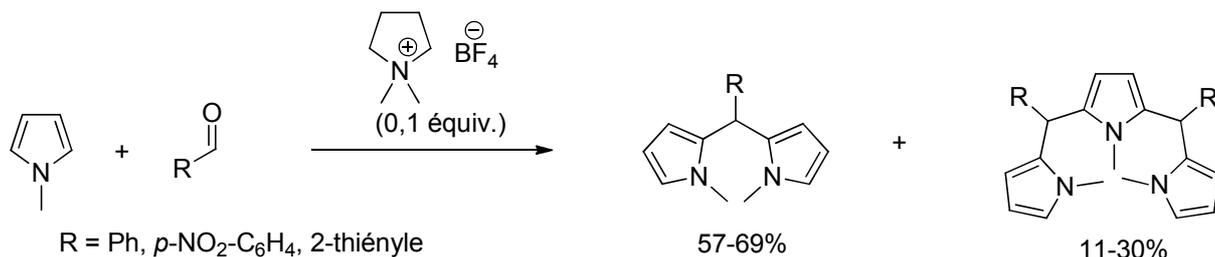


Schéma 71

4. Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques

Ils existent peu de méthodes permettant d'accéder aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques. En effet, ces derniers sont difficiles à synthétiser par condensation du pyrrole sur des aldéhydes dans des conditions acides. Le carbinol pyrrolique intermédiaire formé n'étant en général pas stable, il subit *in situ* l'addition d'un deuxième équivalent de pyrrole pour aboutir aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques.

Néanmoins, une méthode de préparation existe, qui consiste à faire réagir un dérivé de type α -acétoxyméthylpyrrole sur un pyrrole 1,2,3-trisubstitué en présence d'une résine acide.¹³³ Le carbinol pyrrolique formé est ici stabilisé par la protection avec un groupement acétate (Schéma 72).

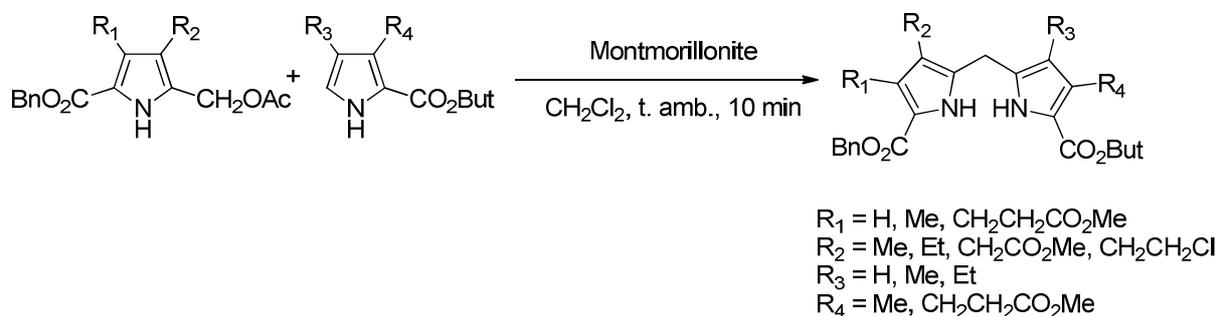


Schéma 72

¹³² Biaggi, C.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Cozzi, F. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12375-12379.

¹³³ Jackson, A. H.; Pandey, R. K.; Rao, K. R. N.; Roberts, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 793-796.

devient sélective en faveur du composé mono-acylé (Schéma 75).¹³⁷ Cette post-fonctionnalisation de 2,2-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques n'a été décrite qu'avec des groupements carbonylés.

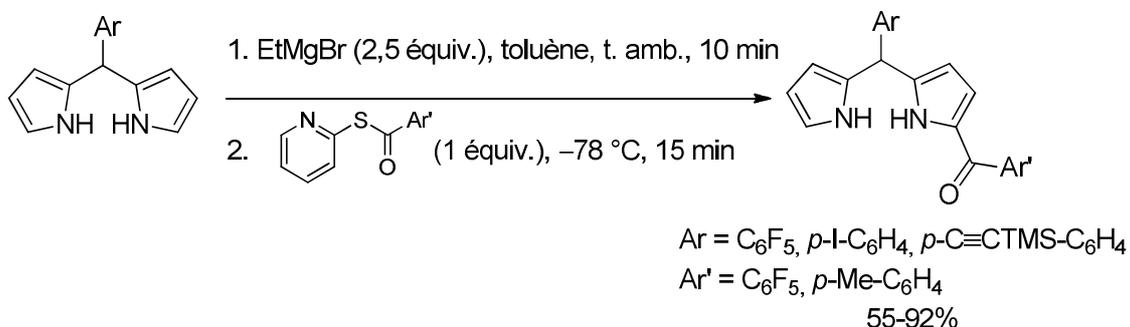


Schéma 75

En 2007, l'équipe de Lindsey s'est intéressée à la synthèse d'un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétrique précurseur de la synthèse de mimes des chlorophylles *a* et *b*. La préparation se fait par addition d'un dérivé α -thioalkyl pyrrolique sur un carbinol stabilisé par la présence d'un atome de brome en position 4 du pyrrole (Schéma 76).¹³⁸ Cette méthode est limitée à l'utilisation du 2-décylthiopyrrole préparé au préalable à partir du pyrrole en deux étapes.¹³⁹

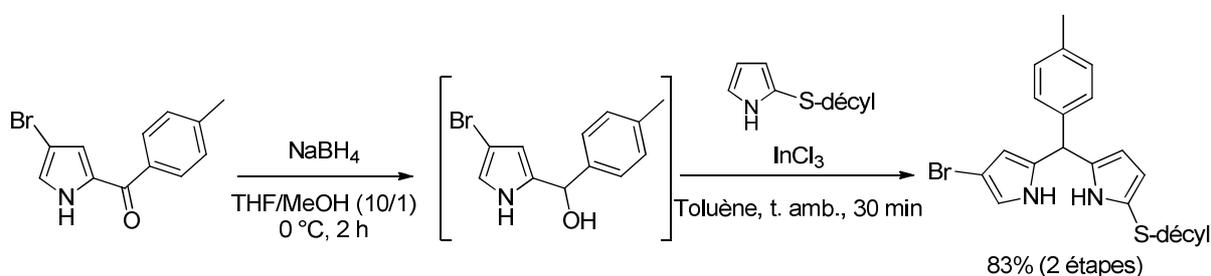


Schéma 76

5. Les 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes

Les 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes sont des oligomères de pyrroles qui ont été identifiés pour la première fois par l'équipe de Lindsey comme étant des produits secondaires lors de la

¹³⁷ Rao, P. D.; Littler, B. J.; Geier III, G. R.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1084-1092.

¹³⁸ Muthiah, C.; Ptaszek, M.; Nguyen, T. M.; Flack, K. M.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7736-7749.

¹³⁹ Thamyonkit, P.; Bhise, A. D.; Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 903-910.

préparation de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes.^{124c} La synthèse de ces composés est intéressante car ils sont précurseurs de porphyrines modifiées.¹⁴⁰

En 1994, une préparation de ce type de composés a été effectuée par l'équipe de Smith et coll.¹⁴¹ La réaction d'un carbinol pyrrolique en C-3, généré *in situ*, sur un pyrrole 1,2,3-trisubstitué conduit au 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes en présence d'une argile acide (Schéma 77).

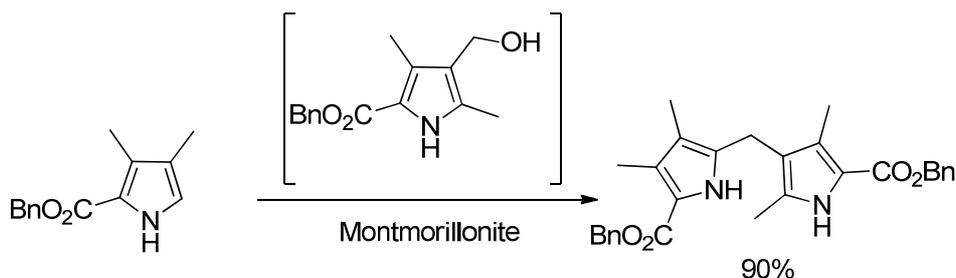


Schéma 77

Actuellement, la méthode la plus fréquemment utilisée implique l'utilisation du 3-bromo-*N*-triisopropylsilyl pyrrole. Ce dernier subit un échange halogène-métal et réagit ensuite sur un aldéhyde aromatique. Un large excès de pyrrole se condense sur le carbinol intermédiaire, non isolé, pour donner les 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques (Schéma 78).^{124c,137}

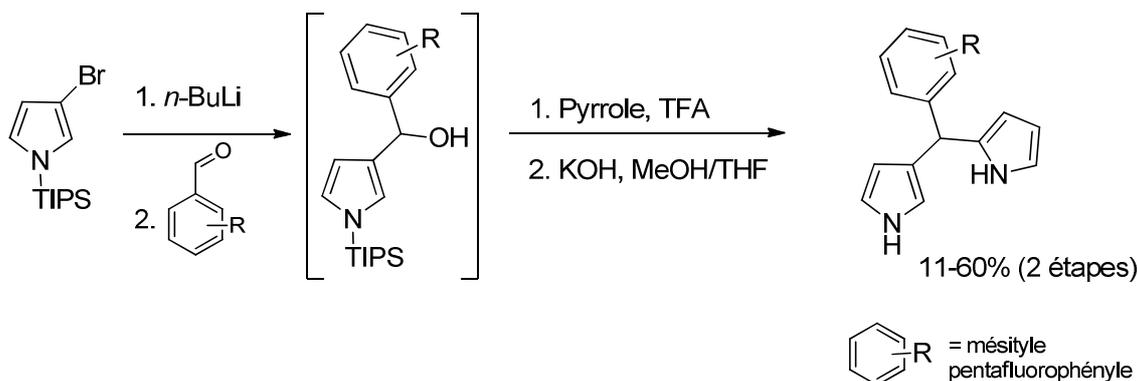


Schéma 78

¹⁴⁰ (a) Srinivasan, A.; Ishizuka, T.; Maeda, H.; Furuta, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2951-2955. (b) Maeda, H.; Osuka, A.; Ishikawa, Y.; Aritome, I.; Hisaeda, Y.; Furuta, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1293-1296. (c) Furuta, H.; Maeda, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 803-807.

¹⁴¹ Pandey, R. K.; Leung, S. L.; Forsyth, T. P.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8995-8998.

6. Les 3,3'-bis(pyrrolyl)alcanes

La synthèse de 3,3'-bis(pyrrolyl)alcanes a aussi été mentionnée dans la littérature. La réaction d'un pyrrole trisubstitué avec le formaldéhyde en milieu acide conduit à la synthèse d'un 3,3'-bis(pyrrolyl)alcane symétrique avec un rendement de 83% (Schéma 79).¹⁴²

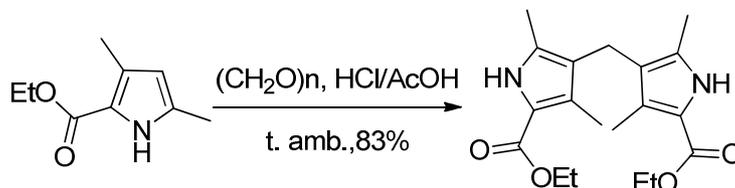


Schéma 79

Un autre exemple est la synthèse d'un 3,3'-bis(pyrrolyl)alcane par réaction du *N*-triisopropylsilylpyrrole avec un sucre dont la position anomère est acétylée. Les auteurs espéraient obtenir un intermédiaire mono-alkylé, précurseur dans la synthèse totale de la (+)-shodomycine, mais c'est le 3,3'-bis(pyrrolyl)alcane correspondant qui s'est formé (Schéma 80).¹⁴³

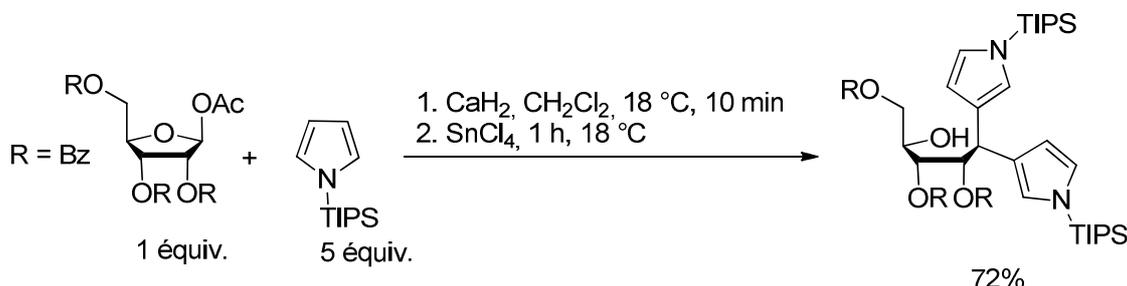


Schéma 80

Une méthode de formation des 3,3'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques a été mise au point très récemment par l'équipe de Dolphin.¹⁴⁴ La fonction aldéhyde du 2-formylpyrrole est quantitativement transformée en sel d'iminium, un groupement très électroattracteur qui va orienter exclusivement la substitution en C-3 du dérivé pyrrolique. Les composés 3,3'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques sont obtenus avec des rendements modestes à bons en fonction de la réactivité des acétals mis en jeu (Schéma 81).

¹⁴² Zang, Y.; Wang, Z.; Yan, C.; Li, G.; Ma, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7717-7721.

¹⁴³ Hungerford, N. L.; Armit, D. J.; Banwell, M. G. *Synthesis* **2003**, 1837-1843.

¹⁴⁴ Zhang, Z.; Shin, J.-Y.; Dolphin, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9515-9517.

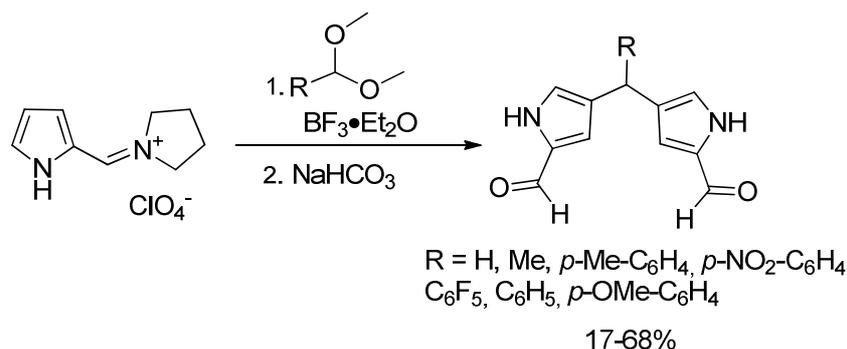


Schéma 81

7. Les ter(pyrrolyl)alcanes

La préparation de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes utilisant le pyrrole est souvent associée à la formation de ter(pyrrolyl)alcanes comme produits secondaires.^{121,124c} Après les bis(pyrrolyl)alcanes, ce sont les oligomères les plus utilisés pour la préparation de porphyrines.¹⁴⁵ Ils peuvent aussi être employés comme agents de complexation de métaux.¹⁴⁶

Le ter(pyrrolyl)alcanes non substitué le plus simple a été synthétisé et isolé pour la première fois en 1999.¹⁴⁷ Il a été obtenu à partir du 2,5-dihydroxypyrrole par réaction à basse température avec un excès de pyrrole en milieu acide (Schéma 82).

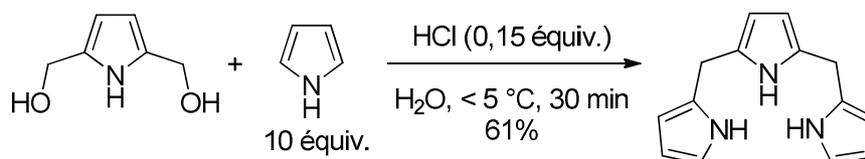


Schéma 82

L'équipe de Lee s'est intéressée à la formation des ter(pyrrolyl)alcanes dans des conditions proches de la synthèse des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes. Il apparaît que la séquence d'addition des réactifs permet d'inverser la prédominance des deux composés pour la même réaction (Tableau 1).¹⁴⁸ En effet, en ajoutant le catalyseur acide au mélange pyrrole/aldéhyde, la protonation se fait préférentiellement sur le pyrrole plus basique, les quantités d'acides dans

¹⁴⁵ (a) Sessler, J. S.; Cyr, M.; Burell, A. K. *Tetrahedron* **1992**, *44*, 9661-9672. (b) Taniguchi, R.; Shimizu, S.; Suzuki, M.; Shin, J.-Y.; Furuta, H.; Osuka, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2505-2507. (c) Shimizu, S.; Taniguchi, R.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2225-2229. (d) Gupta, I.; Srinivasan, A.; Morimoto, T.; Toganoh, M.; Furuta, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4563-4567.

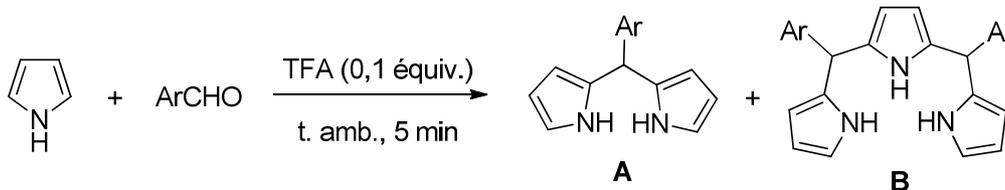
¹⁴⁶ Sessler, J. L.; Gebauer, A.; Kral, V.; Lynch, V. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6636-6637.

¹⁴⁷ Taniguchi, S.; Hasegawa, H.; Nishimura, M.; Takahashi, M. *Synlett* **1999**, 73-74.

¹⁴⁸ Ka, J.-W.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4609-4613.

le milieu réactionnel sont donc moindres et c'est la formation du 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane qui est favorisée (Méthode 1). Dans le cas où le pyrrole est additionné au mélange aldéhyde/TFA, c'est le ter(pyrrolyl)alcane qui est le composé majoritaire parce que l'aldéhyde déjà activé réagit très facilement avec le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane intermédiaire (Méthode 2).

Tableau 1



Aldéhyde	Méthode 1 Rendement (A/B) (%)	Méthode 2 Rendement (A/B) (%)
<i>p</i> -anisaldéhyde	42/23	23/27
<i>p</i> -tolualdéhyde	42/11	34/40
<i>m</i> -bromobenzaldéhyde	35/24	24/48
pentafluorobenzaldéhyde	41/16	13/44

Plus récemment, l'équipe de Gryko a mis au point une synthèse de ter(pyrrolyl)alcane substitués dans les positions *méso* en quatre étapes en partant du 1-mésylpyrrole ou du 1-tosylpyrrole avec des rendements globaux respectifs de 34% et 77% (Schéma 83).¹⁴⁹

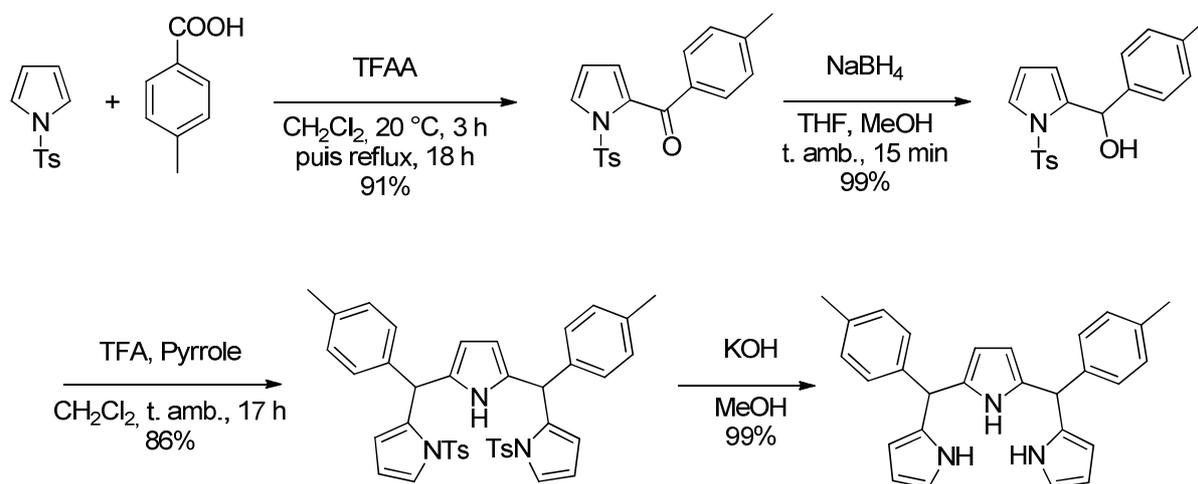


Schéma 83

¹⁴⁹ Galezowski, M.; Jazwinski, J.; Lewtak, J. P.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5610-5613.

Toutes les synthèses décrites ci-dessus conduisent à des ter(pyrrolyl)alcanes symétriques par réaction du pyrrole sur un carbinol. Il est ainsi impossible de former des ter(pyrrolyl)alcanes non symétriques par cette voie.

8. Les ter(pyrrolyl)alcanes non symétriques

A notre connaissance, une seule méthode permettant d'accéder aux ter(pyrrolyl)alcanes non symétriques a été reportée dans la littérature. Ces derniers ont été isolés sous forme de sels de bromhydrates correspondants.¹⁵⁰ Un 2,2-bis(pyrrolyl)alcane dont une position α a été libérée *via* une étape de décarboxylation réagit avec un pyrrole carboxyaldéhyde pour conduire aux sels correspondants, stables, et avec de bons rendements (Schéma 84).

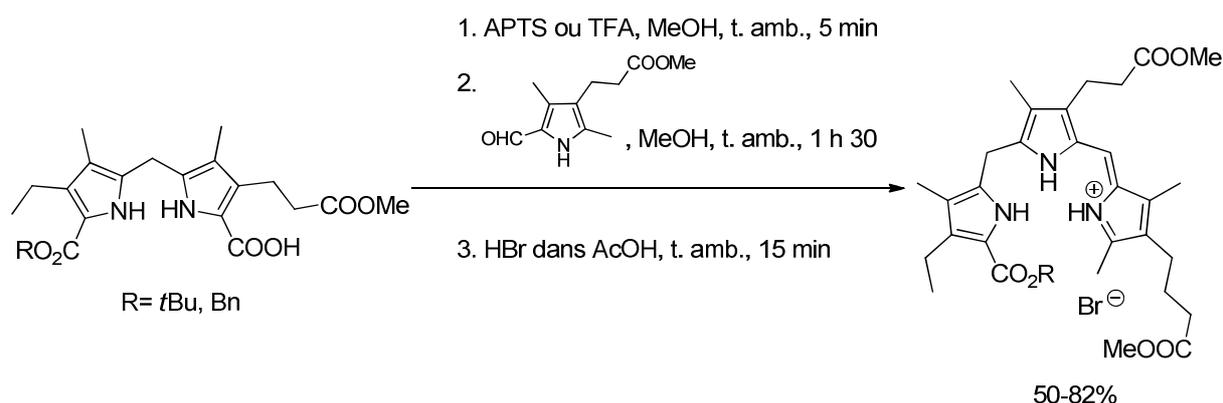


Schéma 84

9. Le « scrambling »

Le « scrambling » est un phénomène de redistribution qui intervient particulièrement dans la synthèse d'oligomères de pyrrole. Certaines équipes, en essayant de préparer des

¹⁵⁰ (a) Baptista De Almeida, J. A. P.; Kenner, G. W.; Rimmer, J.; Smith, K. M. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1793-1799. (b) Smith, K. M.; Graig, G. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4302-4306.

porphyrines portant au minimum deux substituants différents sur les positions *méso*, ont été confrontées régulièrement à ce problème.¹⁵¹

Ainsi, la réaction d'un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane sur le *p*-anisaldéhyde a conduit à la formation d'au moins quatre porphyrines différentes dont une a été identifiée comme étant la tétra-*p*-tolylporphyrine (Schéma 85).¹⁵²

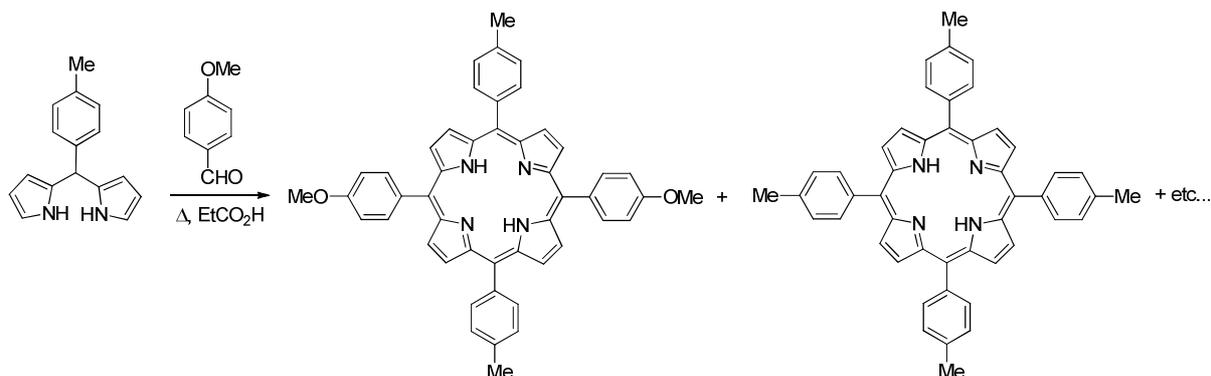


Schéma 85

Ce mélange de porphyrines résulte d'une acidolyse non contrôlée du 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane intermédiaire conduisant au sel d'azafulvénium et au pyrrole. Une recombinaison des différents fragments est alors possible dans le milieu réactionnel (Schéma 86).

¹⁵¹ (a) Geier, G. R.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11435-11444. (b) Aratani, N.; Cho, H. S.; Ahn, T. K.; Cho, S.; Kim, D.; Sumi, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9668-9681. (c) Sutton, J. M.; Clarke, O. J.; Fernandez, N.; Boyle, R. W. *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 249-263.

¹⁵² Wallace, D. M.; Leung, S. H.; Senge, M. O.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7245-7257.

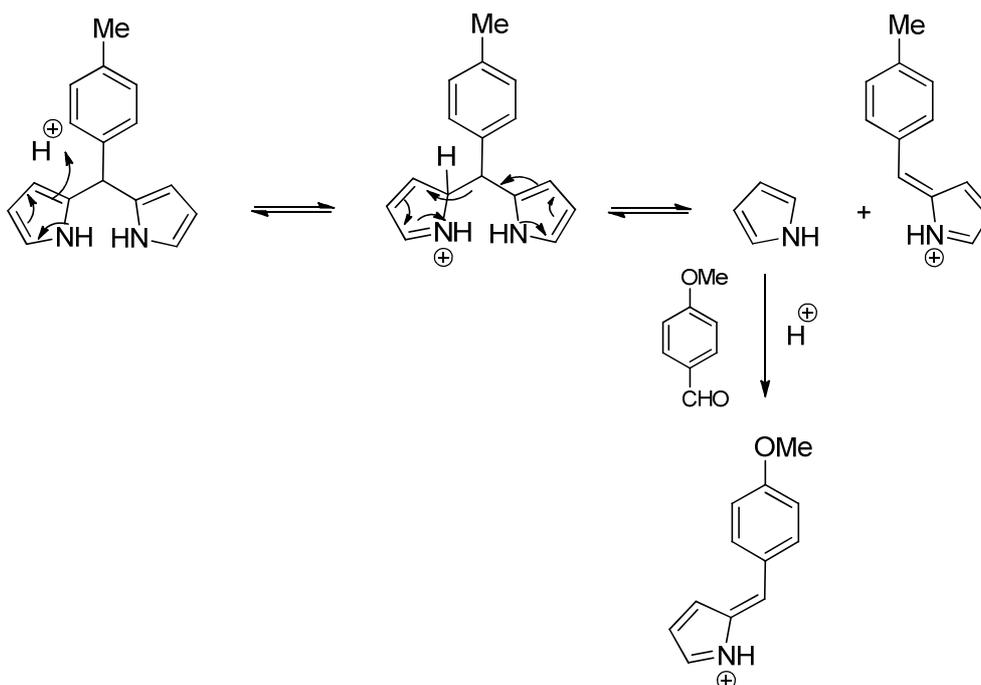


Schéma 86 : Mécanisme proposé pour l'acidolyse d'un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane

Quelques équipes se sont intéressées au contrôle de ce phénomène par l'identification des différents facteurs qui peuvent diminuer voire conduire à sa suppression. D'après les études de « screening » menées, il ressort qu'il faut des temps de réactions courts, des quantités d'acides faibles mais ces conditions entraînent souvent une chute importante des rendements.¹⁵³

Ce phénomène est également observé avec d'autres oligomères de pyrroles reliés par un pont méthylène tels que les ter(pyrrolyl)alcane,¹⁵⁴ et les tétra(pyrrolyl)alcane.¹⁵⁵

¹⁵³ (a) Geier III, G. R.; Lindsey, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 677-686. (b) Geier III, G. R.; Littler, B. J.; Lindsey, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 701-711. (c) Nielsen, C. B.; Krebs, F. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5935-5939.

¹⁵⁴ Lash, T. D.; Chaney, S. T.; Richter, D. T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9076-9088.

¹⁵⁵ Littler, B. J.; Ciringh, Y.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2864-2872.

II. Résultats et discussion : préparation des bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques

1. Travaux précédents

Une étude réalisée au laboratoire portant sur la synthèse stéréosélective de *N*-hydroxylamines pyrroliques, a permis de constater que l'emploi des nitrones comme électrophiles sur des dérivés pyrroliques et en présence de chlorure d'hydrogène comme agent d'activation pouvait conduire aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques. **Erreur ! Signet non éfni.** En effet, selon les conditions expérimentales employées, on aboutit soit à la formation de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques, soit à des *N*-benzylhydroxylamines pyrroliques (Schéma 87).

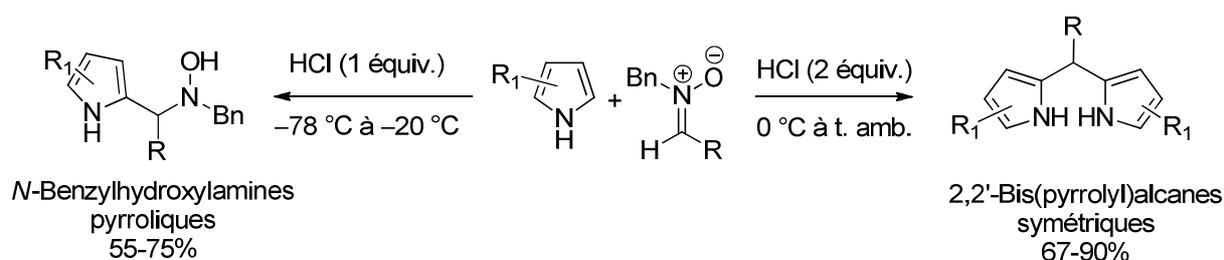


Schéma 87

2. Objectif du projet

Mes travaux de recherche concernent le développement d'une stratégie de synthèse des bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques. Les méthodes existantes présentées précédemment sont peu nombreuses et sont souvent limitées à des cas particuliers. Les synthèses utilisent des pyrroles trisubstitués polyfonctionnalisés qui doivent être préparés au préalable.^{133,134} Quant à la désymétrisation d'un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane, elle est effectuée uniquement dans le cas de l'introduction d'une fonction carbonyle.^{135,137} Le développement d'une méthode générale, efficace et surtout versatile de synthèse des bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques est donc d'un grand intérêt.

Nous nous sommes proposés de synthétiser ce type de composés en utilisant comme substrats les *N*-hydroxylamines pyrroliques. Une activation appropriée des ces dernières permet, après mise en réaction avec un pyrrole différemment substitué, d'aboutir à la formation de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques (Schéma 88).

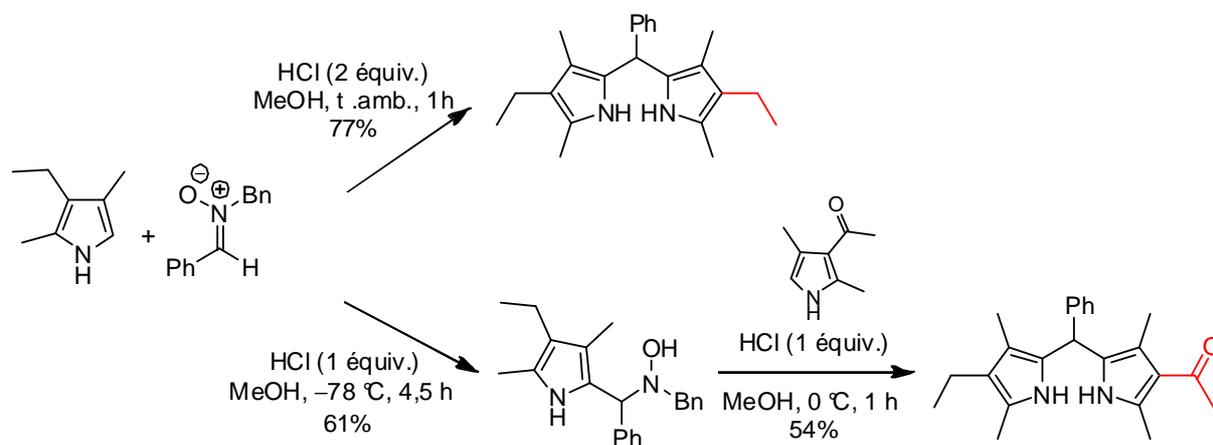


Schéma 88

Nous avons généralisé cette méthode, dont l'un des avantages est la stabilité de l'intermédiaire *N*-hydroxylamine pyrrolique, pour l'obtention de divers bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques.

3. Stratégie de synthèse

La synthèse que nous proposons se déroule donc en deux étapes. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'obtention de différentes *N*-hydroxylamines par réaction de pyrroles sur diverses nitrones. Dans un second temps, nous avons étudié la réaction de ces composés avec différents dérivés pyrroliques (Schéma 89).

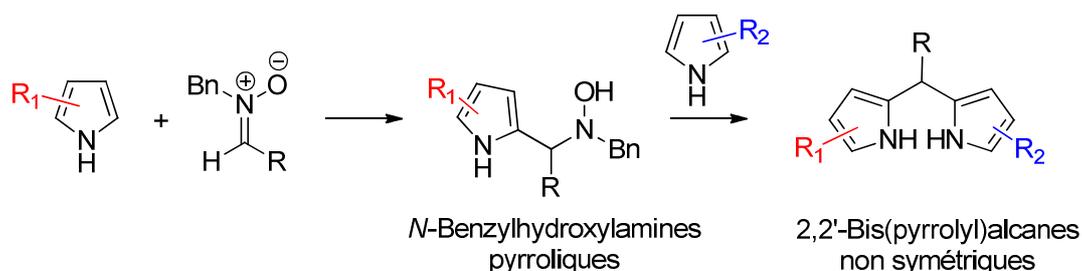


Schéma 89

a. Choix des pyrroles

Les différents dérivés pyrroliques choisis sont ceux disponibles au laboratoire ou accessibles rapidement en quelques étapes. Nous avons donc choisi le pyrrole « nu » **1**, le 3-acétyl-2,4-diméthylpyrrole commercial **2**, le 2-méthylpyrrole **3** et le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **4** (Figure 20).

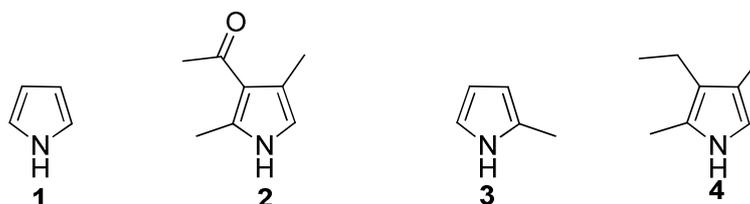


Figure 20 : structures des pyrroles

Le 2-méthylpyrrole et le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole sont obtenus par une réduction mettant en jeu LiAlH_4 respectivement avec le 2-formylpyrrole¹⁵⁶ et le 3-acétyl-2,4-diméthylpyrrole **2**¹⁵⁷ (Schéma 90).

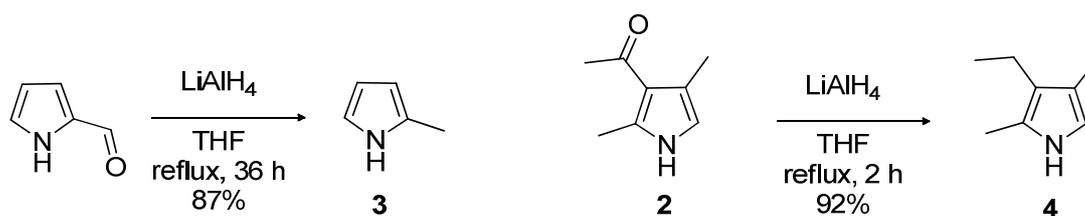


Schéma 90

b. Les nitrones

L'arylnitronne **5a** a été préparée par oxydation de la *N,N*-dibenzylamine avec le peroxyde d'hydrogène en utilisant le tungstate de sodium comme catalyseur (Schéma 91).⁷⁸

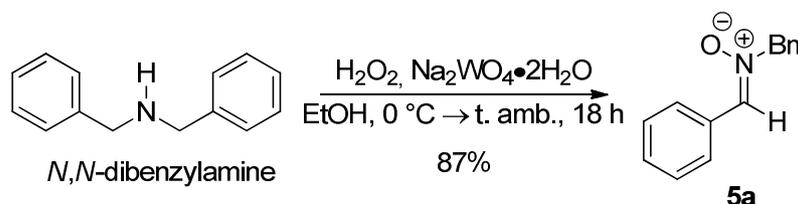


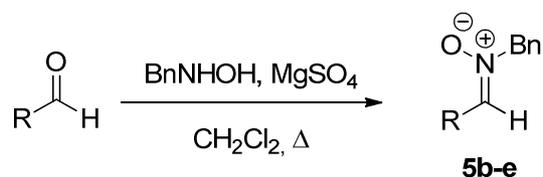
Schéma 91

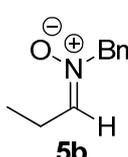
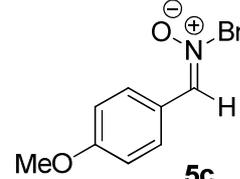
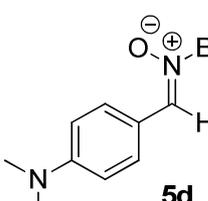
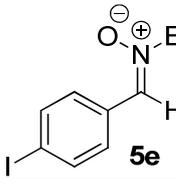
¹⁵⁶ Liddell, P. A.; Forsyth, T. P.; Senge, M. O.; Smith, K. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1343-1350.

¹⁵⁷ Mula, S.; Ray, A. K.; Banerjee, M.; Chaudhuri, T.; Dasgupta, K.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2146-2154.

Les autres *N*-benzylnitrones **5b-e** sont accessibles rapidement et ont été préparées en utilisant la méthode de Dondoni⁸⁹ par condensation des aldéhydes correspondants sur la *N*-benzylhydroxylamine en présence d'un desséchant avec de très bons rendements (Tableau 2).

Tableau 2

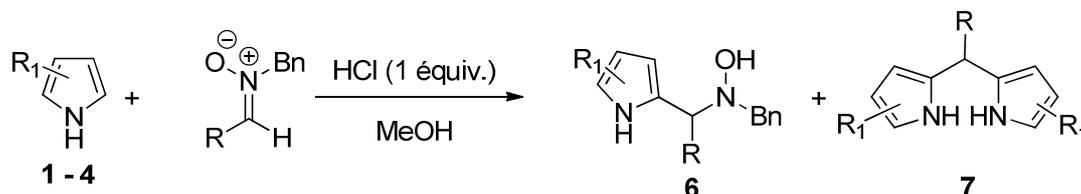


Entrée	Nitronne	Temps de réaction	Rendement
1	 5b	1 h	Quant.
2	 5c	12 h	93%
3	 5d	12 h	94%
4	 5e	12 h	94%

c. Les *N*-benzylhydroxylamines pyrroliques

Les dérivés pyrroliques réagissent avec les nitrones en milieu acide contrôlé pour conduire sélectivement aux *N*-benzylhydroxylamines pyrroliques. **Erreur ! Signet non défini.** On observe néanmoins, dans certains cas, la formation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques

correspondants provenant de la réaction d'une seconde entité pyrrolique sur les *N*-benzylhydroxylamines intermédiaires (Schéma 92).



Les synthèses des *N*-benzylhydroxylamines pyrroliques **6a-e** provenant du pyrrole **1**, du 3-acétyl-2,4-diméthylpyrrole **2** et du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **4** ont déjà été décrites (Tableau 3). Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3

Entrée	<i>N</i> -Hydroxylamine	Conditions de réaction	Rapport (6/7)	6	Rendement
1		-78 °C à -40 °C, 24 h	6a/7a (100/0)	6a	95%
2		-78 °C, 4 h 30	6b/7b (83/17)	6b	68%
4		-78 °C, 4 h 30	6c/7c (67/33)	6c	61%
5		-20 °C, 4 h	6d/7d (100/0)	6d	75%
6		-40 °C, 24 h	6e/7e (100/0)	6e	55%

De nouvelles *N*-benzylhydroxylamines pyrroliques ont également été synthétisées. C'est ainsi que le 2-méthylpyrrole **3** réagit avec la nitrone **5b** pour former sélectivement la *N*-benzylhydroxylamine **6f** avec un bon rendement (Schéma 93).

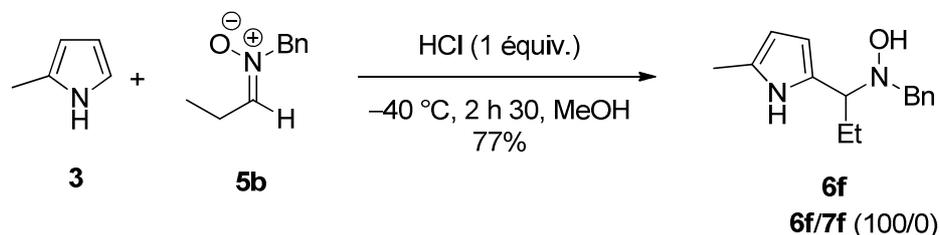


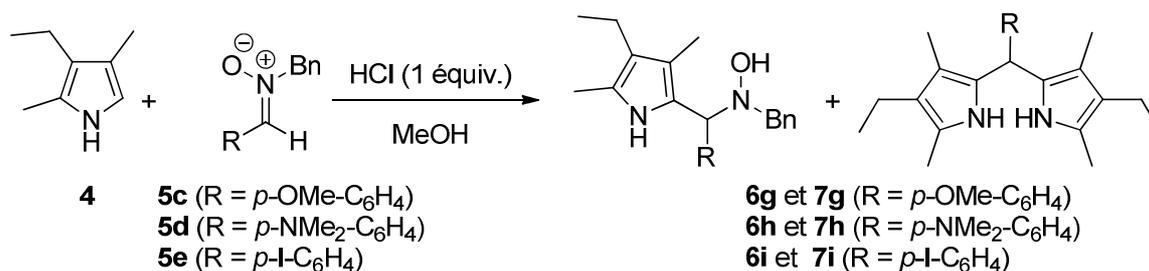
Schéma 93

Le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **4**, qui est le plus réactif des noyaux pyrroliques en notre possession, a été mis en réaction avec les nitrones **5c-e**. Les conditions de réaction optimisées sont résumées dans le Tableau 4.

L'analyse des résultats montrent que la réaction du dérivé pyrrolique **4** avec la nitrone **5c** issue du *p*-anisaldéhyde conduit à la *N*-benzylhydroxylamine **6g** est obtenue avec un rendement correct (entrée 2).

Les réactions du pyrrole **4** avec les nitrones **5d** et **5e** conduisent quant à elles exclusivement à la formation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques à basse température (entrées 3 à 7).

Tableau 4



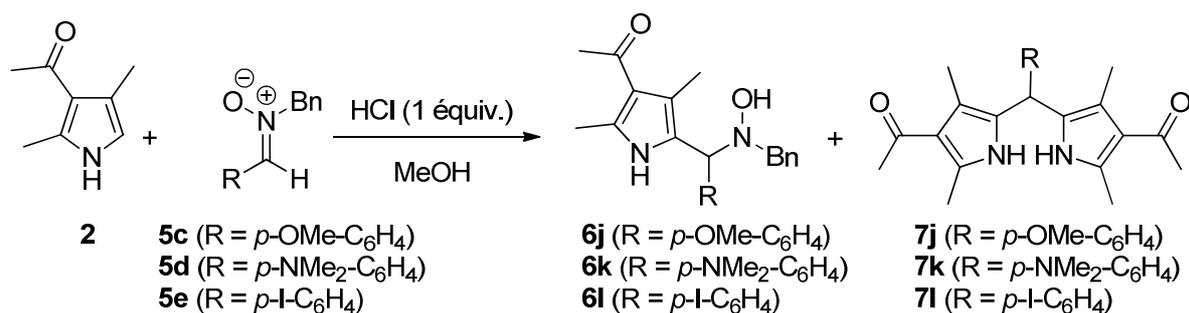
Entrée	Nitronium (équiv.)	Conditions de réaction	6	Rendement	7	Rendement
1	5c (1,2)	-78 °C, 2 h	6g	43%	7g	50%
2	5c (2,0)	-78 °C, 1 h	6g	63%	7g	27%
3	5d (1,2)	-78 °C, 1 h 30	6h	0%	7h	0%
4	5d (1,2) ^a	-78 °C, 2 h	6h	0%	7h	98%
5	5e (1,3)	-78 °C, 1 h	6i	10 % de conversion en 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane 7i		
6	5e (1,3)	-78 °C, 4 h 30	6i			
7	5e (1,3)	-78 °C, 7 h	6i			

a : HCl (2 équiv.).

Les conditions de réaction du 3-acétyl-2,4-diméthylpyrrole **2** avec les nitrones **5c-e** sont résumées dans le Tableau 5. Le pyrrole **2** est moins réactif que son homologue réduit **4** du fait de la présence du groupement acyle électroattracteur. Les conditions expérimentales testées ont été différentes, les températures sont plus élevées et les temps de réactions sont en général plus longs.

Les tentatives de réaction du pyrrole **2** avec les nitrones **5c** et **5d** ne conduisent pas à la formation des *N*-benzylhydroxylamines désirées. La nitrone **5e** réagit quant à elle pour donner la *N*-benzylhydroxylamine **6i** avec un rendement de 52% (entrée 9).

Tableau 5



Entrée	Nitrone (équiv.)	Conditions de réaction	6	Rendement	7	Rendement
1	5c (1,2)	-20 °C, 24 h	6j	0%	7j	Traces
2	5c (1,2)	0 °C, 24 h	6j	0%	7j	Traces
3	5d (1,2)	-20 °C, 15 h	6k	0%	7k	0%
4	5d (1,2) ^a	-20 °C, 24 h	6k	0%	7k	0%
5	5d (1,2)	0 °C, 24 h	6k	0%	7k	Traces
6	5e (1,2)	-20 °C, 13 h	6l	4%	7l	44%
7	5e (1,2)	-20 °C, 4 h	6l	20%	7l	41%
8	5e (1,2)	-40 °C, 24 h	6l	40%	7l	6%
9	5e (2,0)	-40 °C, 24 h	6l	52% ^b	7l	9% ^b

a : HCl (2 équiv.). b : conversion de 85%.

4. Synthèse de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques

Les *N*-hydroxylamines pyrroliques **6** sont ensuite mises en réaction avec un dérivé pyrrolique différemment substitué pour aboutir aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques.¹⁵⁸ La formation de la *N*-benzylhydroxylamine lors de cette étape prouve que le mécanisme de la réaction passe bien par un intermédiaire de type sel d'azafulvénium (Schéma 94).

¹⁵⁸ Murat-Onana, M. L.; Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Léon, N.; Denis, J.-N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2204-2211.

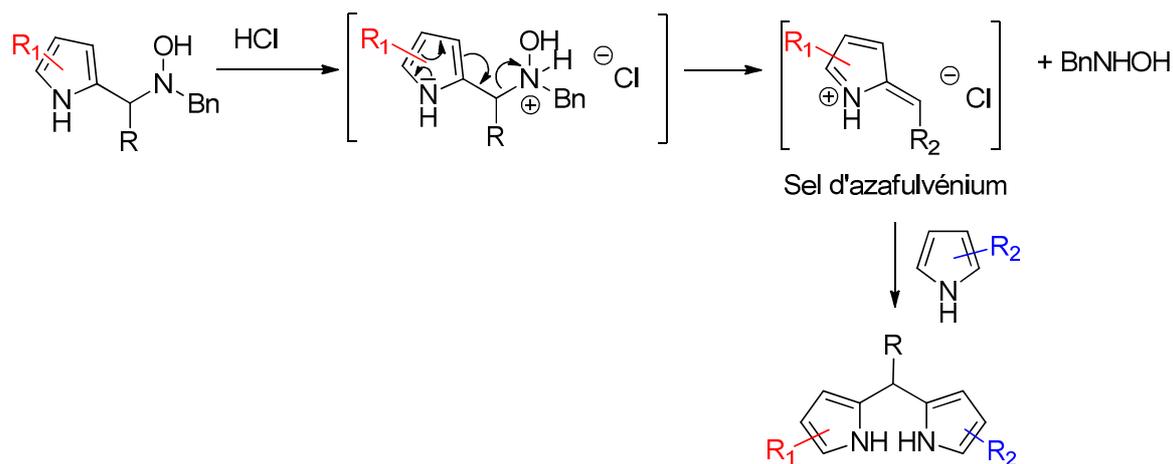


Schéma 94

Lors de la synthèse de certains 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétriques, les composés symétriques ont été détectés. Ces derniers proviennent du phénomène de « scrambling ». En effet, le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique formé peut se dissocier de deux façons différentes dans les conditions acides du milieu réactionnel. Il est alors possible de former deux sels d'azafulvénium et deux pyrroles qui, après recombinaison, donnent soit le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique désiré soit l'un et/ou l'autre des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane symétriques (Schéma 95).

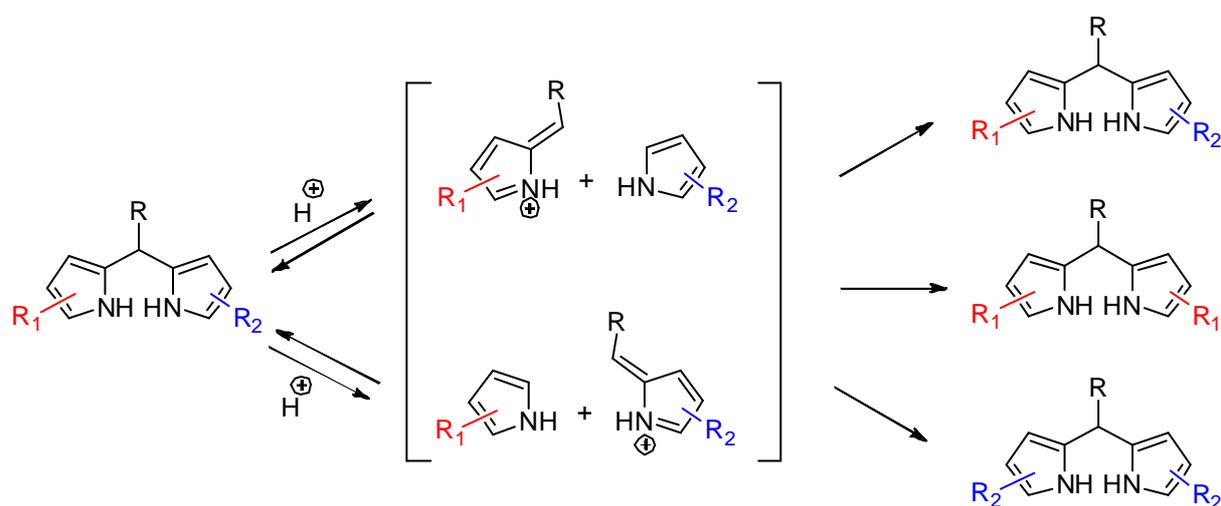


Schéma 95 : Scrambling à partir d'un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique

Pour minimiser voire annuler ce phénomène de « scrambling », il est indispensable de travailler à la plus basse température possible, avec des temps de réaction courts et surtout de n'utiliser qu'un seul équivalent d'agent d'activation. Ces observations sont en accord avec la littérature.¹⁵³

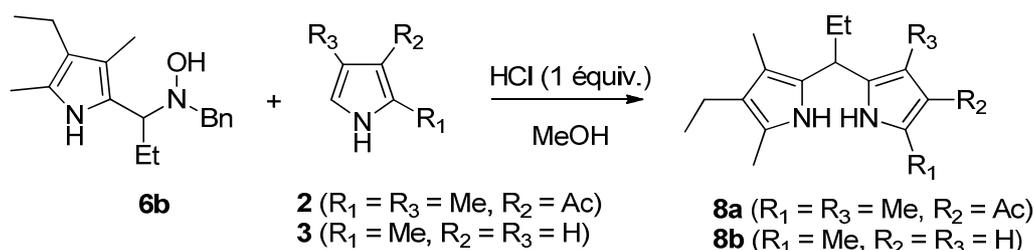
*a. Préparation des composés **8a** et **8b***

La formation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétriques a été envisagée dans un premier temps à partir de la *N*-benzylhydroxylamine **6b** que nous avons mise en réaction avec les pyrroles **2** et **3**. Quelques conditions de réaction testées sont résumées dans le Tableau 6.

Dans le cas du pyrrole **3**, le composé désiré **8b** est obtenu après optimisation avec un rendement de 67% (entrée 4). Les temps de réaction longs conduisent à la dégradation partielle du composé synthétisé et l'apparition des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane symétriques qui rendent l'étape de purification difficile (entrée 3).

La *N*-benzylhydroxylamine **6b** a aussi été mise en réaction avec le 3-acétyl-2,4-diméthylpyrrole **2**. Dans ce cas, après 2 h de réaction à -40 °C, nous observons une conversion de seulement 70% de l'hydroxylamine (entrée 6). La présence d'un groupement électroattracteur sur le pyrrole **2** désactivant le noyau, il est nécessaire d'augmenter la température jusqu'à 0 °C pour observer de bonnes conversions. Le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique **8a** est difficile à séparer du pyrrole **2** (même présent dans le brut réactionnel sous forme de traces), il est donc indispensable de le consommer totalement, d'où la diminution du nombre d'équivalent de pyrrole **2** qui devient le substrat limitant (entrée 7).

Tableau 6

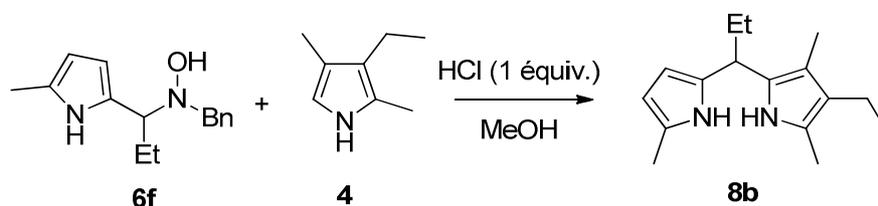


Entr\u00e9e	Pyrrole (equiv.)	Conditions de r\u00e9action	8	Rendement
1	3 (1,00)	-40 \u00b0C, 1 h 30	8b	55%
2	3 (2,00)	-40 \u00b0C, 1 h 30	8b	56% ^a
3	3 (2,00)	-40 \u00b0C, 13 h	8b	36%
4	3 (2,00)	-40 \u00b0C, 3 h	8b	67%
5	3 (2,00)	-20 \u00b0C, 1 h 30	8b	52%
6	2 (1,00)	-40 \u00b0C, 2 h	8a	56% ^b
7	2 (0,95)	0 \u00b0C, 2 h	8a	77%

a : HCl (2 \u00e9quiv.). b : conversion de 70%.

Le compos\u00e9 **8b** peut \u00e9galement \u00eatre pr\u00e9par\u00e9 par r\u00e9action entre la *N*-hydroxylamine **6f** et le pyrrole **4**. Dans les conditions de r\u00e9action d\u00e9crit pr\u00e9c\u00e9demment (Tableau 6, entr\u00e9e 4), nous n'observons pas de conversion du compos\u00e9 **6f** (Tableau 7, entr\u00e9e 1). La formation du compos\u00e9 **8b** a n\u00e9cessit\u00e9 une temp\u00e9rature sup\u00e9rieure (Tableau 7, entr\u00e9es 2 et 3). Cette voie de synth\u00e8se est cependant moins efficace que la pr\u00e9c\u00e9dente et l'on note aussi la formation importante des deux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes sym\u00e9triques lorsque la r\u00e9action est effectu\u00e9e \u00e0 0 \u00b0C (Tableau 7, entr\u00e9e 3).

Tableau 7



Entr\u00e9e	Pyrrole 4 (equiv.)	Conditions de r\u00e9action	Rendement/Observations
1	1,0	-40 \u00b0C, 3 h	Pas de r\u00e9action
2	1,2	-20 \u00b0C, 4 h	30% de conversion
3	1,2	0 \u00b0C, 2 h 30	40% (20% scrambling)

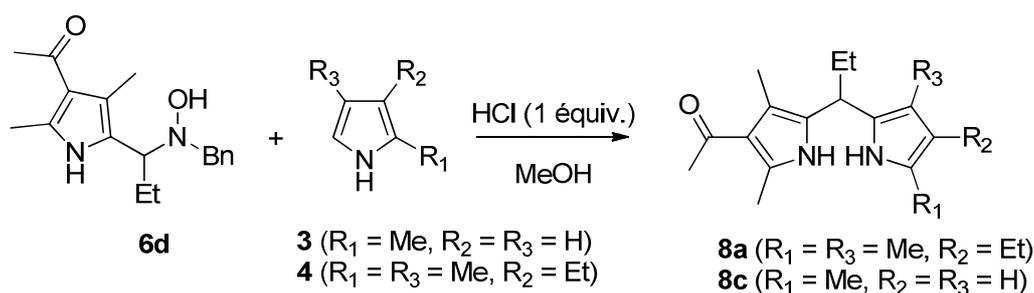
b. Préparation des composés 8a et 8c

Les résultats des réactions des pyrroles **3** et **4** sur la *N*-benzylhydroxylamine **6d** sont résumés dans le Tableau 8.

Ainsi, la réaction entre le pyrrole **4** et composé **6d** s'effectue à température ambiante et nous a conduit au composé **8a** préparé précédemment (Tableau 6, entrée 7) avec un rendement similaire (Tableau 8, entrée 1).

Cependant, la condensation du 2-méthylpyrrole **3** sur l'hydroxylamine **6d** à basse température ne conduit pas à une conversion notable. Il est nécessaire d'augmenter la température pour observer une réaction. Dans ces conditions, nous nous sommes malheureusement heurtés à la dimérisation connue du 2-méthylpyrrole en milieu acide qui est beaucoup plus rapide que la réaction de formation du 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique **8c** désiré.

Tableau 8



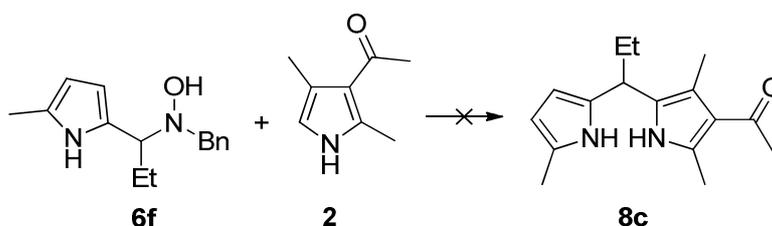
Entrée	Pyrrole (équiv.)	Conditions de réaction	8	Rendement
1	4 (1)	t. amb., 2 h	8a	73%
2	3 (2)	-40 °C, 3 h	8c	Pas de réaction
3	3 (2)	0° C, 5 h	8c	3%

Au regard du faible rendement obtenu pour le composé **8c**, nous avons tenté la réaction du pyrrole **2** sur l'hydroxylamine **6f**. Cependant, la faible nucléophilie du pyrrole **2** engagé dans la réaction ne permet pas d'observer la consommation du composé **6f**. Nous aboutissons soit à la récupération des réactifs de départ, soit à la dégradation de l'hydroxylamine engagée (Tableau 9, entrées 1 et 2).

Nous nous sommes donc tournés vers un autre agent d'activation, le chlorure de triméthylsilyle. Ce dernier se lie à l'oxygène de l'hydroxylamine par le silicium qui est

oxophile. La densité électronique de l'azote est augmentée, ce qui accroît sa basicité. La protonation et l'élimination de la *N*-benzylhydroxylamine silylée pour former le sel d'azafulvénium devraient alors être très favorisées. Malheureusement, avec cet agent d'activation, nous n'observons pas non plus de réaction (Tableau 9, entrées 3 et 4).

Tableau 9



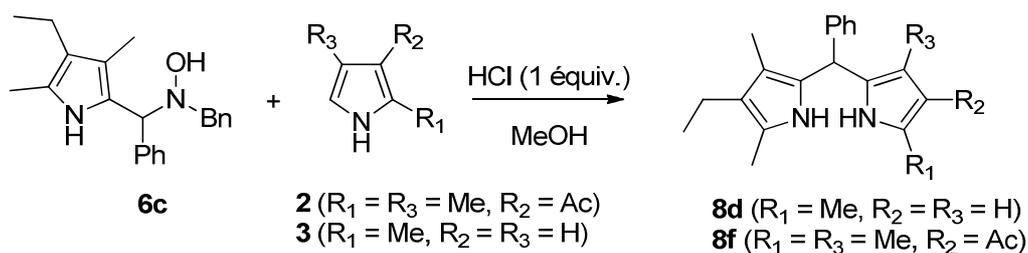
Entrée	Pyrrole 2 (équiv.)	Agent d'activation (équiv.)	Conditions de réaction	Observations
1	(1)	HCl (1)	-20 °C, 24 h	Dégradation
2	(1)	HCl (1)	0 °C, 1 h	Pas de réaction
3	(1)	TMSCl (1)	-40 °C, 3 h	Pas de réaction
4	(2)	TMSCl (2)	0 °C, 1 h	Pas de réaction

c. Préparation des composés **8d** et **8f**

Les pyrroles **2** et **3** réagissent avec l'hydroxylamine **6c** (Tableau 10). Le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique **8d** est obtenu après optimisation avec un rendement de 73% (entrée 4). Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane symétriques provenant du scrambling sont détectés quelles que soient les conditions testées car la dissociation en milieu acide du composé **8d** est facilitée par la présence d'un substituant aromatique en position benzylique qui favorise la formation du sel d'azafulvénium intermédiaire stabilisé par mésomérie. Une augmentation du nombre d'équivalents de pyrrole **3** améliore légèrement le rendement de la réaction et diminue le rendement des sous-produits en « scrambling » sans toutefois supprimer le phénomène (entrées 3 et 4).

La *N*-benzylhydroxylamine **6c** a été mise en réaction avec le 3-acétyl-2,4-diméthylpyrrole **2** pour former le composé **8f**. Les meilleures conditions de réactions sont : -40°C durant 1 h 30. A de plus hautes températures, l'hydroxylamine n'est pas stable et se dégrade rapidement conduisant à 0 °C à un rendement faible malgré une conversion totale (entrée 7).

Tableau 10



Entrée	Pyrrole (équiv.)	Conditions de réaction	8	Rendement
1	3 (1,2)	-78 °C, 1 h 30	8d	44% ^a
2	3 (2,0)	-78 °C, 3 h	8d	66%
3	3 (1,0)	-40 °C, 1 h 30	8d	38%
4	3 (2,0)	-40 °C, 3 h	8d	73%
5	2 (1,0)	0 °C, 1 h	8f	54%
6	2 (1,0)	-40 °C, 1 h 30	8f	82%

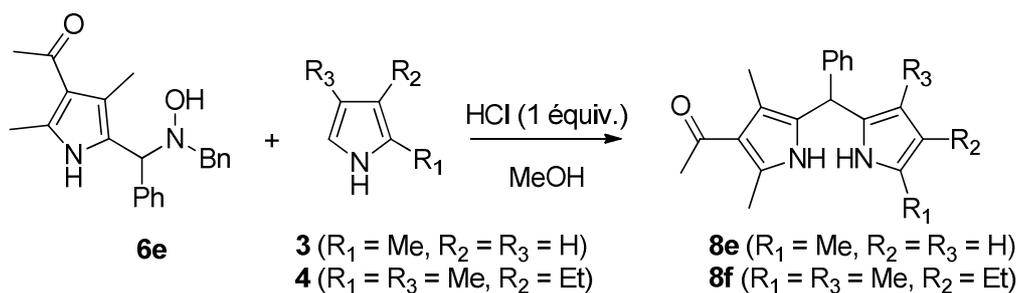
a : L'agent d'activation TMSCl a été testé dans les mêmes conditions et donne un rendement similaire de 44%.

d. Préparation des composés 8e et 8f

La réaction du 2-méthylpyrrole **3** avec la *N*-benzylhydroxylamine **6e** conduit au composé **8e** avec de bons rendements (Tableau 11, entrées 1 et 2). Cependant, la durée de la réaction ne doit pas excéder 4 h à 0 °C. En effet le composé formé n'est pas stable dans les conditions acides du milieu réactionnel.

Le composé **8f** est obtenu avec un bon rendement par réaction entre l'hydroxylamine **6e** et le pyrrole nucléophile **4** (Tableau 11, entrée 3).

Tableau 11



Entrée	Pyrrole (équiv.)	Conditions de réaction	8	Rendement
1	3 (1)	0 °C, 4 h	8e	91%
2	3 (1)	0 °C, 1 h	8e	95%
3	4 (1)	0 °C, 1 h 30	8f	92%

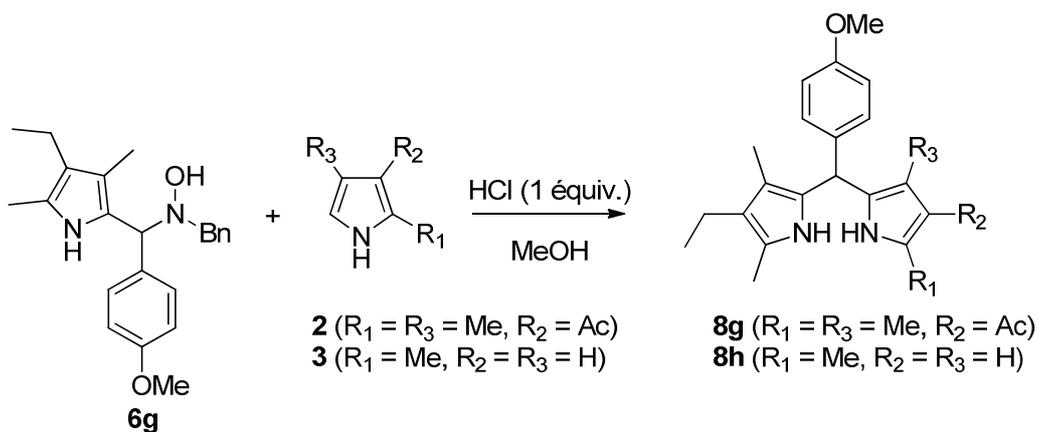
e. Préparation des composés 8g et 8h

Les réactions entre l'hydroxylamine **6g** et les pyrroles **2** et **3** conduisent aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes **8h** et **8g** avec des rendements respectifs de 68 et 60% (Tableau 12).

Le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane **8h** est obtenu avec le meilleur rendement à -78 °C. Pour former le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane **8g**, il est nécessaire d'augmenter la température, le meilleur rendement étant obtenu à -20 °C durant 6 heures. Cette réaction implique l'utilisation du pyrrole **2** moins réactif que le pyrrole **3**.

Les deux 2,2-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques provenant du « scrambling » sont détectés dans tous les cas lors de la formation du composé **8h**.

Tableau 12

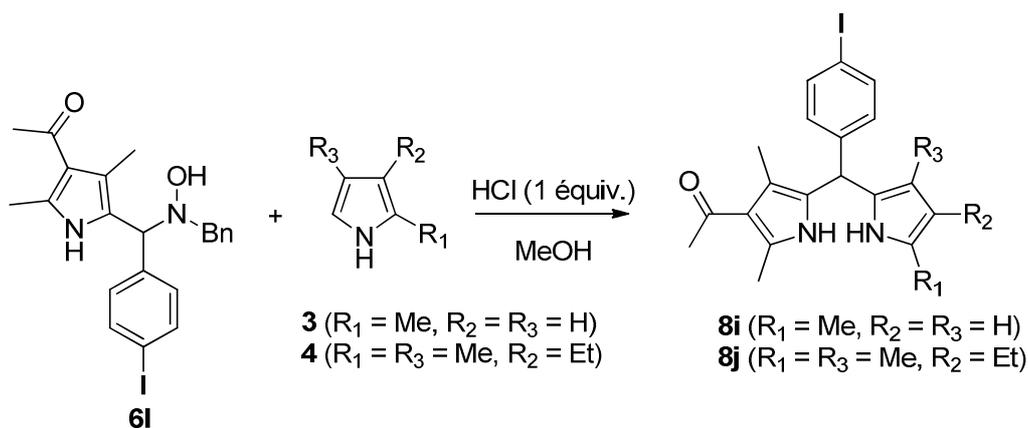


Entr\u00e9e	Pyrrole (equiv.)	Conditions de r\u00e9action	8	Rendement
1	3 (1)	-20 \u00b0C, 2 h	8h	30%
2	3 (1)	-40 \u00b0C, 2 h	8h	52%
3	3 (1)	-78 \u00b0C, 2 h	8h	68%
4	2 (1)	-40 \u00b0C, 8 h	8g	40%
5	2 (1)	-20 \u00b0C, 6 h	8g	60%
6	2 (1)	0 \u00b0C, 4 h	8g	47%

f. Pr\u00e9paration des compos\u00e9s 8i et 8j

La *N*-benzylhydroxylamine acyl\u00e9e **6l** r\u00e9agit rapidement \u00e0 0 \u00b0C et donne de bons r\u00e9sultats avec les pyrroles **3** et **4** (Tableau 13).

Tableau 13



Entrée	Pyrrole (équiv.)	Conditions de réaction	8	Rendement
1	3 (1)	-20 °C, 5 h	8i	86%
2	3 (1)	0 °C, 1 h 30	8i	98%
3	4 (1)	-20 °C, 7 h	8j	90%
4	4 (1)	0 °C, 1 h 30	8j	95%

5. Synthèse de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques : cas du pyrrole « nu »

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction du pyrrole « nu » **1** sur les différentes *N*-benzylhydroxylamines **6**. Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques ainsi formés présentent l'avantage de posséder un carbone en α de l'azote du pyrrole libre qui pourra être fonctionnalisé ultérieurement (Figure 21).

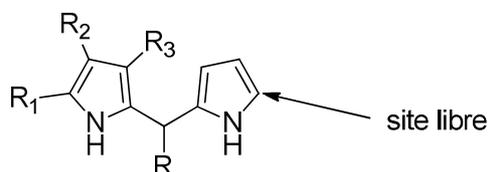


Figure 21

Les *N*-hydroxylamines ont été mises en réaction avec le pyrrole et nous avons constaté la formation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques souhaités mais aussi la formation simultanée des ter(pyrrolyl)alcanes correspondants. Ces ter(pyrrolyl)alcanes proviennent de la

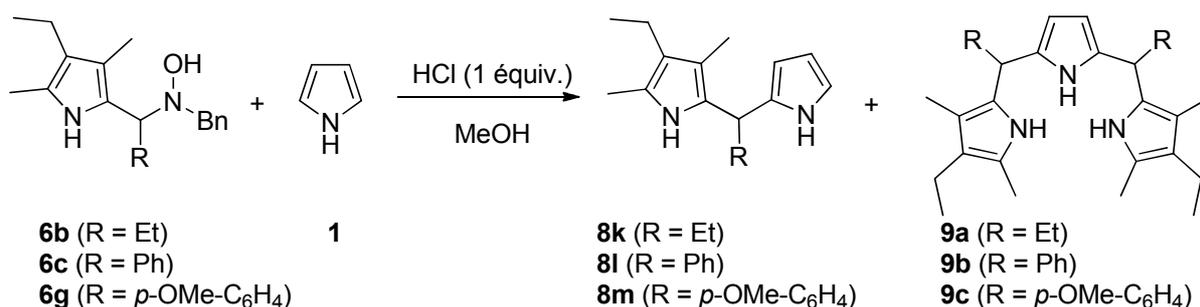
réaction des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes, plus réactifs que le pyrrole, sur un autre équivalent de *N*-benzylhydroxylamine. Les conditions de réaction ont été optimisées vers la synthèse des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques.

a. Préparation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes 8k-m

La *N*-benzylhydroxylamine **6b** réagit avec le pyrrole **1** pour donner les composés **8k** et **9a**. L'utilisation de 2 équivalents de pyrrole améliore le rendement en composé **8k** (Tableau 14, entrées 2 et 3). Dans le cas de la formation du composé **8l**, le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane symétrique est également détecté dans le milieu réactionnel.

Les essais de réaction du pyrrole **1** sur l'hydroxylamine **6g** conduisent à la formation simultanée des composés **8m** et **9c** mais malheureusement la purification de ces derniers n'est pas possible. Les composés formés se dégradent sur le gel de silice.

Tableau 14



Entrée	Pyrrole (équiv.)	6	Conditions de réaction	8 (9)	Rendement
1	2	6b	-40 °C, 13 h	8k (9a)	10% (57%)
2	1	6b	-40 °C, 2 h	8k (9a)	37% (25%)
3	2	6b	-40 °C, 2 h	8k (9a)	40% (23%)
4	2	6b	0 °C, 2 h	8k (9a)	34%
5	2	6c	-78 °C, 1 h 30	8l (9b)	Pas de réaction
6	1	6c	-40 °C, 1 h 30	8l (9b)	23% (15%)
7	2	6c	-40 °C, 1 h 30	8l (9b)	28% (23%)
8	2	6g	-78 °C, 2 h	8m (9c)	Traces de 9c
9	2	6g	-40 °C, 2 h	8m (9c)	(5:22) ^{a,b}
10	5	6g	-40 °C, 2 h	8m (9c)	(62:38) ^b

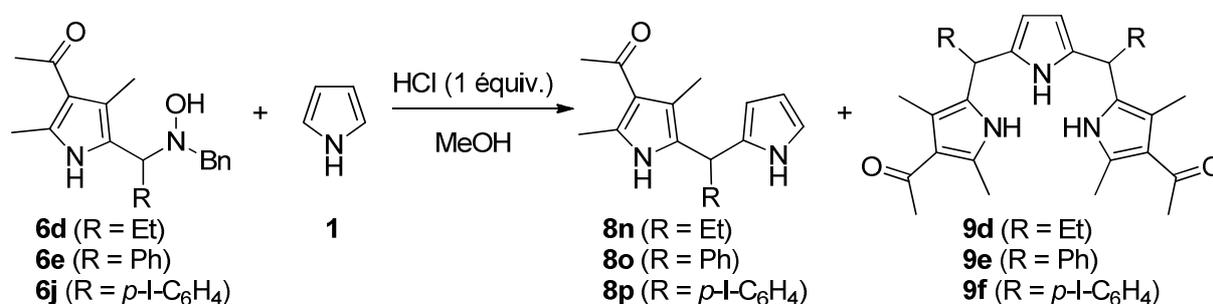
a : conversion de 55%. b : rapport **8m:9c** sur le brut RMN ¹H.

b. Préparation des composés 8n-p

Les conditions de réaction du pyrrole **1** avec les *N*-hydroxylamines **6d**, **6e** et **6j** sont résumées dans le Tableau 15.

La réaction en présence de 2 équivalents de pyrrole avec la *N*-benzylhydroxylamine **6e** s'effectue rapidement à 0 °C pour donner le composé **8o** (entrée 6). La réaction entre la *N*-benzylhydroxylamine **6j** et le pyrrole **1** conduit quant à elle au 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique **8p** avec un bon rendement de 59% (entrée 7). Lors de la condensation du pyrrole **1** sur l'hydroxylamine **6d**, la présence du 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique **8n** n'est détectée que sous forme de traces (entrées 1 à 3).

Tableau 15



Entrée	Pyrrole (équiv.)	6	Conditions de réaction	8 (9)	Rendement
1	2	6d	0 °C, 17 h	8n (9d)	Traces 8n
2	2	6d	0 °C, 17 h	8n (9d)	Traces 8n ^a
3	2	6d	-20 °C, 6 h	8n (9d)	Traces 8n
4	1	6e	-20 °C, 2 h30	8o (9e)	37% (42%)
5	1	6e	0 °C, 1 h	8o (9e)	37% (37%)
6	2	6e	0° C, 30 min	8o (9e)	41% (40%)
7	2	6j	0 °C, 30 min	8p (9f)	59% (8%)

a : TMSCl 1 équiv.

Pour pallier l'échec de la préparation du 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane non symétrique **8n**, nous avons envisagé de réaliser la réaction entre l'hydroxylamine **6a** et le pyrrole **2** (Schéma 96). Malheureusement, le pyrrole **2** n'est pas suffisamment nucléophile. En effet, quelles que soient les conditions expérimentales utilisées, la formation du composé **8n** n'est pas détectée. A basse température, aucune conversion n'est observée. Lorsque la température est augmentée, l'hydroxylamine **6a** se dégrade.

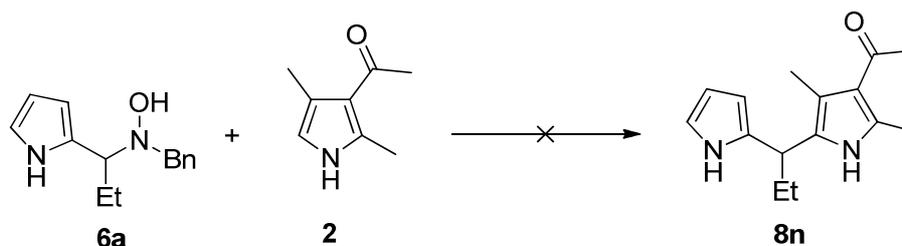


Schéma 96

6. Synthèses de 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes

a. Stratégie de synthèse

Deux schémas de synthèse sont envisageables pour accéder à ces composés:

- ✓ Soit faire réagir une *N*-hydroxylamine substituée en position 2 du noyau pyrrolique avec un pyrrole dont l'attaque se fera en position 3 (Schéma 97).

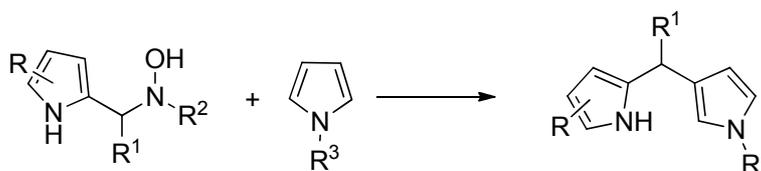


Schéma 97

- ✓ Soit le cas inverse ou la *N*-hydroxylamine sera substituée en position 3 du noyau pyrrolique et sera attaquée par la position 2 d'un autre dérivé pyrrolique (Schéma 98).

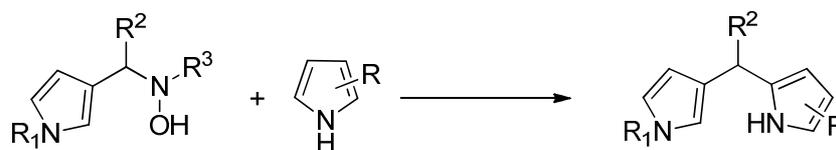


Schéma 98

b. Résultats et discussion

Le *N*-TIPS-pyrrole **10** est mis en présence de la *N*-benzylhydroxylamine **6c**, après 6 heures à 0 °C, nous observons une dégradation du composé **6c** (Schéma 99). Le pyrrole **10** n'est pas suffisamment nucléophile pour effectuer cette réaction.

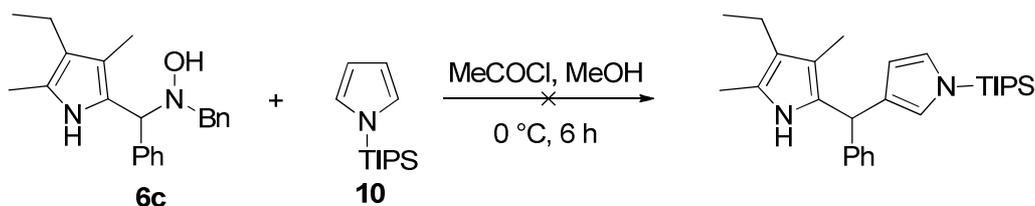


Schéma 99

Par la suite, la réaction inverse a été testée en prenant un composé pyrrolique substitué en position C-3 par la fonction *N*-hydroxylamine et en le mettant en réaction avec le pyrrole **4** très nucléophile (Schéma 100). Nous avons fait varier les paramètres suivants :

- ✓ La température (de -20 °C à t.a.)
- ✓ Le nombre d'équivalents de pyrrole **10** (1 à 6)
- ✓ La nature de l'agent d'activation (HCl, TFA, TMSCl)

Tous les essais ont conduit soit à une dégradation du milieu réactionnel, soit à une trop faible conversion.

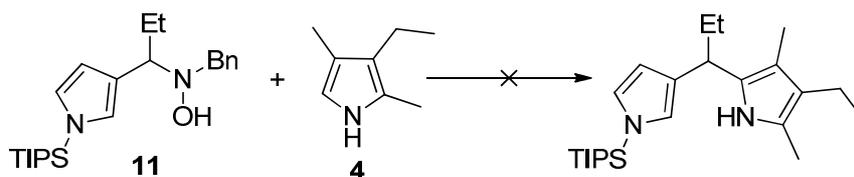


Schéma 100

Nous avons attribué ces échecs à l'encombrement stérique engendré par le groupement protecteur triisopropylsilyle. Celui-ci a donc été enlevé et le pyrrole **4** a été mis en réaction avec l'hydroxylamine libre **12**. Cependant, les conditions réactionnelles testées n'ont pas permis d'obtenir le 2,3'-bis(pyrrolyl)alcane attendu et nous avons à nouveau observé soit la dégradation des réactifs, soit aucune réaction (Schéma 101).

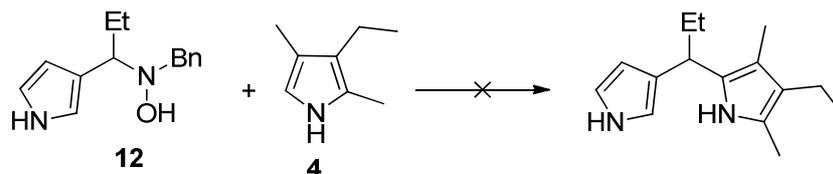


Schéma 101

Nous avons ensuite utilisé le 2-méthylpyrrole **3**, qui est moins nucléophile mais également moins encombré que le pyrrole **4**. Nous avons à nouveau constaté soit l'absence de réaction, soit une dégradation du milieu réactionnel (Schéma 102).

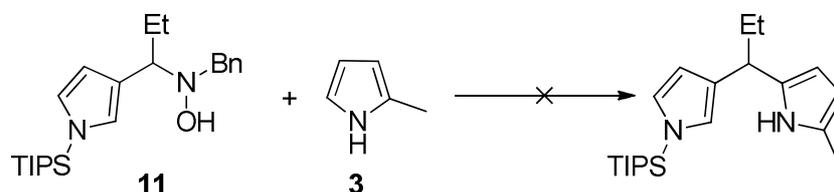


Schéma 102

Nous avons attribué ces échecs au manque de stabilité de l'intermédiaire azafulvénium en C-3 du pyrrole. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons synthétisé une *N*-benzylhydroxylamine aromatique en C-3 capable de stabiliser le sel d'azafulvénium par mésomérie. Malheureusement, les conditions testées pour la synthèse de cette hydroxylamine n'ont pas donné de résultats positifs (Schéma 103).

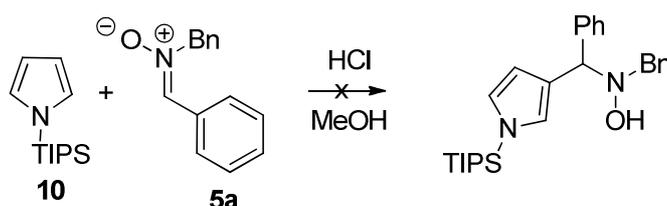


Schéma 103

Finalement, nous avons effectué un dernier test avec les hydroxylamines **13a** et **13b** dérivées de nitrones de glyoxylates. La présence du groupement ester est supposée exalter l'électrophilie du carbone qui subit l'attaque du pyrrole. Malheureusement, tous les essais effectués se sont avérés infructueux (Schéma 104).

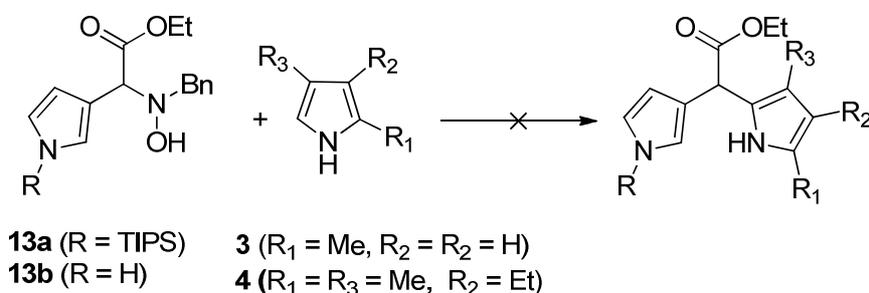


Schéma 104

Nous avons finalement utilisé le 1,2,5-triméthylpyrrole **14** qui est un bon nucléophile. Les deux positions α étant bloquées, l'attaque du nucléophile sur une *N*-hydroxylamine ne pourra se faire que par la position C-3. Le pyrrole **14** a été mis en réaction avec les hydroxylamines **6b-e**.

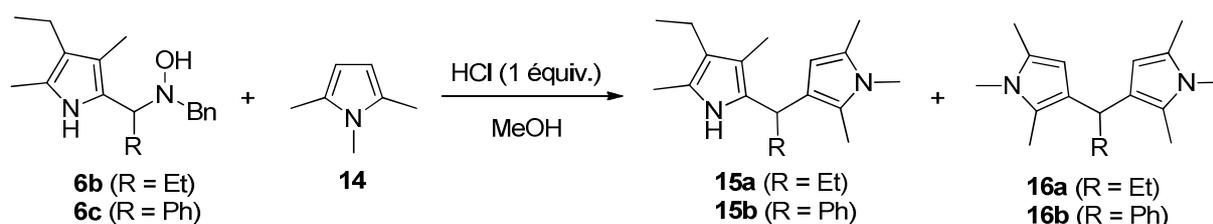
Dans le cas de la réaction entre le pyrrole **14** et le composé **6b**, le 2,3'-bis(pyrrolyl)alcane **15a** est obtenu avec un bon rendement

Tableau 16, entrée 2). Cependant, la formation du composé 3,3'-bis(pyrrolyl)alcane **16a** provenant du scrambling n'a pas pu être évitée quelles que soit les conditions de réaction utilisées.

La réaction de l'hydroxylamine **6c** avec le pyrrole **14** conduit au composé **15b** avec un bon rendement de 63%

Tableau 16, entrée 6) malgré la proportion importante du composé 3,3'-bis(pyrrolyl)alcane symétrique **16b**.

Tableau 16

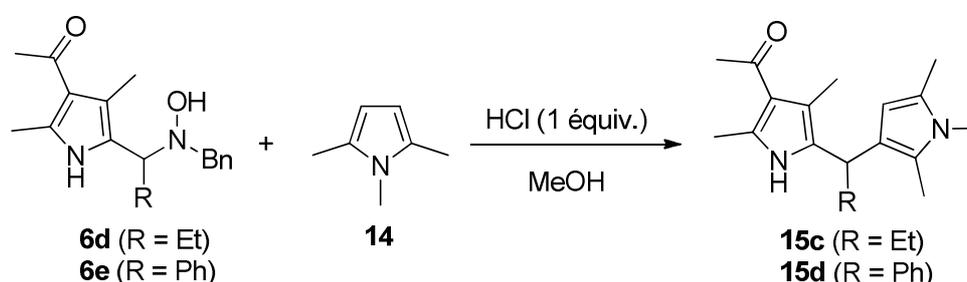


Entrée	6	Pyrrole (équiv.)	Conditions de réaction	15	Rendement
1	6b	(1,0)	0 °C, 1 h	15a	34%
2	6b	(1,5)	-20 °C, 1 h	15a	66%
3	6c	(1,0)	-78 °C, 6 h	15b	(50:50) ^a
4	6c	(1,0)	-40 °C, 1 h	15b	(65:35) ^a
5	6c	(1,0)	-40 °C, 2 h 30	15b (16b)	52% (27%)
6	6c	(1,5)	-40 °C, 2 h	15b (16b)	63% (23%)

a : rapport déterminé sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

Nous avons ensuite utilisé les hydroxylamines **6d** et **6e** qui portent un groupement électroattracteur sur le noyau pyrrolique (Tableau 17). La réaction du pyrrole **14** sur le composé **6d** est lente à 0 °C. Une augmentation de la température permet d'obtenir le composé **15c** rapidement avec un bon rendement (entrée 2). La réaction de la *N*-benzylhydroxylamine **6e** fournit, quant à elle, le composé **15d** avec un rendement de 66% à 0 °C (entrée 3). Aucun bis(pyrrolyl)alcane symétrique provenant du « scrambling » n'est détecté dans les deux cas.

Tableau 17



Entrée	14 (équiv.)	6	Conditions de réaction	15	Rendement
1	1,5	6d	0 °C, 7 h	15c	54%
2	1,5	6d	t. amb., 2 h	15c	73%
3	1,5	6e	0 °C, 30 min	15d	66%

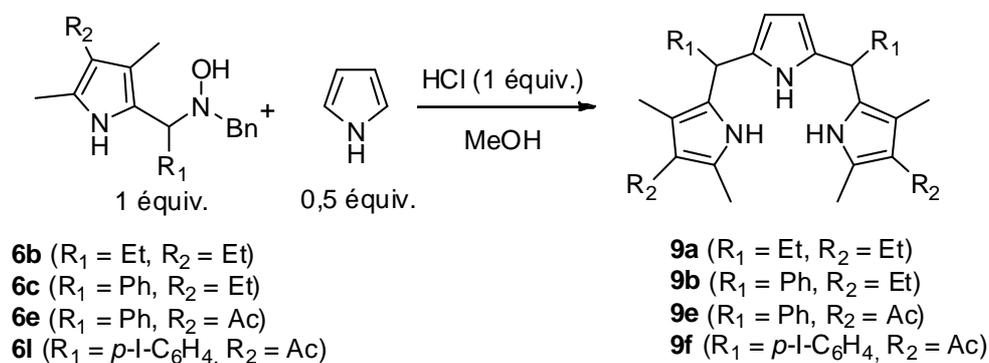
7. Synthèses de ter(pyrrolyl)alcanes symétriques

Nous avons précédemment observé que l'utilisation du pyrrole non substitué **1** lors de la formation de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques est toujours accompagnée de la formation des ter(pyrrolyl)alcanes correspondants (Tableau 15). Ceux-ci sont de structures intéressantes et peuvent être obtenus rapidement par une modification du mode opératoire de la synthèse des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques. Les conditions de formation de ces derniers ont été optimisées.

Il est indispensable d'utiliser une quantité stœchiométrique de pyrrole **1** par rapport aux *N*-hydroxylamines afin d'obtenir les ter(pyrrolyl)alcanes avec de bons rendements (Tableau 18).

Nous constatons que les *N*-benzylhydroxylamines alkylées réagissent avec le pyrrole **1** à basse température pour conduire aux composés désirés (entrées 1 et 2). Leurs homologues acylés étant plus stables, ils peuvent réagir à plus haute température, notamment à 0 °C (entrées 3 et 4).

Tableau 18



Entrée	6	Conditions de réaction	9	Rendement
1	6b	-40 °C, 2 h	9a	55%
2	6c	-40 °C, 2 h	9b	66%
3	6e	0 °C, 30 min	9e	74%
4	6l	0 °C, 30 min	9f	74%

8. Vers les ter(pyrrolyl)alcanes non symétriques

Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques provenant du pyrrole **1** possèdent un site fonctionnalisable et peuvent être des réactifs de choix pour la préparation de ter(pyrrolyl)alcanes non symétriques.

En effet, la réaction d'une nitroène sur les composés 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes de type **8** pourrait conduire à une hydroxylamine. Cette dernière est un précurseur idéal de ter(pyrrolyl)alcanes non symétriques par addition d'un autre pyrrole (Schéma 105).

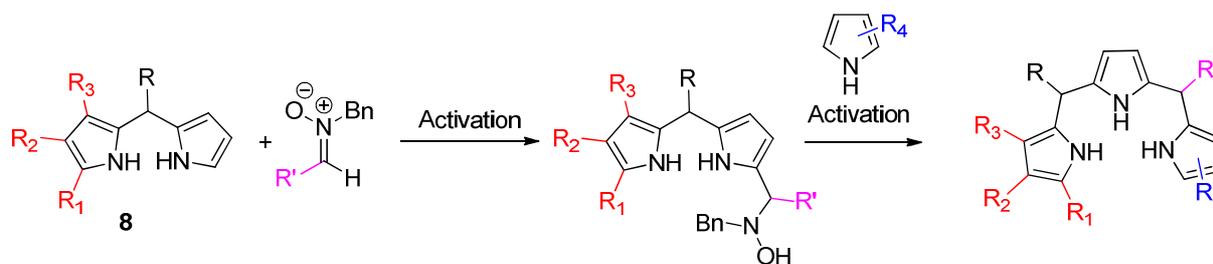


Schéma 105

Le schéma réactionnel inverse mettant en jeu une *N*-benzylhydroxylamine pyrrolique sur un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane conduirait au même composé (Schéma 106).

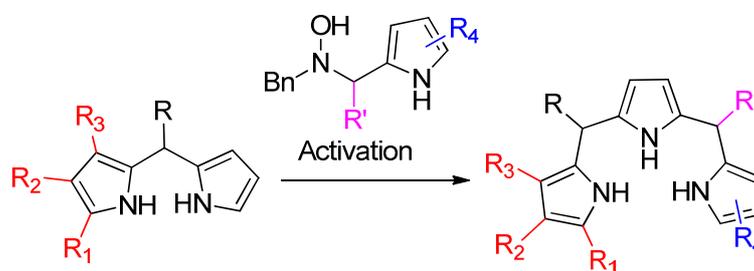


Schéma 106

Nous avons validé l'une de ces hypothèses en faisant réagir le 2,2'-bis(pyrrolyl)alcane **8p** avec la *N*-benzylhydroxylamine **6c**. Le ter(pyrrolyl)alcane non symétrique **17** a été obtenu avec un rendement de 74% (Schéma 107).

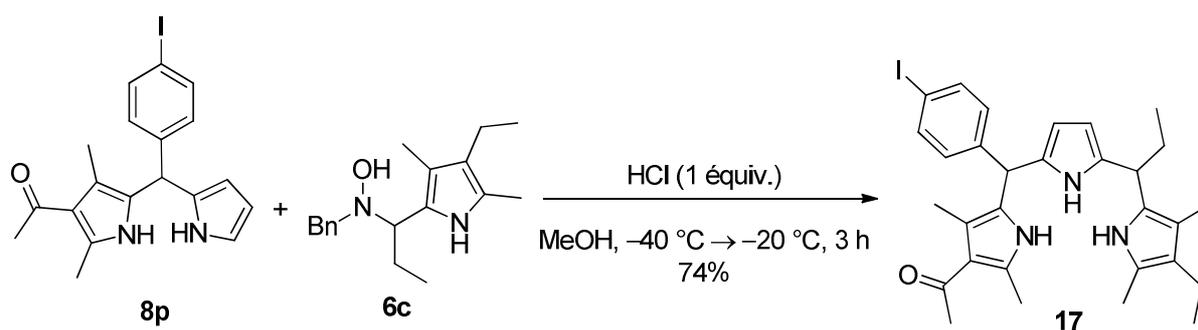


Schéma 107

III. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé une méthodologie de synthèse efficace de bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques. Ils ont été obtenus avec de bons rendements par réaction de dérivés pyrroliques sur des *N*-benzylhydroxylamines pyrroliques. La méthode de synthèse présentée est versatile, compatible avec la présence de groupements électrodonneurs et électroattracteurs sur les pyrroles ; avec des nitrones aussi bien aliphatiques qu'aromatiques.

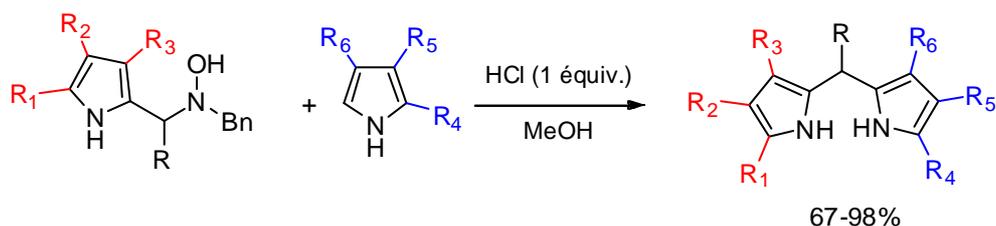


Schéma 108

Cette méthodologie a ensuite été appliquée au pyrrole « nu » **1**. L'intérêt réside dans le fait que les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques formés possèdent un site en C-2 fonctionnalisable. La formation simultanée des ter(pyrrolyl)alcanes provenant de la réaction des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques sur les *N*-benzylhydroxylamines a été détectée.

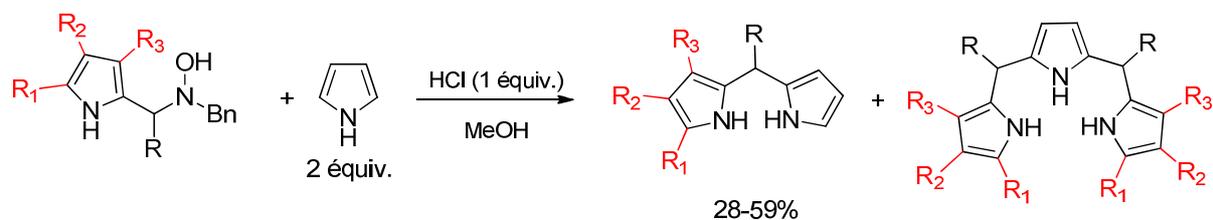


Schéma 109

Les essais de synthèses des composés 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes ont été concluants avec le 1,2,5-triméthylpyrrole.

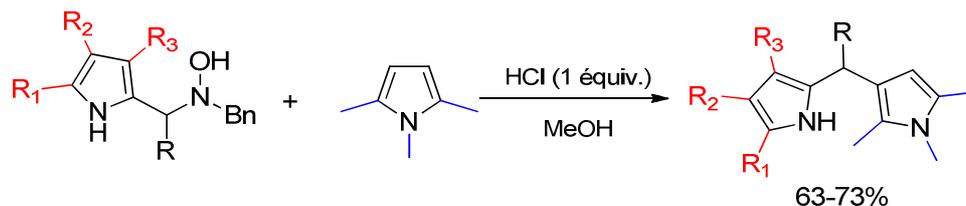


Schéma 110

Une modification des conditions expérimentales de réaction des *N*-hydroxylamines avec le pyrrole non substitué nous a permis d'obtenir de façon sélective les ter(pyrrolyl)alcanes symétriques avec de bons rendements.

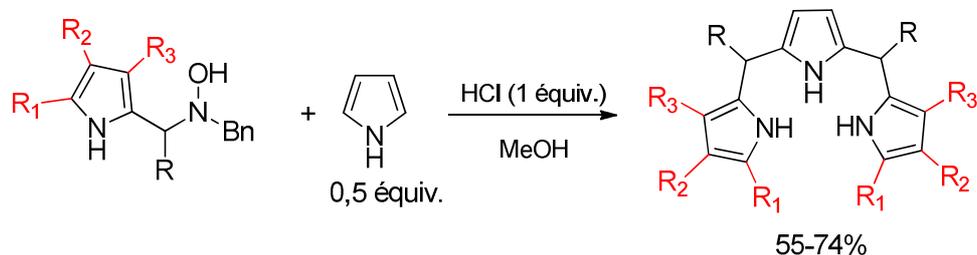


Schéma 111

Finalement, l'accès à un composé ter(pyrrolyl)alcanes non symétrique a été possible par réaction d'un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes possédant une position libre en α de l'azote du pyrrole sur une *N*-benzylhydroxylamine. Le ter(pyrrolyl)alcanes non symétrique **17** a ainsi été obtenu pour la toute première fois.

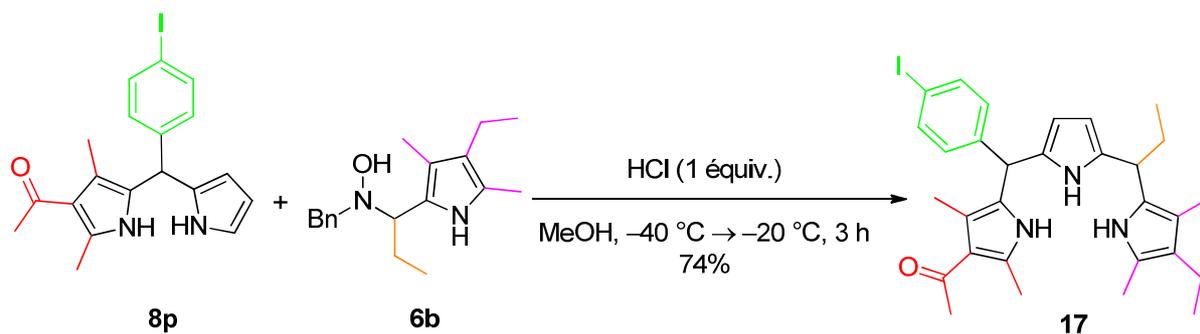


Schéma 112

L'utilisation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes pour la synthèse de F-Bodipy[®] non symétriques fait l'objet du deuxième chapitre de ce manuscrit.

**Chapitre 2 : Des
2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non
symétriques à l'étude des propriétés
photophysiques de F-Bodipy[®] non
symétriques**

Chapitre 2 : Des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

I. Rappels bibliographiques

1. Introduction

Parmi les grandes variétés de molécules fluorescentes,¹⁵⁹ la famille des 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacènes n'a cessé de gagner en popularité depuis sa découverte en 1968 par Treibs et Kreuzer (Figure 22).¹¹⁶ De part la longueur et la complexité du nom *IUPAC*, ces composés sont souvent référencés dans la littérature comme dipyrrométhènes de bore ou plus communément BODIPY®, une marque déposée par la firme Molecular Probes qui provient de la contraction du nom anglais BOron-DIPYrrromethene.¹⁶⁰ Le nom Bodipy® sera utilisé dans la suite de ce manuscrit par souci de simplicité.

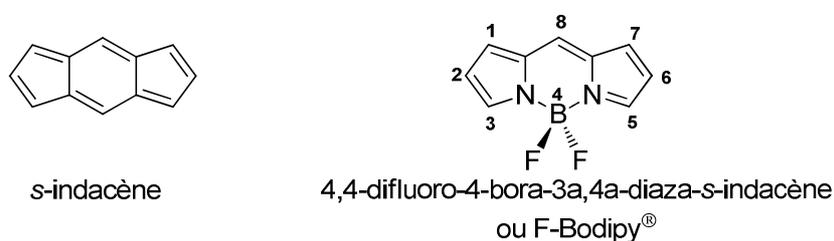


Figure 22: structure générale des F-Bodipy®

Les composés F-Bodipy® ont été découverts par hasard. En effet, c'est en effectuant une acétylation du 2,4-diméthylpyrrole en présence d'éthérate de trifluorure de bore que les auteurs ont constaté la formation de composés de bore très stables et avec une intense fluorescence dont la structure a été attribuée au F-Bodipy® (Schéma 113).¹¹⁶ L'éthérate de trifluorure de bore joue le double rôle d'acide de Lewis et d'agent de complexation.

¹⁵⁹ Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190-212.

¹⁶⁰ Haugland, R. P. *Handbook of fluorescent probes and research chemicals*, 6e ed.; Molecular Probes: Eugene, OR, **1996**.

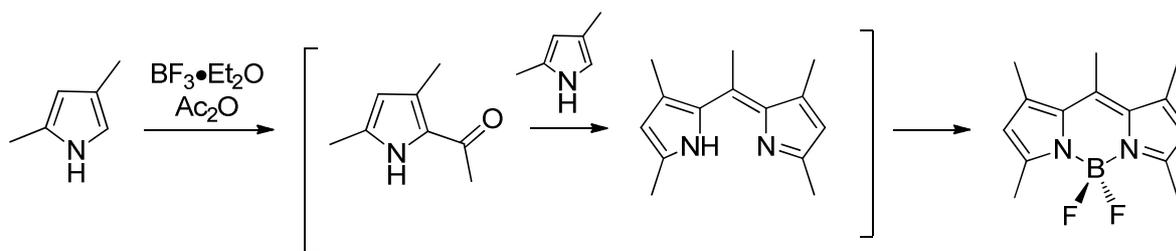


Schéma 113

Les auteurs ont alors mis au point une méthode de synthèse de ces composés à partir de dipyrrométhènes, d'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine, et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹¹⁶

Dans les années 1980, la firme Molecular Probes a breveté quelques molécules mais un regain d'intérêt pour ces structures a eu lieu au début des années 1990. Depuis lors, on note une croissance exponentielle du nombre de publications scientifiques sur le sujet (Figure 23).¹⁶¹

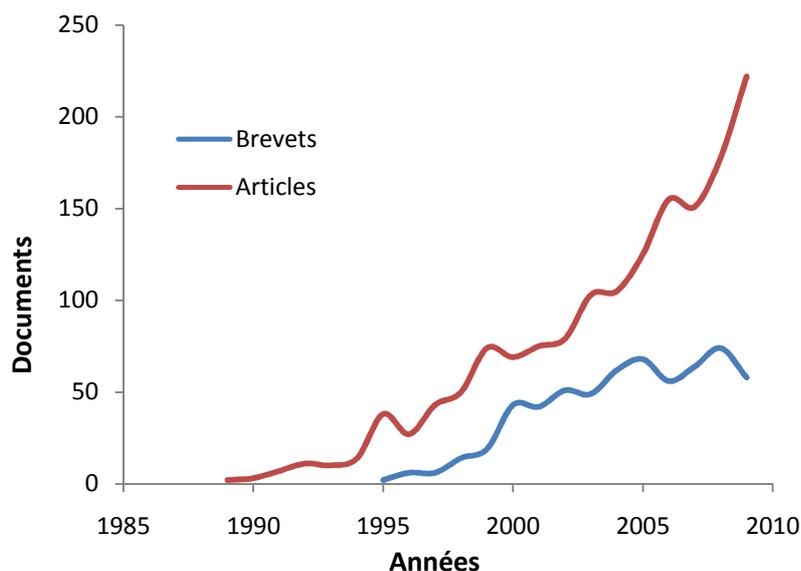


Figure 23 : Nombre annuel de publications scientifiques sur les Bodipy®

¹⁶¹ Source : CAS Sci Finder

2. Propriétés

Les Bodipy® sont des composés intéressants car ils possèdent des coefficients d'absorption molaire élevés ($\epsilon > 50\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$),¹⁶² une bonne stabilité chimique, thermique et photochimique ainsi que des bandes d'émission et d'absorption fines.¹⁸

En comparaison avec leurs composés parents, les dipyrrométhènes (qui présentent un équilibre tautomérique entre les deux azotes favorisant ainsi les voies de désexcitation non radiatives),¹⁶³ les Bodipy® ont une structure rigide obtenue grâce à la présence du motif BF₂ qui leur confère en général un rendement quantique de fluorescence élevé ($\Phi_F \geq 50\%$),¹⁶² faisant d'eux de bons candidats pour le marquage biologique.



Schéma 114 : Equilibre tautomérique existant chez les dipyrrométhènes

Les Bodipy® les plus simples absorbent et émettent dans le visible ($\lambda < 600\text{ nm}$).¹⁸ Des modifications structurales permettent d'augmenter la conjugaison, et ainsi, de tendre vers le proche infrarouge ou « fenêtre thérapeutique » (Figure 24).¹⁶⁴

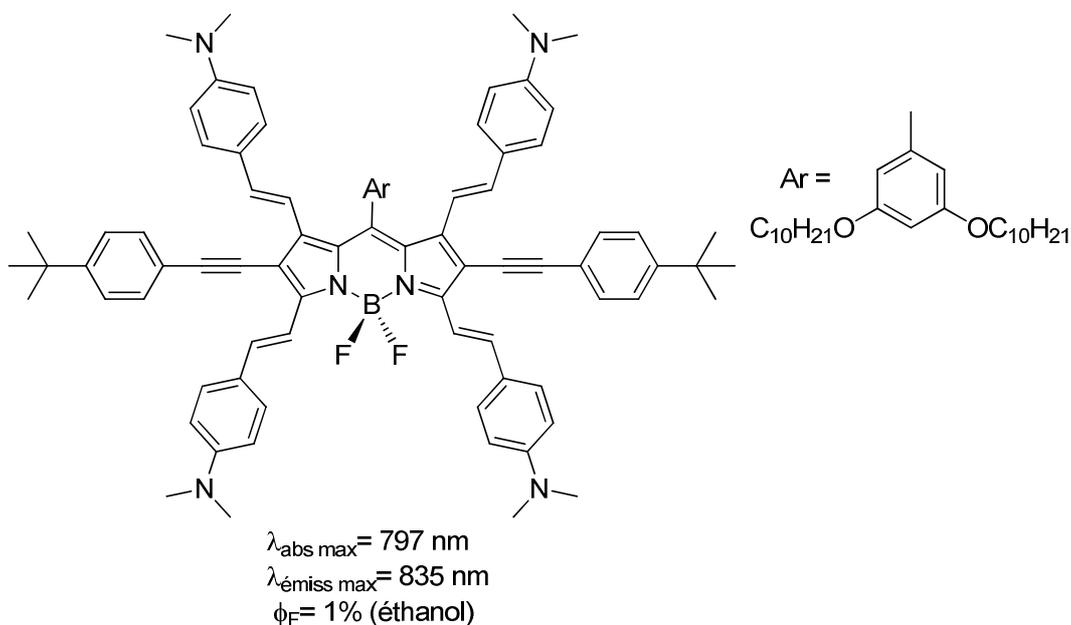


Figure 24 : Exemple d'un composé F-Bodipy® absorbant dans le proche infrarouge

¹⁶² Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Resch-Genger, U.; Daub, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 968-969.

¹⁶³ R. Méallet-Renault, Thèse, ENS Cachan, **2000**.

¹⁶⁴ Buyukcakir, O.; Bozdemir, A.; Kolemen, S.; Erbas, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4644-4647.

La majorité de ces composés sont insolubles dans l'eau qui est le principal constituant de l'organisme. L'introduction de groupements hydrosolubles permet d'y remédier (Figure 25).¹⁶⁵

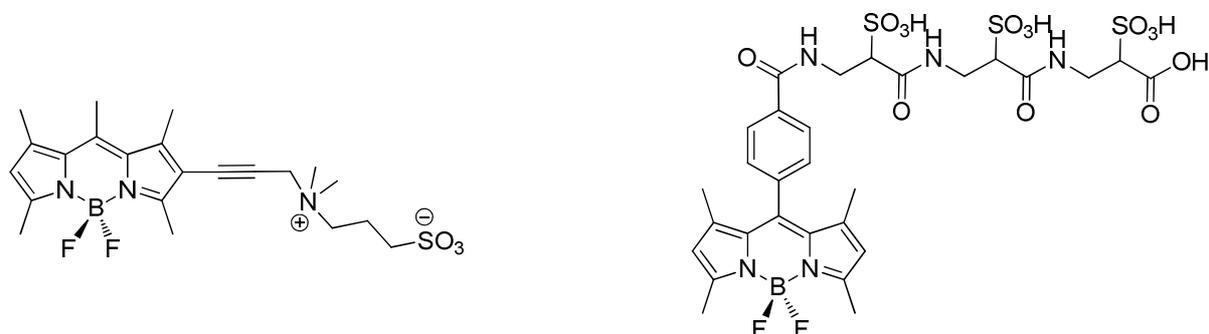


Figure 25 : Exemples de F-Bodipy® hydrosolubles

La structure des Bodipy® peut donc être modulée, d'où leur intérêt toujours croissant. De nombreuses revues traitent des modifications structurales possibles sur ces composés et de l'influence de ces dernières sur les propriétés optiques.^{18,166}

Dans la structure des F-Bodipy®, la liaison B-N est généralement stable. Cependant, elle peut être rompue en présence de *t*-BuOK et sous irradiation micro-ondes. Les F-Bodipy® libèrent alors le bore pour conduire aux dipyrrométhènes correspondants (Schéma 115).¹⁶⁷

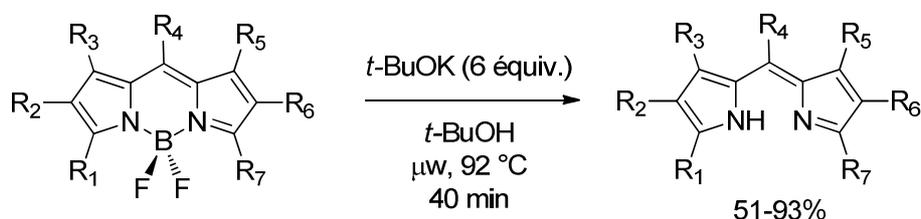


Schéma 115

La substitution de l'atome de fluor des F-Bodipy® par d'autres groupements a permis de synthétiser des O-Bodipy®,¹⁶⁸ C-Bodipy®,¹⁶⁹ et E-Bodipy® (Figure 26).¹⁷⁰

¹⁶⁵ (a) Niu, S.-L.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Kiss, A.; Renard, P.-Y.; Romieu, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049-2052. (b) Niu, S.-L.; Ulrich, G.; Retailleau, P.; Harrowfield, J.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3840-3844.

¹⁶⁶ (a) Ullrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184-1201. (b) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496-501. (c) Arbeloa, F. L.; Banuelos, J.; Martinez, V.; Arbeloa, T.; Arbeloa, I. L. *Int. Rev. Phys. Chem.* **2005**, *24*, 339-374.

¹⁶⁷ Crawford, S. M.; Thompson, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1424-1427.

¹⁶⁸ (a) Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mely, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269-272. (b) Ikeda, C.; Maruyama, T.; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3349-3351.

¹⁶⁹ Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231-10239.

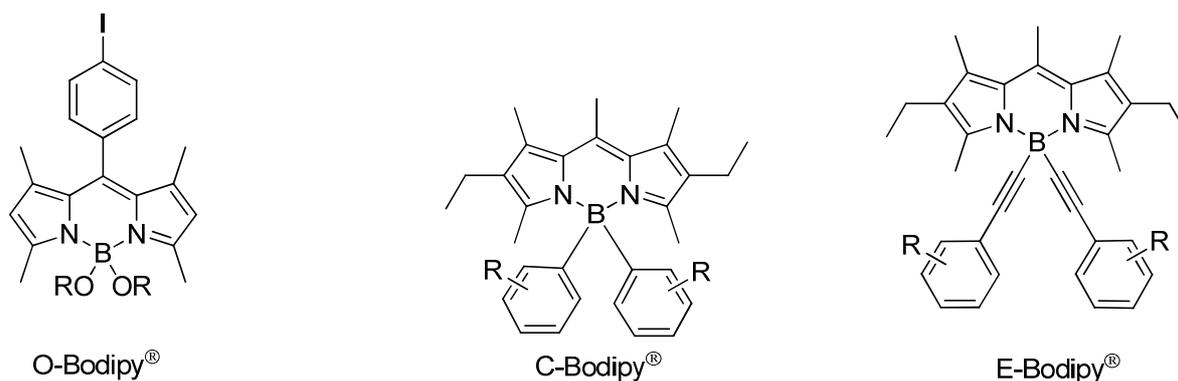


Figure 26

3. Synthèses de F-Bodipy® symétriques

Les F-Bodipy® sont synthétisés par complexation du motif BF₂ au dipyrrométhène correspondant en présence d'une amine tertiaire. Le dipyrrométhène provient de l'oxydation d'un 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes.

a. A partir d'aldéhydes et de dérivés d'acides carboxyliques

La réaction du 2-méthylpyrrole sur des aldéhydes aromatiques permet la préparation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques qui subissent directement une étape d'oxydation pour donner les dipyrrométhènes correspondants. L'étape de complexation conduit aux composés F-Bodipy® avec de bons rendements (Schéma 116).¹⁷¹

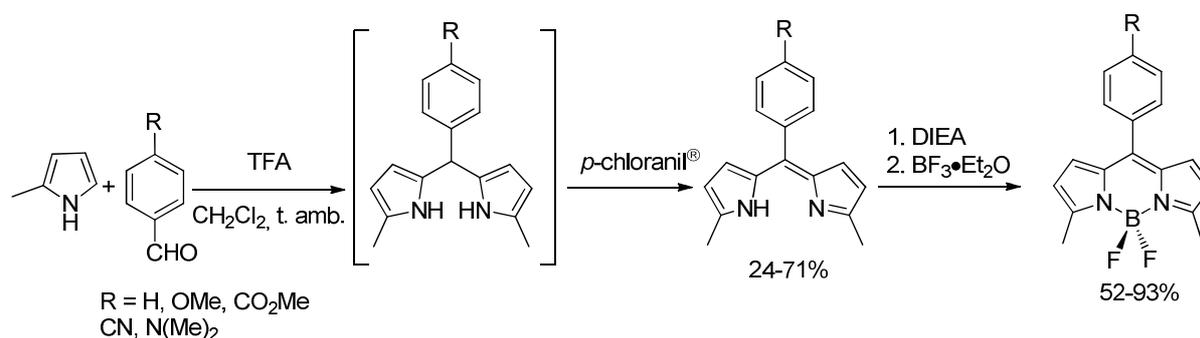


Schéma 116

¹⁷⁰ (a) Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3694-3698.
(b) Ziessel, R.; Goze, C.; Ulrich, G. *Synthesis* **2007**, 936-949.

¹⁷¹ Qin, W.; Baruah, M.; Van Der Auweraer, M.; De Schryver, F. C.; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7371-7384.

Des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

Les F-Bodipy® sont aussi synthétisés par réaction de pyrroles sur les dérivés d'acides carboxyliques que sont les chlorures d'acides¹⁷² ou les anhydrides.¹⁷³ Ces réactions conduisent directement à la formation de chlorhydrates de dipyrrométhènes, en général non isolés, qui subissent par la suite l'étape de complexation par le fragment BF₂ (Schéma 117).

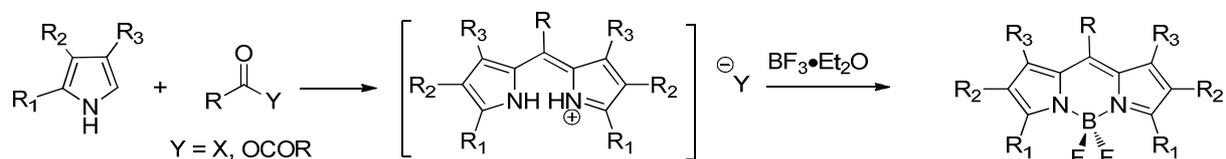


Schéma 117

b. Par auto-condensation de pyrrole-2-carboxaldéhydes

Plus récemment, l'équipe de Burgess a décrit une nouvelle méthode de synthèse de F-Bodipy® symétriques par auto-condensation de 2-formylpyrroles en présence de POCl₃.¹⁷⁴ Cette réaction permet la formation du dipyrrométhène intermédiaire non isolé qui subit ensuite l'étape de complexation (Schéma 118).

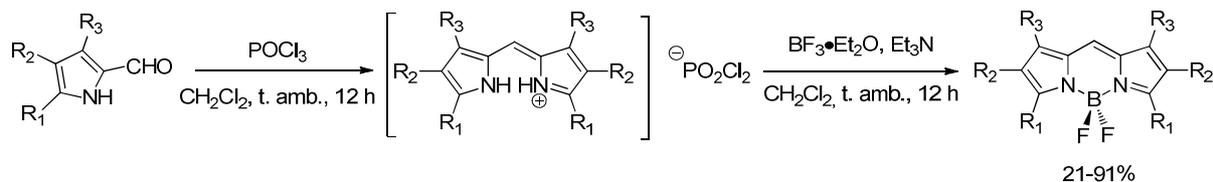


Schéma 118

Le mécanisme proposé par les auteurs pour cette condensation passe par l'attaque d'un pyrrole carboxaldéhyde sur un chlorure vinylique intermédiaire (Schéma 119).

¹⁷² (a) Burghart, A.; Kim, H.; Welch, M. B.; Thoresen, L. H.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813-7819. (b) Chen, J.; Burghart, A.; Derecskei-Kovacs, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2900-2906. (c) Guo, B.; Peng, X.; Cui, A.; Wu, Y.; Tian, M.; Zhang, L.; Chen, X.; Gao, Y. *Dyes and Pigments* **2007**, *73*, 206-210.

¹⁷³ (a) Li, Z.; Mintzer, E.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1718-1721. (b) Wang, D.; Fan, J.; Gao, X.; Wang, B.; Sun, S.; Peng, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7675-7683.

¹⁷⁴ Wu, L.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **2008**, 4933-4935.

Des 2,2'-bis(pyrrölyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

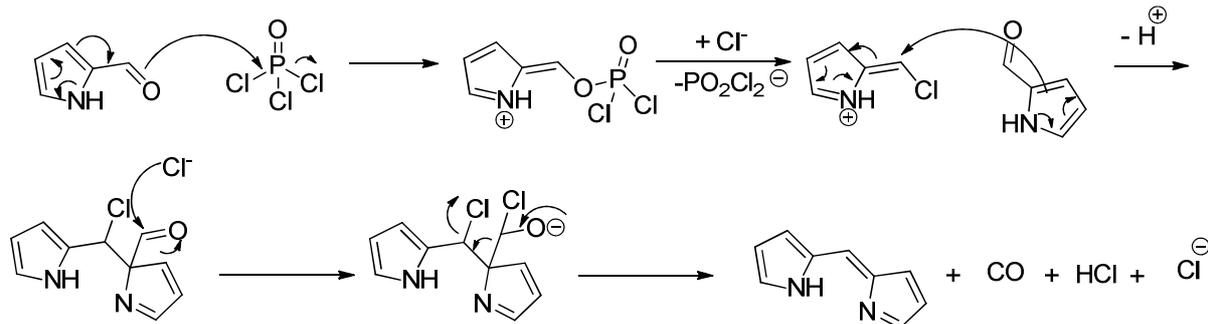


Schéma 119

c. Préparation du F-Bodipy® le plus simple

Le plus simple des F-Bodipy® (Figure 27) n'a été synthétisé que très récemment.^{175,176} Le dipyrrométhène parent du est très sensible aux attaques nucléophiles,¹⁷⁷ ce qui en fait un composé très peu stable qui se décompose à partir de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹⁷⁸

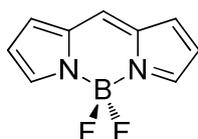


Figure 27

Ce composé peut néanmoins être obtenu à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à partir du 2,2'-bis(pyrrölyl)alcané¹⁷⁵ ou du dipyrrométhène¹⁷⁶ correspondant mais avec un rendement inférieur à 10%.

La même année, l'équipe de Pena-Cabrera a réussi à synthétiser le F-Bodipy® avec un excellent rendement à partir de son précurseur thiométhylbodipy par une réduction au palladium.¹⁷⁹ Ce composé a un rendement quantique de fluorescence élevé dans l'eau ($\Phi_F = 90,3\%$) (Schéma 120).

¹⁷⁵ Tram, K.; Yan, H.; Jenkins, H. A.; Vassiliev, S.; Bruce, D. *Dyes and Pigments* **2009**, 82, 392-395.

¹⁷⁶ Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M. *J. Fluoresc.* **2009**, 19, 755-758.

¹⁷⁷ (a) Jain, A. C.; Kenner, G. W. *J. Chem. Soc.* **1959**, 185-189. (b) Bamfield, P.; Johnson, A. W.; Leng, J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 7001-7005.

¹⁷⁸ Van Koeveringe, J. A.; Lugtenberg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, 96, 55-57.

¹⁷⁹ Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Pena-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5719-5722.

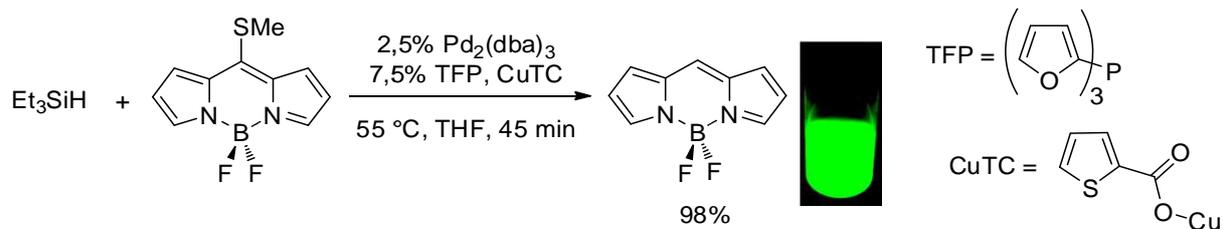


Schéma 120

4. Synthèse de F-Bodipy® non symétriques

a. A partir des dérivés pyrroliques

La réaction entre un pyrrole-2-carboxaldéhyde et un dérivé pyrrolique en présence d'un acide donne le sel de dipyrrométhène intermédiaire non symétrique qui, après complexation, aboutit à la formation du F-Bodipy® non symétrique.

Cette méthode a permis l'obtention de F-Bodipy® non symétriques, en présence d'acide bromhydrique, pour le marquage de la sphingosine.¹⁸⁰ L'utilisation de POCl₃ a conduit à la synthèse de la première librairie de F-Bodipy® non symétriques testés comme détecteurs de glucagon.¹⁸¹ C'est aussi la méthode utilisée par l'équipe de Burgess pour préparer des F-Bodipy® non symétriques par réaction des halogénopyrrole-2-carboxaldéhydes sur différents pyrroles (Schéma 121).¹⁸² Les composés synthétisés ont l'avantage de présenter une position halogénée qui peut subir des substitutions ultérieures. Cependant, l'accès aux halogénopyrrole-2-carboxaldéhydes reste problématique car ces derniers sont préparés à partir du pyrrole en une séquence monotope avec des rendements moyens variables (33-64%).¹⁸²

¹⁸⁰ Peters, C.; Billich, A.; Ghobrial, M.; Högenauer, K.; Ullrich, T.; Nussbaumer, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1842-1845.

¹⁸¹ Lee, J.-S.; Kang, N.-Y.; Kim, Y. K.; Samanta, A.; Feng, S.; Kim, H. K.; Vendell, M.; Park, J. H.; Chang, Y.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10077-10082.

¹⁸² Leen, V.; Braeken, E.; Luckermans, K.; Jackers, C.; Van der Auweraer, M.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2009**, 4515-4517.

Des 2,2'-bis(pyrrölyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

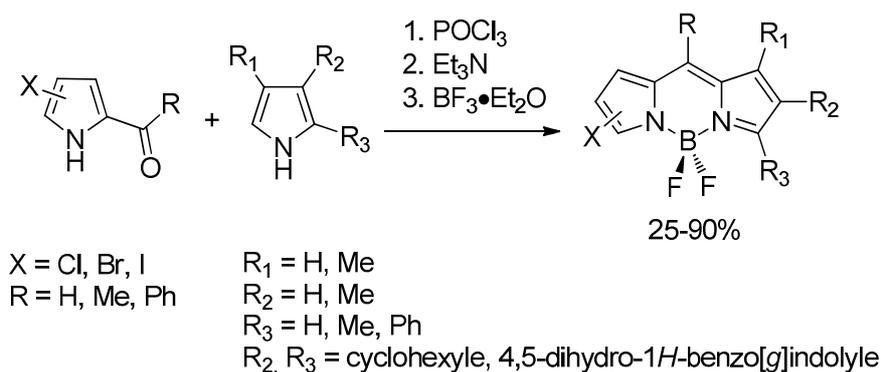


Schéma 121

b. Post-fonctionnalisation des F-Bodipy®

Une seconde stratégie pour la préparation de Bodipy® non symétriques consiste à fonctionnaliser un composé Bodipy® symétrique.

C'est la méthode choisie par l'équipe de Boëns qui effectue une monosubstitution nucléophile sélective sur un F-Bodipy® symétrique dans des conditions douces permettant d'éviter des substitutions doubles (Schéma 122).¹⁸³ Les 3,5-dichlorobodipy sont de bons substrats.¹⁸⁴

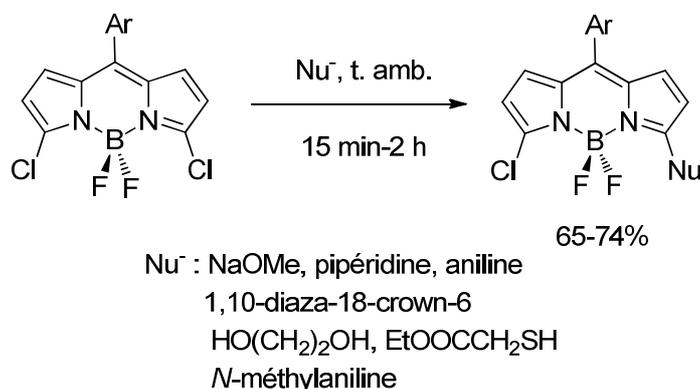


Schéma 122

La même équipe a montré récemment qu'un nucléophile pouvait attaquer un Bodipy® dont la position en α de l'azote était libre. L'intermédiaire formé est alors ré-aromatisé par

¹⁸³ (a) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boëns, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266-268. (b) Qin, W.; Leen, V.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Dedeker, P.; Van der Auweraer, M.; Robeyns, K.; Van Meervelt, L.; Beljonne, D.; Van Averbeke, B.; Clifford, J. N.; Driesen, K.; Binnemans, K.; Boëns, N. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 439-447.

¹⁸⁴ Baruah, M.; Qin, W.; Basaric, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152-4157.

Des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

oxydation à l'oxygène pour conduire aux F-Bodipy® non symétriques avec de bons rendements (Schéma 123).¹⁸⁵

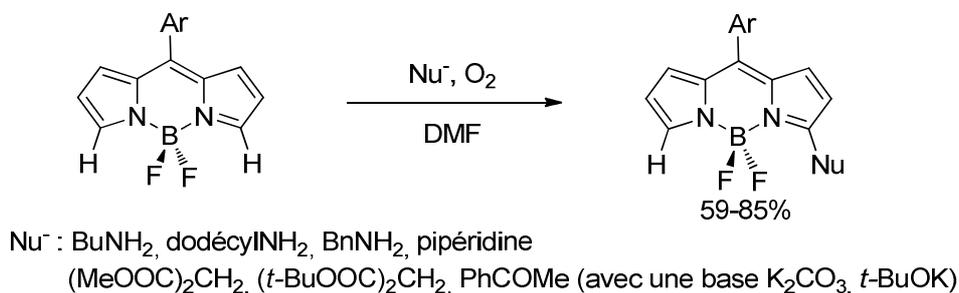


Schéma 123

5. Applications

Les utilisations des F-Bodipy® sont diverses et variées car leurs propriétés modulables à souhait sont leur principal avantage dans le domaine chimique, biologique et médical. Quelques exemples choisis sont présentés dans la suite.

a. Marquage biologique

Les composés fluorescents Bodipy® ont permis le marquage de l'α-tocophérol, un constituant de la vitamine E (Figure 28). Les différents adduits synthétisés se lient spécifiquement et de façon réversible au récepteur de la biomolécule, comme la molécule naturelle. Ces analogues fluorescents peuvent ainsi être utilisés pour une localisation intracellulaire et pour l'étude du transfert de la vitamine E.¹⁸⁶

¹⁸⁵ Leen, V.; Gonzalvo, V. Z.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2010**, 4908-4910.

¹⁸⁶ West, R.; Panagabko, C.; Atkinson, J. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 2883-2892.

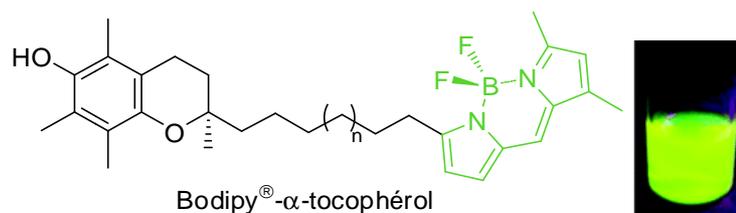


Figure 28

Les F-Bodipy® ont aidé au marquage biologique de plusieurs familles de biomolécules telles que l'ADN quadruplexe,¹⁸⁷ des protéines,¹⁸⁸ ou encore le cholestérol.¹⁸⁹

b. Détection

La présence d'un composé dans un milieu peut être détectée grâce à un Bodipy® à l'aide du phénomène de transfert photoinduit d'électrons ou PET (Photoinduced Electron Transfert).

Lorsqu'un fluorophore est excité, un électron est promu de l'orbitale HOMO à la LUMO. Si les orbitales frontières du groupement oxydant et du groupement réducteur de la molécule sont proches en énergies, deux cas de figure se présentent selon les niveaux d'énergies relatives des orbitales mises en jeu. Le PET est, soit qualifié de « réducteur » (le fluorophore est réduit dans son état excité), soit « d'oxydant » (le fluorophore est oxydé dans son état excité). On aboutit à un état à charges séparées et la recombinaison des charges conduit à l'état fondamental (Figure 29). Cependant, cette voie de désexcitation est non-radiative et la fluorescence est piégée.¹⁸ Cette propriété permet d'effectuer des détections « on-off » et « off-on ».

¹⁸⁷ Tera, M.; Iida, K.; Ikebukuro, K.; Seimiya, H.; Shin-ya, K.; Nagasawa, K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2749-2755.

¹⁸⁸ (a) Yee, M.-C.; Fas, S. C.; Stohlmeyer, M. M.; Wandless, T. J.; Cimprich, K. A. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053-29059. (b) Karolin, J.; Johansson, L. B.-A.; Strandberg, L.; Ny, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801-7806.

¹⁸⁹ Li, Z.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8376-8382.

Des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

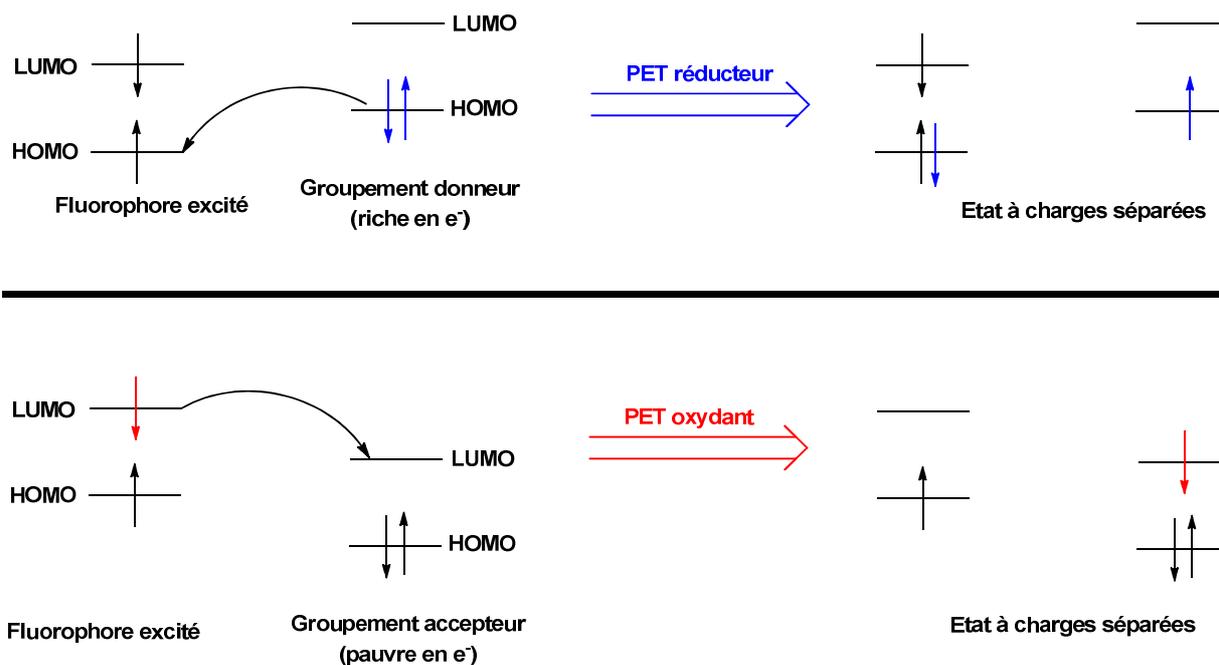


Figure 29 : Principe du PET

L'exemple de détection de l'acide hypochloreux dans un milieu biologique illustre ce cas. Le composé F-Bodipy® synthétisé présente un substituant méthoxyphénol qui effectue un PET sur le fluorophore. Ce substituant, en présence d'acide hypochloreux, est oxydé en quinone. Le phénomène de PET n'est alors plus possible et la fluorescence est restituée (Figure 30). La détection de la présence de l'acide hypochloreux dans un milieu biologique est ainsi facilitée.¹⁹⁰

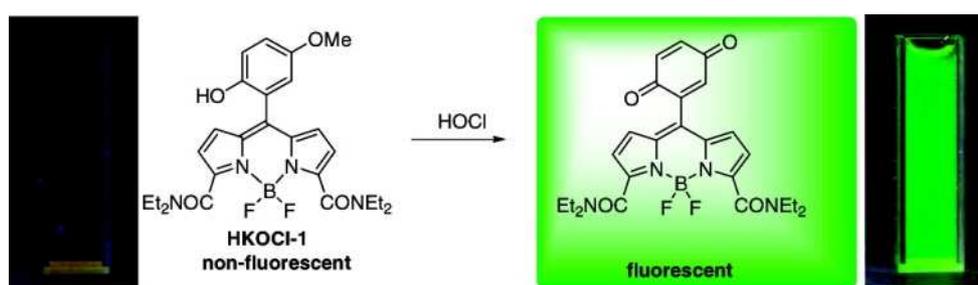


Figure 30

Les Bodipy® permettent d'effectuer des détections moléculaires. Ces détections ont été réalisées sur des monosaccharides,¹⁹¹ des fonctions carbonyles¹⁹² ou encore des ions.¹⁹³

¹⁹⁰ Sun, Z.-N.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171-2174.

¹⁹¹ DiCesare, N.; Lakowicz, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9105-9108.

c. La Photothérapie Dynamique (PDT)

La photothérapie dynamique est une nouvelle approche pour le traitement des cancers. Cette technique se base sur l'action combinée d'un photosensibilisateur, de la lumière et de l'oxygène moléculaire. Le photosensibilisateur est une espèce non toxique qui se localise *in vivo* préférentiellement dans les tissus tumoraux. Il produit, après irradiation et en présence d'oxygène moléculaire, de l'oxygène singulet hautement toxique qui induit la destruction des tissus tumoraux (Figure 31).^{15c}

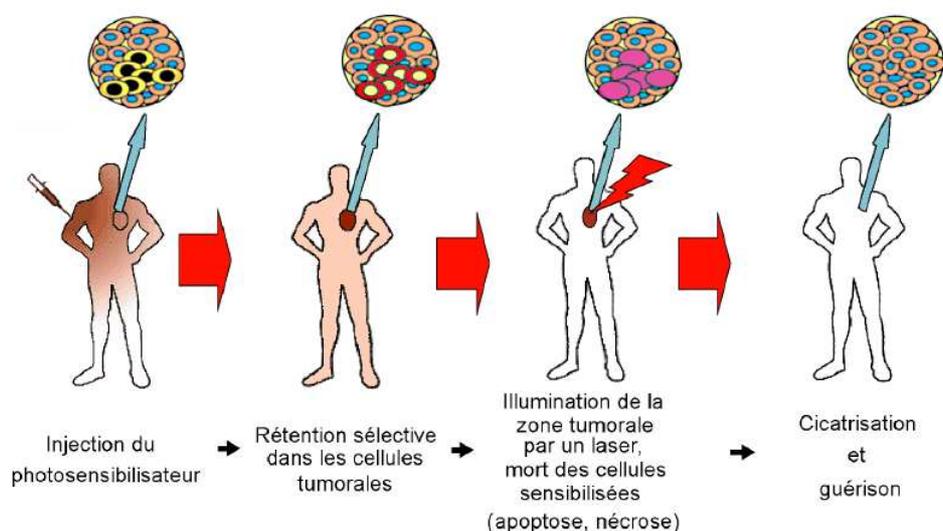


Figure 31 : Principe de la photothérapie dynamique

Le F-Bodipy® présenté dans la Figure 32 est un bon candidat pour la PDT. Il est soluble dans l'eau grâce à ses unités triéthylèneglycols. La présence des deux atomes de brome permet d'augmenter la conversion inter-système de l'état excité singulet à l'état triplet favorisant ainsi la production d'oxygène singulet. Enfin, il absorbe et émet dans la « fenêtre thérapeutique ».¹⁹⁴ L'expérience réalisée sur des cellules cancéreuses humaines montre une

¹⁹² (a) Xiong, X.-J.; Wang, H.; Rao, W.-B.; Guo, X.-F.; Zhang, H.-S. *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 49-56. (b) Dilek, Ö.; Bane, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1413-1416.

¹⁹³ (a) Bozdemir, O. A.; Sozmen, F.; Buyukcakir, O.; Guliyev, R.; Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1400-1403. (b) Wang, D.; Shiraishi, Y.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2545-2549. (c) Moon, S. Y.; Ca, N. R.; Kim, Y. H.; Chang, S. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 181-183.

¹⁹⁴ Atilgan, S.; Ekmekci, Z.; Dogan, A. L.; Guc, D.; Akkaya, E. U. *Chem. Commun.* **2006**, 4398-4400.

diminution des cellules tumorales témoignant de l'efficacité de ce photosensibilisateur. D'autres composés Bodipy® ont été étudiés en tant que photosensibilisateurs.¹⁹⁵

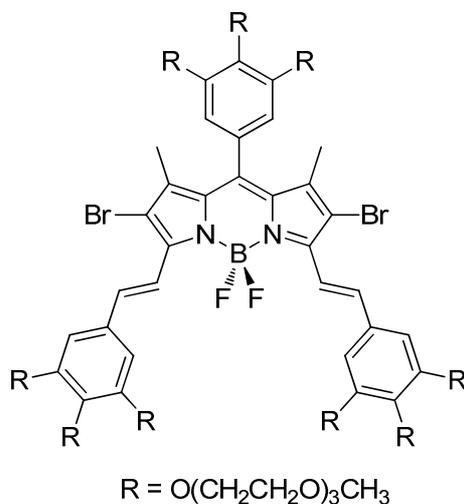


Figure 32

6. Influence de l'encombrement stérique

L'influence de la substitution sur les Bodipy® possédant un noyau aromatique en position *méso* centrale a été étudiée. Certains composés ont montré une faible fluorescence en comparaison avec leurs homologues β et β' -substitués.¹⁹⁶

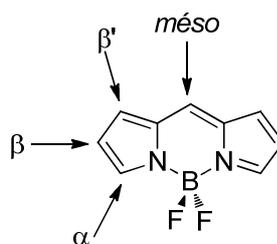


Figure 33

Des études combinées de diffraction RX et spectroscopiques ont montré le rôle essentiel de la libre rotation du substituant aromatique sur la dynamique des états excités en

¹⁹⁵ (a) Lim, S. H.; Thivierge, C.; Nowak-Sliwinska, P.; Han, J.; Van den Bergh, H.; Wagnières, G.; Burgess, K.; Lee, H. B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2865-2874. (b) Jiao, L.; Yu, C.; Uppal, T.; Liu, M.; Li, Y.; Zhou, Y.; Hao, E.; Hu, X.; Vicente, M. G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2517-2519.

¹⁹⁶ Kee, H. L.; Kirmaier, C.; Yu, L.; Thamyongkit, P.; Yougblood, W. J.; Calder, M. E.; Ramos, L.; Noll, B. C.; Bocian, D. F.; Scheidt, W. R.; Birge, R. R.; Lindsey, J. S.; Holten, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 20433-20443.

favorisant les voies de désexcitations non radiatives. Un encombrement stérique permet de restituer la fluorescence (Figure 34).¹⁹⁶

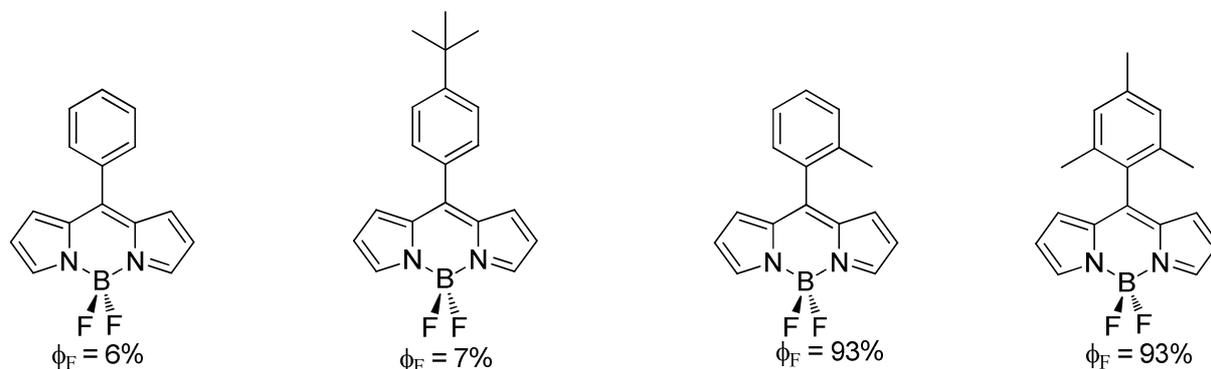


Figure 34

7. Bodipy® et chiralité

La chiralité des composés Bodipy® reste un domaine relativement peu étudié. Peu d'exemples de préparation de composés présentant une chiralité existent dans la littérature. L'intérêt de l'introduction de la chiralité réside dans le fait qu'ils peuvent être utilisés pour la reconnaissance et le marquage d'environnements chiraux.

a. Chiralité hélicoïdale

C'est l'équipe de Burgess qui décrit pour la première fois en 1999 la synthèse d'un Bodipy® présentant une chiralité hélicoïdale.¹⁹⁷ Le composé F-Bodipy® fluoresce peu alors que la fluorescence est plus grande pour le composé O-Bodipy®, du fait de la rigidité engendrée (Schéma 124).

¹⁹⁷ Kim, H.; Burghart, A.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1889-1890.

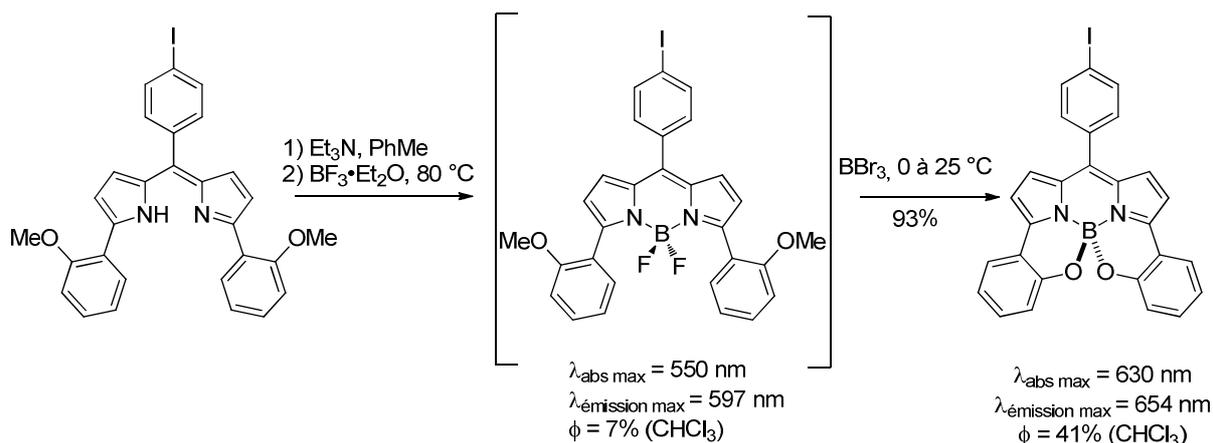


Schéma 124

b. Utilisation d'un réactif chiral

Un F-Bodipy® présentant un motif binaphtol a été utilisé pour l'étude de la discrimination des énantiomères de la 1-phényléthylamine et les résultats ont été encourageants.¹⁹⁸ Le composé est obtenu par réaction entre un dérivé binaphtalène-diol comportant deux fonctions aldéhydes¹⁹⁹ et le kryptopyrrole dans les conditions classiques de la littérature. L'interaction du F-Bodipy® avec les énantiomères de l'amine aboutit à une baisse de fluorescence. Cette baisse est attribuée à la formation de complexes diastéréoisomères par de fortes liaisons hydrogènes ou par la formation de paires d'ions diastéréoisomères (Figure 35).¹⁹⁸ Le composé F-Bodipy® chiral a une affinité avec l'énantiomère (*R*), la constante d'association étant 1,40 fois plus élevée qu'avec l'énantiomère (*S*). Néanmoins, cette affinité reste à améliorer d'où l'intérêt de développer de nouvelles méthodes de synthèse de Bodipy® chiraux.

¹⁹⁸ Beer, G.; Rurack, K.; Daub, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1138-1139.

¹⁹⁹ Stock, H. T.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3093-3105.

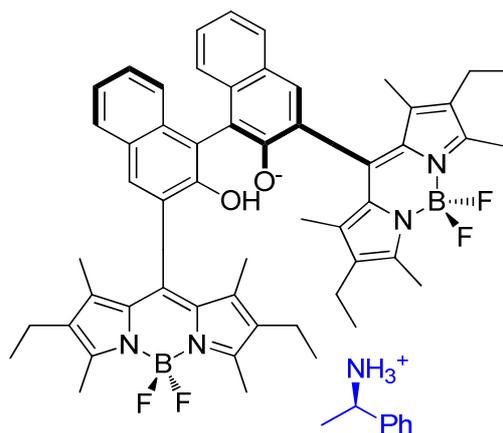


Figure 35

c. Chiralité sur l'atome de bore

Plus récemment, l'équipe de Ziessel a décrit la synthèse d'un composé Bodipy® présentant une chiralité sur l'atome de bore. La désymétrisation a été effectuée par oxydation sélective d'un groupement méthyle en carboxaldéhyde correspondant (Schéma 125).²⁰⁰

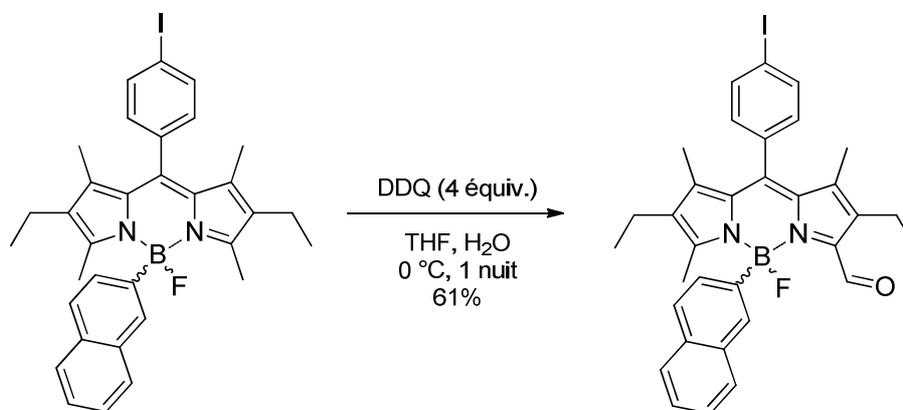


Schéma 125

Les deux énantiomères du composé ont été séparés et l'analyse par dichroïsme circulaire des deux échantillons montre une parfaite symétrie indiquant leur nature chirale et énantiomérique.

²⁰⁰ Haefele, A.; Zedde, Z.; Retailleau, P.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1672-1675.

II. Résultats et discussion : Préparations de F-Bodipy® non symétriques

1. Synthèse

Un grand nombre de F-Bodipy® non symétriques ont été préparés en une séquence de réaction monotope à partir des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques présentés dans le chapitre 1. C'est la première méthode de préparation de composés Bodipy® non symétriques obtenus directement à partir de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques.

Parmi les composés F-Bodipy® non symétriques comportant un groupement alkyle en position *méso*, seul le composé **18b** (Tableau 19, entrée 2) a été obtenu avec un rendement de 21%. Pour les composés **18a** et **18c**, les essais d'oxydations se sont avérés infructueux malgré la consommation totale du réactif (Tableau 19, entrées 1 et 3).

Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature. En effet l'équipe de Lindsey a mentionné que l'oxydation de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes en dipyrrométhènes est difficile lorsque le produit de départ possède un hydrogène ou un groupement aliphatique en position *méso*.²⁰¹

Tableau 19

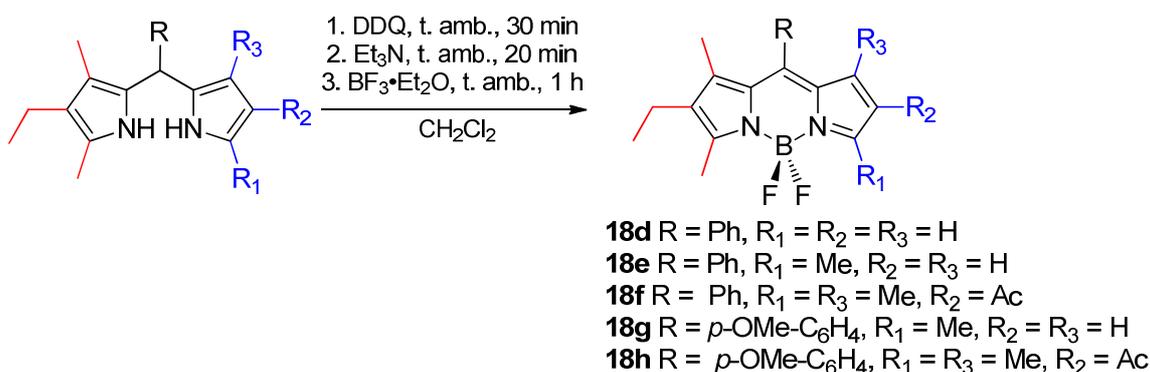


Entrée	18	Rendement isolé
1	18a	0%
2	18b	21%
3	18c	0%

²⁰¹ Yu, L.; Muthukumar, K.; Sazanovich, I. V.; Kirmaier, C.; Hindin, E.; Diers, J. R.; Boyle, P. D.; Bocian, D. F.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 6629-6647.

Les composés non symétriques **18d-18h** substitués par un groupement aromatique en position *méso* sont obtenus quant à eux avec de bons rendements (Tableau 20). Ces rendements sont similaires à ceux obtenus dans la littérature lors de l'utilisation des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques comportant des groupements alkyles.¹⁵⁷

Tableau 20

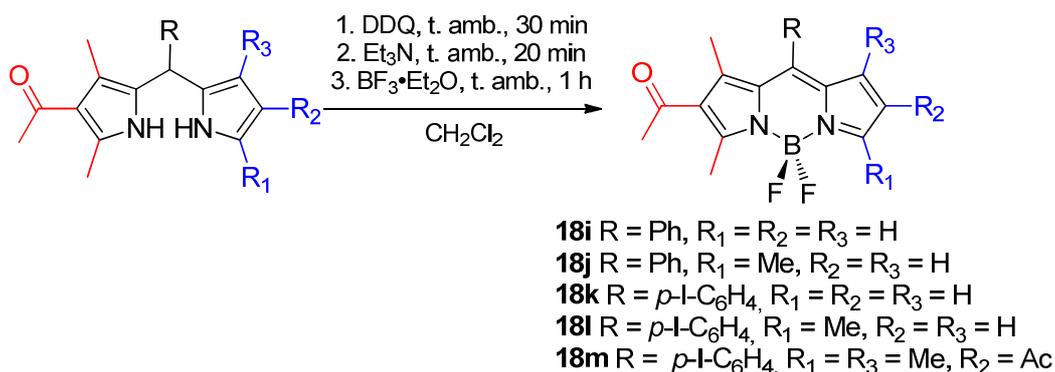


Entrée	18	Rendement isolé
1	18d	58%
2	18e	58%
3	18f	50%
4	18g	60%
5	18h	56%

Notons que la présence ou non d'un groupement électroattracteur sur un des noyaux pyrroles n'affecte en rien le rendement de la réaction d'oxydation (Tableau 21). Les composés symétriques acylés sont souvent obtenus avec des rendements plus faibles du fait de la présence des deux groupements électroattracteurs qui appauvrissent les composés (< 10%).²⁰²

²⁰² (a) Sunahara, H.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5597-5604. (b) Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10640-10641.

Tableau 21



Entrée	18	Rendement isolé
1	18i	40%
2	18j	41%
3	18k	50%
4	18l	52%
5	18m	62%

2. Caractérisation des composés

Les caractérisations physico-chimiques de routines (RMN ¹H et ¹³C, IR, Masse, point de fusion et HRMS) ont été effectuées sur les composés synthétisés. Les F-Bodipy® présentent aussi deux hétéroatomes, le bore et le fluor qui possèdent des isotopes ¹¹B et ¹⁹F avec des spins demi-entiers respectivement de $I = \frac{3}{2}$ et $I = \frac{1}{2}$. L'abondance naturelle, respectivement de 80% et 100%, de ces isotopes fait qu'une analyse de routine en RMN est possible. Nous avons donc effectué les expériences RMN de ces deux atomes sur les F-Bodipy® non symétriques.

L'élucidation des structures cristallines des différents composés synthétisés est en cours.

3. Evaluations photophysiques

Les paramètres mesurés pour les différents composés sont les longueurs d'ondes maximales d'absorption et d'émission ($\lambda_{\text{abs max}}$, $\lambda_{\text{émiss max}}$), le coefficient d'extinction molaire maximal (ϵ_{max}) et les durées de vie des chromophores à l'état excité (τ).

Les Bodipy® sont des molécules capables d'absorber la lumière et l'absorption maximale à une longueur d'onde donnée peut être déterminée ($\lambda_{\text{abs max}}$). Le retour à l'état fondamental de la molécule se fait en émettant de la lumière sous forme de photons. La longueur d'onde d'émission maximale peut ainsi être déterminée ($\lambda_{\text{émiss max}}$).

Le déplacement de Stokes représente la différence entre la longueur d'onde maximale d'émission et la longueur d'onde maximale d'absorption. De faibles déplacements témoignent de la nature peu polaire de l'état excité.

$$\Delta\lambda = \lambda_{em}^{max} - \lambda_{abs}^{max}$$

Le coefficient d'extinction molaire maximal (ϵ_{max}) des différents composés est calculé en utilisant la loi de Beer-Lambert à la longueur d'onde maximale d'absorption du composé et pour une solution de concentration connue.

$$A_{\lambda} = -\log_{10} \frac{I}{I_0} = \epsilon_{\lambda} \times l \times C$$

I_0 et I : intensité du rayonnement avant et après le passage dans le milieu absorbant respectivement,

l : longueur du trajet optique dans le milieu absorbant (cm),

C : concentration du milieu en substance absorbante (en mol.L⁻¹),

A_{λ} : absorbance ou densité optique et

ϵ_{λ} : coefficient d'extinction molaire (cm⁻¹.M⁻¹).

La durée de vie à l'état excité (τ) est le temps durant lequel les molécules excitées retournent à l'état fondamental. La durée de vie à l'état excité pour une molécule fluorescente est très rapide, de l'ordre de la nanoseconde (ns) parce que le retour à l'état fondamental est

une transition permise. Contrairement à la phosphorescence où la transition état triplet-état singulet est interdite, la durée de vie à l'état excité est de l'ordre de la milliseconde (ms).

Les composés que nous avons synthétisés possèdent des coefficients d'extinction molaire proches des composés symétriques décrits dans la littérature. Ils absorbent et émettent dans le visible avec des durées de vie à l'état excité de l'ordre de la nanoseconde témoignant du caractère fluorescent de ces chromophores (Tableau 22).

Tableau 22

Composés	$\lambda_{\text{abs max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{émiss max}}$ (nm)	ΔE (cm ⁻¹)	ϵ (10 ⁴ M.cm ⁻¹)	τ (ns)
18b	511	526	558	4,57	6,1
18d	503	528	942	3,88	4,6
18e	512	537	909	4,81	5,4
18f	507	526	713	5,67	3,3
18g	513	534	766	4,56	4,6
18h	506	524	679	5,95	2,8
18i	499	517	698	5,01	3,8
18j	505	524	718	3,72	2,4
18k	501	522	803	3,72	1,8
18l	507	524	640	4,90	2,7
18m	509	525	598	3,35	2,9

Le paramètre qui a ensuite été évalué est le rendement quantique de fluorescence (Φ_F). Il se définit comme étant le pourcentage du nombre de photons émis sur le nombre de photons absorbés. Cette valeur caractéristique se mesure en utilisant une référence dont le rendement

quantique est connu et ayant des propriétés photophysiques proches des composés étudiés.²⁰³ Dans notre cas, nous avons utilisé comme référence, la fluorescéine dans de l'éthanol basique. Une équation mathématique permet de calculer les rendements quantiques de nos composés (Φ_x) en fonction du rendement quantique connue de la fluorescéine (Φ_r).

$$\Phi_x = \Phi_r \times \left(\frac{A_x}{A_r}\right) \times \left(\frac{Abs_r}{Abs_x}\right) \times \left(\frac{\eta_x^2}{\eta_r^2}\right)$$

Abs: absorbances du composé et de la référence,

A: aires sous la courbe d'émission du composé et de la référence et

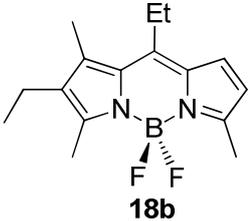
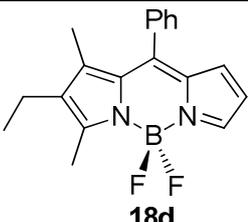
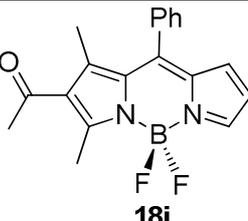
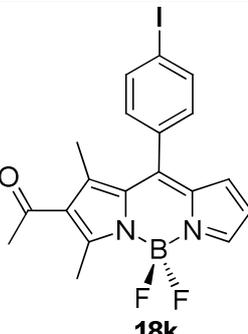
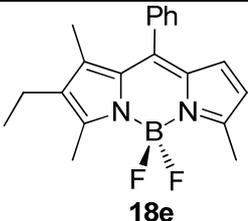
η : indices de réfraction des solvants de dilution du composé et de la référence.

Le composé **18b** a un rendement quantique de fluorescence élevé tandis que les composés **18d,e,g,i,j,k** et **18l** possédant un substituant aromatique présentent un rendement quantique de fluorescence très inférieur (Tableau 23). Les observations sont en accord avec celles décrites dans la littérature.¹⁹⁶ En effet, lorsque la position *méso* est substituée par un groupement aromatique et si ce dernier a la possibilité de se positionner dans le même plan que la plateforme pyrrolique, le recouvrement orbitalaire qui s'ensuit entraîne une délocalisation des électrons qui induit une extinction de fluorescence.

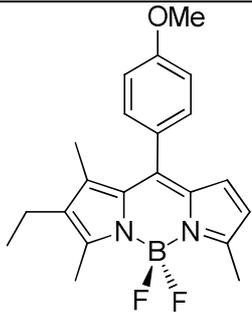
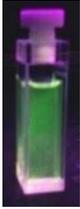
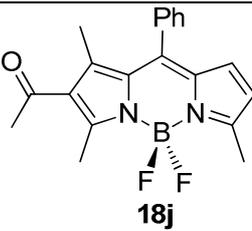
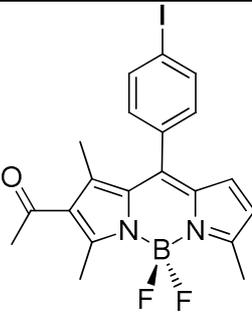
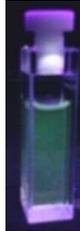
La monosubstitution de la plateforme pyrrolique à proximité de la position *méso* n'est pas suffisante pour gêner la libre rotation de l'aromatique conduisant à une extinction de fluorescence. Les rendements quantiques calculés sont inférieurs à 4%.

²⁰³ Demas, J. N.; Crosby, G. A. *J. Phys. Chem.* **1971**, 75, 991-1020.

Tableau 23

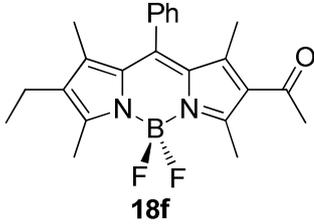
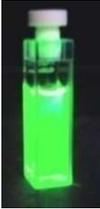
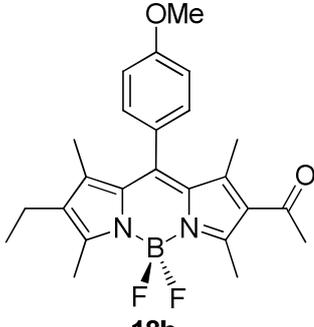
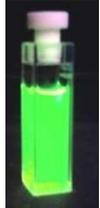
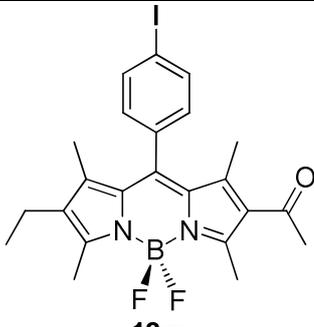
F-Bodipy®	Φ_F
 <p>18b</p>	<p>91%</p> 
 <p>18d</p>	<p>1%</p> 
 <p>18i</p>	<p>0,5%</p> 
 <p>18k</p>	<p>0,7%</p> 
 <p>18e</p>	<p>3,5%</p> 

Des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

 <p>18g</p>	<p>3,7%</p> 
 <p>18j</p>	<p>2%</p> 
 <p>18i</p>	<p>1,7%</p> 

L'extinction de fluorescence peut être évitée en augmentant la gêne stérique à proximité du substituant *méso*, ce qui empêche sa libre rotation. Le substituant aromatique se positionne alors perpendiculairement à la plateforme pyrrolique. La délocalisation des électrons ne peut donc plus avoir lieu dans le substituant, la fluorescence est restituée et nous observons d'excellents rendements quantiques (Tableau 24).

Tableau 24

F-Bodipy®	Φ_F
 <p style="text-align: center;">18f</p>	<p style="text-align: center;">71%</p> 
 <p style="text-align: center;">18h</p>	<p style="text-align: center;">71%</p> 
 <p style="text-align: center;">18m</p>	<p style="text-align: center;">95%</p> 

4. Préparation d'un F-Bodipy® présentant une chiralité par atropoisomérisation

L'accès aux Bodipy® chiraux étant intéressant pour les raisons évoquées précédemment, nous avons envisagé la synthèse d'un composé fluorescent qui présenterait une chiralité par atropoisomérisation à partir de nos composés non symétriques totalement substitués. En effet, une substitution appropriée de l'aromatique *méso* en position *ortho*

conduirait à l'obtention d'un composé chiral racémique à cause de la faible ou non-rotation de cet aromatique autour de la plateforme pyrrolique.

a. Synthèse et caractérisations

La synthèse du composé **22** a été effectuée à partir de la nouvelle nitrone **19**⁸⁹ dérivée de l'*o*-chlorobenzaldéhyde avec un rendement global de 17% sur 5 étapes (Schéma 126).

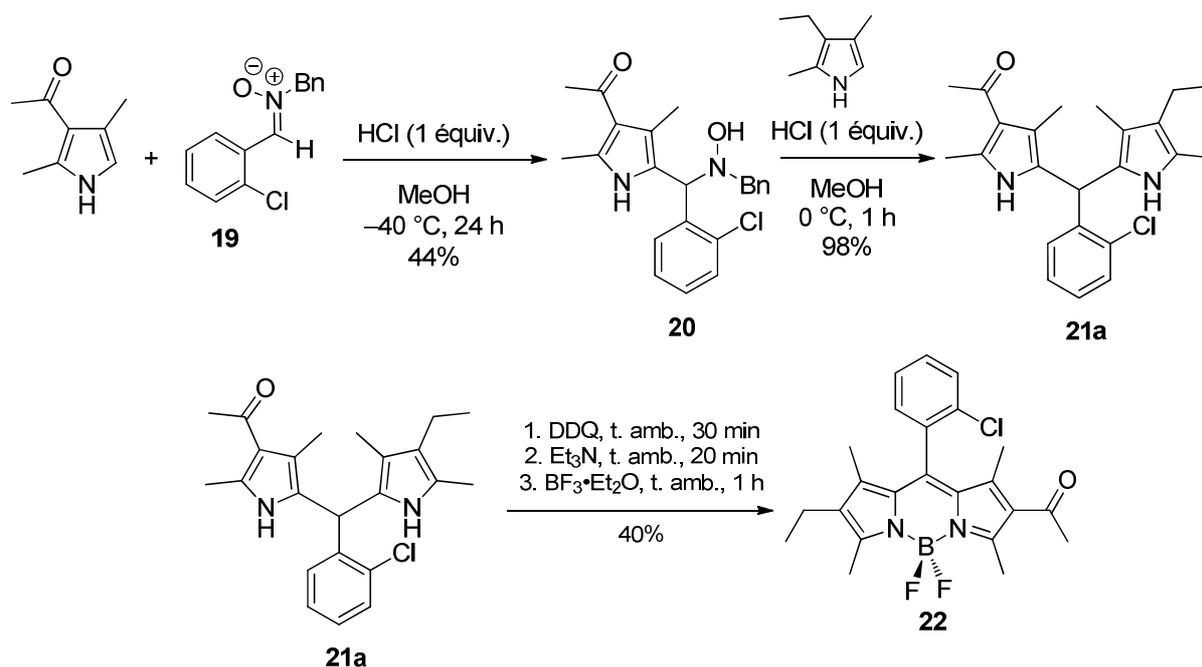


Schéma 126

Les caractérisations du composé **22** obtenu ont été effectuées. Comme les F-Bodipy® **18** non symétriques présentés précédemment (Tableau 22), le composé **22** absorbe et émet dans le visible. Il possède un coefficient d'absorption molaire $\epsilon \geq 5000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ et un rendement quantique de 97% (Tableau 25). Cet excellent rendement quantique obtenu est en accord avec la faible ou non-rotation du substituant aromatique. Ces différentes valeurs font du composé **22**, un bon candidat pour le marquage biologique.

Tableau 25

Composé	$\lambda_{\text{abs max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{émiss max}}$ (nm)	ΔE (cm ⁻¹)	ϵ (10 ⁴ M.cm ⁻¹)	τ (ns)	Φ_F (%)
22	513	534	766	5,97	5,1	97%



La libre rotation du substituant aromatique étant bloquée, ceci entraîne l'apparition de deux énantiomères sur le composé **22**. Le composé préparé est donc chiral (Figure 36).

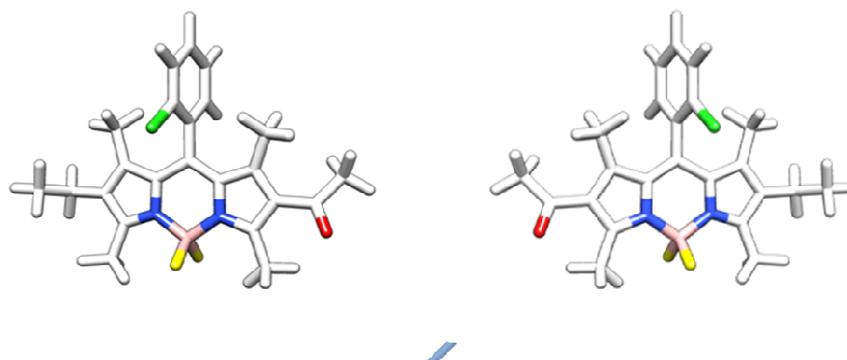


Figure 36

b. Preuves de la chiralité

Une expérience de RMN du ¹⁹F nous a permis de confirmer la présence de la chiralité par atropoisomérisation. Dans le cas des composés F-Bodipy® non symétriques, les deux fluors sont magnétiquement équivalents car un plan de symétrie existe et passe par les deux pyrroles. Le signal RMN caractéristique du couplage bore-fluor apparaît sous la forme d'un quadruplet ($J = 30$ Hz).²⁰⁴

²⁰⁴ Chen, J.; Burghart, A.; Derecskei-Kovacs, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2900-2906.

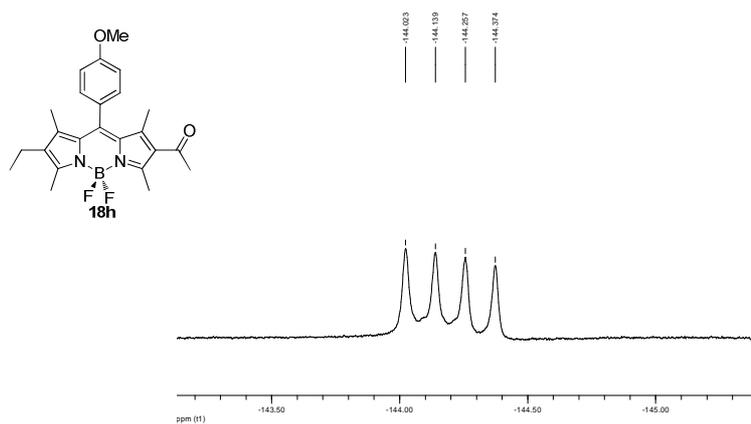


Figure 37

Dans le cas du composé F-Bodipy® **22**, présentant une chiralité par atropoisomérisation, les deux fluorures sont diastéréotopiques. Nous observons en effet le dédoublement du signal du ^{19}F et deux doublets de quadruplet pour chaque atome de fluorure sont obtenus (Figure 38). Ceci met en évidence le couplage B-F ($J = 30$ Hz) mais aussi le couplage F₁-F₂ ($J = 107$ Hz).

Ce dédoublement a déjà été observé dans des composés F-Bodipy® dont les fluorures présentent une non-équivalence due à une contrainte stérique.²⁰⁵

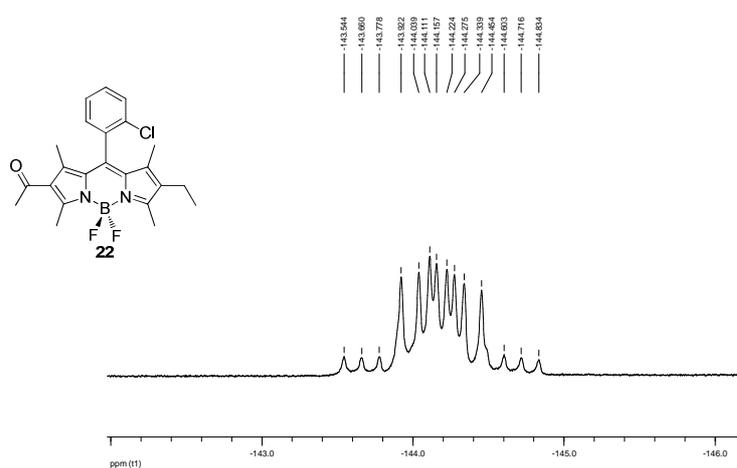


Figure 38

²⁰⁵ (a) Benniston, A. C.; Copley, G.; Harriman, A.; Howgego, D.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2018-2027. (b) Benniston, A. C.; Copley, G.; Lemmetyinen, H.; Tkachenko, N. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2867-2877.

Des études par HPLC chirale nous ont permis d'observer un dédoublement du racémique prouvant ainsi la chiralité (Figure 39). Les conditions HPLC pour le dédoublement total et la séparation des deux énantiomères sont actuellement à l'étude et la cristallisation du composé **22** est en cours.

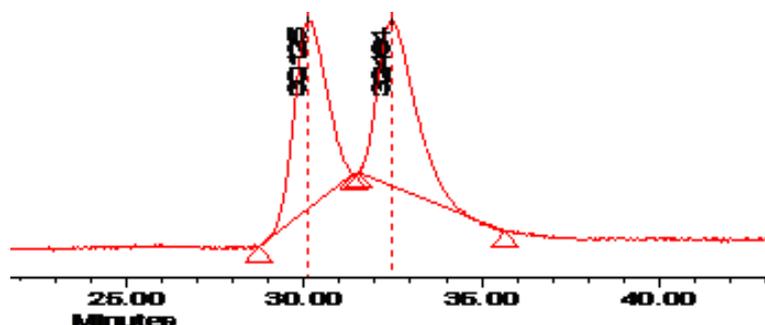


Figure 39

III. Conclusion

La méthode de synthèse développée dans le chapitre 1 donne accès à de nouveaux composés F-Bodipy® non symétriques avec des bons rendements en utilisant les conditions de la littérature dans une séquence monotope.

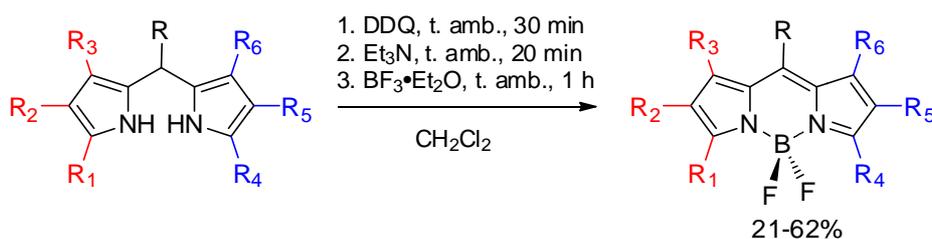


Schéma 127

Les propriétés photophysiques des F-Bodipy® ont été évaluées. Les résultats obtenus ont confirmé l'influence de la gêne stérique à proximité du substituant aromatique sur le rendement quantique de fluorescence.

Le F-Bodipy® alkylé en position *méso* présente un bon rendement quantique de fluorescence contrairement à son homologue substitué par un groupement aryle (Figure 40).

Des 2,2'-bis(pyrrölyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

Les substituants aliphatiques et aromatiques sont capables de tourner librement autour de la plateforme pyrrolique. Cependant, seul le groupement aryle entre en conjugaison avec les pyrroles. Le recouvrement orbitalaire qui s'ensuit entraîne une extinction de fluorescence car il facilite les voies de désexcitation non radiatives.

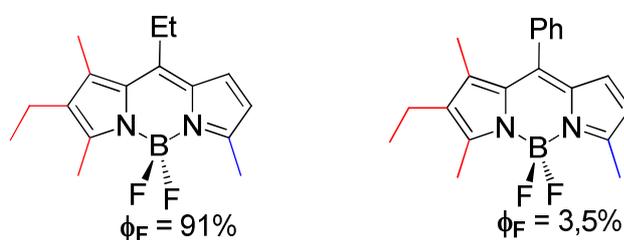


Figure 40

L'augmentation de la gêne stérique à proximité du substituant aromatique permet de freiner voire d'annuler cette libre rotation, donc d'éviter la conjugaison et ainsi de restituer la fluorescence. Ce schéma se vérifie sur toutes les séries de molécules préparées (Figure 41).

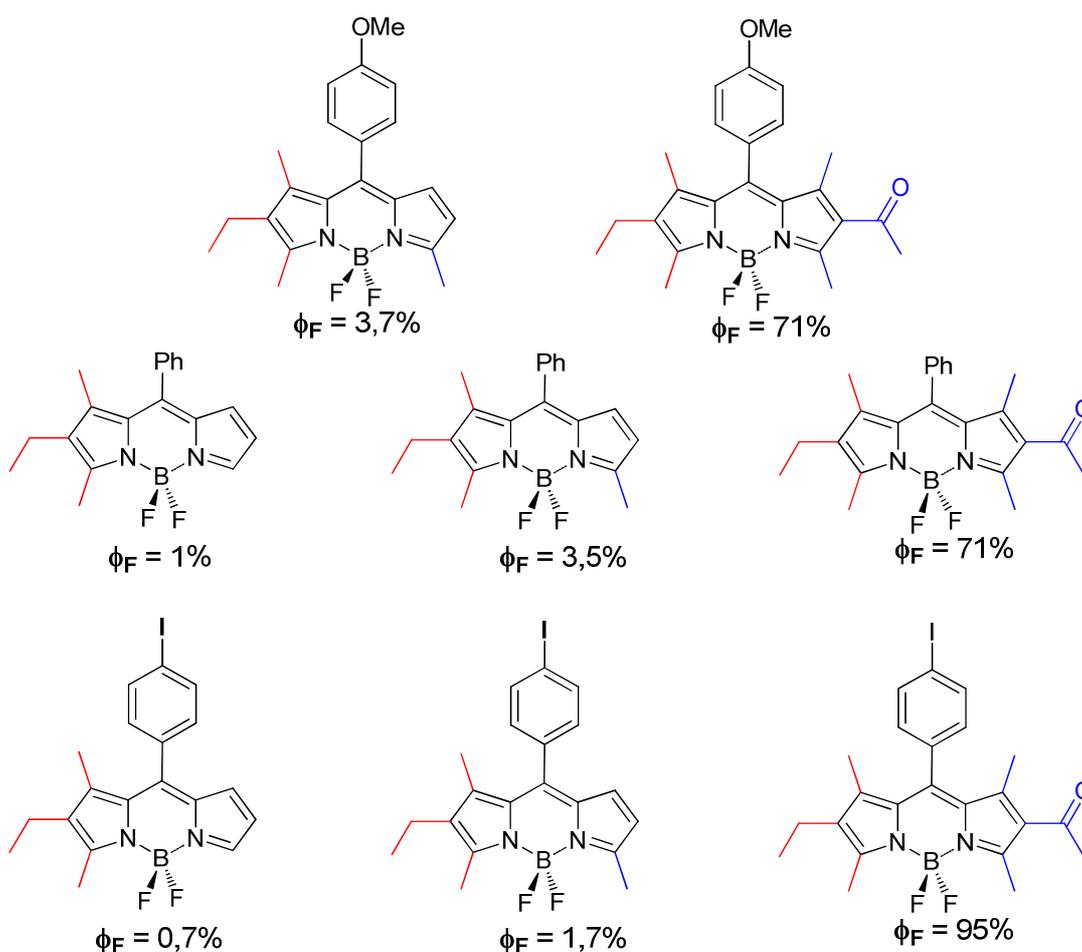


Figure 41

Des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques à l'étude des propriétés photophysiques de F-Bodipy® non symétriques

Un composé F-Bodipy® fluorescent présentant une chiralité par atropoisomérisation a été préparé *via* une substitution appropriée sur le groupement aromatique. Ce composé possède un bon coefficient d'extinction molaire et un excellent rendement quantique. Il pourrait ainsi être utilisé pour le marquage biologique. Les premières études menées montrent la présence de la chiralité dans ce composé mais une confirmation est à effectuer par la séparation et la caractérisation des deux énantiomères. Les énantiomères de ce composé peuvent être utilisés pour une étude de la discrimination de biomolécules chirales.

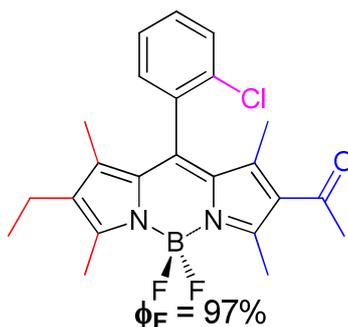


Figure 42

Chapitre 3 : Des *N*-hydroxylamines aux α -*N*-hydroxyamino-esters

Chapitre 3 : Des *N*-hydroxylamines aux α -*N*-hydroxyamino esters

I. Rappels bibliographiques

1. Les acides α -*N*-hydroxyaminés

Les acides α -*N*-hydroxyaminés, analogues des acides aminés, possèdent une fonction hydroxylamine à la place de l'amine (Figure 43).



Figure 43

Cette fonction hydroxylamine leur confère des propriétés physicochimiques différentes de celles des acides aminés. En effet, si le pK_a du couple COOH/COO⁻ ne varie guère (2,3 pour les acides α -aminés et 2,2 pour les acides α -*N*-hydroxyaminés), il diminue beaucoup pour l'acidité sur l'atome d'azote NH₃⁺/NH₂ (9,2 pour les acides α -aminés et 5,6 pour les acides α -*N*-hydroxyaminés).²⁰⁶ Ce dernier est moins basique du fait de l'effet inductif attracteur du groupement hydroxyle supplémentaire et du fait de la présence d'une liaison hydrogène entre les fonctions hydroxylamine et carboxylate (Figure 44).

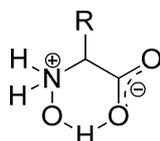


Figure 44

Les acides α -*N*-hydroxyaminés sont stables lorsqu'ils sont stockés sous forme solide. Cependant, en solution, ils peuvent subir une réaction de décarboxylation oxydante qui

²⁰⁶ Ottenheijm, H. C. J.; Herscheid, J. D. M. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 697-707.

aboutit à la formation de l'aldoxime *via* un intermédiaire α -nitroso acide.²⁰⁷ Une autre réaction de dégradation décrite est une dismutation passant elle aussi par l'intermédiaire α -nitroso (Schéma 128).²⁰⁶

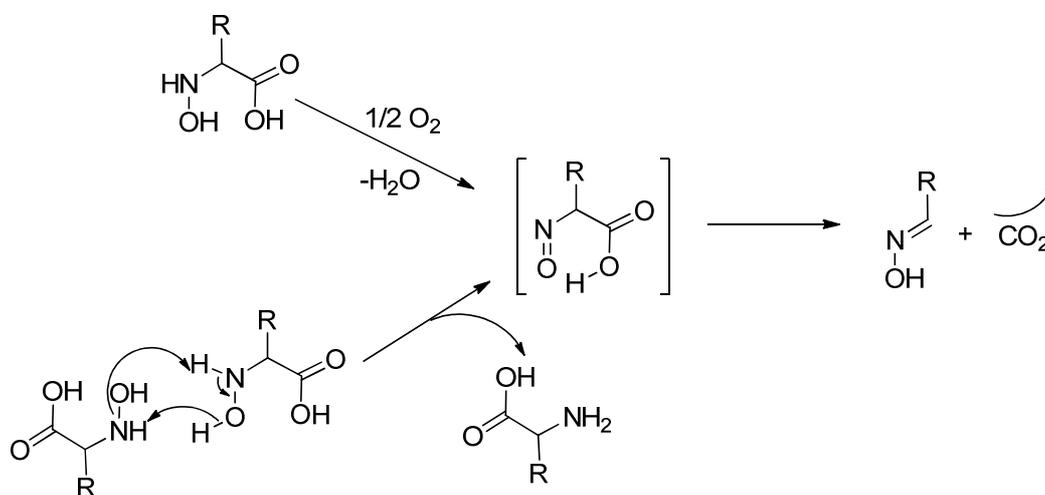
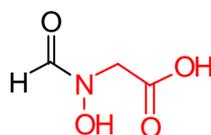


Schéma 128

Ces réactions de dégradation obligent à synthétiser ces composés sous des formes protégées sur les fonctions hydroxylamine et/ou acide carboxylique.

2. Intérêt biologique et chimique

Le motif acide α -*N*-hydroxyaminé est intéressant car on le retrouve dans de nombreux produits d'intérêt biologique. Par exemple l'hadacidine, qui est une molécule naturelle isolée de plusieurs variétés de champignons, est capable d'inhiber la croissance des bactéries et des cellules cancéreuses (Figure 45).²⁰⁸



Hadacidine

Figure 45

²⁰⁷ Ahmad, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 2583-2587.

²⁰⁸ Jahngen, E. G. E.; Rossomando, E. F. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 601-606.

D'autres molécules naturelles possèdent le motif acide α -*N*-hydroxyaminé sous sa forme masquée. C'est le cas des métabolites tryptoquivalines extraits d'un champignon qui pousse sur le riz moisi (Figure 46).²⁰⁹ La mycelianamide, connue pour ses activités antibiotiques, possède doublement ce motif (Figure 46).²¹⁰

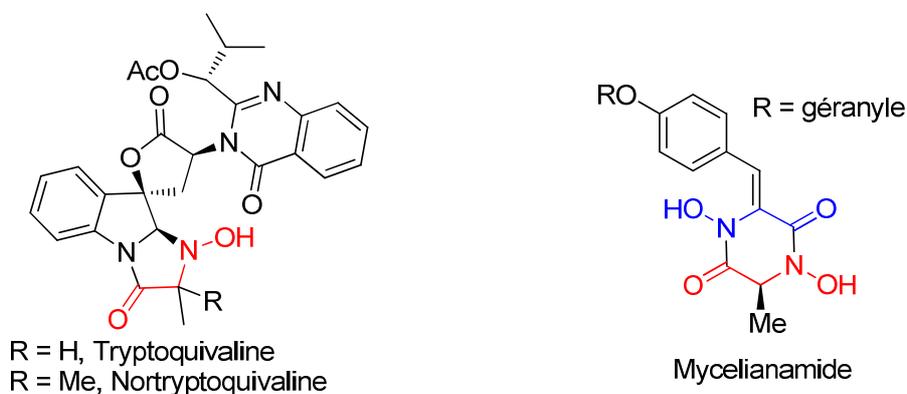


Figure 46

Le principal intérêt des acides α -*N*-hydroxyaminés est qu'ils sont précurseurs de *N*-hydroxy peptides. En comparaison avec les peptides, les *N*-hydroxy peptides présentent au moins une fonction *N*-hydroxy amide (Figure 47).

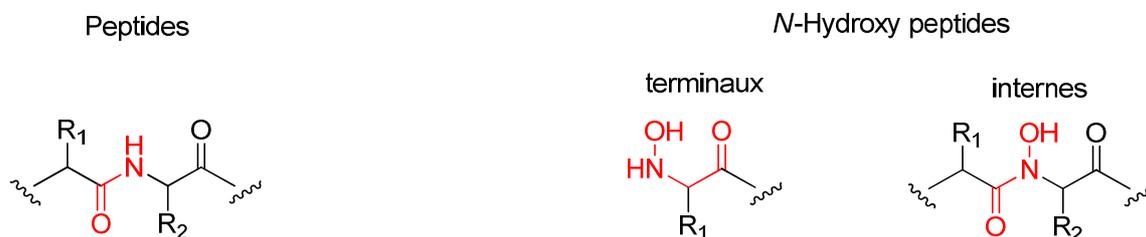


Figure 47

La présence de la fonction hydroxy amide dans un peptide induit des variations de conformations car l'hydroxyle est responsable de liaisons hydrogène intra et/ou inter moléculaires.²¹¹ Par exemple, le *N*-hydroxy peptide Fmoc-Phe- Ψ [CO-N(OH)]-Phe-Pro-NH*t*-Bu présente une activité biologique liée à la

²⁰⁹ (a) Clardy, J.; Springer, J. P.; Büchi, G.; Matsuo, K.; Wightman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 663-665. (b) Büchi, G.; Luk, K. C.; Kobbe, B.; Townsend, J. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 244-246.

²¹⁰ Shinmon, N.; Cava, M. P.; Brown, R. F. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1020-1021.

²¹¹ Dupont, V.; Lecoq, A.; Mangeot, J.-P.; Aubry, A.; Boussard, G.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8898-8906.

formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire avec le site actif d'une protéase responsable du développement du virus VIH-1 (Figure 48).²¹²

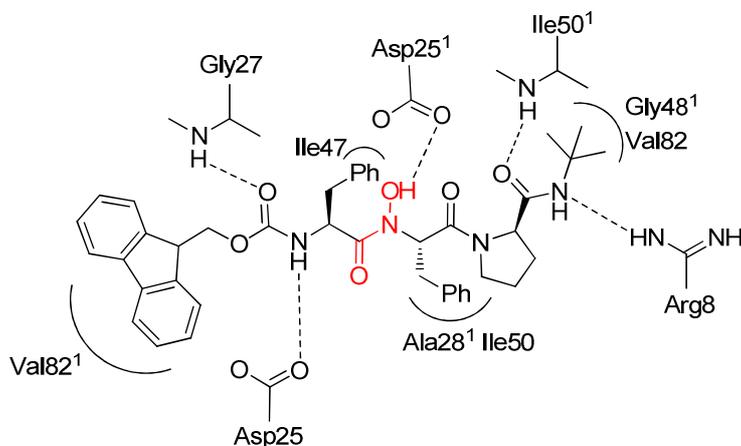


Figure 48

Les molécules naturelles polyoxypeptines A et B sont des *N*-hydroxy peptides qui induisent l'apoptose de cellules cancéreuses humaines (Figure 49).²¹³

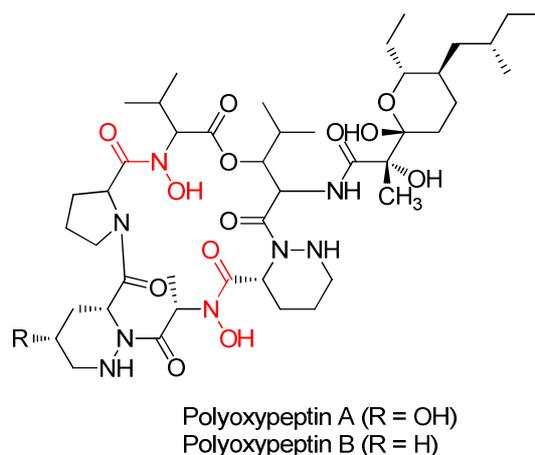


Figure 49

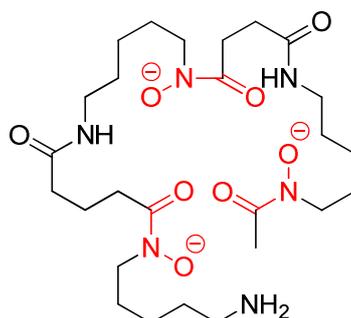
La desferrioxamine B (Desferal[®]) est un exemple de molécule complexante utilisée dans le domaine médical (Figure 50).²¹⁴ C'est un sidérophore (c'est-à-dire capable de complexer le fer) contenant trois motifs *N*-hydroxamates. Elle est ainsi utilisée dans les

²¹² Marastoni, M.; Bazzaro, M.; Salvadori, S.; Bortolotti, F.; Tomatis, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 939-945.

²¹³ Umezawa, K.; Nakazawa, K.; Ikeda, Y.; Naganawa, H.; Kondo, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3034-3038.

²¹⁴ Kiss, T.; Farkas, E. *J. Incl. Phenom.* **1998**, *32*, 385-403.

traitements d'intoxications chroniques ou aiguës par le fer et l'aluminium en particulier. D'autres *N*-hydroxy peptides ont été étudiés pour leurs propriétés complexantes de métaux.²¹⁵



Desferrioxamine B

Figure 50

3. Synthèses énantiosélectives de dérivés acides α -*N*-hydroxyaminés

Tandis que de nombreuses et excellentes procédures sont référencées pour accéder aux acides α -aminés énantio-purs,²¹⁶ la littérature est moins riche concernant la synthèse du motif acide α -*N*-hydroxyaminé. Quelques méthodes énantiosélectives existent et sont présentées ci-dessus selon la nature de la liaison créée (Figure 51).

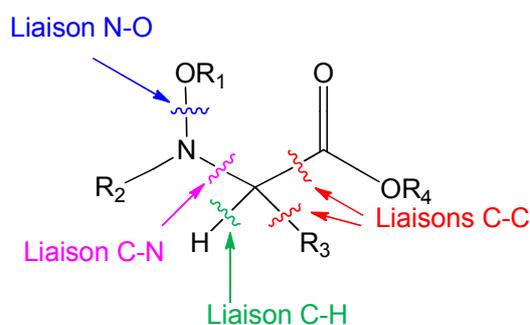


Figure 51

a. Liaison N-O

L'oxydation des acides α -aminés est *a priori* la méthode la plus simple pour obtenir les acides α -*N*-hydroxyaminés. Une oxydation d'amino esters primaires utilisant du dioxirane

²¹⁵ Shimizu, K.; Hasegawa, M.; Akiyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 495-499.

²¹⁶ (a) Najera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671. (b) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650.

à basse température a permis l'obtention d' α -*N*-hydroxyamino esters avec de bons rendements et sans racémisation.²¹⁷

Cette méthode est encore plus efficace lorsque les α -amino esters comportent une extrémité *N*-terminale protégée (Schéma 129).²¹⁸

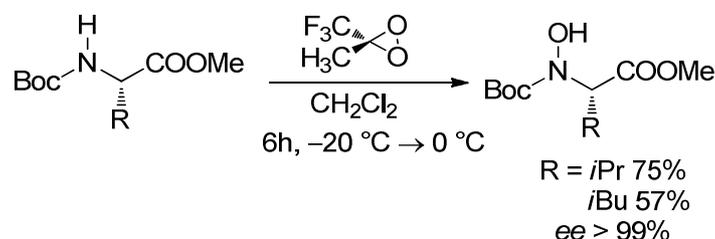


Schéma 129

Néanmoins, l'utilisation de dioxiranes conduit parfois à des réactions secondaires d'oxydation gênantes. En effet, lors de l'oxydation de la *N*-Boc-*L*-Leu-OMe, la chaîne latérale isobutyle est également oxydée conduisant à un produit issu d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 130).²¹⁸

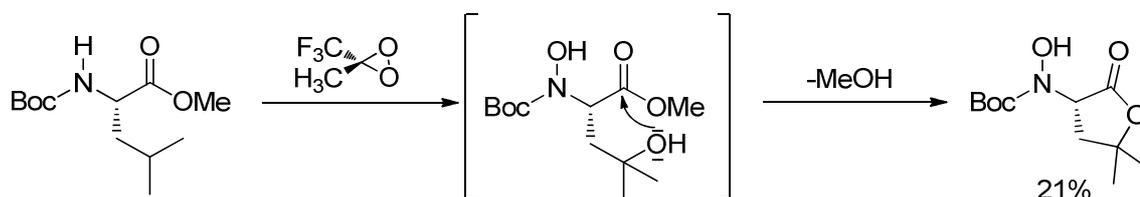


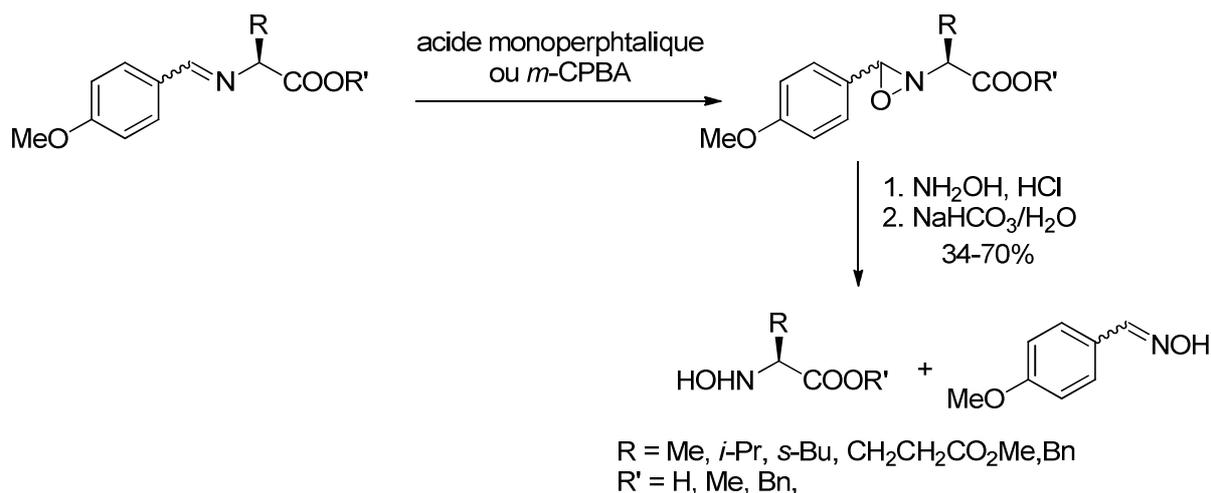
Schéma 130

Devant les difficultés rencontrées lors de l'oxydation directe, une alternative consiste en un passage par une oxaziridine. L'oxaziridine provient de l'oxydation d'une imine et son ouverture par hydroxyaminolyse conduit aux composés désirés (Schéma 131).²¹⁹ Les rendements parfois faibles sont attribués au phénomène de dismutation et à la formation de produits secondaires que sont les nitrones et les amides.

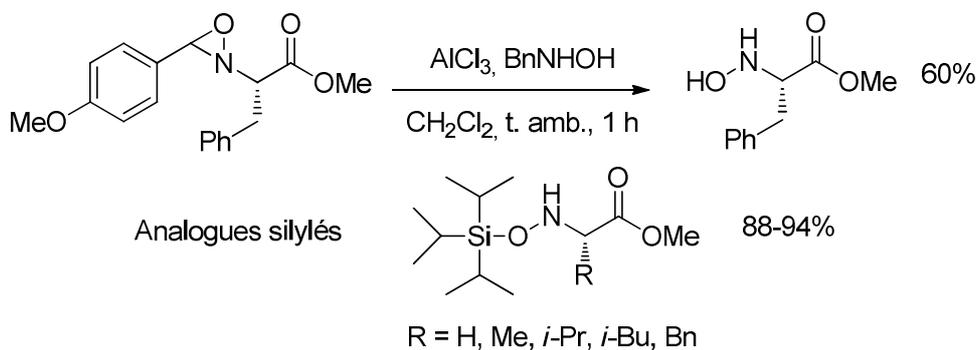
²¹⁷ Wittman, M. D.; Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1981-1983.

²¹⁸ Demataso, A.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 755-758.

²¹⁹ (a) Grundke, G.; Keese, W.; Rimpler, M. *Synthesis* **1987**, 1115-1116. (b) Polonski, T.; Chimiak, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *28*, 2453-2456.

**Schéma 131**

L'utilisation du trichlorure d'aluminium anhydre permet de pallier ces inconvénients par ouverture de l'oxaziridine avec coupure sélective de la liaison C-O.²²⁰ Afin d'éviter des réactions de dismutation (lors de la purification sur colonne de silice ou d'alumine), les esters sont *O*-silylés avec du triflate de triisopropylsilyle (Schéma 132).

**Schéma 132**

b. Liaison C-N

Une méthode d'accès aux acides α -*N*-hydroxyaminés consiste à effectuer la substitution d'une alkyhydroxylamine avec un bon nucléofuge, les composés ainsi obtenus présentant déjà une protection de la fonction hydroxylamine. L'utilisation d' α -bromo esters énantiopurs a été envisagée. Cependant, les excès énantiomères ne sont pas mentionnés et la

²²⁰ Di Gioia, M. L.; Leggio, A.; Le Pera, A.; Liguori, A.; Siciliano, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10494-10501.

préparation des composés de départ limite la méthode.²²¹ Cette technique, utilisée par l'équipe de Tomatis, a permis de préparer douze *N*-hydroxy peptides testés en tant qu'inhibiteurs de la protéase du VIH-1 (Schéma 133).²¹²

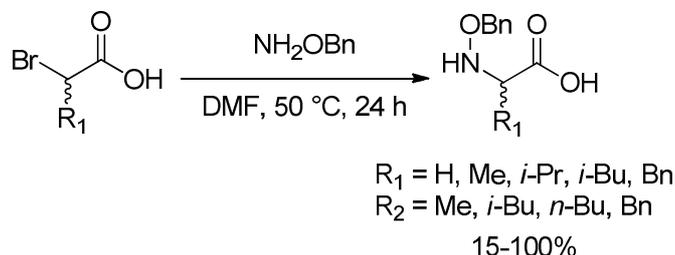


Schéma 133

Contrairement aux α -bromo esters, les α -hydroxy esters énantiopurs sont aisément accessibles.²²² Il est donc très tentant de les utiliser, mais une activation préalable de l'alcool est alors nécessaire. L'utilisation de tosylates et de mésylates a été testée mais les conditions de réaction (temps long, haute température) favorisent la racémisation.²²³ La préparation *in situ* de triflates à partir des alcools correspondants permet d'accéder aux dérivés d'acides *N*-benzyloxy- α -aminés souhaités (Schéma 134).²²⁴ Cette méthode a été utilisée pour la première préparation énantiosélective du ligand de l'amavadine, une molécule naturelle.²²⁵

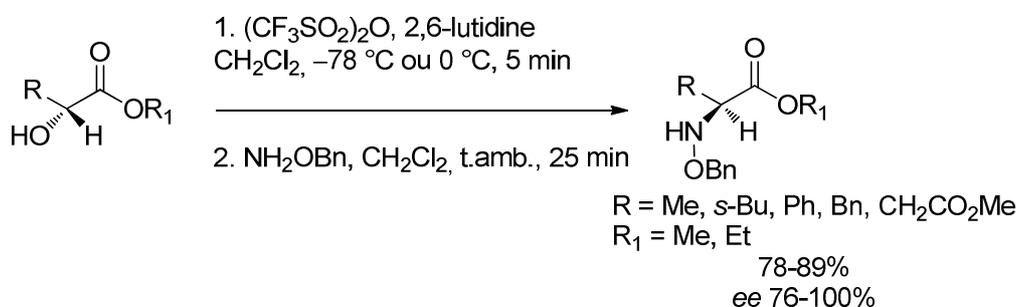


Schéma 134

L'utilisation de sultames chiraux permet d'induire et de contrôler la configuration lors de la préparation d'acides α -*N*-hydroxyaminés. La liaison C-N créée de manière

²²¹ Kolasa, T.; Chimiak, A. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3591-3595.

²²² Brown, H. C.; Pai, G. G.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1531-1533.

²²³ Feenstra, R. W.; Stokkingreef, E. H. M.; Nivard, R. J. F.; Ottenheijm, H. C. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5583-5595.

²²⁴ Feenstra, R. W.; Stokkingreef, E. H. M.; Nivard, R. J. F.; Ottenheijm, H. C. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1215-1218.

²²⁵ Hubregtse, T.; Neeleman, E.; Maschmeyer, T.; Sheldon, R. A.; Hanefeld, U.; Arends, I. W. C. E. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1264-1267.

diastéréosélective (rd > 99%) par réaction entre le 1-chloro-1-nitrosocyclohexane et l'énolate est ensuite hydrolysée en *N*-hydroxylamine (Schéma 135).²²⁶

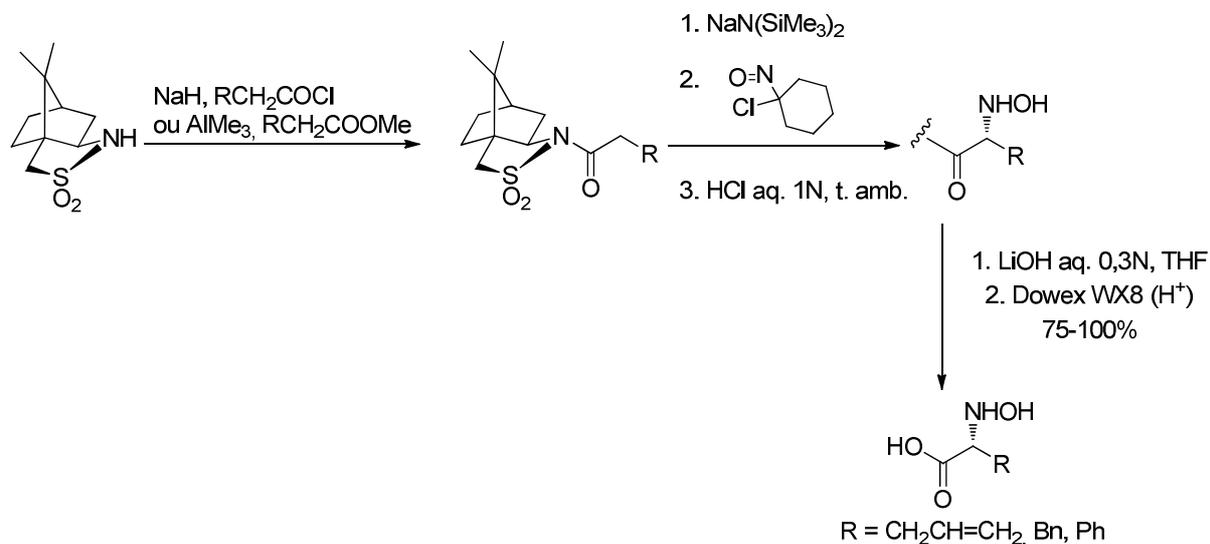


Schéma 135

c. Liaison C-C

Des organométalliques ont été additionnés à des éthers d'oximes. Si les essais utilisant des organozinciques et des organomagnésiens n'ont pas donné les résultats escomptés, les organolithiens ont permis d'accéder à des acides α -*N*-hydroxyaminés protégés avec des rendements variant de 63 à 80% (Schéma 136).²²⁷

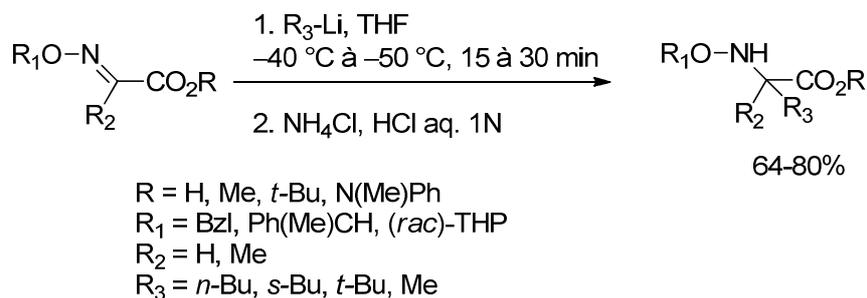


Schéma 136

Les mêmes auteurs ont alors réalisé la version asymétrique en greffant des groupements chiraux, soit au niveau de l'éther d'oxime, soit sur la fonction acide

²²⁶ Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 991-994.

²²⁷ Kolasa, T.; Sharma, S. K.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4973-4976.

carboxylique. Lorsque des inductions asymétriques sont observées, les excès diastéréomères varient de 20 à 47%.²²⁸

Les copules de type sultames ont aussi été utilisées pour la création de la liaison C-C. L'addition diastéréosélective d'un groupement allyle sur une oxime a été réalisée à l'aide d'iodure d'indium et de palladium (Schéma 137).²²⁹ Deux composés allyliques différents sont utilisés pour cette réaction et conduisent sélectivement, dépendant des conditions expérimentales, aux produits α - ou γ -alkylés.

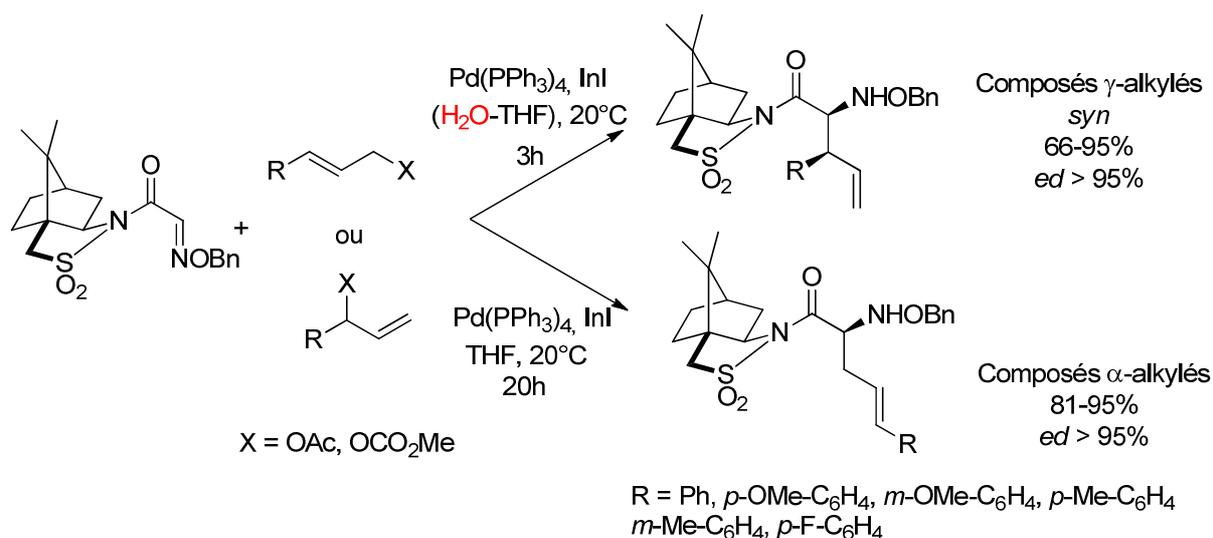


Schéma 137

Cette observation peut être expliquée par la réversibilité de la réaction d'allylation et par la présence de l'eau qui va piéger l'espèce cinétique intermédiairement formée pour conduire aux composés γ -alkylés (Schéma 138).

²²⁸ Kolasa, T.; Sharma, S. K.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5431-5440.

²²⁹ Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Naito, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6745-6751.

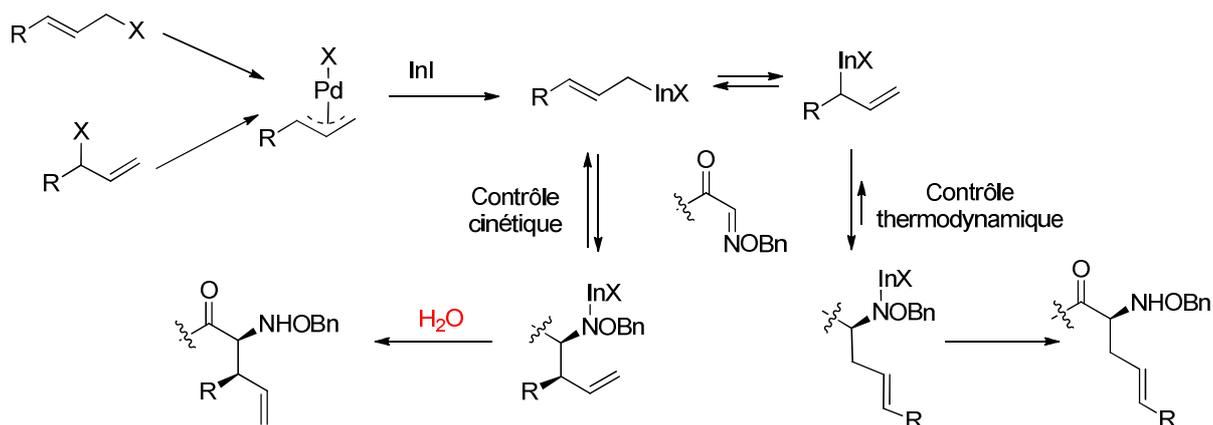


Schéma 138

L'équipe de Merino utilise une nitroxyamine chirale sur laquelle il additionne diastéréosélectivement un groupement alcyne pour obtenir une *N*-hydroxylamine propargylique. Après déprotection de l'alcyne, une oxydation de la triple liaison est effectuée. L'acide carboxylique formé est ensuite piégé sous la forme d'un ester méthylique.²³⁰ Cependant la déprotection de l'atome d'oxygène, qui n'est pas mentionnée, semble difficile voire impossible sans toucher la liaison N-O (Schéma 139).

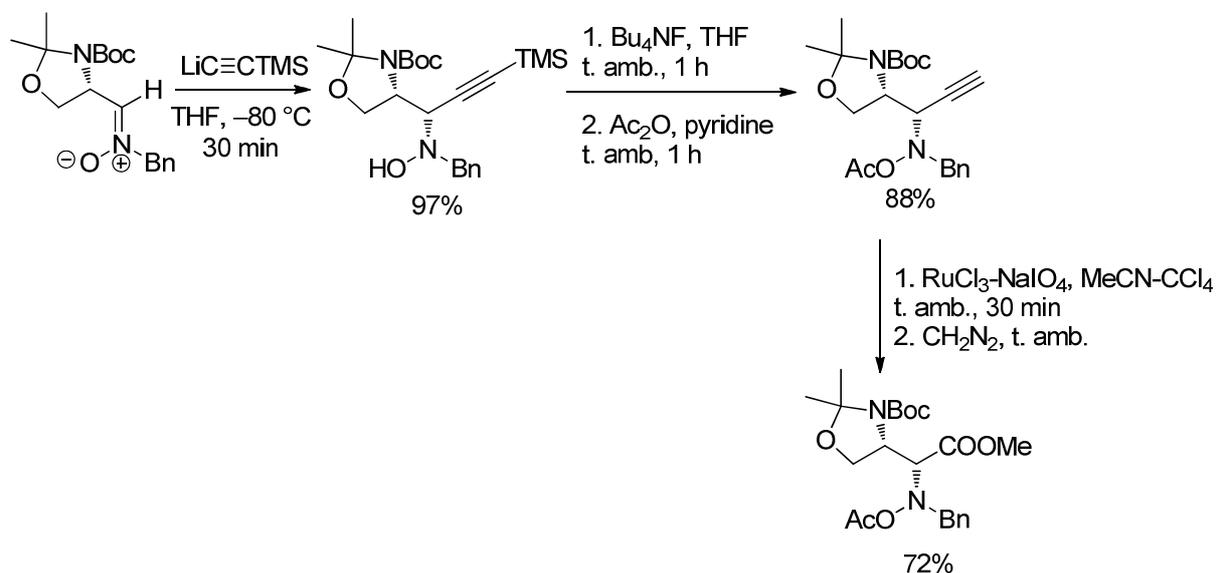


Schéma 139

²³⁰ Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5627-5630.

II. Résultats et discussion : Préparation d'acides α -*N*-hydroxyaminés

1. Défi synthétique

La nécessité de trouver de nouvelles voies d'accès aux acides α -*N*-hydroxyaminés est donc évidente pour pallier aux limitations des synthèses déjà décrites.

L'obtention d'acides α -*N*-hydroxyaminés pyrroliques présente un intérêt synthétique car, à notre connaissance, aucun composé de ce type n'a jamais été reporté dans la littérature (Figure 52). L'intérêt est surtout biologique car il est connu que l'introduction d'acides aminés pyrroliques dans une séquence peptidique conduit à une reconnaissance du peptide avec l'ADN.²³²

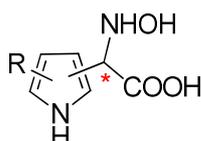


Figure 52

Le principal défi pour cette synthèse est de trouver une séquence de réactions non racémisante qui soit compatible avec la présence du proton acide en α du pyrrole. En effet, lorsque le carbone en α du pyrrole est substitué par une fonction hydroxyle ou une amine, une épimérisation est parfois observée du fait du passage par un intermédiaire azafulvénium (Schéma 141).²³³ Ce phénomène est aussi rencontré avec d'autres hétéroaromatiques.²³⁴

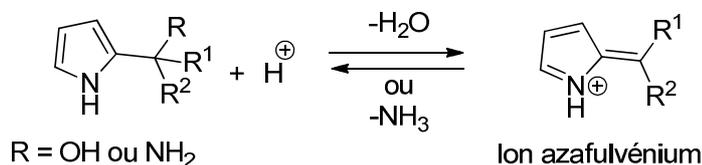


Schéma 141

²³² Chakraborty, T. K.; Mohan, B. K.; Gnanamani, M.; Maiti, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 647-651.

²³³ (a) Thirumalairajan, S.; Pearce, B. M.; Thompson, A. *Chem. Commun.* **2010**, 1797-1812. (b) Abell, A. D.; Nabbs, B. K.; Battersby, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1741-1746.

²³⁴ Saaby, S.; Bayón, P.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4352-4361.

La synthèse proposée doit aussi être compatible avec la présence du noyau pyrrole qui est connu pour polymériser dans des conditions acides.

2. Travaux précédents

La réaction du pyrrole **1** avec une nitrone chirale énantiopure **23** a été précédemment décrite et a conduit à l'hydroxylamine cyclique **24a** avec un bon rendement et une bonne sélectivité.¹¹⁰ La stéréochimie relative pour l'hydroxylamine obtenue est *trans* (Schéma 142). L'emploi d'une nitrone cyclique rigide permet une discrimination faciale efficace.²³⁵

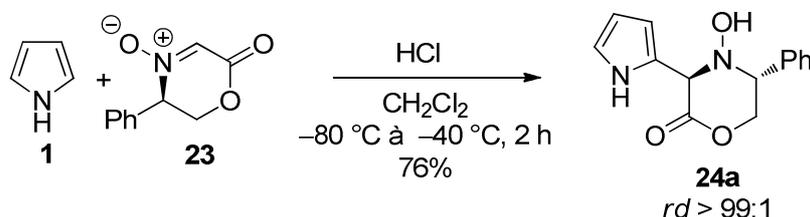


Schéma 142

La nitrone cyclique chirale est obtenue en quatre étapes à partir du (*R*)-phénylglycinol (Schéma 143).^{98a}

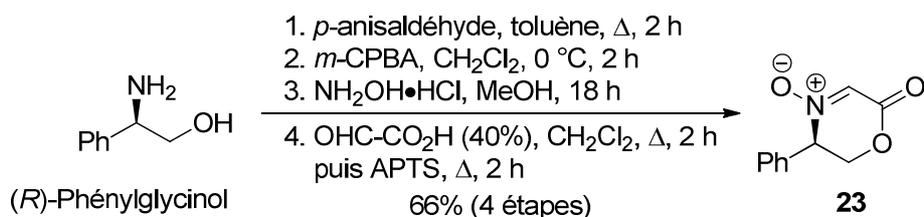


Schéma 143

3. Travaux préliminaires

L'obtention d'acides α -*N*-hydroxyaminés pyrroliques est possible à partir de l'hydroxylamine cyclique **24a** par une séquence en trois étapes. Le produit désiré pourrait provenir de la saponification d'un ester. L'ester lui-même proviendrait d'une réaction

²³⁵ Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485-504.

d'hydroxyaminolyse sur une nitronne cyclique. La nitronne cyclique pourrait être obtenue par oxydation de l'hydroxylamine pyrrolique **24a** (Schéma 144).

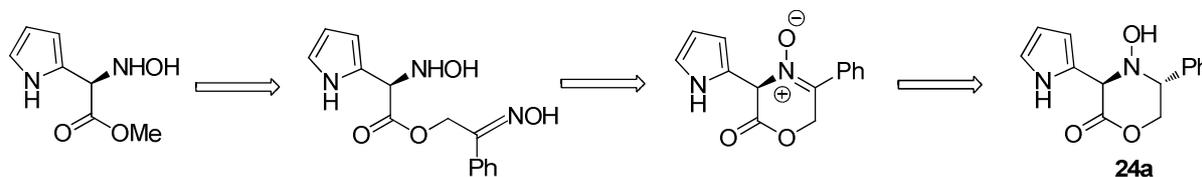


Schéma 144

Comme nous avons pu le voir précédemment, il existe différentes méthodes d'oxydation d'hydroxylamines en nitrones. Le souci majeur de l'oxydation envisagée ici réside dans la régiosélectivité de cette dernière. En effet, la formation de deux cétonitrones est envisageable. La première **25a** est conjuguée avec le noyau pyrrolique aromatique et une conjugaison supplémentaire existe avec le carbonyle favorisant ce schéma réactionnel. La seconde nitronne **25b** présentera une conjugaison avec le cycle phényle uniquement (Schéma 145).

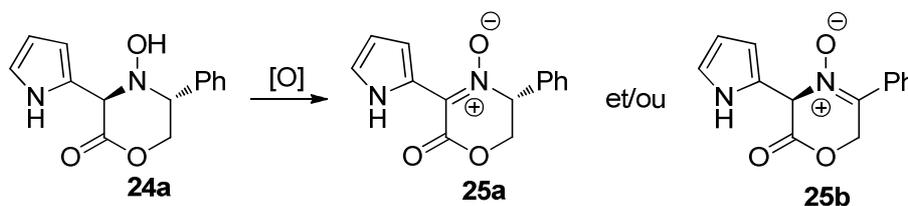


Schéma 145

Malgré ce risque, quelques essais d'oxydation ont été effectués. Le dioxyde de manganèse²³⁶ et le tétraacétate de plomb²³⁷ conduisent à la cétonitronne **25a** avec de bons rendements (Schéma 146).

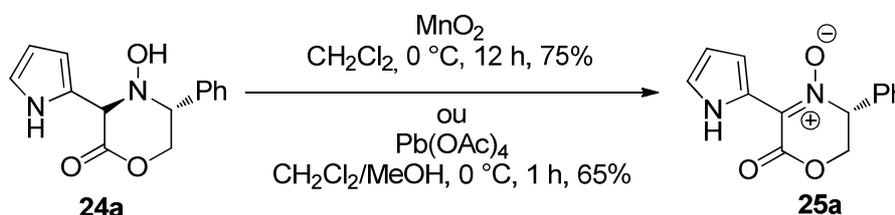


Schéma 146

²³⁶ Goti, A.; Cicchi, S.; Mannucci, V.; Cardona, F.; Guarna, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4235-4238.

²³⁷ Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallée, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4081-4084.

Une étude des figures de diffraction aux rayons X de monocristaux a permis de déterminer sans ambiguïté la structure de la nitrone **25a** (Figure 53).

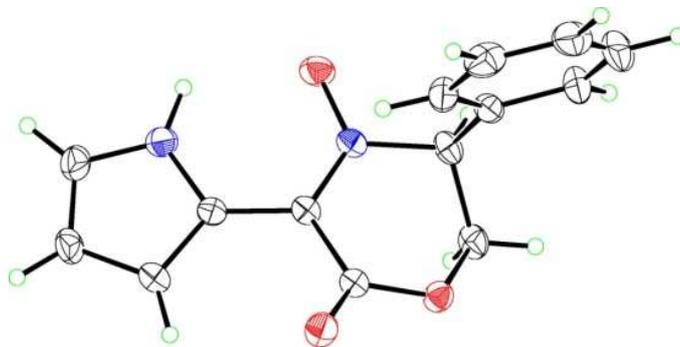


Figure 53

Pour pallier ce problème de régiosélectivité, une oxydation a été envisagée à partir de l'hydroxylamine ouverte **24b** déjà décrite (Schéma 147).¹¹⁰

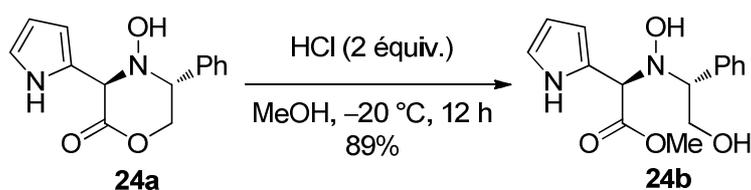


Schéma 147

L'oxydation régiosélective avec le tétraacétate de plomb serait alors possible par la formation d'un intermédiaire cyclique à six chaînons qui permettrait d'orienter la formation de la nitrone désirée (Schéma 148).

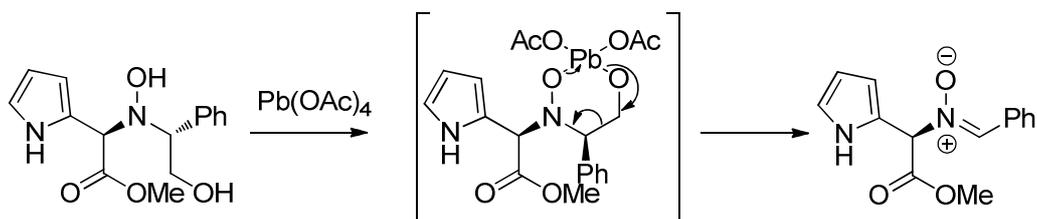


Schéma 148

Et en effet, la nitrone **24c** a été obtenue avec un bon rendement et une régiosélectivité totale. Elle subit ensuite une réaction d'hydroxyaminolyse pour conduire au α -*N*-hydroxyamino ester **24d** (Schéma 149).

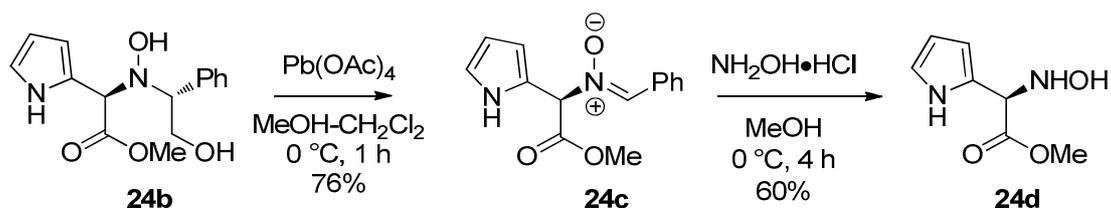


Schéma 149

Cette séquence de réaction est réalisable selon un procédé monotope et permet de passer du composé **24b** au composé **24d** avec un rendement amélioré de 67% sur les deux étapes (Schéma 150).

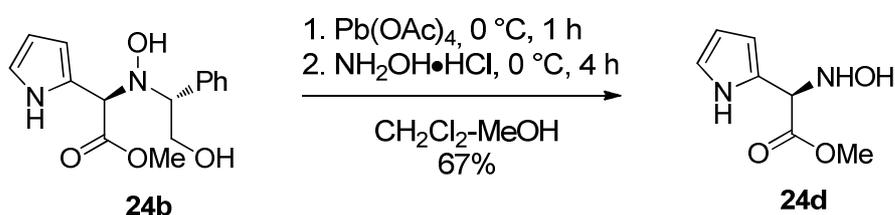


Schéma 150

Des essais de saponification de l'ester méthylique ont été réalisés.²²⁵ Les conditions expérimentales testées ont conduit à une dégradation du ou des composés formés durant le traitement prouvant une fois de plus la faible stabilité de ce motif (Schéma 151).

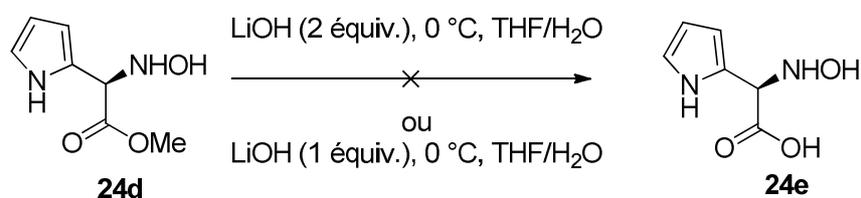


Schéma 151

4. Préparation des α -*N*-hydroxyamino esters

La méthode d'accès aux α -*N*-hydroxyamino esters étant ainsi mise en place, une diversité structurale a été envisagée par l'emploi de pyrroles substitués et d'autres hétéroaromatiques.

a. Choix des hétéroaromatiques

Dans un premier temps, notre choix s'est porté sur des pyrroles substitués avec des groupements alkyles. Ces composés sont plus nucléophiles que le pyrrole « nu » **1**. Le 2-méthylpyrrole **3**, le kryptopyrrole **4** et le 1,2,5-triméthylpyrrole **14** sont disponibles au laboratoire et ont déjà servi pour l'étude méthodologique présentée dans le chapitre 1 de ce manuscrit (Figure 54).

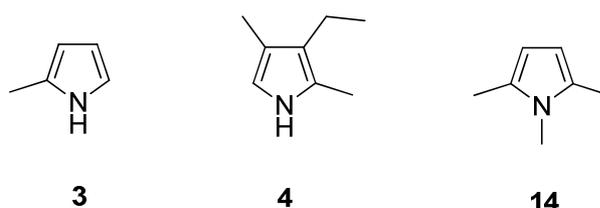


Figure 54

Les échelles de nucléophilie établies par l'équipe de Mayr ont été d'un grand secours pour le choix d'autres π -nucléophiles.^{42,238} Ces auteurs ont pu déterminer, à partir d'électrophiles de référence, la nucléophilie de nombreux composés, notamment les indoles, les pyrroles, le furane et le thiophène. Une partie de leurs résultats est résumée dans la Figure 55.

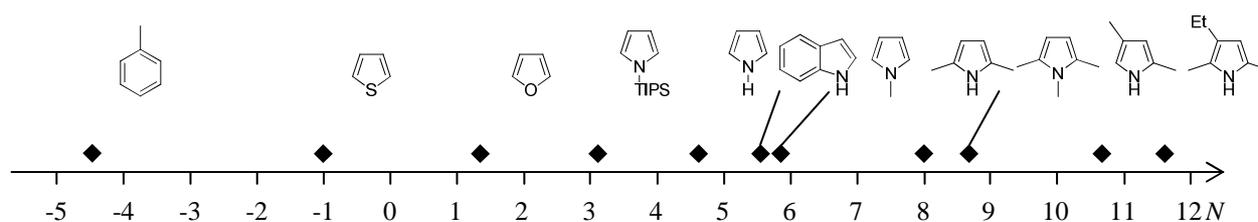


Figure 55

L'indole est une molécule hétéroaromatique plane et un meilleur nucléophile que le pyrrole. La position 3 des indoles est la plus nucléophile du fait de la délocalisation formelle du doublet libre de l'atome d'azote. Elle ne met en jeu que le cycle à cinq chaînons sans perturber l'aromaticité du cycle benzénique (Schéma 152).

²³⁸ Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77.

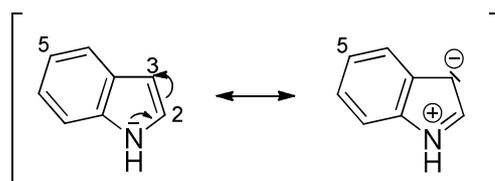


Schéma 152

La réactivité de cet hétérocycle avec les nitrones a déjà été étudiée dans notre équipe.²³⁹ Notre choix s'est donc porté sur l'indole **26** et le 5-fluoroindole **27** présents au laboratoire (Figure 56).



Figure 56

Un autre hétérocycle intéressant est le furane, analogue oxygéné du pyrrole. Cependant, ce hétéroaromatique est très peu nucléophile du fait de la forte électronégativité de l'oxygène (O, 3,5; N, 3,0 selon l'échelle de Pauling). Ceci nous a orientés vers l'utilisation du 2-méthylfurane **28**, la présence du groupement alkyle électrodonneur le rendant 1720 fois plus réactif que le furane lui-même (Figure 57).²⁴⁰

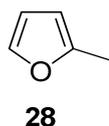


Figure 57

A notre connaissance, il n'y a pas d'acides α -*N*-hydroxyaminés possédant l'un de ces hétéroaromatiques décrit dans la littérature.

²³⁹ (a) Chalaye-Mauger, H.; Denis, J.-N.; Aubervuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 791-804.

(b) Denis, J.-N.; Mauger, H.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8515-8518.

²⁴⁰ Clementi, S.; Marino, G. *Tetrahedron* **1969**, 25, 4599-4603.

b. Formation des *N*-hydroxylamines cycliques chirales

La première étape consiste en la formation des *N*-hydroxylamines cycliques par addition en milieu acide des hétérocycles sur la nitrone **23**. Les conditions réactionnelles pour la formation des *N*-hydroxylamines cycliques chirales sont présentées ci-après. Dans le cas d'une réaction avec la nitrone chirale **23**, la configuration relative *trans* est attribuée aux *N*-hydroxylamines par analogie avec l'hydroxylamine chirale **24a**.

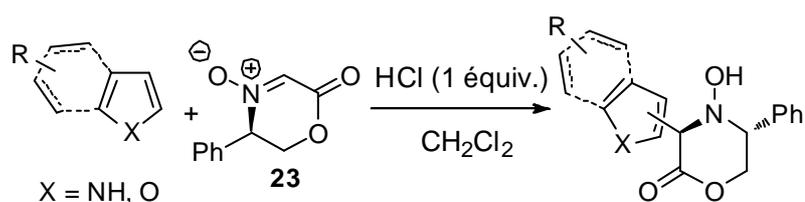
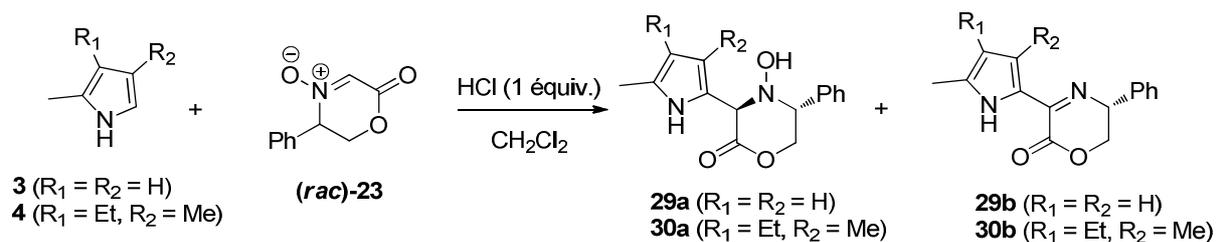


Schéma 153

Ainsi, le 2-méthylpyrrole **3** réagit avec la nitrone cyclique pour conduire à la formation du composé **29a** accompagné de l'imine **29b** correspondante (Tableau 26, entrée 1). La séparation des deux composés s'est avérée difficile mais possible. La formation de l'imine est atténuée par des temps de réaction plus courts (Tableau 26, entrée 2).

Le kryptopyrrole **4** réagit quant à lui rapidement avec la nitrone cyclique mais conduit malheureusement à un mélange 1/1 comportant l'hydroxylamine désirée **30a** et l'imine cyclique **30b** (Tableau 26, entrée 3). Cette fois-ci, la séparation des deux composés n'a pas été possible par chromatographie sur gel de silice. L'utilisation d'un autre support solide tel que l'alumine conduit à une dégradation partielle des composés et à la récupération exclusive de l'imine **30b**.

Tableau 26



Entrée	Pyrrole	Conditions	Produit	Rendement isolé
1	3	-78 °C à -60 °C, 2 h	29a (29b)	49% (9%)
2	3	-78 °C à -60 °C, 1 h	29a (29b)	55% (6%)
3	4	-78 °C à -60 °C, 1 h	30a/30b	60%

La formation des imines observée lors de cette étape provient de la déshydratation, en milieu acide, des *N*-hydroxylamines cycliques correspondantes (Schéma 154).

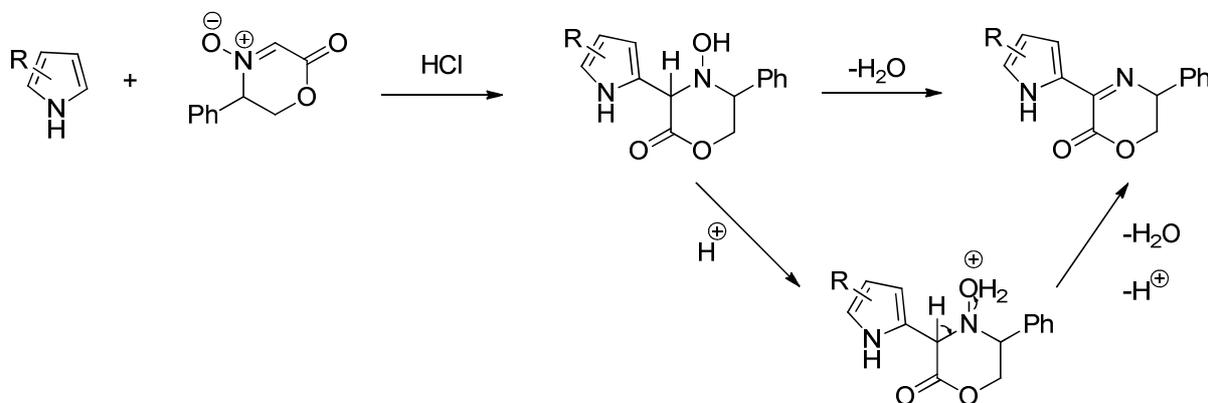
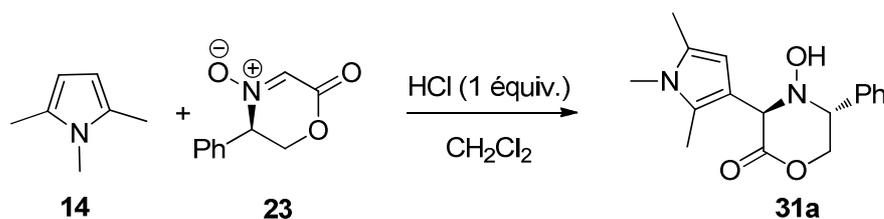


Schéma 154

Le 1,2,5-triméthylpyrrole **14** réagit à -78 °C pour donner l'hydroxylamine **31a** de façon stéréosélective (Tableau 27, entrée 1). Le pyrrole **14**, ayant les deux positions α et α' bloquées, attaque la nitroène par la position C-3 qui est beaucoup moins nucléophile que la position C-2. Une température supérieure à -20 °C est requise pour obtenir un meilleur rendement (Tableau 27, entrée 2). La formation de l'imine correspondante n'est pas détectée.

Tableau 27

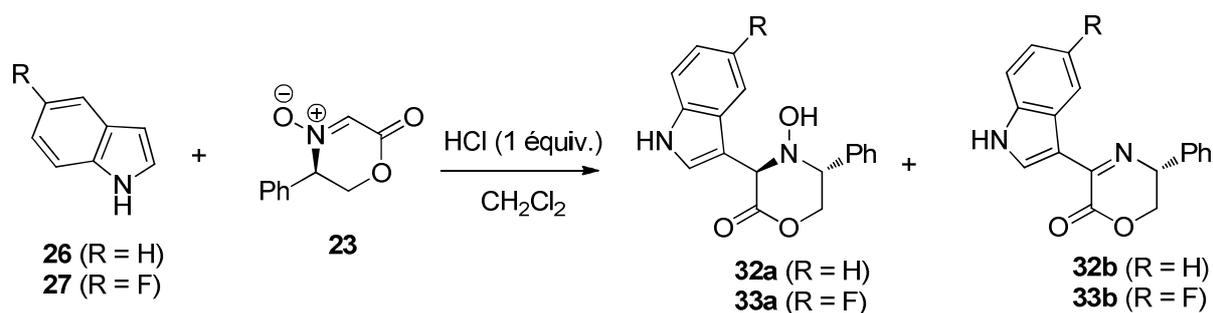


Entrée	Conditions	Rendement isolé
1	-78 °C à -40 °C, 3 h	59%
2	-20 °C à 0 °C, 3 h	86%

L'indole **26** réagit avec la nitronne cyclique chirale pour donner l'hydroxylamine cyclique **32a** sous la forme d'un seul isomère et avec un bon rendement malgré la formation de l'imine correspondante **32b** (Tableau 28, entrée 1).

Le 5-fluoroindole **27** est moins nucléophile que l'indole **26** du fait de la présence du fluor, atome très électro-négatif (F, 4; selon l'échelle de Pauling), qui diminue la densité électronique du cycle et désactive la position C-3. Ainsi, dans les mêmes conditions de réaction que l'indole, la *N*-hydroxylamine **33a** est obtenue avec un rendement moyen (Tableau 28, entrée 2). Une augmentation de température permet d'accéder au composé **33a** avec un rendement amélioré (Tableau 28, entrée 3). Cependant, pour des températures supérieures à -20 °C, la formation de l'imine **33b**, non isolée, devient importante et diminue le rendement en composé **33a** (Tableau 28, entrée 4).

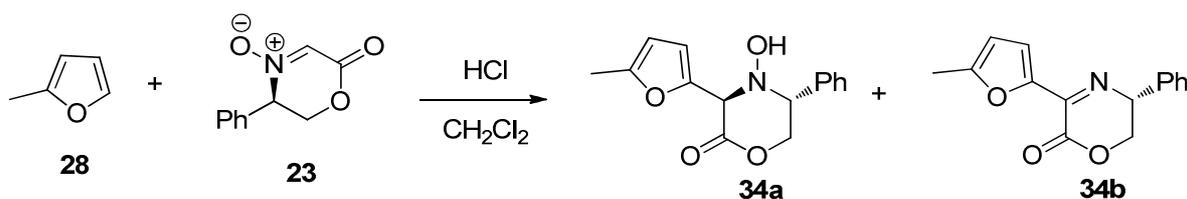
Tableau 28



Entr\u00e9e	Indole	Conditions	Produit	Rendement isol\u00e9
1	26	-78 \u00b0C \u00e0 -40 \u00b0C, 2 h	32a (32b)	79% (6%)
2	27	-78 \u00b0C \u00e0 -40 \u00b0C, 6 h	33a	49%
3	27	-40 \u00b0C \u00e0 -20 \u00b0C, 4 h	33a	64%
4	27	-20 \u00b0C \u00e0 0 \u00b0C, 2 h	33a	49%

Le 2-m\u00e9thylfuran **28** est quant \u00e0 lui un moins bon nucl\u00e9ophile que le pyrrole mais pr\u00e9sente l'avantage de ne pas polym\u00e9riser facilement en milieu acide. Les essais de r\u00e9action \u00e0 0 \u00b0C ont conduit \u00e0 une faible conversion et la formation de la *N*-hydroxylamine **34a** est d\u00e9tect\u00e9e uniquement \u00e0 l'\u00e9tat de traces (Tableau 29, entr\u00e9e 1). Une temp\u00e9rature plus \u00e9lev\u00e9e, des temps de r\u00e9actions plus longs (Tableau 29, entr\u00e9e 2) et une augmentation du nombre d'\u00e9quivalents de nucl\u00e9ophile (Tableau 29, entr\u00e9e 3) conduisent \u00e0 une augmentation du rendement. Cependant, la pr\u00e9sence de l'imine correspondante **34b** est \u00e9galement d\u00e9tect\u00e9e et est favoris\u00e9e par de longs temps de r\u00e9action. Finalement, le meilleur rendement a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 en pr\u00e9sence de 5 \u00e9quivalents d'agent d'activation (Tableau 29, entr\u00e9e 5).

Tableau 29



Entrée	HCl (équiv.)	28 (équiv.)	Conditions	Composés	Rendement isolé
1	1	1	0 °C, 12 h	34a	traces
2	1	1	t. amb., 3 j	34a (34b)	23% (8%)
3	1	5	t. amb., 36 h	34a (34b)	28% (5%)
4	1	10	t. amb., 24 h	34a (34b)	54% (26%)
5	5	10	t. amb., 7 h	34a (34b)	73% (10%)

L'ouverture du cycle des hydroxylamines **29-34a** est indispensable pour orienter la sélectivité lors de l'étape d'oxydation vers la formation des nitrones désirées.

c. Formation des *N*-hydroxylamines ouvertes

L'ouverture des *N*-hydroxylamines cycliques se fait par transestérification en milieu acide et dans le méthanol (Schéma 155).

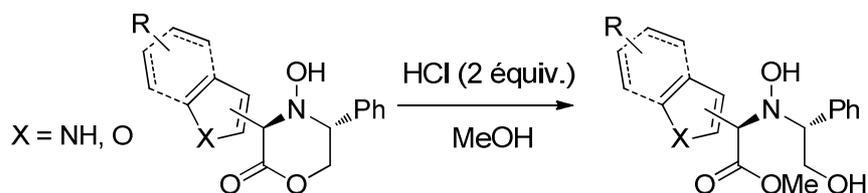
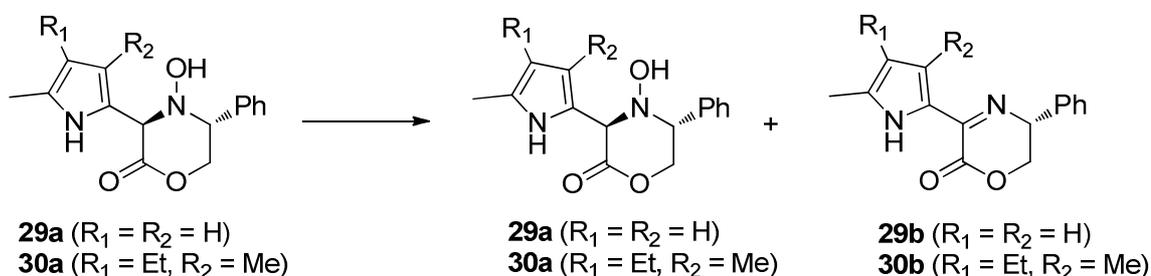


Schéma 155

L'ouverture de l'hydroxylamine **29a** en milieu acide n'est pas observée (Tableau 30, entrée 1). Le produit de départ et l'imine **29b** sont récupérés. Le résultat est le même lorsque

le TFA est utilisé (Tableau 30, entrée 2). Une augmentation en température du milieu réactionnel conduit à la formation exclusive de l'imine **29b** (Tableau 30, entrées 3 et 4). Cette observation est aussi faite dans le cas de l'hydroxylamine **30a** (Tableau 30, entrée 5).

Tableau 30



Entrée	<i>N</i> -Hydroxylamine	Conditions	Observations
1	29a	HCl (2 équiv.), $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h	Mélange 29a + 29b
2	29a	TFA (2 équiv.), $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 14 h	Mélange 29a + 29b
3	29a	HCl (2 équiv.), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h	29b
4	29a	TFA (2 équiv.), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h	29b
5	30a	HCl (2 équiv.), $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h	30b

Ces résultats peu encourageants nous ont conduits à tester la synthèse des *N*-hydroxylamines ouvertes **29c** et **30c** dans les conditions monotopes déjà décrites par notre équipe.¹¹⁰ Cependant, là-aussi, ce sont les *N*-hydroxylamines cycliques **29a** et **30a** qui sont obtenues sélectivement (Schéma 156).

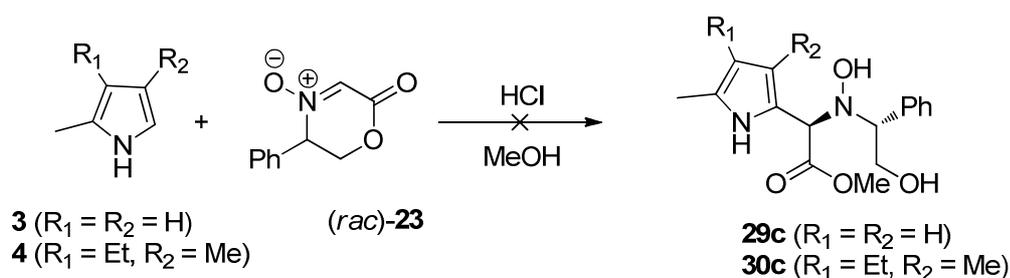
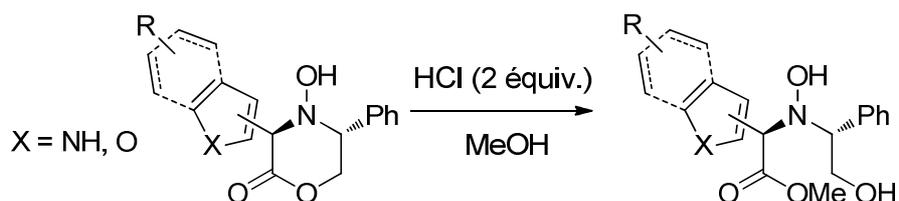


Schéma 156

Les *N*-hydroxylamines cycliques **31-34a** ont été soumises aux conditions de réaction d'ouverture. L'hydroxylamine ouverte **31b** est obtenue avec un rendement moyen (Tableau 31, entrée 1). La réaction est très lente et une augmentation de la température aboutit à la dégradation du réactif. Les autres *N*-hydroxylamines **32-34a** réagissent bien dans ces conditions et conduisent aux produits désirés **32-34c** avec de bons rendements (Tableau 31, entrées 2, 3 et 4).

Tableau 31



Entrée	Produit	Conditions	Rendement isolé
1	<p style="text-align: center;">31b</p>	-20 °C, 36 h	51%
2	<p style="text-align: center;">32c</p>	-20 °C, 12 h	92%
3	<p style="text-align: center;">33c</p>	-20 °C, 24 h	78%
4	<p style="text-align: center;">34c</p>	-20 °C, 24 h	78%

L'hydroxylamine ouverte **35a** provenant de la réaction du 1-triisopropylsilylpyrrole **10** avec la nitrone cyclique chirale **23**, déjà décrite,¹¹⁰ est un bon substrat pour l'obtention d'un α -*N*-hydroxyamino ester. Le composé **35a** a été préparé selon une séquence monotope sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 157).

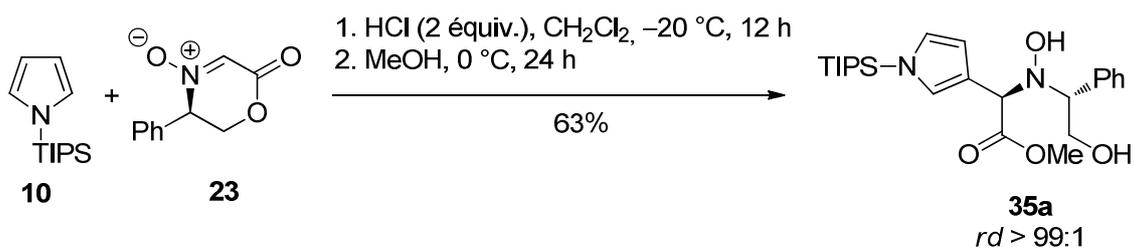
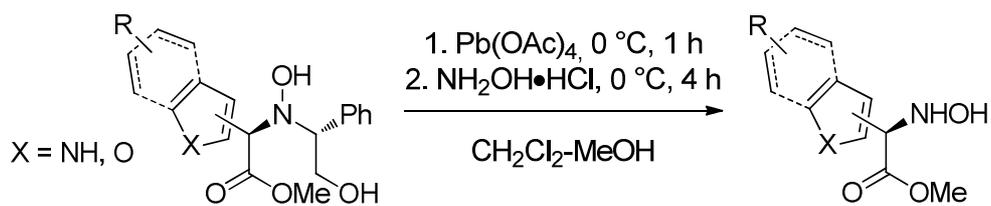


Schéma 157

d. Formation des esters α -*N*-hydroxyaminés hétéroaromatiques

Les *N*-hydroxylamines obtenues ont été soumises aux conditions de formation des α -*N*-hydroxyamino esters. Quel que soit l'hétéroaromatique utilisé pour cette étape, les rendements de réactions sont bons (Tableau 32). Le tétraacétate de plomb permet donc une oxydation totalement régiosélective.

Tableau 32



Entrée	Produit	Rendement isolé
1	<p>31c</p>	62%
2	<p>32d</p>	85%
3	<p>33d</p>	73%
4	<p>34d</p>	65%
5	<p>35b</p>	84%

Le groupement silyle du composé **35b** est enlevé facilement²⁴¹ pour aboutir au composé **35c** (Schéma 158).

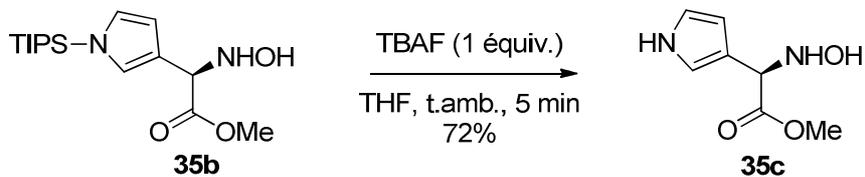


Schéma 158

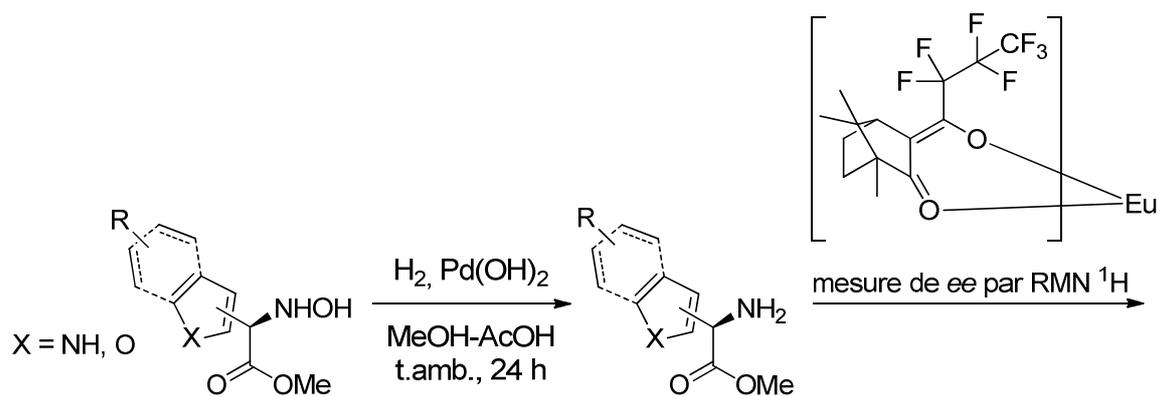
e. Détermination des excès énantiomères

Les essais de détermination des excès énantiomères des différents composés finaux ont été effectués par HPLC chirale. Malheureusement, que ce soit en phase directe ou phase inverse, aucun dédoublement des mélanges racémiques n'a pu être observé à l'exception du composé **24d** qui présente un excès énantiomère de 80%. Nous nous sommes donc tournés vers l'analyse RMN utilisant des sels d'euprium chiraux (Eu(hfc)₃). Là encore, les essais n'ont pas été concluants.

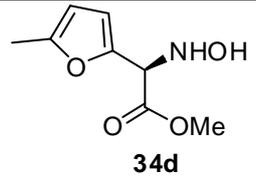
Nous avons donc décidé de réduire la fonction *N*-hydroxylamine en fonction amine. Le dédoublement d'amino esters pyrroliques chiraux avec des sels d'euprium chiraux a déjà été effectué au laboratoire.¹¹⁰ Cela nous a permis de quantifier les excès énantiomères sur la séquence de réactions établie.

²⁴¹ Muchowski, J. M.; Solas, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3455-3456.

Tableau 33



Entrée	Produit	Rendement global (4 étapes)	<i>ee</i>
1	 24d	45%	80% ^a
2	 31c	27%	90%
3	 32d	62%	80%
4	 33d	36%	76%

5	 <p style="text-align: center;">34d</p>	37%	$\geq 98\%$
6	 <p style="text-align: center;">36c</p>	38%	90%

a : excès énantiomère déterminée par HPLC chirale phase inverse

Les résultats montrent que les excès énantiomères sont meilleurs sur les pyrroles substitués en position C-3 que sur ceux substitués en position C-2 (Tableau 33, entrées 1, 2 et 6). Ceci s'explique probablement par l'acidité plus élevée du proton en α de l'hétérocycle dans le cas des pyrroles substitués en position C-2.

Dans le cas des indoles, une conjugaison supplémentaire est possible avec le cycle benzénique et augmente fortement l'acidité du proton, en comparaison des noyaux pyrroliques. Les excès énantiomères observés sont moindres. La présence de l'atome de fluor, atome fortement électro-négatif, sur le composé **33c** explique la différence d'excès énantiomère avec celui du composé **32d** (Tableau 33, entrées 3 et 4). Nous observons le meilleur excès énantiomère dans le cas du composé **34d**.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé une méthode d'accès énantiosélectif à des α -*N*-hydroxyamino esters pyrroliques, indoliques et furaniques non référencés dans la littérature jusqu'à ce jour. La première étape est une addition nucléophile hautement stéréosélective d'hétéroaromatiques sur une nitro-ne chiral-e cyclique. Les *N*-hydroxylamines hétérocycliques obtenues avec de bons rendements subissent alors une transestérification, une oxydation régiosélective et enfin une hydroxyaminolyse.

Les rendements globaux de cette séquence réactionnelle sont bons et les excès énantiomères des produits finaux sont bons à excellents (76% à $\geq 98\%$).

Cette méthode est compatible avec les noyaux pyrroliques, indoliques et furanique substitués ou non.

La cristallisation des *N*-hydroxylamines cycliques indoliques et furanique est en cours pour confirmer la configuration *trans* attribuée par analogie avec le résultat obtenu sur le pyrrole non substitué.

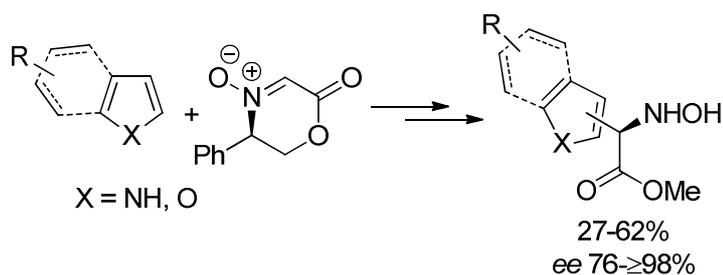


Schéma 159

L'introduction des α -*N*-hydroxyamino esters dans une séquence peptidique, pour préparer des *N*-hydroxy peptides non protéinogéniques est directement envisageable.²⁴²

²⁴² Shimizu, K.; Nakayama, K.; Akiyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2456-2462.

Conclusion générale et Perspectives

Conclusion générale et Perspectives

I. Conclusion

L'objectif de mon travail de thèse était de proposer d'une part, une voie d'accès aux 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques précurseurs de marqueurs de fluorescence F-Bodipy[®] et, d'autre part, de développer une méthodologie pour la préparation des acides α -N-hydroxyaminés hétéroaromatiques.

L'addition de pyrroles sur les nitrones a permis l'obtention des N-hydroxylamines pyrroliques. Ces composés ont été le point de départ de notre étude et ont été utilisés pour la préparation, en une étape, des 2,2'- et 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes de façon efficace (Schéma 160).

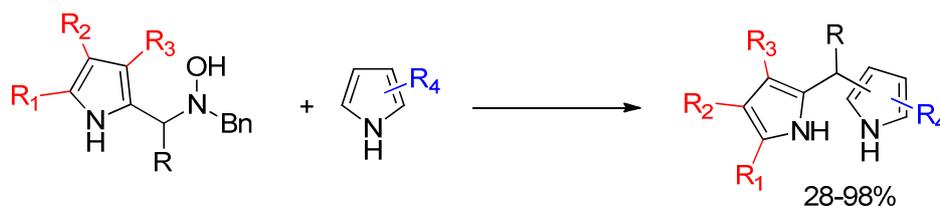


Schéma 160

Cette même méthode a conduit, par une modification du mode opératoire, aux ter(pyrrolyl)alcanes symétriques et non symétriques avec de bons rendements (Schéma 161).

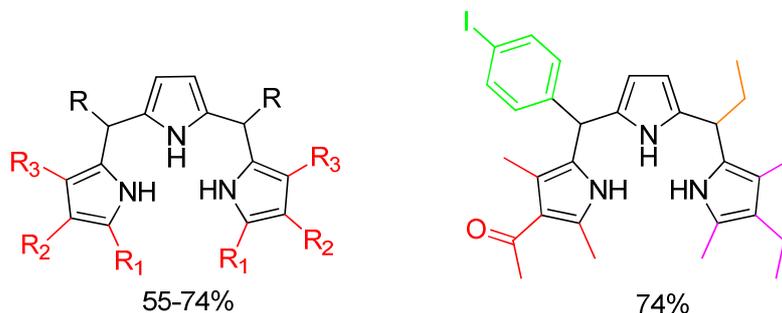


Schéma 161

Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques sont les précurseurs synthétiques de marqueurs de fluorescence F-Bodipy[®]. Nous avons ainsi préparé, pour la première fois, une série de F-Bodipy[®] non symétriques directement à partir des 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques. Certains composés totalement substitués sur les pyrroles ont montré de bonnes propriétés photophysiques et peuvent donc être de bons candidats pour le marquage biologique.

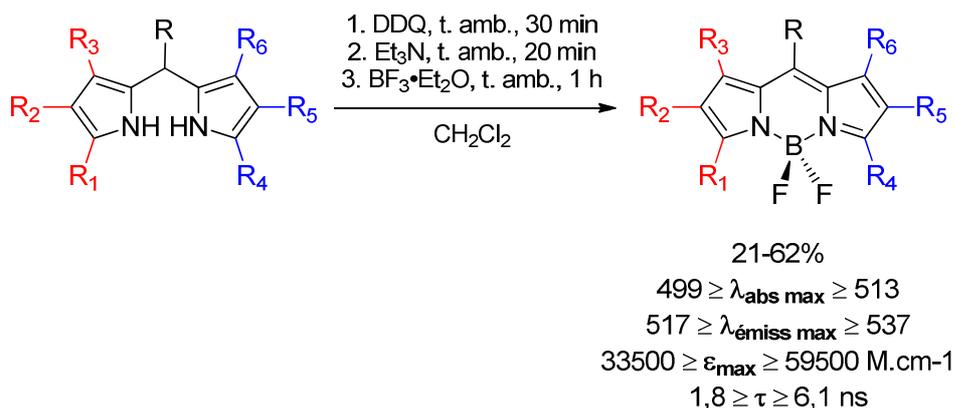


Schéma 162

Une substitution appropriée sur le groupement aromatique d'un F-Bodipy[®] non symétrique nous a conduits au premier F-Bodipy[®] présentant une chiralité par atropoisomérisation (Figure 58). La substitution en *ortho* du groupement aromatique fait apparaître deux énantiomères sur le composé.

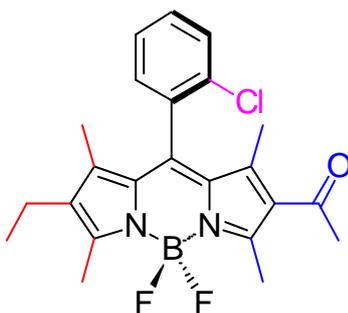


Figure 58

L'accès à des composés de type acides α -N-hydroxyaminés hétéroaromatiques était un défi synthétique puisqu'aucune molécule de ce type n'était référencée dans la littérature. Une réaction hautement diastéréosélective de différents hétéroaromatiques sur la nitroène cyclique chirale **23** a permis l'obtention de diverses N-hydroxylamines énantiopures avec de bons rendements. Les N-hydroxylamines ont donné ensuite accès, par une séquence réactionnelle

en trois étapes, aux α -*N*-hydroxyamino esters hétérocycliques avec de bons rendements et des excès énantiomères allant de bons à excellents. La méthode développée est applicable aux hétérocycles nucléophiles qu'ils soient substitués ou non.

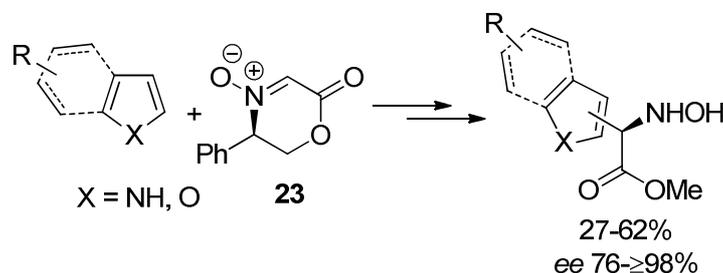


Schéma 163

Lors de ce travail de thèse, nous avons préparé de nombreuses nouvelles molécules organiques. L'évaluation de l'activité biologique de produits préparés sans *a priori* biologique est une bonne méthode pour découvrir de nouvelles substances bio-actives et la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique suscite un intérêt croissant, notamment dans le domaine de la médecine. Nous avons donc souhaité évaluer l'activité des composés issus des études méthodologiques développées. L'activité antibiotique propre et/ou inhibitrice de pompes d'efflux bactériennes a été évaluée par des collaborations avec nos partenaires biologistes. Cette évaluation biologique est intéressante au vue de l'émergence des phénomènes de résistance de plus en plus nombreux des bactéries vis-à-vis des antibiotiques sur le marché.

Sur les quarante molécules testées (composés intermédiaires de synthèse et composés finaux), il apparaît que quatre présentent une activité antibactérienne propre très significative et une présente une activité inhibitrice de pompe d'efflux bactérienne. Les résultats obtenus sont très encourageants et prometteurs. Certains d'entre eux ont permis d'ébaucher les premières relations structure-activité. Il est cependant nécessaire de synthétiser d'autres analogues structuraux et d'effectuer les tests nécessaires afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques indispensables à l'obtention d'un médicament valorisable.

II. Perspectives

1. Préparation de porphyrines β -substituées de type ABCD

Les bis(pyrrolyl)alcanes sont les précurseurs synthétiques des macrocycles tétrapyrroliques que sont les porphyrines. La méthode de synthèse [2+2] introduite par McDonald consiste en la réaction de deux bis(pyrrolyl)alcanes, en milieu acide, et permet d'accéder à des porphyrines.²⁴³ Les synthèses développées *via* cette réaction permettent la préparation de porphyrines diversement substituées dans les positions *méso*. Les méthodes pour l'obtention de porphyrines substituées dans les positions β , se rapprochant ainsi des porphyrines naturelles, sont quant à elles moins nombreuses. Elles consistent soit en l'utilisation de pyrroles β -substitués,²⁴⁴ soit en une fonctionnalisation en β de porphyrines.^{117c}

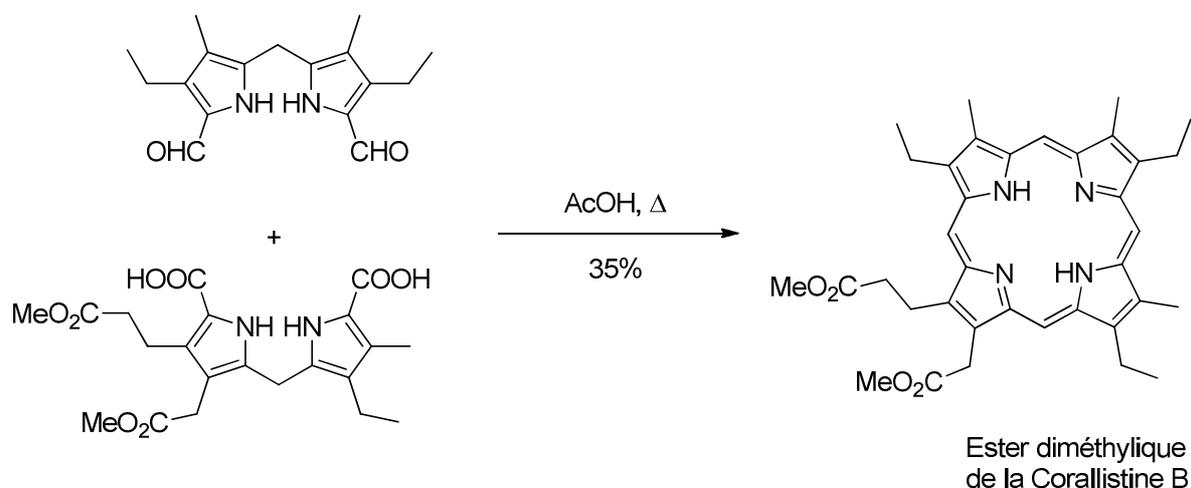


Schéma 164

Les bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques présentant les deux positions α et α' libres sont précurseurs de porphyrines β et *méso* substituées non symétriques (Schéma 165). Ces derniers pourraient être préparés par la méthode de synthèse développée au chapitre 1.

²⁴³ Arsenault, G. P.; Bullock, E.; MacDonald, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4384-4389.

²⁴⁴ Pandey, R. K.; Leung, S. H.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8093-8096.

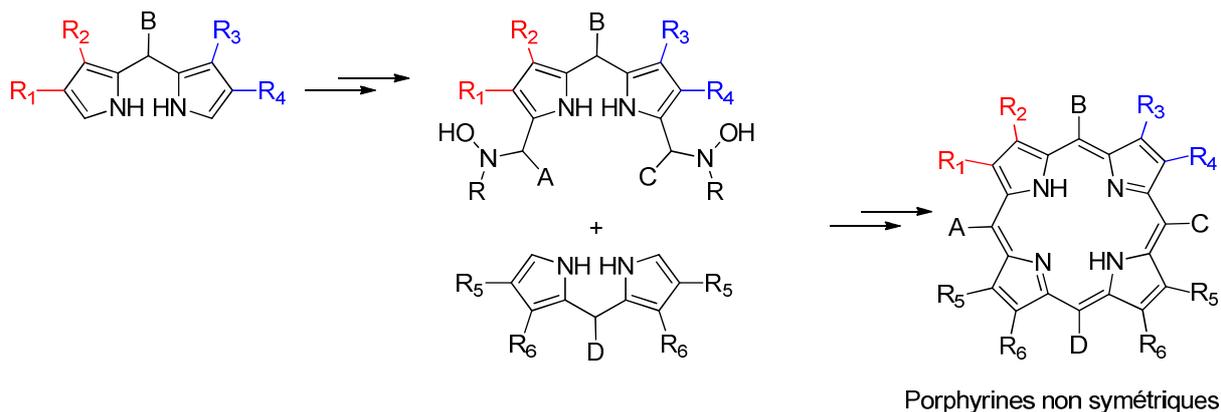


Schéma 165

2. Synthèse de bis(hétéroaryl)alcane

Dans l'optique de l'étude des relations structures-activités, la préparation de bis(hétéroaryl)alcane mixtes peut être envisagée par la méthodologie développée pour l'accès aux bis(pyrrolyl)alcane non symétriques. Dans la littérature, peu d'exemples de composés de ce type existent (Schéma 166).²⁴⁵

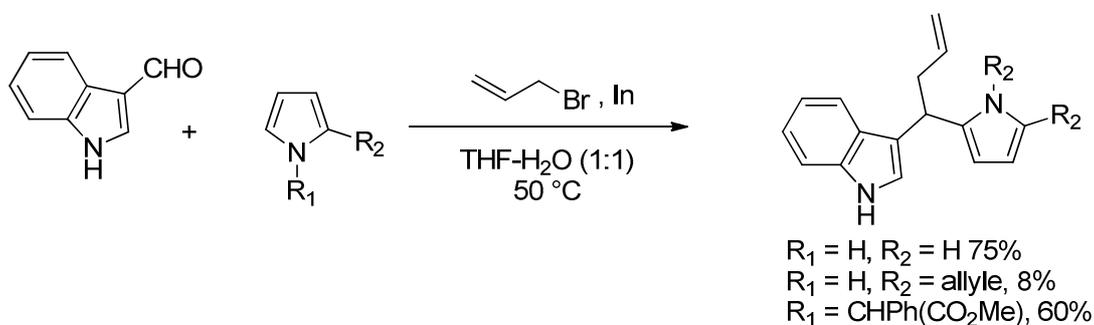


Schéma 166

La préparation de ces molécules est envisageable à partir de nos résultats, avec les noyaux pyrroliques, indoliques mais aussi furaniques et permet, par une activation d'une hydroxylamine hétéroaromatique, de former un nouveau bis(hétéroaryl)alcane en une étape (Schéma 167).

²⁴⁵ (a) Colombo, F.; Cravatto, G.; Palmisano, G.; Penoni, A.; Sisti, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2801-2807. (b) Kumar, S.; Kumar, V.; Chimni, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2101-2104.

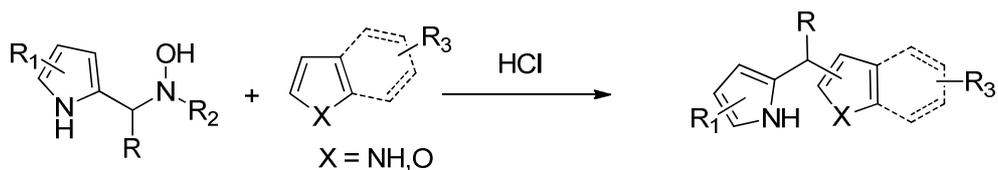


Schéma 167

3. Synthèses d'acides α -aminés quaternaires

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse d' α -N-hydroxyamino esters. La première étape, qui a consisté en l'addition d'hétéroaromatiques sur une nitronne cyclique chirale, a permis l'obtention des N-hydroxylamines cycliques désirées avec, dans certains cas, la formation concomitante d'une imine cyclique. La formation de l'imine, dans des proportions variables, provient d'une réaction de déshydratation et sa synthèse peut être favorisée en milieu légèrement basique (Schéma 168).

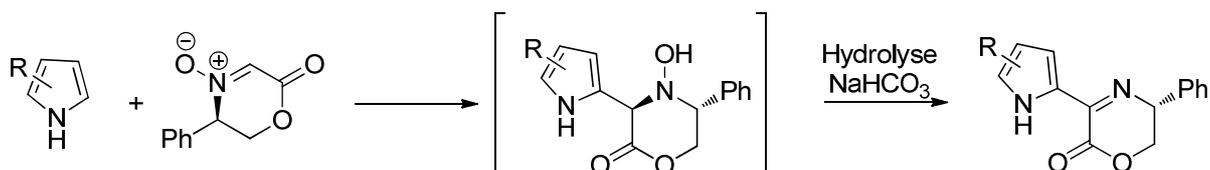


Schéma 168

Cette imine est précurseur d'acides α -aminés quaternaires non protéinogéniques qui seront obtenus après une étape de déprotection. En effet, l'addition d'un organométallique de façon stéréocontrôlée permettrait de créer un centre quaternaire en α de l'hétérocycle (Schéma 169). Les acides α -aminés quaternaires sont utilisés pour la synthèse de peptides non protéinogéniques et ont des activités biologiques prometteuses.²⁴⁶

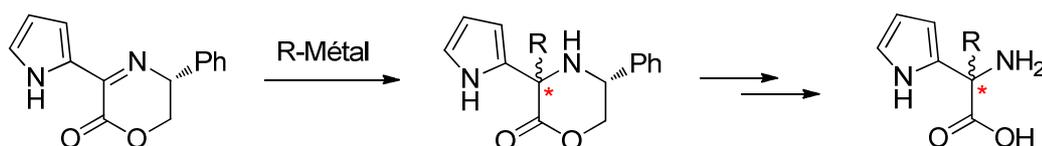


Schéma 169

²⁴⁶ Saari, W. S.; Halczenko, W.; Cochran, D. W.; Dobrinska, M. R.; Vincek, W. C.; Titus, D. C.; Gaul, S. L.; Sweet, C. S. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 713-717.

Experimental Part

Experimental Part

General procedure

Reactions were carried out using oven-dried glassware under an argon atmosphere. Thin layer chromatography was performed on aluminium plates coated with 60 F₂₅₄ silica or neutral aluminum oxide 150 F₂₅₄. Plates were visualised under UV light (254 nm), followed by heating after treatment with an appropriate revelator (KMnO₄, Triphenyl Tetrazolium Chloride (TTC), phosphomolybdic acid).

Solvents and reagents were purified prior to use by conventional methods. Pyrrole was dried by refluxing over calcium hydride and then distilled. Acetyl chloride was distilled over calcium chloride and used freshly. Triethylamine was refluxed over potassium hydroxide and then distilled. All other reagent-grade chemicals were used as supplied (analytical or HPLC grade) without prior purification.

Chromatography purifications were performed on Kieselgel 60 silica (40-60 mesh).

Melting points were recorded on Büchi B35 apparatus, using a heating rate of 1 °C.min⁻¹ and are uncorrected.

Optical rotations were determined with Perkin-Elmer 341 Polarimeter.

Infrared spectra were recorded on a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer (FTIR) as either thin films on NaCl plates (thin film) or as a KBr disc (KBr disc), as stated. Selected characteristic bands are reported in cm⁻¹.

¹H NMR Spectra (300 or 400 MHz), **¹³C NMR spectra** (75 or 100 MHz), **¹¹B spectra** (128 MHz) and **¹⁹F spectra** (282 MHz) were recorded on either a Bruker Advance300 or Advance400 spectrometers. Chemical shifts are given in ppm (δ) and were referenced to the internal solvent signal or to TMS used as an internal standard. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using COSY, HMQC and/or DEPT experiments. Multiplicities are declared as follows: *s* (singlet), *br s* (broad singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q*

(quadruplet), *sept* (septet), *dd* (doublet of doublet), *ddd* (doublet of doublet of doublet), *dt* (doublet of triplet), *dq* (doublet of quadruplet), *m* (multiplet), AB_q (AB_q system). Coupling constants J are given in Hertz.

Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on a Brücker Esquire 3000 plus (ESI) or a ThermoFinnigan PolarisQ ion-trap spectrometer, using DCI (ammonia/isobutane 63/37).

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Elemental analyses were recorded by the microanalysis service of the Département de Chimie Moléculaire, Grenoble, France.

Photophysical experimental data

Absorption spectra were recorded at known concentrations in ethanol on an UV/Vis Cary spectrometer (300 scans). Molar extinction coefficients ϵ were then determined from the maxima of absorption observed by the Beer-Lambert Law.

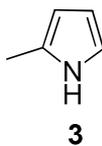
Fluorescence measurements were performed on a Cary Eclipse spectrofluorimeter. The solutions of F-Bodipy[®] were prepared in ethanol and the samples were excited at the wavelength corresponding to the maximum of absorption.

Fluorescence quantum yields were determined by comparison to the fluorescein in basic ethanol as the reference and the relative values of fluorescence quantum yields were then calculated.

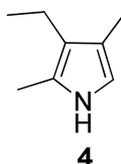
Measurements of the lifetime at the excited states were performed on a Nanobio's equipment at the "Université Joseph Fourier". The declines of emission were measured according to the technique of Time-Correlated Single Photon Counting (TCSPC). The principle of this analysis is to record the time shift between the excitation photon and the emission one. In this case, the samples were excited at 400 nm, with a frequency of 80 KHz and an average power of 2 μ W.

Chapter I

Preparation of pyrroles



2-Methylpyrrole (3). To an argon-flushed flask was added anhydrous THF (225 mL) to LiAlH_4 (12 g, 0.32 mol) at 0 °C. The mixture was stirred for 10 minutes and 2-formylpyrrole (10 g, 0.10 mol) in THF (75 mL) was added dropwise. The reaction mixture was refluxed for 36 hours, after which at 0 °C, Et_2O was added (50 mL). It was then carefully hydrolyzed with water (12.5 mL), aqueous NaOH 4N (12.5 mL) followed by water (50 mL). The gray-white lithium salts were filtered through celite and the solvents were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by short flash chromatography on silica gel (pre-treated with 3% of triethylamine, v/v) (eluent: pentane/EtOAc, 2/1) afforded 2-methylpyrrole **3** (7.40 g, 91.25 mmol, 87%) as a brown oil; **IR (KBr disc)** 3320, 2960, 2920, 2860, 1690, 1450, 1370, 1110 cm^{-1} ; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 2.27 (3H, s, CH_3), 5.89 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.11 (1H, s, H_{Pyr}), 6.65 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.92 (1H, br s, NH); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 16.9 (CH_3), 107.7 (CH_{Pyr}), 108.5 (CH_{Pyr}), 118.0 (CH_{Pyr}), 128.4 (C_{Pyr}); **MS (DCI, NH_3 /isobutane)** m/z 82 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



3-Ethyl-2,4-dimethylpyrrole (4). To an argon-flushed flask was added anhydrous THF (300 mL) to LiAlH_4 (6.63 g, 0.17 mol) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 minutes and 3-acetyl-2,4-dimethylpyrrole (4.00 g, 29.16 mol) in THF (100 mL) was added dropwise. The reaction mixture was refluxed for 2 hours, after which, at 0 °C, Et_2O was added (200 mL). It was then carefully hydrolyzed with saturated aqueous Na_2SO_4 solution. The medium was filtered through celite and the solvents were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by short flash chromatography on silica gel (pre-treated with 3% of triethylamine, v/v) (eluent: pentane/EtOAc, 2/1) afforded pyrrole **4** (3.3 g, 26.83 mmol, 92%) as a brown oil; **IR (KBr disc)** 3320, 2960, 2920, 2860, 1690, 1450, 1370, 1110 cm^{-1} ; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.12 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3), 2.20 (3H, s, CH_3), 2.43 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, CH_2), 6.41 (1H, s, H_{Pyr}), 7.47 (1H, br s, NH); **^{13}C NMR (75**

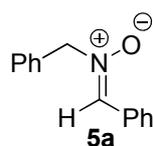
MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.3 (CH₃), 11.1 (CH₃), 15.6 (CH₃), 17.4 (CH₂), 112.7 (CH_{Pyr}), 117.8 (C_{Pyr}), 120.5 (C_{Pyr}), 123.2 (C_{Pyr}); **MS (DCI, NH₃/isobutane)** m/z 124 ([M+H]⁺).



***N*-Triisopropylsilylpyrrole (10)**. In anhydrous THF (250 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.3 M in hexane, 64 mL, 82.5 mmol) followed by freshly distilled pyrrole (5.03 g, 75.0 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 minutes before the addition of TIPSCl (14.5 mL, 75.0 mmol) and then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The crude mixture was concentrated under vacuum whereupon water (~20 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O (3*20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was purified by short flash chromatography on silica gel (eluent: pentane) to afford pyrrole **10** (16.3 g, 73.0 mmol, 97%) as a colorless oil; **IR (thin film)**: 2950, 2890, 2870, 1460, 1190, 1090, 1050, 890 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.10 (18H, d, $J = 7.5$ Hz, CH_{3TIPS}), 1.45 (3H, sept, $J = 7.5$ Hz, CH_{TIPS}), 6.30-6.32 (2H, m, H_{Pyr}), 6.79-6.80 (2H, m, H_{Pyr}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 11.8 (CH_{TIPS}), 17.8 (6CH_{3TIPS}), 110.0 (2CH_{Pyr}), 124.0 (2CH_{Pyr}); **MS (DCI, NH₃/isobutane)** m/z 224 ([M+H]⁺).

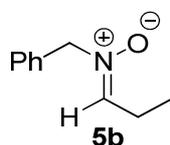
Preparation of nitrones

To a stirred solution of *N*-benzylhydroxylamine (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.4-0.7 mM) was added anhydrous MgSO₄ (4-5 equiv.) and the corresponding aldehyde (1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature or heated at reflux for the appropriate time. After cooling to room temperature and filtration over celite, the medium was concentrated under vacuum. The desired nitron was obtained after appropriate purification.

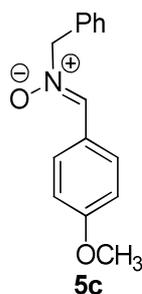


***N*-Benzylidene-benzylamine *N*-oxide (5a)**. To a stirred solution of *N,N*-dibenzylamine (67.1 g, 0.34 mol) in ethanol (700 mL) was added Na₂WO₄·2H₂O (4.40 g, 13.3 mmol) and the

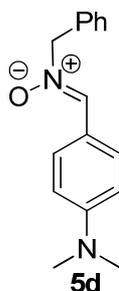
mixture was cooled to 0 °C. Hydrogen peroxide (30% wt, 124.7 g, 1.1 mol) was added dropwise over 2 hours. After addition, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was then concentrated under vacuum. Water (100 mL) was added and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ (3*70 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous Na₂SO₃ solution (100 mL) and dried over anhydrous MgSO₄. The crude product was washed several times with pentane to afford nitrone **5a** (63.7 g, 0.30 mol, 87%) as a yellow solid; **IR (KBr disc)** 3080, 3060, 3030, 2990, 2950, 1570, 1450, 1210, 1150 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 5.06 (2H, s, CH₂Ph), 7.26-7.47 (9H, m, 8H_{Ar} and CH=N), 8.19-8.22 (2H, m, 2H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 71.1 (CH₂Ph), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 133.2 (2C_{Ar}), 134.2 (CHN).



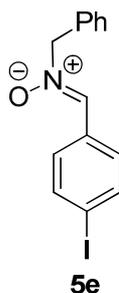
N-Propylidene-benzylamine N-oxide (5b). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine (1.70 g, 13.8 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), anhydrous MgSO₄ (3.14 g, 26.1 mmol) and propanal (0.80 g, 13.9 mmol). The mixture was stirred for 2 hours at room temperature and then filtered over a celite pad and concentrated. The crude product was washed several times with pentane to afford nitrone **5b** (2.20 g, 13.5 mmol, 98%) as a white solid; **mp** 101-102 °C; **IR (KBr disc)** 3080, 3050, 2990, 2940, 2900, 2874, 1600 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.08 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 2.46-2.55 (2H, m, CH₂), 4.88 (2H, s, CH₂Ph), 6.60 (1H, t, *J* = 5.7 Hz, CHN), 7.36-7.42 (5H, m, 5H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 9.8 (CH₃), 20.1 (CH₂), 69.0 (CH₂Ph), 128.8 (3CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 140.4 (CHN); **MS (DCI, NH₃/isobutane)** *m/z* 164 ([M+H]⁺); **Anal. Calcd for C₁₀H₁₃NO:** C, 73.59; H, 8.03; N, 8.59. **Found:** C, 73.44; H, 7.97; N, 8.59.



(Z)-N-(4-Methoxybenzylidene)-1-phenylmethanamine oxide (5c). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine (1.01 g, 8.21 mmol), MgSO₄ (4.00 g, 33.3 mmol) and *p*-anisaldehyde (1.00 g, 8.22 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). The mixture was stirred at reflux for 12 hours. The residue was washed several times with pentane to afford nitrone **5c** (1.64 g, 5.14 mmol, 83%) as a white solid; **mp** 97-98 °C; **IR (KBr disc)** 3431, 3058, 2937, 2841, 1601, 1510, 1453, 1241 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 3.84 (3H, s, CH₃), 5.03 (2H, s, CH₂), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, 2H_{Ar}), 7.30 (1H, s, CH), 7.38-7.41 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.46-7.47 (2H, m, 2H_{Ar}), 8.20 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, 2H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 55.3 (OCH₃), 70.7 (CH₂), 113.7 (2CH_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 130.5 (2CH_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 133.7 (CHN), 161.0 (C_{Ar}); **MS (ESI⁺)** *m/z* 264 ([M+Na]⁺), 242 ([M+H]⁺); **Anal. Calcd for C₁₅H₁₅NO₂:** C, 74.67, H, 6.27, N, 5.81. **Found:** C, 74.57, H, 6.26, N, 5.82.



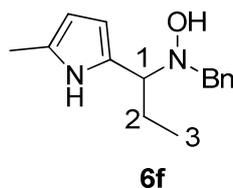
(Z)-N-(4-(dimethylamino)benzylidene)-1-phenylmethanamine oxide (5d). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine (0.83 mg, 6.71 mmol), MgSO₄ (4.00 g, 33.3 mmol) and *N,N*-dimethylaminobenzaldehyde (1.00 g, 6.70 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). The mixture was stirred at reflux for 12 hours. Purification (eluent: EtOAc) afforded the nitrone **5d** (1.43 g, 5.63 mmol, 84%) as a white powder; **mp** 115-116 °C; **IR (KBr disc)** 3440, 3071, 3032, 2989, 2915, 2854, 2807, 1605, 1519, 1358, 1180, 1146 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 3.01 (6H, s, 2CH₃), 4.99 (2H, s, CH₂), 6.66 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, 2H_{Ar}), 7.22 (1H, s, CH), 7.34-7.41 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.46-7.48 (2H, m, 2H_{Ar}), 8.13 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, 2H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 40.0 (2CH₃), 70.1 (CH₂), 111.1 (CH_{Ar}), 118.6 (C_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 130.5 (2CH_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 134.5 (CHN), 151.4 (C_{Ar}); **MS (ESI⁺)** *m/z* 255 ([M+H]⁺); **Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₂O:** C, 75.57, H, 7.14, N, 11.02. **Found:** C, 75.19, H, 7.25, N, 10.90.



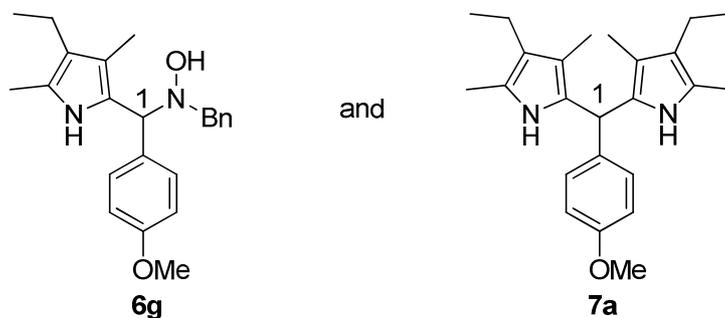
(Z)-N-(4-iodobenzylidene)-1-phenylmethanamine oxide (5e). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine (541 mg, 4.39 mmol), MgSO₄ (2.50 g, 20.8 mmol) and 4-iodobenzaldehyde (1.00 g, 4.31 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) and the medium was stirred at reflux for 12 hours. The residue was washed several times with pentane to afford nitrone **5e** (1.44 g, 4.27 mmol, 99%) as a white powder; **mp** 148-149 °C; **IR (KBr disc)** 3431, 3058, 2937, 2841, 1601, 1571, 1141, 825, 716 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 5.03 (2H, s, CH₂), 7.32 (1H, s, CHN), 7.39-7.46 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.73 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, 2H_{Ar}), 7.46-7.47 (2H, m, 2H_{Ar}), 8.20 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, 2H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 70.7 (CH₂), 96.4 (C-I), 113.7 (2CH_{Ar}), 123.4 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 133.7 (CHN), 161.0 (C_{Ar}); **MS (ESI⁺)** m/z 376 ([M+K]⁺), 360 ([M+Na]⁺), 338 ([M+H]⁺).

Typical procedure for the synthesis of *N*-hydroxylamines

Freshly distilled acetyl chloride (1 equiv.) was added dropwise to anhydrous methanol (0.2-0.5 mM) at 0 °C and the mixture was stirred for 15 min. The appropriate nitrone (1.2 or 2 equiv.) was added and the mixture was cooled at -78 °C before the addition of the pyrrole derivative (1 equiv.). The medium was then warmed to the appropriate temperature and stirred for the appropriate time. The mixture was treated with saturated aqueous NaHCO₃ solution and allowed to warm to room temperature. The pH value was then 8-9. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The obtained *N*-benzylhydroxylamine was purified by flash chromatography on silica gel pretreated with 3% of triethylamine (v/v).



***N*-Benzyl-*N*-(1-(5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)propyl)hydroxylamine (6f).** Prepared according to the above general procedure from nitrone **5b** (1.00 g, 6.13 mmol) in 25 mL of anhydrous MeOH, 2-methylpyrrole **3** (420 mg, 5.24 mmol) and acetyl chloride (440 g, 5.62 mmol). The mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ during 2.5 hours. Purification (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95/5) afforded *N*-benzylhydroxylamine **6f** (985 mg, 4.03 mmol, 77%) as a beige solid; **mp** 82-83 $^{\circ}\text{C}$; **IR (KBr disc)** 3450 (br, NH), 3220, 2970, 2860, 1580, 1500, 1450 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** 0.82 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, CH_3), 1.66-1.73 (1H, m, H_{2a}), 1.87-1.79 (1H, m, H_{2b}), 2.36 (3H, s, CH_3), 3.45-3.48 (2H, m, H_1 and 1H of CH_2Ph), 3.63 (1H, d, $J = 13.5\text{Hz}$, 1H of CH_2Ph), 5.77 (1H, br s, H_{Pyr}), 5.87-5.85 (1H, m, H_{Pyr}), 6.47 (1H, br s, OH), 7.21-7.29 (5H, m, 5H_{Ar}), 8.26 (1H, br s, NH); **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** 11.6 (CH_3), 13.3 (CH_3), 25.5 (CH_2), 64.1 (CH_2), 65.7 (CHN), 104.9 (CH_{Pyr}), 108.6 (CH_{Pyr}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.7 (C), 128.3 (C), 128.3 (2CH_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 138.1 (C); **MS (ESI $^+$)** m/z 122 ($[\text{MH}-\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}]^+$); **Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$:** C, 73.74; H, 8.26; N, 11.47. **Found:** C, 73.71; H, 8.27; N, 11.29.



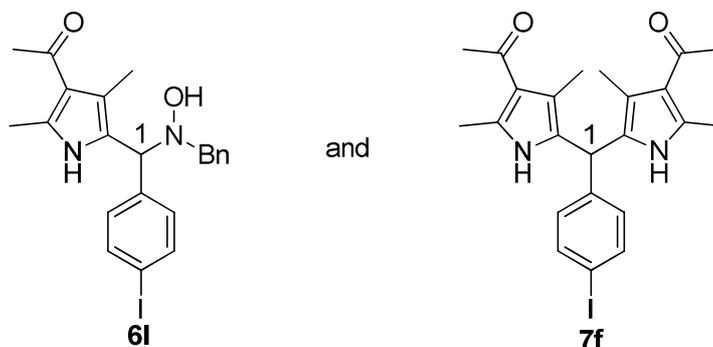
***N*-Benzyl-*N*-((4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)(4-methoxyphenyl)methyl)hydroxylamine (6g)**

and 5,5'-((4-methoxyphenyl)methylene)bis(3-ethyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole) (7a).

Prepared according to the above general procedure from nitrone **5c** (590 g, 2.44 mmol) in 12 mL of MeOH, 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole **4** (150 mg, 1.22 mmol) and acetyl chloride (96 mg, 1.22 mmol). The mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 hour. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 7/3 to 2/3) afforded *N*-benzylhydroxylamine **6g** (280 mg, 0.77 mmol, 63%) as a brown foam and the symmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **7a** as a yellow foam (60 mg, 0.16 mmol, 27%).

Compound 6g; mp 60-61 °C; **IR (KBr disc)** 3450 (br, NH), 3405, 2960, 2925; 2865, 1605, 1510, 1450, 1240, 1180 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ** (ppm) 1.07 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.94 (3H, s, CH_3), 2.15 (3H, s, CH_3), 2.39 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 3.78-3.84 (4H, m, OCH_3 and 1H of CH_2Ph), 3.89 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, 1H of CH_2Ph), 4.59 (1H, br s, OH), 4.95 (1H, s, H_1), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2H_{Ar}), 7.24-7.35 (7H, m, 7H_{Ar}), 7.93 (1H, br s, NH); **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ** (ppm) 9.4 (CH_3), 11.4 (CH_3), 15.9 (CH_3), 17.8 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 61.4 (CH_2Ph), 65.5 (CH, C_1), 113.9 (2CH_{Ar}), 120.1 (2C_{Pyr}), 122.5 (2C_{Pyr}), 127.2 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 138.5 (C_{Ar}), 158.7 (C-OCH_3); **MS (ESI^+) m/z** 242 ($[\text{MH}-\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}]^+$); **Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$:** C, 75.80; H, 7.75; N, 7.69. **Found:** C, 76.11; H, 7.94; N, 7.45.

Compound 7a; mp 88-89 °C; **IR (KBr disc)** 3440, 3400, 2960, 2920, 2850, 1690, 1510, 1250, 1030 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ** (ppm) 1.05 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, 2CH_3), 1.77 (6H, s, 2CH_3), 2.09 (6H, s, 2CH_3), 2.36 (4H, q, $J = 7.5$ Hz, 2CH_2), 3.79 (3H, s, OCH_3), 5.37 (1H, s, H_1), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2H_{Ar}), 7.01 (2H, br s, 2NH), 7.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2H_{Ar}); **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ** (ppm) 9.3 (2CH_3), 11.2 (2CH_3), 15.8 (2CH_3), 17.9 (2CH_2), 40.1 (CH), 55.3 (OCH_3), 113.6 (C), 114.0 (2CH_{Ar}), 120.7 (2C), 121.3 (2C), 125.4 (2C), 129.5 (2CH_{Ar}), 134.8 (2C), 158.2 (C); **MS (ESI^+) m/z** 387 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); **HRMS (ESI^-) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$:** 363.2430. **Found:** 363.2429 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

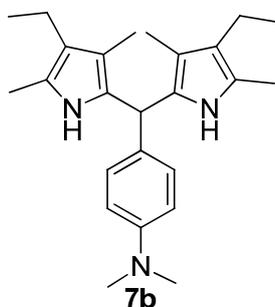


***N*-Benzyl-*N*-((4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)(4-iodophenyl)methyl)hydroxylamine (6l) and 1-(5-((4-acetyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)(4-iodophenyl)methyl)-2-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl)ethanone (7f).** To anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) at -40 °C was added nitron **5e** (0.12 mg, 0.36 mmol) followed by the addition of HCl (90 μL , 2.0 N in Et_2O , 0.18 mmol) and 3-acetyl-2,4-dimethylpyrrole **2** (25 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at -40 °C for 24 hours and then treated with a saturated aqueous NaHCO_3 solution (2 mL). The *pH* value was 8-9. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 (3*5 mL). The combined

organic layers were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc, 1/1 to 1/4) to afford *N*-benzylhydroxylamine **6l** (45 mg, 95 μmol , 52%) as a white solid and a mixture of the symmetrical bispyrrolylalkane and BnNHOH . The latter mixture in CH_2Cl_2 (10 mL) was washed twice with aqueous HCl 0.1N (2*2 mL) to afford the symmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **7f** as a pink powder (4 mg, 8 μmol , 9%).

Compound 6l; mp 99-100 °C; IR (KBr disc) 3410, 3320, 3030, 2940, 2870, 1620, 1480, 1440, 1410, 1250, 1010 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.15 (3H, s, CH_3), 2.44 (3H, s, CH_3), 2.51 (3H, s, CH_3), 3.89 (2H, q, AB_q , $J_{AB} = 13.2$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 45.1$ Hz, CH_2Ph), 4.98 (2H, s, H_1 and OH), 7.06 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2H_{Ar}), 7.29-7.35 (5H, m, 5H_{Ar}), 7.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2H_{Ar}), 8.70 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.0 (CH_3), 15.6 (CH_3), 31.2 (CH_3), 61.8 (CH_2Ph), 63.2 (CH, C_1), 92.8 (C-I), 120.3 (C_{Pyr}), 121.15 (C_{Pyr}), 123.4 (C_{Pyr}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 137.7 (2CH_{Ar}), 140.7 (C_{Pyr}), 195.5 (CO); MS (ESI^+) m/z 971 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 50), 497 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 50); Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_2$: C, 55.71; H, 4.89; N, 5.91. Found: C, 55.61; H, 4.80; N, 5.78.

Compound 7f; mp 160-161 °C; IR (KBr disc) 3440, 3280, 2960, 2920, 2850, 1620, 1480, 1450, 1410, 1000 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.11 (6H, s, 2CH_3), 2.33 (6H, s, 2CH_3), 2.37 (6H, s, 2CH_3), 5.49 (1H, s, CH), 6.80 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2H_{Ar}), 7.57 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2H_{Ar}), 8.54 (2H, br s, 2NH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.0 (2CH_3), 15.3 (2CH_3), 31.0 (2CH_3), 38.1 (CH, C_1), 92.6 (2C-I), 117.0 (2C_{Pyr}), 121.8 (2C_{Pyr}), 125.6 (2C_{Pyr}), 130.3 (4CH_{Ar}), 134.8 (2C_{Ar}), 137.9 (4CH_{Ar}), 140.7 (2C_{Pyr}), 196.1 (CO); MS (ESI^+) m/z 511 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 23), 489 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 77); HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{INa}$: requires 511.0852. Found: 511.0852 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

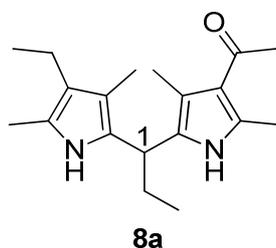


4-(Bis(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (7b). Prepared according to the above procedure from nitrone **5d** (60 mg, 0.24 mmol) in 1.5 mL of

anhydrous MeOH, 3-ethyl-2,4-dimethylpyrrole **4** (25 mg, 0.20 mmol) and acetyl chloride (32 mg, 0.41 mmol). The mixture was stirred at -78 °C during 2 hours. Purification (eluent: Pentane/EtOAc, 4/1) afforded the symmetrical 2,2-bis(pyrrolyl)alkane **7b** (38 mg, 0.10 mmol, 98%) as a pink solid; **mp** 154-155 °C; **IR (KBr disc)** 3440, 3410, 2960, 2850, 1600, 1500, 1250, 1030 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.05 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, 2 CH_3), 1.78 (6H, s, 2 CH_3), 2.09 (6H, s, 2 CH_3), 2.37 (4H, q, $J = 7.5$ Hz, 2 CH_2), 3.93 (6H, s, 2 NCH_3), 5.34 (1H, s, H_1), 6.68 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.04 (2H, br s, 2NH); **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 9.1 (2 CH_3), 11.1 (2 CH_3), 15.7 (2 CH_3), 17.7 (2 CH_2), 39.7 (CH, C_1), 40.7 (2 NCH_3), 112.8 (2 CH_{Ar}), 113.3 (2 C_{Pyr}), 120.3 (2 C_{Pyr}), 121.0 (2 C_{Pyr}), 125.7 (2 C_{Pyr}), 129.0 (2 CH_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}); **MS (ESI $^+$)** m/z 378 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 255 (100%); **HRMS (ESI $^+$)** Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{Na}$: 400.2723. **Found**: 400.2718 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

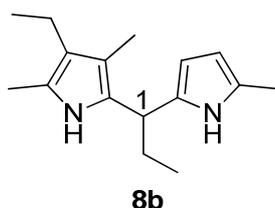
General procedure for the preparation of unsymmetrical bis(pyrrolyl)alkanes

Freshly distilled acetyl chloride (1 equiv.) was added dropwise at 0 °C to anhydrous methanol (0.2-0.5 mM) and the mixture was stirred for 15 min. The appropriate pyrrolic *N*-benzylhydroxylamine (1 equiv.) was added and the mixture was cooled at -78 °C before the addition of the appropriate pyrrole derivative. The mixture was warmed to the suitable temperature and stirred until complete disappearance of the starting material (followed by TLC). The mixture was then treated with saturated aqueous NaHCO_3 solution. The pH value was 8-9. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The obtained unsymmetrical bis(pyrrolyl)alkane was purified by flash chromatography on silica gel pretreated with 3% of Et_3N (v/v).

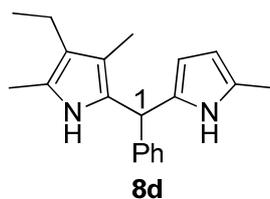


1-(5-(1-(4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (8a). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6b** (50 mg, 0.18 mmol) in 2.0 mL of MeOH,

3-acetyl-2,4-dimethylpyrrole **2** (23 mg, 0.17 mmol) and acetyl chloride (14 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 2 hours. Purification (eluent: CH₂Cl₂/EtOAc, 95/5) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane (39 mg, 0.13 mmol, 77%) as a pink foam; **mp** 66-67 °C; **IR (KBr disc)** 3300 (br, NH), 2980, 2945, 2900, 1690 (CO), 1450, 1405 1385 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 0.88 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 1.04 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 1.89 (3H, s, CH₃), 1.92-2.00 (2H, m, CH₂), 2.12 (3H, s, CH₃), 2.25 (3H, s, CH₃), 2.34 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.41 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 3.96 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H₁), 7.65 (1H, br s, NH), 8.22 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 9.2 (CH₃), 11.0 (CH₃), 12.0 (CH₃), 12.3 (CH₃), 15.3 (CH₃), 15.6 (CH₃), 17.6 (CH₂), 27.3 (CH₂), 30.9 (CH₃), 35.2 (CH, C₁), 113.4 (C_{Pyr}), 115.2 (C_{Pyr}), 120.9 (C_{Pyr}), 121.3 (C_{Pyr}), 125.4 (C_{Pyr}), 128.1 (C_{Pyr}), 128.6 (C_{Pyr}), 133.8 (C_{Pyr}), 196.1 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 323 ([M+Na]⁺, 20), 301 ([M+H]⁺, 80); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₁₉H₂₈N₂ONa 323.2093. **Found:** 323.2093 ([M+Na]⁺).

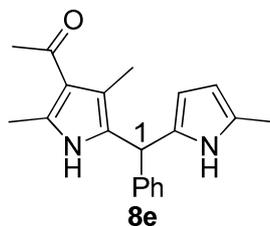


3-Ethyl-2,4-dimethyl-5-(1-(5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)propyl)-1H-pyrrole (8b). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6b** (50 mg, 0.18 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **3** (28 mg, 0.35 mmol) and acetyl chloride (14 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at -40 °C for 3 hours. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 9/1) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8b** (29 mg, 0.12 mmol, 67%) as a yellow oil; **IR (KBr disc)** 3375 (br, NH), 2972, 2920, 2876, 1679, 1458, 1384, 1115, 1059 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 0.91 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 1.08 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 1.73-1.80 (2H, m, CH₂), 1.99 (3H, s, CH₃), 2.09 (3H, s, CH₃), 2.19 (3H, s, CH₃), 2.38 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 3.84 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H₁), 5.80 (1H, br s, H_{Pyr}), 5.94 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.10 (1H, br s, NH), 7.58 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 9.2 (CH₃), 11.0 (CH₃), 12.3 (CH₃), 12.9 (CH₃), 15.7 (CH₃), 17.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 37.2 (CH, C₁), 104.3 (CH_{Pyr}), 105.4 (CH_{Pyr}), 113.6 (C_{Pyr}), 120.2 (C_{Pyr}), 120.9 (C_{Pyr}), 126.1 (C_{Pyr}), 126.5 (C_{Pyr}), 132.7 (C_{Pyr}); **MS (ESI⁻)** *m/z* 243 ([M-H]⁻); **HRMS (ESI⁻)** Calcd for C₁₆H₂₃N₂ 243.1939. **Found:** 243.1938 ([M-H]⁻).



3-Ethyl-2,4-dimethyl-5-((5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1H-pyrrole (8d).

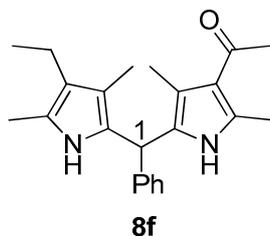
Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6c** (50 mg, 0.15 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **3** (24 mg, 0.30 mmol) and acetyl chloride (12 mg, 0.15 mmol). The mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 hours. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 95/5) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8d** (31 mg, 0.11 mmol, 73%) as a yellow oil; **IR (KBr disc)** 3430, 2960, 2920, 2855, 1675, 1585, 1440 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.04 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.82 (3H, s, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3), 2.18 (3H, s, CH_3), 2.35 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 5.37 (1H, s, H_1), 5.61-5.64 (1H, m, H_{Pyr}), 5.75-5.77 (1H, m, H_{Pyr}), 7.16-7.30 (6H, m, 5H_{Ar} and NH), 7.54 (1H, br s, NH); **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 9.2 (CH_3), 11.2 (CH_3), 13.2 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.8 (CH_2), 42.4 (CH, C_1), 106.0 (CH_{Pyr}), 107.5 (CH_{Pyr}), 114.0 (C_{Pyr}), 121.2 (2C_{Pyr}), 125.0 (C_{Pyr}), 126.6 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{Pyr}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Pyr}); **MS (ESI^-)** m/z 291 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100); **HRMS (ESI^-)** Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2$ 291.1855. **Found:** 291.1856 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).



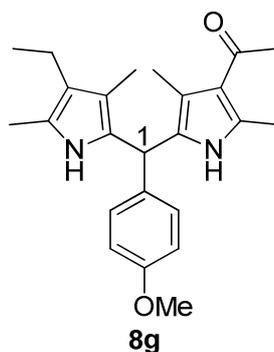
1-(2,4-Dimethyl-5-((5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (8e).

Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6e** (34 mg, 0.10 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **3** (8 mg, 0.10 mmol) and acetyl chloride (8 mg, 0.10 mmol). The mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 hour. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 3/2) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8e** (29 mg, 95 μmol , 95%) as a white solid; **mp** 72-73 $^{\circ}\text{C}$; **IR (KBr disc)** 33140, 2950, 2920, 2850, 1630, 1480, 1440, 1415 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 2.15 (3H, s, CH_3), 2.21 (3H, s, CH_3), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.42 (3H, s, CH_3), 5.44 (1H, s, H_1), 5.66 (1H, br s, H_{Pyr}), 5.80 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.17 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, 2H_{Ar}), 7.27-7.34 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.61 (1H, br s, NH), 7.72 (1H,

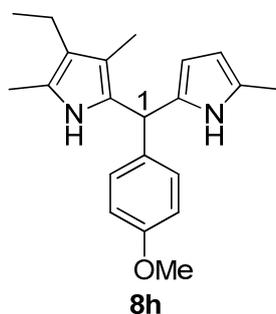
br s, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 11.9 (CH_3), 13.2 (CH_3), 15.3 (CH_3), 31.1 (CH_3), 41.5 (CH, C_1), 106.2 (CH_{Pyr}), 108.0 (CH_{Pyr}), 116.3 (C_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 126.8 (C_{Pyr}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.7 (C_{Pyr}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 130.3 (C_{Pyr}), 133.6 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Pyr}), 195.7 (CO); MS (ESI⁺) m/z 329 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 50), 307 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50); HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{ONa}$ 329.1624. Found: 309.1621 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



1-(5-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (8f). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6e** (40 mg, 0.12 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole **4** (15 mg, 0.12 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 hour. Purification (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9/1) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane (38 mg, 0.11 mmol, 92%) as an orange foam; mp 84-85 °C; IR (KBr disc) 3300, 2960, 2920, 2860, 1630, 1440, 1410 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.78 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3), 2.33-2.42 (8H, m, CH_2 , 2CH_3), 5.46 (1H, s, H_1), 6.96 (1H, br s, NH), 7.10-7.13 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.22-7.33 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.65 (1H, br s, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.1 (CH_3), 11.1 (CH_3), 11.8 (CH_3), 15.2 (CH_3), 15.6 (CH_3), 17.6 (CH_2), 30.9 (CH_3), 40.0 (CH, C_1), 114.3 (C_{Pyr}), 115.8 (2C_{Pyr}), 121.5 (2C_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 123.6 (C_{Pyr}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.9 (C_{Pyr}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); MS (ESI⁺) m/z 371 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 23), 349 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 77); HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{ONa}$ 371.2093. Found: 371.2091 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

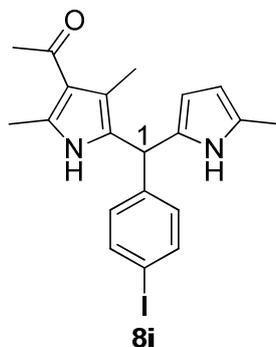


1-(5-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(4-methoxyphenyl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (8g). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6g** (40 mg, 0.11 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 3-acetyl-2,4-dimethylpyrrole **2** (15 mg, 0.11 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.11 mmol). The mixture was stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 hours. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 3/2) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane (25 mg, 66 μmol , 60%) as a yellow solid; **mp** 67-68 $^{\circ}\text{C}$; **IR (KBr disc)** 3335, 2960, 2925, 2860, 1630, 1440, 1410 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.77 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3), 2.34-2.41 (8H, m, CH_2 , 2CH_3), 3.79 (3H, s, OCH_3), 5.40 (1H, s, H_1), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2H_{Ar}), 6.93 (1H, br s, NH), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2H_{Ar}), 7.59 (1H, br s, NH); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 9.2 (CH_3), 11.2 (CH_3), 11.9 (CH_3), 15.3 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.8 (CH_2), 31.1 (CH_3), 39.4 (CH_3), 55.4 (CH , C_1), 114.3 (2CH_{Ar}), 115.8 (C_{Pyr}), 121.5 (C_{Pyr}), 121.7 (C_{Pyr}), 122.2 (C_{Pyr}), 124.2 (2C_{Pyr}), 127.3 (C_{Pyr}), 129.4 (2CH_{Ar}), 133.1 (C_{Pyr}), 133.5 (C_{Ar}), 158.5 (C-OCH_3), 195.9 (CO); **MS (ESI^+)** m/z 401 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 50), 379 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50); **HRMS (ESI^+)** Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2\text{Na}$ 401.2199. **Found:** 401.2198 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

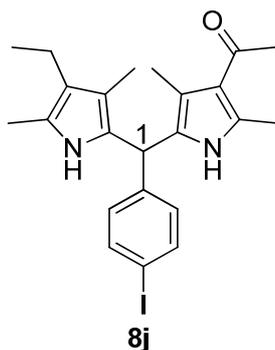


3-Ethyl-5-((4-methoxyphenyl)(5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole (8h). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6g** (40 mg, 0.11 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **3** (9 mg, 0.11 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.11 mmol). The mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 hours. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 9/1) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8h** (24 mg, 75 μmol , 68%) as a yellow oil; **IR (KBr disc)** 3430, 2955, 2925, 2845, 1685, 1510, 1245, 1185, 1035 cm^{-1} ; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.07 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.85 (3H, s, CH_3), 2.10 (3H, s, CH_3), 2.20 (3H, s, CH_3), 2.37 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3), 5.35 (1H, s, H_1), 5.65 (1H, br s, H_{Pyr}), 5.78 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 7.11 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 7.14 (1H, br s, NH),

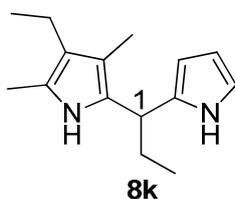
7.56 (1H, br s, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.2 (CH_3), 11.2 (CH_3), 13.2 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.8 (CH_2), 41.6 (CH , C_1), 55.4 (OCH_3), 106.0 (CH_{Pyr}), 107.4 (CH_{Pyr}), 113.8 (C_{Pyr}), 114.0 (2CH_{Ar}), 121.0 (C_{Pyr}), 121.2 (C_{Pyr}), 125.4 (C_{Pyr}), 127.0 (C_{Pyr}), 129.5 (2CH_{Ar}), 131.9 (C_{Pyr}), 134.8 (C_{Ar}), 158.3 (C-OCH_3); MS (ESI $^+$) m/z 361 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 50), 345 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 50).



1-(5-((4-Iodophenyl)(5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (8i). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6l** (40 mg, 84 μmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **3** (7 mg, 86 μmol) and acetyl chloride (7 mg, 89 μmol). The mixture was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 1.5 hour. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8i** (36 mg, 83 μmol , 98%) as a yellow solid; mp 108-109 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr disc) 3410, 2970, 2920, 2850, 1620, 1435, 1000 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.12 (3H, s, CH_3), 2.21 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 2.42 (3H, s, CH_3), 5.37 (1H, s, H_1), 5.63-5.65 (1H, m, H_{Pyr}), 5.79-5.81 (1H, m, H_{Pyr}), 6.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2H_{Ar}), 7.57 (1H, br s, NH), 7.62-7.64 (3H, m, 2H_{Ar} and NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 11.8 (CH_3), 13.2 (CH_3), 15.3 (CH_3), 31.1 (CH_3), 41.1 (CH , C_1), 92.4 (C-I), 106.4 (CH_{Pyr}), 108.2 (CH_{Pyr}), 116.5 (C_{Pyr}), 122.1 (C_{Pyr}), 126.1 (C_{Pyr}), 128.1 (C_{Pyr}), 129.6 (C_{Pyr}), 130.3 (2CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 137.9 (2CH_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.6 (CO); MS (ESI $^+$) m/z 433 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ON}_2\text{INa}$ 455.0590. Found: 455.0596 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

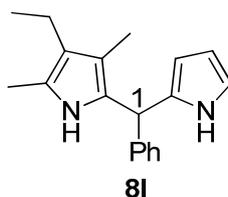


1-(5-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(4-iodophenyl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (8j). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6l** (40 mg, 84 μmol) in 2.0 mL of MeOH, 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole **4** (11 mg, 89 μmol) and acetyl chloride (7 mg, 89 μmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 hour. Purification (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95/5) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8j** (38 mg, 80 μmol , 95%) as an orange solid; **mp** 84-85 °C; **IR (KBr disc)** 3420, 2960, 2920, 2850, 1615, 1475, 1440, 1010 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.77 (3H, s, CH_3), 2.05 (3H, s, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3), 2.35-2.42 (8H, m, CH_2 , 2 CH_3), 5.40 (1H, s, H_1), 6.86 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, 2 H_{Ar}), 6.93 (1H, br s, NH), 7.58 (1H, br s, NH), 7.62 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, 2 H_{Ar}); **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 9.3 (CH_3), 11.2 (CH_3), 12.0 (CH_3), 15.3 (CH_3), 15.7 (CH_3), 17.8 (CH_2), 31.1 (CH_3), 39.7 (CH , C_1), 92.3 (C-I), 114.7 (C_{Pyr}), 116.2 (C_{Pyr}), 121.8 (C_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 122.2 (C_{Pyr}), 123.1 (C_{Pyr}), 126.3 (C_{Pyr}), 130.5 (2 CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 138.0 (2 CH_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); **MS (ESI $^+$)** m/z 497 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 7), 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 93); **HRMS (ESI $^+$)** Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ON}_2\text{INa}$ 497.1060. **Found:** 497.1051 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

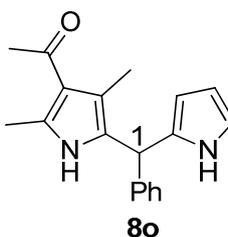


2-(1-(1H-Pyrrol-2-yl)propyl)-4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrole (8k). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6b** (50 mg, 0.18 mmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **1** (24 mg, 0.36 mmol) and acetyl chloride (14 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at -40 °C for 2 hours. Purification (eluent: pentane/ EtOAc , 95/5) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8k** (16 mg, 70 μmol , 40%) as a yellow oil and tripyrromethane **9a** (8 mg, 20 μmol , 23%) as a yellow oil; **IR (KBr disc)** 3375, 2960, 2920,

2850, 1600, 1565, 1455, 1110 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.08 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.77-1.85 (2H, m, CH_2), 1.99 (3H, s, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3), 2.35-2.41 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, CH_2), 3.89 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, H_1), 6.09 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.17 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.64 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.08 (1H, br s, NH), 7.82 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.1 (CH_3), 11.0 (CH_3), 12.3 (CH_3), 15.7 (CH_3), 17.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 37.3 (CH, C_1), 104.3 (CH_{Pyr}), 108.0 (CH_{Pyr}), 113.9 (C_{Pyr}), 116.4 (CH_{Pyr}), 120.3 (C_{Pyr}), 121.0 (C_{Pyr}), 125.7 (C_{Pyr}), 134.3 (C_{Pyr}); **MS (ESI $^-$)** m/z 228.9 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100); **HRMS (ESI $^-$)** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2$ 229.1699. **Found:** 229.1697 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

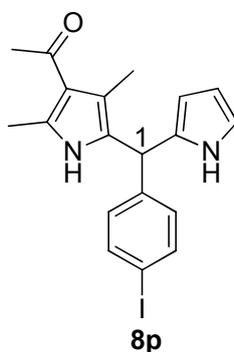


3-Ethyl-2,4-dimethyl-5-(phenyl(1H-pyrrol-2-yl)methyl)-1H-pyrrole (8I). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6c** (50 mg, 0.15 mmol) in 2.5 mL of MeOH, pyrrole **1** (20 mg, 0.30 mmol) and acetyl chloride (12 mg, 0.15 mmol). The mixture was stirred at -40 $^\circ\text{C}$ for 1.5 hour. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 9/1) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8I** (12 mg, 43 μmol , 28%) as a yellow oil and tripyrromethane **9b** (11 mg, 22 μmol , 30%) as a red oil; **IR (KBr disc)** 3330, 2965, 2930, 2840, 1675, 1600, 1455, 1400, 1110 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.84 (3H, s, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3), 2.36 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, CH_2), 5.45 (1H, s, H_1), 5.82 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.15 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.67 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.10 (1H, br s, NH), 7.18-7.32 (5H, m, 5H_{Ar}), 7.87 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.2 (CH_3), 11.2 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.8 (CH_2), 42.3 (CH, C_1), 107.3 (CH_{Pyr}), 108.5 (CH_{Pyr}), 113.9 (C_{Pyr}), 116.9 (CH_{Pyr}), 121.2 (C_{Pyr}), 121.3 (C_{Pyr}), 124.8 (C_{Pyr}), 126.7 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 142.5 (C_{Pyr}); **MS (ESI $^-$)** m/z 277 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100); **HRMS (ESI $^-$)** Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2$ 277.1699. **Found:** 277.1699 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).



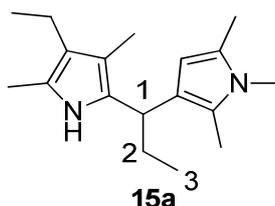
1-(2,4-Dimethyl-5-(phenyl(1*H*-pyrrol-2-yl)methyl)-1*H*-pyrrol-3-yl)ethanone (8o).

Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6e** (40 mg, 0.12 mmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **1** (16 mg, 0.24 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8o** (14 mg, 48 μmol, 41%) as a white solid and a mixture of tripyrromethane **9c** and BnNHOH. The latter mixture was washed twice with aqueous HCl 0.1 N to afford tripyrromethane **9c** (12 mg, 23 μmol, 38%); **mp** 71-72 °C; **IR (KBr disc)** 3420, 2930, 1625, 1436, 1414 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.15 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 5.50 (1H, s, H₁), 5.84 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.17 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.99 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.16-7.18 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.27-7.35 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.58 (1H, br s, NH), 7.83 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 11.9 (CH₃), 15.3 (CH₃), 31.1 (CH₃), 41.5 (CH, C₁), 107.8 (CH_{Pyr}), 108.8 (CH_{Pyr}), 116.5 (C_{Pyr}), 117.6 (CH_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 126.6 (C_{Pyr}), 127.2 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 131.7 (C_{Pyr}), 133.7 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 607 ([2M+Na]⁺, 10), 315 ([M+Na]⁺, 20), 293 ([M+H]⁺, 70); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₁₉H₂₀N₂O_{Na} 315.1467. **Found:** 315.1465 ([M+Na]⁺).

**1-(5-((4-Iodophenyl)(1*H*-pyrrol-2-yl)methyl)-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)ethanone (8p).**

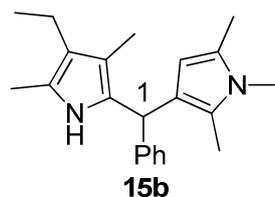
Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6l** (40 mg, 84 μmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **1** (11 mg, 0.16 mmol) and acetyl chloride (7 mg, 89 μmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8p** (21 mg, 50 μmol, 59%) as a bright pink solid and a mixture of tripyrromethane **9d** and BnNHOH. The latter mixture was washed twice with aqueous HCl 0.1 N to afford tripyrromethane **9d** (10 mg, 13 μmol, 31%); **mp** 82 °C; **IR (KBr disc)** 3360, 2915, 2960, 1630, 1465, 1440, 1420, 1270, 1000 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.12 (3H, s, CH₃), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 5.44

(1H, s, H₁), 5.81 (1H, s, H_{Pyr}), 6.16 (1H, s, H_{Pyr}), 6.73 (1H, s, H_{Pyr}), 6.90 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, 2H_{Ar}), 7.62 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, 2H_{Ar}), 7.78 (1H, br s, NH), 8.12 (1H, br s, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.9 (CH₃), 15.3 (CH₃), 31.1 (CH₃), 41.0 (CH, C₁), 92.5 (C-I), 108.0 (CH_{Pyr}), 108.8 (CH_{Pyr}), 116.7 (C_{Pyr}), 117.9 (CH_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 126.1 (C_{Pyr}), 130.3 (2CH_{Ar}), 131.0 (C_{Pyr}), 134.0 (C_{Ar}), 137.9 (2CH_{Ar}), 141.2 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); MS (ESI⁺) *m/z* 441 ([M+Na]⁺, 6), 419 ([M+H]⁺, 94); HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₉H₁₉ON₂INa 441.0434. Found: 441.0438 ([M+Na]⁺).



3-(1-(4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propyl)-1,2,5-trimethyl-1H-pyrrole (15a).

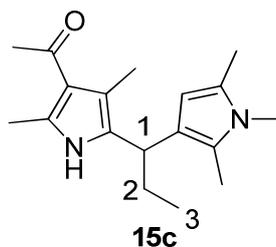
Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6d** (40 mg, 0.14 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 1,2,5-trimethylpyrrole **14** (23 mg, 0.21 mmol) and acetyl chloride (11 mg, 0.14 mmol). The mixture was stirred at -20 °C for 1 hour. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 95/5) afforded unsymmetrical 2,3'-bis(pyrrolyl)alkane **15a** (25 mg, 92 μmol, 66%) as a yellow oil; IR (KBr disc) 3430, 2965, 2925, 2860, 1680, 1660, 1435, 1370 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.84 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.04 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.74-1.83 (2H, m, CH₂), 2.01 (3H, s, CH₃), 2.04 (3H, s, CH₃), 2.07 (3H, s, CH₃), 2.20 (3H, s, CH₃), 2.34 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 3.33 (3H, s, CH₃), 3.69 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H₁), 5.81 (1H, s, H_{Pyr}), 7.20 (1H, br s, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.5 (CH₃), 10.2 (CH₃), 11.2 (CH₃), 12.7 (CH₃), 13.0 (CH₃), 15.8 (CH₃), 17.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 30.2 (CH₃), 35.7 (CH, C₁), 103.5 (CH_{Pyr}), 111.4 (C_{Pyr}), 119.6 (C_{Pyr}), 119.8 (C_{Pyr}), 120.1 (C_{Pyr}), 124.0 (C_{Pyr}), 126.9 (C_{Pyr}), 129.5 (C_{Pyr}); MS (ESI⁺) *m/z* 273 ([M+H]⁺, 100); HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₈H₂₈N₂Na 295.2144. Found: 295.2147 ([M+Na]⁺).



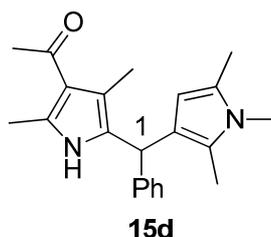
3-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1,2,5-trimethyl-1H-pyrrole

(15b). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6c**

(40 mg, 0.12 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 1,2,5-trimethylpyrrole **14** (19 mg, 0.18 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 hours. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 95/5) afforded unsymmetrical 2,3'-bis(pyrrolyl)alkane **15b** (24 mg, 75 μmol , 63%) as a yellow solid; **mp** 122-123 $^{\circ}\text{C}$; **IR (KBr disc)** 3430, 2950, 2905, 2850, 1445 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.79 (3H, s, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3), 2.11 (3H, s, CH_3), 2.15 (3H, s, CH_3), 2.37 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 3.36 (3H, s, CH_3), 5.26 (1H, s, H_1), 5.50 (1H, s, H_{Pyr}), 7.13-7.15 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.21-7.23 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.28 (1H, br s, NH); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 9.4 (CH_3), 10.4 (CH_3), 11.3 (CH_3), 12.7 (CH_3), 15.9 (CH_3), 17.9 (CH_2), 30.3 (CH_3), 40.5 (CH , C_1), 105.7 (CH_{Pyr}), 112.7 (C_{Pyr}), 119.6 (C_{Pyr}), 119.8 (C_{Pyr}), 120.8 (C_{Pyr}), 123.9 (C_{Pyr}), 125.6 (CH_{Ar}), 127.0 (C_{Pyr}), 127.1 (C_{Pyr}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 145.6 (C_{Ar}); **MS (ESI $^+$)** m/z 321 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); **HRMS (ESI $^+$)** Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Na}$ 343.2144. **Found:** 343.2144 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



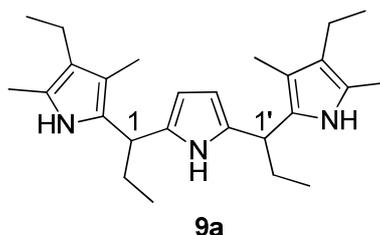
1-(2,4-Dimethyl-5-(1-(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)propyl)-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (15c). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6d** (40 mg, 0.13 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 1,2,5-trimethylpyrrole **14** (22 mg, 0.20 mmol) and acetyl chloride (11 mg, 0.14 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded unsymmetrical 2,3'-bis(pyrrolyl)alkane **15c** (28 mg, 98 μmol , 73%) as a beige solid; **mp** 84-85 $^{\circ}\text{C}$; **IR (KBr disc)** 3430, 3280, 2950, 2920, 2870, 1620, 1440, 1420 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H_3), 1.76-1.82 (2H, m, H_2), 2.01 (3H, s, CH_3), 2.21 (3H, s, CH_3), 2.27 (3H, s, CH_3), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.39 (3H, s, CH_3), 3.34 (3H, s, CH_3), 3.74 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H_1), 5.82 (1H, s, H_{Pyr}), 7.69 (1H, br s, NH); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 10.1 (CH_3), 12.1 (CH_3), 12.7 (2CH_3), 15.5 (CH_3), 29.3 (CH_2), 30.3 (CH_3), 31.1 (CH_3), 34.7 (CH , C_1), 103.2 (CH_{Pyr}), 113.9 (C_{Pyr}), 118.8 (C_{Pyr}), 121.4 (C_{Pyr}), 124.3 (C_{Pyr}), 127.3 (C_{Pyr}), 130.9 (C_{Pyr}), 132.8 (C_{Pyr}), 195.7 (CO); **MS (ESI $^+$)** m/z 309 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 13), 287 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 87); **HRMS (ESI $^+$)** Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{ONa}$ 309.1937. **Found:** 309.1937 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



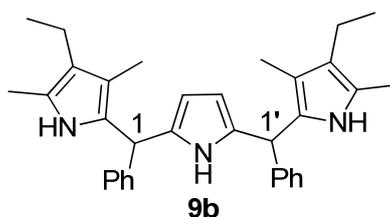
1-(2,4-Dimethyl-5-(phenyl(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl)-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (15d). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6e** (33 mg, 95 μmol) in 2.0 mL of MeOH, 1,2,5-trimethylpyrrole **14** (15 mg, 0.14 mmol) and acetyl chloride (8 mg, 0.10 mmol). The mixture was stirred at 0 °C during 30 min. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded unsymmetrical 2,3'-bis(pyrrolyl)alkane **15d** (21 mg, 63 μmol , 66%) as a beige solid; mp 68-69 °C; IR (KBr disc) 3415, 2950, 2925, 2860, 1630 (CO), 1440, 1410 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.06 (3H, s, CH_3), 2.10 (3H, s, CH_3), 2.14 (3H, s, CH_3), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.43 (3H, s, CH_3), 3.37 (3H, s, CH_3), 5.29 (1H, s, H_1), 5.41 (1H, s, H_{Pyr}), 7.08-7.26 (5H, m, 5H_{Ar}), 7.77 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.3 (CH_3), 12.0 (CH_3), 12.6 (CH_3), 15.4 (CH_3), 30.4 (CH_3), 31.1 (CH_3), 39.5 (CH, C_1), 105.5 (CH_{Pyr}), 115.0 (C_{Pyr}), 118.5 (C_{Pyr}), 121.8 (C_{Pyr}), 124.2 (C_{Pyr}), 126.0 (CH_{Ar}), 127.5 (C_{Pyr}), 128.1 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.8 (C_{Pyr}), 132.8 (C_{Ar}), 144.3 (C_{Pyr}), 195.9 (CO); MS (ESI⁺) m/z 357 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 13), 335 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 87); HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{ONa}$ 357.1937. Found 357.1935 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

General procedure for the preparation of tripyrromethanes

Freshly distilled acetyl chloride (1 equiv.) was added dropwise at 0 °C to anhydrous methanol (0.2-0.5 mM) and the mixture was stirred for 15 min. The appropriate pyrrolic *N*-benzylhydroxylamine (1 equiv.) was added and the mixture was cooled at -78 °C before the addition of freshly distilled pyrrole (0.5 equiv.). The mixture was warmed to the suitable temperature and stirred until complete disappearance of the starting material (followed by TLC). The mixture was treated with saturated aqueous NaHCO_3 solution. The pH value was 8-9. The aqueous layer was then extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The obtained tripyrromethane was purified by flash chromatography on silica gel.

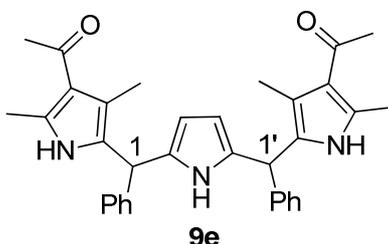


2,5-Bis(1-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propyl)-1H-pyrrole (9a). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6b** (50 mg, 0.18 mmol) in 2.5 mL of MeOH, pyrrole **1** (6 mg, 89 μ mol) and acetyl chloride (14 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 hours. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 9/1) afforded tripyrromethane **9a** (19 mg, 48 μ mol, 55%) as a yellow oil; **IR (KBr disc)** 3365, 2960, 2925, 2860, 1600, 1565, 1460, 1150, 1100 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 0.87-0.91 (6H, m, 2 CH_3), 1.00-1.05 (6H, m, 2 CH_3), 1.77-1.79 (2H, m, CH_2), 1.90 (3H, s, CH_3), 1.92 (3H, s, CH_3), 1.93-1.97 (2H, m, CH_2), 2.05 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3), 2.30-2.39 (4H, m, 2 CH_2), 3.78 (2H, dd, $J = 5.7$ and 11.1 Hz, H_1 and $\text{H}_{1'}$), 5.97 (2H, dd, $J = 2.1$ and 5.7 Hz, 2 H_{Pyr}), 7.06 (2H, br s, 2NH), 7.51 (1H, br s, NH); **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 9.3 (2 CH_3), 11.1 (2 CH_3), 12.5 (2 CH_3), 15.8 (2 CH_3), 17.8 (2 CH_2), 28.0 (2 CH_2), 37.5 (CH, C_1), 37.7 (CH, $\text{C}_{1'}$), 104.1 (CH_{Pyr}), 104.4 (CH_{Pyr}), 113.5 (2 C_{Pyr}), 120.5 (2 C_{Pyr}), 120.8 (2 C_{Pyr}), 126.3 (2 C_{Pyr}), 133.2 (2 C_{Pyr}); **MS (ESI $^+$)** m/z 394 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); **HRMS (ESI $^+$)** Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_3$ 394.3222. **Found:** 394.3222 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

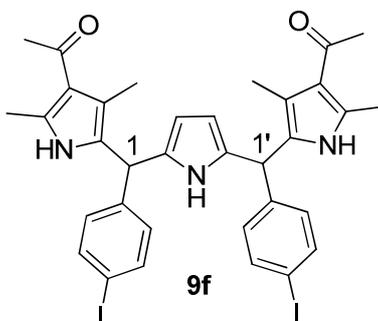


2,5-Bis((4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1H-pyrrole (9b). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6c** (50 mg, 0.15 mmol) in 2.5 mL of MeOH, pyrrole **1** (5 mg, 74 μ mol) and acetyl chloride (12 mg, 0.15 mmol). The mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 hours. Purification (eluent: pentane/EtOAc, 9/1) afforded tripyrromethane **9b** (24 mg, 49 μ mol, 66%) as a red oil; **IR (KBr disc)** 3420, 2950, 2920, 2850, 1590, 1460 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.02 (6H, t, $J = 7.6$ Hz, 2 CH_3), 1.78 (6H, s, 2 CH_3), 2.06 (6H, s, 2 CH_3), 2.33 (4H, q, $J = 7.6$ Hz, 2 CH_2), 5.35 (2H, s, H_1 and $\text{H}_{1'}$), 5.67 (2H, br s, 2 H_{Pyr}), 7.08 (2H, br s, 2NH), 7.14-7.29 (10H, m, 10 H_{Ar}), 7.63 (1H, br s, NH); **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 7.5

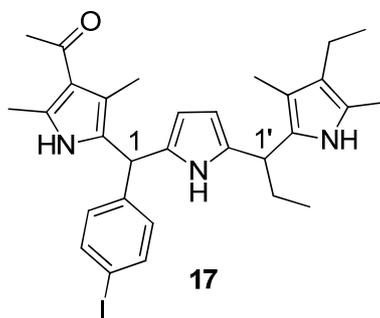
(2CH₃), 9.6 (2CH₃), 14.3 (2CH₃), 16.3 (2CH₂), 41.6 (2CH, C₁ and C_{1'}), 108.0 (2CH_{Pyr}), 114.6 (2C_{Pyr}), 121.9 (2C_{Pyr}), 122.0 (2C_{Pyr}), 125.7 (2C_{Pyr}), 127.6 (2CH_{Ar}), 129.4 (4CH_{Ar}), 129.6 (4CH_{Ar}), 133.5 (2C_{Ar}), 143.9 (2C_{Pyr}); **MS (ESI⁺)** *m/z* 490 ([M+H]⁺, 100); **HRMS (ESI⁺)** **Calcd for C₃₄H₄₀N₃** 490.3222. **Found:** 490.3222 ([M+H]⁺).



1,1'-(5,5'-(1H-Pyrrole-2,5-diyl)bis(phenylmethylene)bis(2,4-dimethyl-1H-pyrrole-5,3-diyl))diethanone (9e). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6e** (40 mg, 0.12 mmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **1** (4 mg, 59 μmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.11 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. The medium was then treated with aqueous 0.1N HCl and flash purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded tripyrromethane **9e** (22 mg, 42 μmol, 74%) as a beige solid; **mp** 148-149 °C; **IR (KBr disc)** 3420, 3315, 2960, 2915, 1630, 1600, 1445, 1410, 1365, 1240 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.10 (6H, s, 2CH₃), 2.35 (6H, s, 2CH₃), 2.38 (6H, s, 2CH₃), 5.40 (2H, s, H₁ and H_{1'}), 5.70 (2H, s, 2H_{Pyr}), 7.11-7.13 (4H, m, 4H_{Ar}), 7.24-7.32 (6H, m, 6H_{Ar}), 7.75 (2H, br s, 2NH), 7.82 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 11.7 (2CH₃), 15.2 (2CH₃), 30.9 (2CH₃), 41.3 (2CH, C₁ and C_{1'}), 108.0 (2CH_{Pyr}), 116.3 (2C_{Pyr}), 121.8 (2C_{Pyr}), 126.3 (2C_{Pyr}), 127.1 (2CH_{Ar}), 128.1 (4CH_{Ar}), 128.7 (4CH_{Ar}), 131.8 (2C_{Pyr}), 133.6 (2C_{Ar}), 141.2 (2C_{Pyr}), 195.6 (2CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 540 ([M+Na]⁺, 23), 518 ([M+H]⁺, 77); **HRMS (ESI⁺)** **Calcd for C₃₄H₃₅N₃O₂Na** 540.2621. **Found:** 540.2613 ([M+Na]⁺).



1,1'-(5,5'-(1*H*-Pyrrole-2,5-diyl)bis((4-iodophenyl)methylene)bis(2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-5,3-diyl))diethanone (9f). Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **6l** (40 mg, 84 μmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **1** (3 mg, 44 μmol) and acetyl chloride (7 mg, 89 μmol). The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. The medium was then washed with aqueous 0.1N HCl and flash purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded tripyrromethane **9f** (24 mg, 31 μmol , 74%) as a beige solid; **mp** 177-178 °C; **IR (KBr disc)** 3275 (br NH), 2960, 2915, 2854, 1640, 1600, 1480, 1445, 1425, 1000 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 2.06 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3), 2.35 (3H, s, CH_3), 2.36 (3H, s, CH_3), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 5.34 (2H, s, H_1 and $\text{H}_{1'}$), 5.67-5.69 (2H, m, 2H_{Pyr}), 6.85-6.88 (4H, m, 4H_{Ar}), 7.61-7.63 (4H, d, $J = 8.4$ Hz, 4H_{Ar}), 7.79 (1H, br s, NH), 7.84 (1H, br s, NH), 8.01 (1H, br s, NH); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 11.8 (2CH_3), 15.3 (2CH_3), 31.0 (2CH_3), 41.0 (CH, C_1), 41.1 (CH, $\text{C}_{1'}$), 92.7 (2C-I), 108.4 (2CH_{Pyr}), 116.8 (C_{Pyr}), 116.9 (C_{Pyr}), 122.1 (2C_{Pyr}), 125.8 (2C_{Pyr}), 130.2 (4CH_{Ar}), 131.6 (C_{Pyr}), 131.7 (C_{Pyr}), 134.0 (2C_{Ar}), 137.9 (4CH_{Ar}), 141.1 (2C_{Pyr}), 195.7 (2CO); **MS (ESI $^+$)** m/z 792 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 33), 770 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 67); **HRMS (ESI $^+$)** Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}_2\text{Na}$ 792.0554. **Found:** 792.0565 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



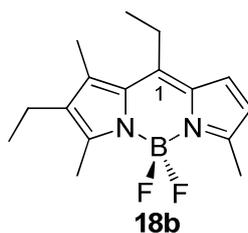
1-(5-((5-(1-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)propyl)-1*H*-pyrrol-2-yl)(4-iodophenyl)methyl)-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)ethanone (17). Freshly distilled acetyl chloride (6 mg, 76 μmol) was added dropwise to 2 mL of anhydrous methanol and the mixture was stirred for 15 min. *N*-benzylhydroxylamine **6b** (23 mg, 80 μmol) was added and the mixture was cooled to -40 °C before the addition of unsymmetrical 2,2(-bis(pyrrolyl)alkane **8p** (31 mg, 74 μmol). The medium was stirred from -40 °C to -20 °C during 3 hours. It was then treated with saturated aqueous NaHCO_3 solution (2 mL). The pH value was 8-9. The aqueous layer was then extracted three times with CH_2Cl_2 (3*5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc, 1/1)

afforded unsymmetrical tripyrromethane **17** (32 mg, 55 μmol , 74%) as an orange oil; **IR** (**KBr disc**) 3370, 2965, 2855, 1585, 1560, 1460, 1150, 1100 cm^{-1} ; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 0.88 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.05 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.77-1.80 (2H, m, CH_2), 1.90 (3H, s, CH_3), 1.92 (3H, s, CH_3), 1.95 (3H, s, CH_3), 2.05 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3), 2.30-2.34 (2H, m, CH_2), 3.78 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 5.34 (1H, s, H_1), 5.67-5.69 (1H, m, H_{Pyr}), 5.97 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.85-6.88 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.61-7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2H_{Ar}), 7.79 (1H, br s, NH), 7.84 (1H, br s, NH), 8.01 (1H, br s, NH); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 9.3 (CH_3), 11.2 (CH_3), 11.8 (CH_3), 12.5 (CH_3), 15.3 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.8 (CH_2), 27.7 (CH_2), 31.1 (CH_3), 37.7 (CH , $\text{C}_{1'}$), 41.1 (CH , C_1), 92.4 (C-I), 104.8 (CH_{Pyr}), 108.0 (CH_{Pyr}), 113.7 (C_{Pyr}), 116.5 (C_{Pyr}), 121.1 (C_{Pyr}), 125.7 (C_{Pyr}), 126.1 (C_{Pyr}), 129.9 (C_{Pyr}), 130.1 (C_{Pyr}), 130.4 (C_{Pyr}), 133.7 (C_{Pyr}), 134.0 (2CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 137.8 (2CH_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.6 (CO); **MS (ESI $^+$)** m/z 604 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 33), 582 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

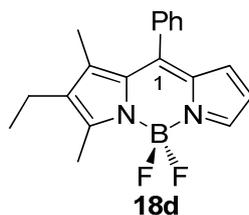
Chapter II

General procedure for the synthesis of unsymmetrical F-Bodipy $^{\text{®}}$

The unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane was dissolved in anhydrous degassed dichloromethane under argon. Dichlorodicyanoquinone (1.1 equiv.) was introduced and the media stirred for 30 minutes at room temperature. Triethylamine (30 equiv.) was introduced and the mixture was stirred for further 20 minutes. Finally, boron trifluoride diethyl ether complex (40 equiv.) was added dropwise and the medium stirred for 1h at room temperature. The reaction mixture was washed with water followed by a 2N NaOH aqueous solution. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane, dried over MgSO_4 and concentrated. The obtained F-Bodipy $^{\text{®}}$ was purified by chromatography on silica gel or neutral alumina.

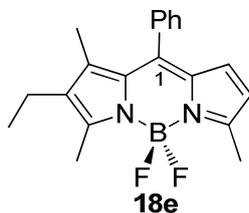


8,10-Diethyl-5,5-difluoro-3,7,9-trimethyl-5*H*-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18b). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8b** (56 mg, 0.23 mmol), DDQ (54 mg, 0.24 mmol), Et₃N (689 mg, 6.28 mmol) and BF₃•Et₂O (1.23 g, 8.68 mmol) in 30 mL of degassed CH₂Cl₂. Purification on flash silica gel afforded F-Bodipy® **18b** (14 mg, 48 μmol, 21%) as a dark-red solid; **mp** 125-126 °C; **IR (KBr disc)** 3440, 2960, 2920, 2855, 1650, 1560, 1450, 1300, 1245, 1180, 1065, 1040 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.06 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 1.34 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 2.33 (3H, s, CH₃), 2.41 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.55 (6H, s, 2CH₃), 2.91 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 6.17 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, H_{Pyr}), 6.98 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, H_{Pyr}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 12.9 (CH₃), 13.0 (CH₃), 14.6 (CH₃), 14.7 (CH₃), 16.9 (CH₃), 17.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 116.7 (CH_{Pyr}), 123.9 (CH_{Pyr}), 132.0 (C_{Pyr}), 133.9 (C_{Pyr}), 134.3 (C_{Pyr}), 138.1 (C₁), 145.7 (C_{Pyr}), 152.4 (C_{Pyr}), 157.4 (C_{Pyr}); **¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 0.72 (t, *J* = 33 Hz, B); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) -146.68 (q, *J* = 33 Hz, 2F); **MS (ESI⁺)** *m/z* 313 ([M+Na]⁺, 80), 291 ([M+H]⁺, 20); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₁₆H₂₁N₂BF₂Na 313.1658. **Found:** 313.1659 ([M+Na]⁺).



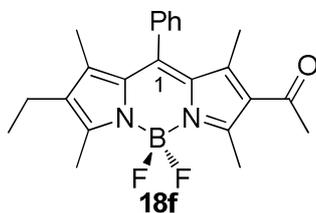
8-Ethyl-5,5-difluoro-7,9-dimethyl-10-phenyl-5*H*-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18d). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8i** (30 mg, 0.11 mmol), DDQ (26 mg, 0.11 mmol), Et₃N (326 mg, 3.23 mmol) and BF₃•Et₂O (610 mg, 4.30 mmol) in 14 mL of degassed CH₂Cl₂. Purification on flash silica gel afforded F-Bodipy® **18d** (20.8 mg, 64 μmol, 58%) as a red solid; **mp** 116-117 °C; **IR (KBr disc)** 3430, 3130, 2960, 2920, 2870, 1555, 1420, 1140, 1310, 1180, 1155, 1085, 1040 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.02 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₃), 1.45 (3H, s, CH₃), 2.35 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.62 (3H, s, CH₃), 6.32 (2H, s, 2H_{Pyr}), 7.34-7.35 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.47-7.48 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.62 (1H, s, H_{Pyr}); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 12.5 (CH₃), 13.4 (CH₃), 14.3 (CH₃), 17.2 (CH₂), 115.0 (CH_{Pyr}), 126.0 (CH_{Pyr}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 133.4 (C_{Pyr}), 134.5 (C_{Pyr}), 134.7 (C_{Pyr}), 135.9 (C_{Pyr}), 136.0 (C₁), 137.4 (CH_{Pyr}), 142.0 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Pyr}), 162.5 (C_{Pyr}); **¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 0.86 (t, *J* = 32.6 Hz, B); **¹⁹F NMR (282 MHz,**

CDCl_3) δ (ppm) -144.81 (q, $J = 31.0$ Hz, 2F); **MS** (ESI^+) m/z 671 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 16), 347 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 65), 325 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 19); **HRMS** (ESI^+) **Calcd for** $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{BF}_2\text{Na}$ 347.1501. **Found:** 347.1503 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



8-Ethyl-5,5-difluoro-3,7,9-trimethyl-10-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-

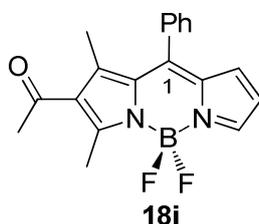
f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18e). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8d** (27 mg, 92 μmol), DDQ (22 mg, 97 μmol), Et_3N (290 mg, 2.87 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (515 mg, 3.63 mmol) in 12 mL of degassed CH_2Cl_2 . Purification on flash silica gel afforded F-Bodipy[®] **18e** (18 mg, 53 μmol , 58%) as a dark-red solid; **mp** 117-118 $^\circ\text{C}$; **IR** (**KBr disc**) 2955, 2920, 2875, 1555, 1495, 1300, 1145 cm^{-1} ; **^1H NMR** (**300 MHz, CDCl_3**) δ (ppm) 1.01 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.41 (3H, s, CH_3), 2.33 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 2.59 (6H, s, 2 CH_3), 6.10 (1H, d, $J = 4$ Hz, H_{Pyr}), 6.27 (1H, d, $J = 4$ Hz, H_{Pyr}), 7.31-7.32 (2H, m, 2 H_{Ar}), 7.44-7.46 (3H, m, 3 H_{Ar}); **^{13}C NMR** (**100 MHz, CDCl_3**) δ (ppm) 12.0 (CH_3), 12.8 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.5 (CH_3), 17.1 (CH_2), 117.0 (2 CH_{Pyr}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 128.9 (2 CH_{Ar}), 134.5 (2 C_{Pyr}), 134.6 (C_{Pyr}), 134.9 (C_1), 140.2 (C_{Ar}), 140.7 (C_{Pyr}), 153.4 (C_{Pyr}), 158.6 (C_{Pyr}); **^{11}B NMR** (**128 MHz, CDCl_3**) δ (ppm) 0.78 (t, $J = 32$ Hz); **^{19}F NMR** (**282 MHz, CDCl_3**) δ (ppm) -146.68 (q, $J = 33$ Hz, 2F); **MS** (ESI^+) m/z 339 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); **HRMS** (ESI^+) **Calcd for** $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{BF}_2\text{Na}$ 361.1658. **Found:** 361.1655 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



8-Acetyl-2-ethyl-5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-10-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-

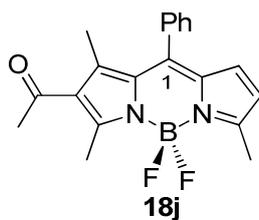
f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18f). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8f** (38 mg, 0.11 mmol), DDQ (27 mg, 0.12 mmol), Et_3N (326 mg, 3.23 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (616 mg, 4.34 mmol) in 14 mL of degassed CH_2Cl_2 . Purification on flash silica gel afforded F-Bodipy[®] **18f** (22 mg, 55 μmol , 50%) as a

dark-red solid; **mp** 184-185 °C; **IR (KBr disc)** 2970, 2925, 2880, 1670, 1540, 1510, 1405, 1320, 1190, 1115 cm^{-1} ; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.00 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.31 (3H, s, CH_3), 1.54 (3H, s, CH_3), 2.33 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 2.40 (3H, s, CH_3), 2.59 (3H, s, CH_3), 2.76 (3H, s, CH_3), 7.27-7.29 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.49-7.51 (3H, m, 3H_{Ar}); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 12.2 (CH_3), 13.3 (CH_3), 13.6 (CH_3), 14.4 (CH_3), 14.9 (CH_3), 17.2 (CH_2), 32.0 (CH_3), 128.2 (2CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 133.2 (C_{Pyr}), 135.1 (2C_{Pyr}), 135.9 (C_1), 140.3 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Pyr}), 142.3 (C_{Pyr}), 153.3 (2C_{Pyr}), 160.5 (C_{Pyr}), 196.6 (CO); **^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 0.75 (t, $J = 32.7$ Hz, B); **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) -144.21 (q, $J = 32.7$ Hz, 2F); **MS (ESI^+)** m/z 417 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 55), 395 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 45); **HRMS (ESI^+)** Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{BF}_2\text{Na}$ 417.1920. **Found:** 417.1929 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

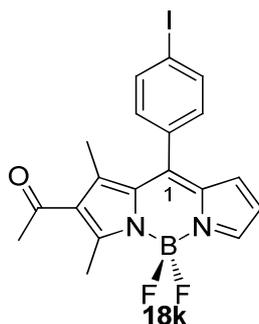


8-Acetyl-5,5-difluoro-7,9-dimethyl-10-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-

f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18i). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8o** (70 mg, 0.24 mmol), DDQ (57 mg, 0.25 mmol), Et_3N (1.32 g, 6.03 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.05 g, 9.31 mmol) in 30 mL of degassed CH_2Cl_2 . Purification on flash silica gel afforded F-Bodipy[®] **18i** (32 mg, 95 μmol , 40%) as a dark-red solid; **mp** 142-143 °C; **IR (KBr disc)** 3440, 2960, 2915, 2860, 1650, 1555, 1525, 1400, 1290, 1160, 1100 cm^{-1} ; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.73 (3H, s, CH_3), 2.44 (3H, s, CH_3), 2.83 (3H, s, CH_3), 6.47-6.48 (1H, m, H_{Pyr}), 6.56-6.57 (1H, m, H_{Pyr}), 7.34-7.37 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.49-7.55 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.85 (1H, br s, H_{Pyr}); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 14.8 (CH_3), 15.6 (CH_3), 31.9 (CH_3), 118.2 (CH_{Pyr}), 127.6 (CH_{Pyr}), 128.8 (2CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 131.8 (C_{Pyr}), 132.4 (C_{Pyr}), 134.0 (C_{Pyr}), 136.2 (C_1), 142.7 (CH_{Pyr}), 146.2 (C_{Ar}), 146.6 (C_{Pyr}), 160.4 (C_{Pyr}), 195.9 (CO); **^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 0.57 (t, $J = 30.7$ Hz, B); **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) -144.38 (q, $J = 30.4$ Hz, 2F); **MS (ESI^+)** m/z 699 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 5), 361 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 7), 339 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 88); **HRMS (ESI^+)** Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ON}_2\text{BF}_2\text{Na}$ 361.1292. **Found:** 361.1294 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

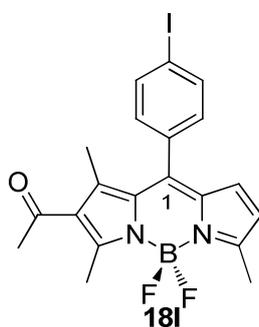


8-Acetyl-5,5-difluoro-3,7,9-trimethyl-10-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18j). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8e** (34 mg, 0.11 mmol), DDQ (27 mg, 0.12 mmol), Et₃N (326 mg, 3.23 mmol) and BF₃•Et₂O (616 mg, 4.34 mmol) in 14 mL of degassed CH₂Cl₂. Purification on flash silica gel afforded F-Bodipy® **18j** (16 mg, 45 μmol, 41%) as a dark-red solid; **mp** 143-144 °C; **IR (KBr disc)** 2920, 2855, 1990, 1655, 1545, 1490, 1290, 1160 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.68 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.65 (3H, s, CH₃), 2.81 (3H, s, CH₃), 6.29 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H_{Pyr}), 6.51 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H_{Pyr}), 7.31-7.34 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.48-7.50 (3H, m, 3H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 14.4 (CH₃), 15.0 (CH₃), 15.1 (CH₃), 31.8 (CH₃), 120.6 (CH_{Pyr}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Pyr}), 134.1 (C_{Pyr}), 136.7 (C_{Pyr}), 136.8 (C₁), 143.0 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Pyr}), 157.1 (C_{Pyr}), 159.8 (2C_{Pyr}), 196.0 (CO); **¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 0.56 (t, *J* = 31.3 Hz, B); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) -144.96 (q, *J* = 32.4 Hz, 2F); **MS (ESI⁺)** *m/z* 353 ([M+H]⁺, 100); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₂₀H₁₉ON₂BF₂Na 375.1450. **Found:** 375.1456 ([M+Na]⁺).

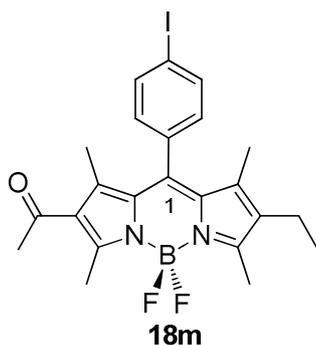


8-Acetyl-5,5-difluoro-10-(4-iodophenyl)-7,9-dimethyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18k). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8p** (42 mg, 0.10 mmol), DDQ (24 mg, 0.11 mmol), Et₃N (297 mg, 2.95 mmol) and BF₃•Et₂O (560 mg, 3.95 mmol) in 14 mL of degassed CH₂Cl₂. Purification on neutral alumina afforded F-Bodipy® **18k** (23 mg, 50 μmol, 50%) as a dark-red solid; **mp** 176 °C; **IR (KBr disc)** 3450, 2970, 2930, 2850, 1650,

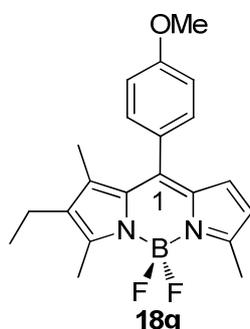
1550, 1500, 1400, 1180, 1100 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.78 (3H, s, CH_3), 2.44 (3H, s, CH_3), 2.82 (3H, s, CH_3), 6.48-6.49 (1H, m, H_{Pyr}), 6.54-6.55 (1H, m, H_{Pyr}), 7.09-7.12 (2H, dd, $J = 2.1$ and 6.6 Hz, 2H_{Ar}), 7.85-7.88 (3H, m, H_{Pyr} and 2H_{Ar}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 15.1 (CH_3), 15.6 (CH_3), 31.9 (CH_3), 96.2 (C-I), 118.5 (CH_{Pyr}), 130.0 (CH_{Pyr}), 130.5 (2CH_{Ar}), 131.6 (C_{Pyr}), 132.6 (C_{Pyr}), 133.4 (C_{Pyr}), 135.8 (C_1), 138.0 (2CH_{Ar}), 143.1 (CH_{Pyr}), 145.0 (C_{Ar}), 146.0 (C_{Pyr}), 160.9 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.51 (t, $J = 30.2$ Hz, B); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -144.35 (q, $J = 30.7$ Hz, 2F); **MS (ESI⁺)** m/z 487 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{BF}_2\text{INa}$ 487.0260. **Found:** 487.0261 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



8-Acetyl-5,5-difluoro-10-(4-iodophenyl)-3,7,9-trimethyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18I). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8i** (45 mg, 0.10 mmol), DDQ (25 mg, 0.11 mmol), Et_3N (312 mg, 3.09 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (582 mg, 4.10 mmol) in 14 mL of degassed CH_2Cl_2 . Purification on neutral alumina afforded F-Bodipy[®] **18I** (25 mg, 52 μmol , 52%) as a red solid; **mp** 128-129 $^\circ\text{C}$; **IR (KBr disc)** 2915, 2855, 1655, 1555, 1500, 1445, 1285, 1150, 1110 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.74 (3H, s, CH_3), 2.43 (3H, s, CH_3), 2.65 (3H, s, CH_3), 2.80 (3H, s, CH_3), 6.30 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H_{Pyr}), 6.50 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H_{Pyr}), 7.06-7.09 (2H, dd, $J = 1.8$ and 6.6 Hz, 2H_{Ar}), 7.83-7.86 (2H, dd, $J = 1.8$ and 6.6 Hz, 2H_{Ar}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.8 (CH_3), 15.4 (CH_3), 15.5 (CH_3), 31.9 (CH_3), 95.8 (C-I), 121.1 (CH_{Pyr}), 130.7 (2CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Pyr}), 133.7 (2C_{Pyr}), 136.6 (C_1), 137.9 (2CH_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 142.9 (2C_{Pyr}), 157.6 (C_{Pyr}), 160.4 (C_{Pyr}), 196.0 (CO); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.82 (t, $J = 30.5$ Hz, B); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -144.93 (q, $J = 32.1$ Hz, 2F); **MS (ESI⁺)** m/z 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{BF}_2\text{INa}$ 501.0411. **Found:** 501.0417 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

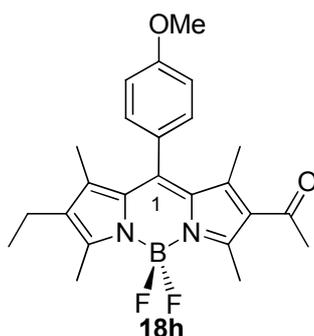


8-Acetyl-2-ethyl-5,5-difluoro-10-(4-iodophenyl)-1,3,7,9-tetramethyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18m). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8j** (38 mg, 80 μmol), DDQ (20 mg, 88 μmol), Et_3N (250 mg, 2.48 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (453 mg, 3.19 mmol) in 10 mL of degassed CH_2Cl_2 . Purification on flash silica gel afforded F-Bodipy® **18m** (26 mg, 50 μmol , 62%) as a dark-red solid; **mp** degradation around 250 $^\circ\text{C}$; **IR (KBr disc)** 2930, 2850, 1650, 1535, 1450, 1400, 1320, 1200 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.00 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.35 (3H, s, CH_3), 1.58 (3H, s, CH_3), 2.33 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 2.41 (3H, s, CH_3), 2.59 (3H, s, CH_3), 2.75 (3H, s, CH_3), 7.04 (2H, d, $J = 8$ Hz, 2H_{Ar}), 7.87 (2H, d, $J = 8$ Hz, 2H_{Ar}); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 12.5 (CH_3), 13.5 (CH_3), 13.9 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.9 (CH_3), 17.2 (CH_2), 32.0 (CH_3), 95.2 (C-I), 130.1 (2CH_{Ar}), 133.2 (C_{Pyr}), 134.7 (C_{Pyr}), 136.2 (2C_{Pyr}), 138.7 (2CH_{Ar}), 140.1 (2C_{Pyr}), 140.6 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 153.6 (C_{Pyr}), 161.0 (C_{Pyr}), 196.5 (CO); **^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 0.70 (t, $J = 32.4$ Hz, B); **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) -144.20 (q, $J = 32.4$ Hz, 2F); **MS (ESI $^+$)** m/z 543 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 83), 521 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 17); **HRMS (ESI $^+$)** Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{BF}_2\text{INa}$ 543.0886. **Found:** 543.0883 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



8-ethyl-5,5-difluoro-10-(4-methoxyphenyl)-3,7,9-trimethyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18g). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8h** (45 mg, 0.14 mmol), DDQ

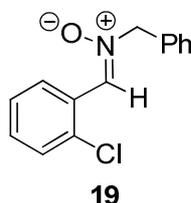
(33 mg, 0.15 mmol), Et₃N (413 mg, 4.09 mmol) and BF₃•Et₂O (772 mg, 5.44 mmol) in 18 mL in degassed CH₂Cl₂. Purification on flash silica gel afforded F-Bodipy® **18g** (31 mg, 84 μmol, 60%) as a dark-red solid; **mp** 179-180 °C; **IR (KBr disc)** 3450, 2970, 2930, 2870, 1540, 1480, 1310, 1250, 1180, 1160 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.01 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.48 (3H, s, CH₃), 2.34 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 2.58 (6H, s, 2CH₃), 3.88 (3H, s, OCH₃), 6.10 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H_{PyR}), 6.31 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H_{PyR}), 6.98 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2H_{Ar}), 7.26 (2H, m, 2H_{Ar}); **¹³C NMR (75MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 12.5 (CH₃), 13.0 (CH₃), 14.5 (CH₃), 14.6 (CH₃), 17.2 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 113.8 (2CH_{Ar}), 117.0 (CH_{PyR}), 126.9 (C-OCH₃), 127.8 (CH_{PyR}), 130.5 (2CH_{Ar}), 134.5 (C_{PyR}), 135.3 (C₁), 140.2 (C_{Ar}), 141.0 (C_{PyR}), 153.4 (2C_{PyR}), 158.4 (C_{PyR}), 160.4 (C_{PyR}); **¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 0.91 (t, *J* = 32 Hz, B); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) -146.68 (q, *J* = 33.2 Hz, 2F); **MS (ESI⁺)** *m/z* 759 ([2M+Na]⁺, 25), 391 ([M+Na]⁺, 75); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₂₁H₂₃ON₂BF₂Na 391.1763. **Found:** 391.1768 ([M+Na]⁺).



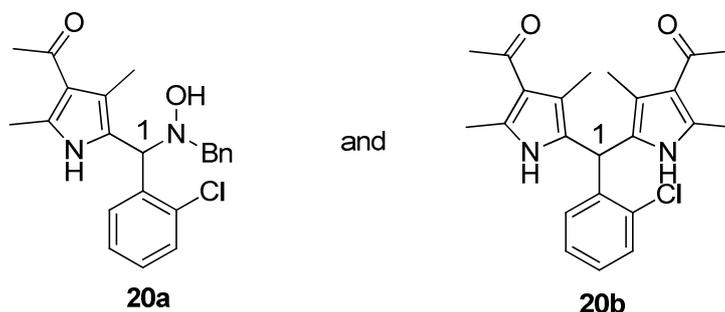
8-Acetyl-2-ethyl-5,5-difluoro-10-(4-methoxyphenyl)-1,3,7,9-tetramethyl-5H-

dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (18h). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **8g** (45 mg, 0.12 mmol), DDQ (28 mg, 0.12 mmol), Et₃N (348 mg, 3.45 mmol) and BF₃•Et₂O (649 mg, 4.57 mmol) in 14 mL of degassed CH₂Cl₂. Purification on neutral alumina afforded F-Bodipy® **18h** (28 mg, 66 μmol, 56%) as a dark-red solid; **mp** 170-171 °C; **IR (KBr disc)** 3440, 2980, 2920, 2870, 1665, 1555, 1400, 1300, 1250, 1190 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.00 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.59 (3H, s, CH₃), 2.33 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.58 (3H, s, CH₃), 2.75 (3H, s, CH₃), 3.88 (3H, s, OCH₃), 7.02 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2H_{Ar}), 7.16 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 12.4 (CH₃), 13.1 (CH₃), 13.8 (CH₃), 14.4 (CH₃), 14.9 (CH₃), 17.2 (CH₂), 32.0 (CH₃), 55.4 (OCH₃), 114.9 (2CH_{Ar}), 127.1 (C-OCH₃), 129.4 (2CH_{Ar}), 133.9 (2C_{PyR}), 135.8 (C₁), 140.3 (C_{Ar}), 141.9 (C_{PyR}), 142.4 (C_{PyR}), 153.2 (2C_{PyR}), 160.3 (C_{PyR}), 160.5 (C_{PyR}),

196.6 (CO); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.77 (t, $J = 32$ Hz, B); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -144.20 (q, $J = 32$ Hz, 2F); MS (ESI $^+$) m/z 871 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 7), 447 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 59), 425 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 34); HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2\text{BF}_2\text{Na}$ 447.2025. Found: 447.2031 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(Z)-N-(2-Chlorobenzylidene)-1-phenylmethanamine oxide (19). To a stirred solution of *N*-benzylhydroxylamine (880 mg, 7.12 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) was added anhydrous MgSO_4 (4.00 g, 33.23 mmol) and 2-chlorobenzaldehyde (1.00 g, 7.12 mmol). The mixture was heated under reflux for 4 hours. After cooling to room temperature and filtration over celite, the medium was concentrated under vacuum. The residue was washed several times with pentane to afford nitrone **19** (1.58 g, 6.44 mmol, 90%) as a beige solid; mp 84-85 °C; IR (KBr disc) 3425, 3305, 3080, 1715, 1575, 1570, 1470, 1160, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.07 (2H, s, CH_2), 7.25-7.31 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.36-7.42 (4H, m, 4H_{Ar}), 7.47-7.49 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.92 (1H, s, H_{Ar}), 9.30 (1H, dd, $J = 2.4$ and 9.6 Hz, CHN); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 72.1 (CH_2), 127.1 (CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 130.1 (CHN), 131.1 (2CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}); MS (ESI $^+$) m/z 268 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 50), 246 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}$: C, 68.44, H, 4.93, N, 5.71. Found: C, 68.29, H, 4.77, N, 5.62.

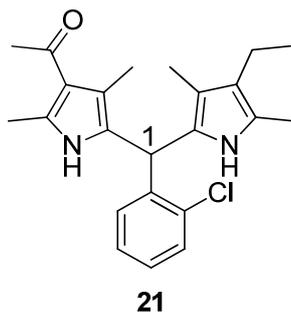


1-(5-((Benzyl(hydroxy)amino)(2-chlorophenyl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (20a) and 1,1'-(5,5'-((2-Chlorophenyl)methylene)bis(2,4-dimethyl-1H-pyrrole-5,3-diyl))diethanone (20b). Freshly distilled acetyl chloride (57 mg, 0.73 mmol) was added dropwise to anhydrous methanol (12 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 15

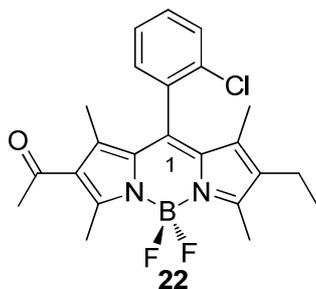
minutes. Nitron **19** (360 mg, 1.50 mmol) was added and the mixture was cooled at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ before the addition of 2,4-dimethyl-3-acetylpyrrole **2** (100 g, 0.73 mmol). The medium was then warmed to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 24 hours. The mixture was treated with saturated aqueous NaHCO_3 solution (10 mL) and allowed to warm to room temperature. The pH value was then 8-9. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 (3*20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. Purification on alumina (eluent: pentane/EtOAc, 4/1) afforded *N*-hydroxylamine (122 mg, 0.32 mmol, 44%) as a white solid and a mixture of the symmetrical bispyrrolylalcane **20b** and BnNHOH . The latter mixture was washed twice with aqueous 0.1 N HCl to afford the symmetrical bispyrrolylalcane **20b** (11 mg, $27\mu\text{mol}$, 7%) as a pink solid.

Compound 20a: mp 153-154 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr disc) 3410, 3320, 3030, 2940, 2870, 16120, 1485, 1440, 1410, 1255, 1010 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.23 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 2.50 (3H, s, CH_3), 3.82 (2H, q, ABq, $J = 13.2\text{ Hz}$, $\delta_A - \delta_B = 47\text{ Hz}$, CH_2Ph), 5.12 (1H, br s, OH), 5.47 (1H, s, H_1), 7.18-7.39 (8H, m, 8H_{Ar}), 7.56 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, H_{Ar}), 8.65 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.2 (CH_3), 15.5 (CH_3), 31.1 (CH_3), 61.9 (CH_2), 62.0 (CH, C_1), 119.3 (C-Cl), 121.5 (C_{Pyr}), 123.8 (C_{Pyr}), 127.0 (2CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 134.0 (C_{Pyr}), 134.9 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Pyr}), 195.6 (CO); MS (ESI⁺) m/z 605 [$(2\text{M} + \text{Na})^+$], 314 [$(\text{M} + \text{Na})^+$], 292 [$(\text{M} + \text{H})^+$], 260 [$(\text{MH} - 123)^+$]; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 69.02; H, 6.06; N, 7.32. Found: C, 69.11; H, 6.42; N, 7.04.

Compound 20b; mp 203-204 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr disc) 3450, 3330, 2925, 2750, 1680, 1610, 1250, 1050 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.04 (6H, s, 2CH_3), 2.41 (6H, s, 2CH_3), 2.42 (6H, s, 2CH_3), 5.82 (1H, s, H_1), 6.97-6.99 (1H, m, H_{Ar}), 7.24-7.26 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.41-7.45 (3H, m, H_{Ar} and 2NH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 11.9 (2CH_3), 15.3 (2CH_3), 31.1 (2CH_3), 37.2 (CH, C_1), 117.0 (C_{Ar}), 122.5 (2C_{Pyr}), 124.4 (2C_{Pyr}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 134.0 (2C_{Pyr}), 138.3 (2C_{Pyr}), 195.8 (2CO); MS (ESI⁺): m/z 435 [$(\text{M} + \text{K})^+$, 15], 419 [$(\text{M} + \text{Na})^+$, 42], 397 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 43]; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{ClNa}$ 419.1496. Found: 419.1499 [$(\text{M} + \text{Na})^+$].



1-(5-((2-Chlorophenyl)(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (21). Freshly distilled acetyl chloride (21 mg, 0.26 mmol) was added dropwise at 0 °C to anhydrous methanol (2 mL) and the mixture was stirred for 15 min. *N*-benzylhydroxylamine **20a** (100 mg 0.26 mmol) was added and the mixture was cooled at –40 °C before the addition of the 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole **4** (35 mg, 0.28 mmol). The mixture was warmed at 0 °C and stirred for 1h30. The mixture was then treated with saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 mL). The *pH* value was 8-9. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ (3*5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. Purification on silica gel (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **21** (98 mg, 0.25 mmol, 96%) as an orange solid; **mp** 67-68 °C; **IR (KBr disc)** 3420, 3325, 1720, 1460, 1330, 1165, 1200 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.05 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.76 (3H, s, CH₃), 2.03 (3H, s, CH₃), 2.09 (3H, s, CH₃), 2.31-2.42 (8H, m, CH₂, 2CH₃), 5.80 (1H, s, H₁), 6.89 (1H, br s, NH), 6.89-7.04 (1H, m, H_{Ar}), 7.19-7.22 (1H, m, H_{Ar}), 7.35-7.40 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.51 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 9.2 (CH₃), 11.3 (CH₃), 11.9 (CH₃), 15.3 (CH₃), 15.7 (CH₃), 17.8 (CH₂), 31.1 (CH₃), 37.7 (CH, C₁), 114.8 (C_{Ar}), 116.3 (2C_{Pyr}), 125.9 (2C_{Pyr}), 127.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 133.3 (2C_{Pyr}), 133.9 (C_{Ar}), 139.4 (2C_{Pyr}), 195.8 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 405 ([M+Na]⁺); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₂₃H₂₇ON₂ClNa 405.1704. **Found:** 405.1703 ([M+Na]⁺).

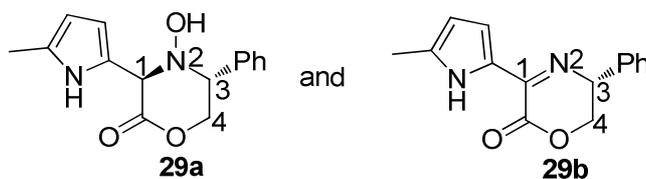


8-Acetyl-10-(2-chlorophenyl)-2-ethyl-5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (22). Prepared according to the above general procedure from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **21** (38 mg, 0.10 mmol), DDQ (24 mg, 0.10 mmol), Et₃N (308 mg, 3.05 mmol) and BF₃•Et₂O (577 mg, 4.07 mmol) in 13 mL of degassed CH₂Cl₂. Purification on neutral alumina afforded F-Bodipy® **22** (17 mg, 40 μmol, 40%) as a dark-red solid; **mp** 148 °C; **IR (KBr disc)** 3420, 3210, 2960, 2920, 2850, 1720, 1260, 1070, 1015 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.02 (3H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.60 (3H, s, CH₃), 2.34 (2H, q, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 2.41 (3H, s, CH₃), 2.60 (3H, s, CH₃), 2.76 (3H, s, CH₃), 7.27-7.30 (1H, m, H_{Ar}), 7.39-7.55 (3H, m, 3H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 11.4 (CH₃), 12.6 (CH₃), 13.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 15.0 (CH₃), 17.2 (CH₂), 32.0 (CH₃), 128.0 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 133.3 (C_{Pyr}), 134.2 (C_{Pyr}), 136.1 (2C_{Pyr}), 138.5 (C_{Ar} and C₁), 139.8 (C_{Ar}), 141.2 (2C_{Pyr}), 153.6 (C_{Pyr}), 161.3 (C_{Pyr}), 196.5 (CO); **¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 0.75 (t, *J* = 32.6 Hz, B); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) -144.19 (2qd, *J* = 32.5 and 107 Hz, F₁, F₂); **MS (ESI⁺)** *m/z* 451 ([M+Na]⁺, 60%), 429 ([M+H]⁺, 40); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₂₃H₂₄ON₂BClF₂Na 451.1534. **Found:** 451.1537 ([M+Na]⁺).

Chapter III

General procedure for the preparation of cyclic *N*-hydroxylamines

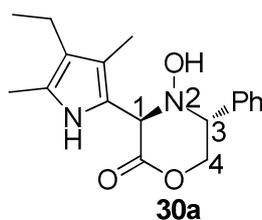
To a stirred solution of nitron (1 equiv.) in CH₂Cl₂ at -78 °C was added HCl (2.0 N in Et₂O) (1-2 equiv.). The heteroaromatic derivative was then added and the medium slowly warmed to the suitable temperature. The reaction was stopped by the addition of water until *pH* ≥ 7. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The obtained *N*-hydroxylamine was purified by flash chromatography on silica gel.



(rac)-4-Hydroxy-3-(5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-5-phenylmorpholin-2-one (29a) and **(rac)-3-(5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-5-phenyl-5,6-dihydro-2*H*-1,4-oxazin-2-one (29b)**. Prepared according to the above general procedure from racemic nitron **23** (530 mg, 2.77 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), HCl (1.38 mL, 2.0 N in Et₂O, 2.76 mmol) and 2-methylpyrrole **3** (240 mg, 2.95 mmol). The mixture was stirred for 1 hour from -78 °C to -60 °C. Purification afforded cyclic hydroxylamine **29a** (410 mg, 1.52 mmol, 55%) as a yellow solid and the cyclic imine **29b** (42 mg, 0.16 mmol, 6%) as an orange oil.

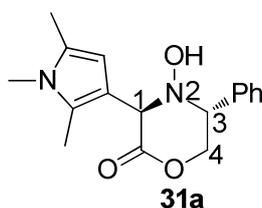
Compound 29a: mp 95 °C; **IR (thin film)** 3325, 3100, 2945, 2860, 1730, 1590, 1500, 1210, 1180, 1020 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.25 (3H, s, CH₃), 4.47-4.57 (2H, m, CH₂, H₄), 4.93-5.02 (2H, m, H₃ and H₁), 5.52 (1H, s, OH), 5.84-5.87 (1H, m, H_{Pyr}), 6.08-6.10 (1H, m, H_{Pyr}), 7.37-7.38 (5H, m, 5H_{Ar}), 8.33 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 13.1 (CH₃), 59.0 (CH, C₁), 65.3 (CH, C₃), 68.0 (CH₂, C₄), 106.6 (CH_{Pyr}), 108.6 (CH_{Pyr}), 121.7 (2C_{Pyr}), 128.12 (2CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Pyr}), 129.1 (2CH_{Pyr}), 135.6 (C_{Ar}), 168.1 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 567 ([2M+Na]⁺), 295 ([M+Na]⁺), 273 ([M+H]⁺), 255 ([M+H-H₂O]⁺); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₁₅H₁₆O₃N₂Na 295.1053. **Found:** 295.1050 ([M+Na]⁺); **Anal.** Calcd for C₁₅H₁₆N₂O₃: C, 66.17, H, 5.93, N, 10.29. **Found:** C, 67.09, H, 5.97, N, 9.89.

Compound 29b: **IR (thin film)** 3460, 3370, 2855, 1730, 1590, 1500, 1400, 1305, 1180, 1045 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.30 (3H, s, CH₃), 4.21 (1H, t, *J* = 11.1 Hz, H₃), 4.55 (1H, dd, *J* = 4.2 and 11.1 Hz, H_{4a}), 4.92 (1H, dd, *J* = 4.2 and 10.8 Hz, H_{4b}), 6.00 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H_{Pyr}), 7.15 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H_{Pyr}), 7.33-7.40 (5H, m, 5H_{Ar}), 9.24 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 13.3 (CH₃), 59.2 (CH, C₃), 71.7 (CH₂, C₄), 109.9 (CH_{Pyr}), 117.5 (CH_{Pyr}), 126.4 (C, C₁), 127.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 134.4 (C_{Pyr}), 137.8 (C_{Ar}), 148.5 (C_{Pyr}), 155.4 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 287 ([M+H+MeOH]⁺), 255 ([M+H]⁺); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₁₅H₁₄O₂N₂Na 277.1055. **Found:** 277.1056 ([M+Na]⁺).



(rac)-3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4-hydroxy-5-phenylmorpholin-2-one (30a). Freshly distilled acetyl chloride (210 mg, 2.67 mmol) was added dropwise at 0 °C to

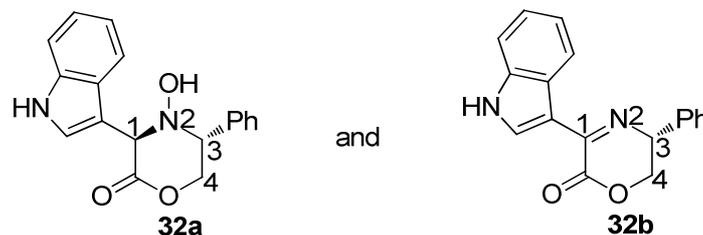
anhydrous methanol (18 mL) and the mixture was stirred for 15 min, racemic nitron **23** (500 mg, 2.62 mmol) was then added and the medium cooled at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ before the addition of 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole **4** (350 mg, 2.88 mmol). The media was warmed to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ stirred during 12 hours. The mixture was treated with water until neutral pH. The aqueous layer was then extracted three times with CH_2Cl_2 ($3 \times 15\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. Purification on silica gel afforded cyclic hydroxylamine **30a** (530 mg, 1.69 mmol, 64%) as a brown solid; **mp** $92\text{ }^{\circ}\text{C}$; **IR (thin film)** 3355, 3070, 2960, 2915, 2865, 1730, 1605, 1455, 1200, 1170 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.01 (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$, CH_3), 1.90 (3H, s, CH_3), 2.12 (3H, s, CH_3), 2.34 (2H, q, $J = 7.6\text{ Hz}$, CH_2), 4.33 (1H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$, H_3), 4.80-4.81 (2H, m, CH_2 , H_4), 4.86 (1H, s, H_1), 7.33-7.43 (5H, m, 5H_{Ar}), 7.97 (1H, br s, NH); **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 9.4 (CH_3), 11.3 (CH_3), 15.6 (CH_3), 17.6 (CH_2), 62.2 (CH , C_3), 68.0 (CH_2 , C_4), 72.2 (CH , C_1), 116.4 (C_{Pyr}), 118.0 (C_{Pyr}), 121.2 (CH_{Pyr}), 123.9 (CH_{Pyr}), 127.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 168.9 (CO); **MS (ESI^+)** m/z 337 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 315 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 297 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$); **HRMS (ESI^+)** Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$ 337.1522. **Found:** 337.1521 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(3R,5R)-4-Hydroxy-5-phenyl-3-(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)morpholin-2-one (31a).

Prepared according to the above general procedure from nitron **23** (500 mg, 2.61 mmol), HCl (1.30 mL, 2.0 N in Et_2O , 2.60 mmol) and 1,2,5-trimethylpyrrole **14** (290 mg, 2.66 mmol). The medium was stirred from $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 hours. Purification on flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/ EtOAc , 1/1) afforded *N*-hydroxylamine **31a** (680 mg, 2.26 mmol, 86%) as a yellow solid; **mp** $90\text{--}91\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -90.3 (c 0.53, CHCl_3); **IR (thin film)** 3420, 2955, 2910, 1730, 1580, 1490, 1425, 1345, 1040 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 2.17 (3H, s, CH_3), 2.18 (3H, s, CH_3), 3.37 (3H, s, CH_3), 4.49-4.61 (2H, m, H_4), 4.75-4.82 (1H, m, H_3), 4.96 (1H, s, OH), 4.99 (1H, s, H_1), 5.79 (1H, s, H_{Pyr}), 7.35-7.37 (5H, m, 5H_{Ar}); **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 10.6 (CH_3), 12.5 (CH_3), 30.4 (CH_3), 58.6 (CH , C_1), 64.7 (CH , C_3), 69.0 (CH_2 , C_4), 105.9 (CH_{Pyr}), 128.0 (C_{Pyr}), 128.1 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 136.2 (2C_{Pyr} , C_{Ar}), 169.9 (CO); **MS (ESI^+)** m/z 623

($[2M+Na]^+$), 323 ($[M+Na]^+$), 301 ($[M+H]^+$); **HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₇H₂₀O₃N₂Na** 323.1366. **Found:** 323.1364 ($[M+Na]^+$).

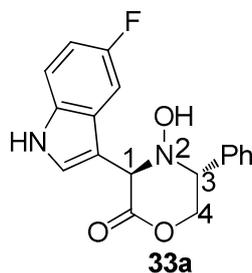


(3R,5R)-4-Hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)-5-phenylmorpholin-2-one (32a) and **(R)-3-(1H-indol-3-yl)-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one (32b)**. Prepared according to the above general procedure from a solution of nitrone **23** (410 mg, 2.16 mmol) in CH₂Cl₂ (16 mL), HCl (1.08 mL, 2.0 N in Et₂O, 2.16 mmol) and indole **26** (250 mg, 2.13 mmol). The mixture was stirred for 2 hours from -78 °C to -40 °C. Purification afforded cyclic hydroxylamine **32a** (530 mg, 1.72 mmol, 79%) as a yellow solid and cyclic imine **32b** (38 mg, 0.13 mmol, 6%) as a yellow oil.

Compound 32a: mp 95 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +71.0 (*c* 0.52, CHCl₃); **IR (thin film):** 3495, 3370, 3065, 2980, 1695, 1460 1410, 1340, 1230, 1015 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 4.52 (1H, q, *J* = 5.1 Hz, H_{4a}), 4.73 (1H, dd, *J* = 5.1 and 11.4 Hz, H_{4b}), 5.08-5.12 (2H, m, H₃ and OH), 5.37 (1H, s, H₁), 7.16-7.41 (9H, m, 5H_{Ar} and 4H_{Ind}), 7.79 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H_{Ind}), 8.24 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 56.0 (CH, C₃), 64.7 (CH, C₁), 67.9 (CH₂, C₄), (OCH₃), 111.5 (CH_{Ind}), 120.2 (CH_{Ind}), 120.4 (CH_{Ind}), 122.9 (CH_{Ind}), 124.5 (CH_{Ind}), 128.0 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ind}), 168.9 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 639 ($[2M+Na]^+$), 347 ($[M+K]^+$), 331 ($[M+Na]^+$), 309 ($[M+H]^+$), 291 ($[M+H-H_2O]^+$); **HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₈H₁₆O₃N₂Na** 331.1053. **Found:** 331.1049 ($[M+Na]^+$).

Compound 32b: $[\alpha]_D^{20}$ -128 (*c* 0.50, CHCl₃); **IR (thin film)** 3415, 3025, 2980, 2915, 1750, 1450, 1405, 1240, 1100, 1030 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 3.22 (1H, dd, *J* = 8 and 15.6 Hz, H_{4a}), 3.49 (1H, dd, *J* = 9.2 and 15.6 Hz, H_{4b}), 5.27 (1H, t, *J* = 8.8 Hz, H₃), 6.68 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H_{Ind}), 6.76 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H_{Ind}); 7.04-7.20 (6H, m, 5H_{Ar} and H_{Ind}), 7.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H_{Ind}), 7.59 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H_{Ind}), 7.99 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 37.7 (CH₂, C₄), 56.4 (CH, C₃), 109.3 (CH_{Ind}), 111.5 (CH_{Ind}), 118.9 (CH_{Ind}), 119.5 (C_{Ind}), 119.6 (5CH_{Ind}), 121.3 (2CH_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 124.7 (2CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ind}), 127.5 (C_{Ind}), 129.0 (C, C₁), 136.8 (C_{Ar}), 151.0 (C_{Ind}), 169.0 (CO); **MS (ESI⁺)**

m/z 309 ($[M+H]^+$); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for $C_{18}H_{16}O_3N_2Na$ 331.1055. **Found:** 331.1052 ($[M+Na]^+$).



(3R,5R)-3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-4-hydroxy-5-phenylmorpholin-2-one (33a). Prepared according to the above general procedure from nitrone **23** (500 mg, 2.61 mmol), HCl (1.30 mL, 2.0 N in Et₂O, 2.60 mmol), and 5-fluoroindole **27** (430 mg, 3.18 mmol). The mixture was stirred from -40 °C to -20 °C during 4 hours. Purification afforded cyclic hydroxylamine **33a** (550 mg, 1.68 mmol, 64%) as a yellow solid; $[\alpha]_D^{20}$ +127 (*c* 0.54, CHCl₃); **mp** 184-185 °C; **IR (thin film)** 3490, 3385, 1725, 1590, 1495, 1460, 1380, 1225, 1015 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 4.40 (1H, q, *J* = 4.8 Hz, H_{4a}), 4.74 (1H, dd, *J* = 4.8 Hz, H_{4b}), 5.06 (1H, s, OH), 5.12 (1H, t, *J* = 9.6 Hz, H₃), 5.31 (1H, s, H₁), 6.99-7.01 (1H, m, H_{Ind}), 7.29-7.36 (7H, m, 2H_{Ind} and 5H_{Ar}), 7.43-7.46 (1H, m, H_{Ind}), 8.23 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 56.4 (CH, C₃), 64.4 (CH, C₁), 67.9 (CH₂, C₄), 105.3 (d, *J*_{CH-F} = 24.1 Hz, CH_{Ind}), 111.5 (d, *J*_{CH-F} = 26.4 Hz, CH_{Ind}), 112.2 (d, *J*_{CH-F} = 9.6 Hz, CH_{Ind}), 128.0 (2CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 133.0 (C-F), 135.7 (C_{Ar}), 156.6 (C_{Ind}), 159.7 (2C_{Ind}), 168.6 (CO); **MS (ESI⁺)** m/z 675 ($[2M+Na]^+$), 349 ($[M+Na]^+$), 327 ($[M+H]^+$); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for $C_{18}H_{15}FO_3N_2Na$ 349.0958. **Found:** 349.0960 ($[M+Na]^+$).



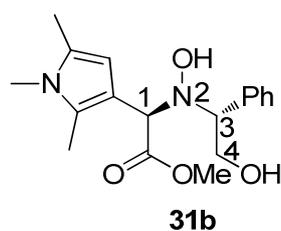
(3R,5R)-4-Hydroxy-3-(5-methylfuran-2-yl)-5-phenylmorpholin-2-one (34a) and **(R)-3-(5-methylfuran-2-yl)-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one (34b).** Prepared according to the above general procedure from nitrone **23** (500 mg, 2.61), HCl (6.5 mL, 2.0 N in Et₂O, 13 mmol) and 2-methylfurane **28** (215 mg, 26.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 7 hours. Purification (eluent: pentane/Et₂O, 1/1) afforded cyclic hydroxylamine **34a** (520 mg, 1.90 mmol, 73%) as a yellow oil and cyclic imine **34b** (75 mg, 0.29 mmol, 11%) as a yellow solid.

Compound 34a: $[\alpha]_D^{20} + 72.3$ (*c* 0.51, CHCl₃); **IR (thin film)** 3425, 3305, 3080, 1715, 1575, 1570, 1470, 1460, 1160, 1035 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.32 (3H, s, CH₃), 4.50 (1H, dd, *J* = 4.5 and 10.5 Hz, H_{4a}), 4.60 (1H, dd, *J* = 4.5 and 11.4 Hz, H_{4b}), 4.87 (1H, s, OH), 4.95 (1H, t, *J* = 10.5 Hz, H₃), 5.77 (1H, s, H₁), 5.98 (1H, m, H_{Fur}), 6.30 (1H, d, *J* = 3 Hz, H_{Fur}), 7.36 (5H, m, 5H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 13.8 (CH₃), 59.2 (CH, C₃), 65.3 (CH, C₁), 68.3 (CH₂, C₄), 106.9 (CH_{Fur}), 112.4 (CH_{Fur}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 145.4 (C_{Fur}), 153.4 (C_{Fur}), 166.2 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 312 ([M+K]⁺), 296 ([M+Na]⁺), 274 ([M+H]⁺); **HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₅H₁₅O₄NNa** 296.0893. **Found:** 296.0896 ([M+Na]⁺).

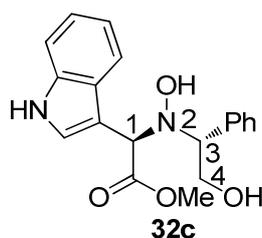
Compound 34b: $[\alpha]_D^{20} -121.3$ (*c* 0.52, CHCl₃); **mp** 143-144 °C; **IR (thin film)** 3400, 3300, 1715, 1600, 1515, 1470, 1205, 1160, 1020 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.42 (3H, s, CH₃), 4.33 (1H, t, *J* = 9.6 Hz, H₃), 4.62 (1H, dd, *J* = 4.4 and 11.6 Hz, H_{4a}), 5.06 (1H, dd, *J* = 4.4 and 10 Hz, H_{4b}), 6.18 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H_{Fur}), 7.33-7.7.40 (5H, m, 5H_{Ar}), 7.45 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H_{Fur}); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 14.2 (CH₃), 59.8 (CH, C₃), 71.4 (CH₂, C₄), 109.2 (CH_{Fur}), 121.1 (CH_{Fur}), 127.4 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 147.2 (C_{Fur}), 148.1 (C_{Fur}), 154.2 (C₁), 157.5 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 256 ([M+H]⁺); **HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₅H₁₃O₃NNa** 278.0787. **Found:** 278.0790 ([M+Na]⁺).

General procedure for the preparation of acyclic *N*-hydroxylamines

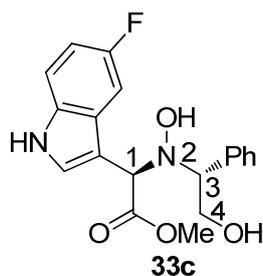
To a stirred solution of cyclic hydroxylamine (1 equiv.) in MeOH (0.2-0.4 mM) at -40 °C was added HCl (2 N in Et₂O) (2 equiv.). The medium was warmed at -20 °C and stirred for the appropriate time. The reaction was stopped by the addition of saturated solution of NaHCO₃ until *pH* 8-9. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The obtained *N*-hydroxylamine was purified by flash chromatography on silica gel.



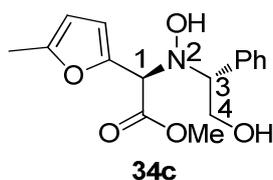
(R)-Methyl 2-(hydroxy((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)-2-(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)acetate (31b). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **31a** (600 mg, 2.00 mmol) in MeOH (11 mL) and HCl (2.00 mL, 2 N in Et₂O, 4.00 mmol), the medium was stirred for 36 hours. Purification afforded hydroxylamine **31b** (340 mg, 1.02 mmol, 51%) as a yellow solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -98.2 (*c* 0.56, CHCl₃); **mp** 94-95 °C; **IR (thin film)**: 3275, 2960, 2915, 2855, 1630, 1600, 1480, 1445, 1425, 1000 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.92 (3H, s, CH₃), 2.19 (3H, s, CH₃), 3.36 (3H, s, CH₃), 3.62 (3H, s, OCH₃), 4.02 (1H, dd, *J* = 3.9 and 9.6 Hz, H_{4a}), 4.26 (2H, m, H₃ and H_{4a}), 5.94 (1H, s, H₁), 6.20 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.29 (5H, br s, 5H_{Ar}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 10.6 (CH₃), 12.7 (CH₃), 30.3 (CH₃), 52.2 (OCH₃), 63.4 (CH₂, C₄), 65.8 (CH, C₁), 66.5 (CH, C₃), 105.5 (CH_{Pyr}), 110.6 (C_{Pyr}), 116.7 (C_{Pyr}), 126.7 (C_{Pyr}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 130.1 (2CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 173.5 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 687 ([2M+Na]⁺), 355 ([M+Na]⁺), 333 ([M+H]⁺); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₁₈H₂₄O₄N₂Na 355.1628. **Found:** 355.1624 ([M+Na]⁺).



(R)-methyl-2-(hydroxy((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)-2-(1H-indol-3-yl)acetate (32c). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **32a** (400 mg, 1.30 mmol) in MeOH (8 mL) and HCl (1.30 mL, 2 N in Et₂O, 2.6 mmol). Purification afforded hydroxylamine **32c** (410 mg, 1.20 mmol, 92%) as a white solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -82.7 (*c* 0.49, CHCl₃); **mp** 153-154 °C; **IR (thin film)** 3465, 3340, 2940, 2905, 1725, 1610, 1560, 1440, 1325, 1100, 1145, 1030 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 3.60 (4H, br s, OCH₃ and H_{4a}), 3.80-3.84 (1H, br s, OH), 3.97 (1H, dd, *J* = 3.9 and 9.6 Hz, H_{4b}), 4.30 (1H, t, *J* = 9.6 Hz, H₃), 4.76 (1H, s, H₁), 6.59 (1H, s, H_{Ind}), 7.12-7.39 (8H, m, 3H_{Ind} and 5H_{Ar}), 7.51 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H_{Ind}), 8.41 (1H, s, NH); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 52.3 (OCH₃), 63.5 (CH₂, C₄), 64.6 (CH, C₃), 67.0 (CH, C₁), 108.5 (C_{Ind}), 111.3 (CH_{Ind}), 119.9 (CH_{Ind}), 120.2 (CH_{Ind}), 122.6 (CH_{Ind}), 124.9 (CH_{Ind}), 126.1 (C_{Ind}), 128.1 (3CH_{Ar}), 130.1 (2CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ind}), 173.1 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 703 ([2M+Na]⁺), 363 ([M+Na]⁺), 188 ([MH-PhCH₂NH₂OH]⁺); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₁₉H₂₀O₄N₂Na 363.1423. **Found:** 363.1425 ([M+Na]⁺).



(R)-methyl-2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-2-(hydroxy((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)acetate (33c). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **33a** (0.50 g, 1.53 mmol) in MeOH (9 mL) and HCl (1.5 mL, 2 N in Et₂O, 3 mmol), the media was stirred during 24 hours. Purification afforded hydroxylamine **33c** (0.43g, 1.20 mmol, 78%) as a yellow solid; $[\alpha]_D^{20}$ -50.8 (*c* 0.58, CHCl₃); **mp** 149-150 °C; **IR (thin film)** 3455, 3360, 2940, 2900, 1725, 1505, 1440, 1345, 1200, 1140, 1035 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 3.62 (4H, br s, OCH₃ and OH), 3.94-4.35 (2H, m, H₄), 4.32 (1H, t, *J* = 10.2 Hz, H₃), 4.69 (1H, s, H₁), 6.79 (1H, s, H_{Ind}), 6.92-6.99 (1H, m, H_{Ind}), 7.11-7.41 (7H, m, 5 H_{Ar} and 3 H_{Ind}), 8.54 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 52.5 (OCH₃), 63.7 (CH₂, C₄), 64.6 (CH, C₃), 67.4 (CH, C₁), 105.0 (d, *J*_{CH-F} = 24.1 Hz, CH_{Ind}), 108.7 (C_{Ind}), 111.3 (d, *J*_{CH-F} = 26.4 Hz, CH_{Ind}), 112.1 (d, *J*_{CH-F} = 9.8 Hz, CH_{Ind}), 126.8 (CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 132.5 (C_{Ind}), 135.4 (C_{Ar}), 156.6 (C_{Ind}), 159.7 (C_{Ind}), 173.2 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 739 ([2M+Na]⁺), 381 ([M+Na]⁺), 359 ([M+H]⁺); **HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₉H₁₉FO₄N₂Na 359.1401. Found: 359.1400 ([M+H]⁺).**



(R)-Methyl-2-(hydroxy((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)-2-(5-methylfuran-2-yl)acetate (34c). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **34a** (430 mg, 1.57 mmol) in MeOH (8 mL) and HCl (1.60 mL, 2 N in Et₂O, 3.20 mmol), the medium was stirred for 24 hours. Purification (eluent: Et₂O) afforded hydroxylamine **34c** (370 g, 1.21 mmol, 77%) as an oil; $[\alpha]_D^{20}$ -32.0 (*c* 0.50, CHCl₃); **IR (thin film)** 3265, 2950, 2855, 1625, 1600, 1485, 1425, 1000 cm⁻¹; **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.33 (3H, s, CH₃), 3.64-3.69 (4H, m, OCH₃ and H_{4a}), 3.84 (1H, dd, *J* = 3.0 and 9.2 Hz, H_{4b}), 4.28-4.33 (2H, m, OH and H₃), 5.99 (1H, s, H₁), 6.29 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H_{Fur}), 6.98 (1H, s, H_{Fur}), 7.33-

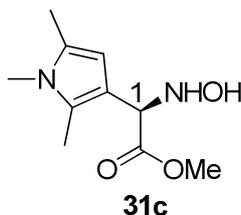
7.35 (5H, m, 5H_{Ar}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.7 (CH₃), 52.7 (OCH₃), 64.0 (CH₂, C₄), 65.6 (CH, C₃), 68.6 (CH, C₁), 106.9 (CH_{Fur}), 112.4 (CH_{Fur}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Fur}), 153.3 (C_{Fur}), 171.0 (CO); MS (ESI⁺) *m/z* 344 ([M+K]⁺), 328 ([M+Na]⁺), 306 ([M+H]⁺); HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₆H₁₉O₅Na 328.1155. Found: 328.1147 ([M+Na]⁺).

General procedure for the preparation of α-*N*-hydroxyamino esters

To a stirred solution of hydroxylamine (1 equiv.) in a mixture of MeOH-CH₂Cl₂ (2/1) at 0 °C was added Pb(OAc)₄ (1 equiv.). The medium was stirred for 1 hour then NH₂OH•HCl (5 equiv.) was added and the medium stirred for additional 4 hours. The reaction was then treated with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ until pH 8-9. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The obtained α-*N*-hydroxyamino ester was purified by flash chromatography on silica gel.



(*R*)-Methyl-2-(hydroxyamino)-2-(1*H*-pyrrol-2-yl)acetate (24d). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **24b** (430 mg, 1.50 mmol) in a mixture of MeOH-CH₂Cl₂ (9.0 mL/4.5 mL), Pb(OAc)₄ (660 mg, 1.50 mmol) and NH₂OH (520 mg, 7.45 mmol). Purification (eluent : pentane/EtOAc, 1/1 to pure EtOAc) and precipitation in CHCl₃ afforded α-*N*-hydroxyamino ester **24d** (170 mg, 1.00 mmol, 67%) as a beige solid; [α]_D²⁰ -43.1 (*c* 0.79, CHCl₃); mp 115 °C; IR (thin film) 3405, 3360, 3250, 1730, 1730, 1435, 1340, 1200, 1040 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.88 (1H, s, H₁), 5.69 (1H, br s, OH), 6.15 (1H, s, H_{Pyr}), 6.18 (s, 1H, H_{Pyr}), 6.32 (1H, br s, NH), 6.74 (1H, s, H_{Pyr}), 8.26 (1H, br s, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 52.7 (OCH₃), 63.1 (CH, C₁), 108.7 (CH_{Pyr}), 109.0 (CH_{Pyr}), 119.4 (CH_{Pyr}), 123.2 (C_{Pyr}), 172.1 (CO); MS (ESI⁺) *m/z* 193 ([M+Na]⁺), 138 ([MH-NH₂OH]⁺); HRMS (ESI⁺) Calcd for C₇H₁₀O₃N₂Na 193.0664. Found: 193.0583 ([M+Na]⁺); Anal. Calcd for C₇H₁₀N₂O₃: C, 49.41, H, 5.93, N, 16.47. Found: C, 49.60, H, 5.93, N, 16.08.

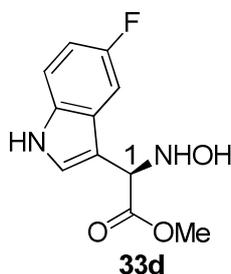


(R)-Methyl 2-(hydroxyamino)-2-(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)acetate (31c). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **31b** (300 mg, 0.90 mmol) in a mixture of MeOH-CH₂Cl₂ (5.5 mL/2.7 mL), Pb(OAc)₄ (390 mg, 0.90 mmol) and NH₂OH (310 g, 4.46 mmol). Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1 to pure EtOAc) afforded α -N-hydroxyamino ester **31c** (0.12g, 0.56 mmol, 62%) as a yellow oil; [α]_D²⁰ -73.0 (*c* 0.54, CHCl₃); **IR (thin film)** 3423, 3206, 2970, 2923, 1750, 1430, 1226, 1179, 1115 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.14 (3H, s, CH₃), 2.21 (3H, s, CH₃), 3.35 (3H, s, CH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃), 5.69 (1H, s, H₁), 5.01 (1H, br s, OH), 5.74 (1H, s, H_{Pyr}); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 10.2 (CH₃), 12.3 (CH₃), 30.3 (CH₃), 52.1 (OCH₃), 62.6 (CH, C₁), 104.2 (CH_{Pyr}), 110.1 (C_{Pyr}), 126.8 (C_{Pyr}), 127.7 (C_{Pyr}), 173.4 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 235 ([M+Na]⁺), 180 ([M+H-NH₂O]⁺); **HRMS (ESI⁺)** Calcd for C₁₀H₁₆O₃N₂Na 235.1160. **Found:** 235.1162 ([M+Na]⁺).

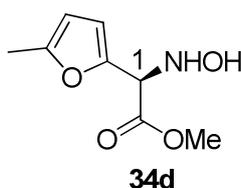


(R)-Methyl-2-(hydroxyamino)-2-(1H-indol-3-yl)acetate (32d). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **32c** (380 mg, 1.11 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂-MeOH (6 mL/3 mL), Pb(OAc)₄ (480 mg, 1.10 mmol) and NH₂OH (380 mg, 5.46 mmol). Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded α -N-hydroxyamino ester **32d** (210 mg, 0.95 mmol, 85%) as a yellow solid; [α]_D²⁰ +71.0 (*c* 0.52, CHCl₃); **mp** 69-70 °C; **IR (thin film)** 3400, 3050, 2920, 2845, 1730, 1605, 1485, 1455, 1245, 1230 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 3.74 (3H, s, OCH₃), 5.12 (1H, s, H₁), 7.12-7.24 (3H, m, 3H_{Ind}), 7.32 (1H, d, *J* = 8 Hz, H_{Ind}), 7.71 (1H, d, *J* = 8 Hz, H_{Ind}), 8.40 (1H, s, NH); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 52.4 (OCH₃), 62.1 (CH, C₁), 108.5 (C_{Ind}), 111.5 (CH_{Ind}), 119.1 (CH_{Ind}), 120.4 (CH_{Ind}), 122.7 (CH_{Ind}), 123.9 (CH_{Ind}), 126.7 (C_{Ind}), 136.1 (C_{Ind}), 173.2 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 462

([2M+Na]⁺), 243 ([M+Na]⁺), 188 ([MH-NH₂OH]⁺); **HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₁H₁₂O₃N₂Na** 243.0740. **Found:** 243.0821 ([M+Na]⁺).

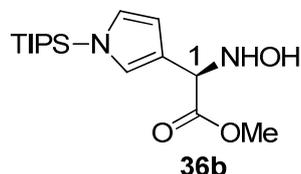


(R)-methyl 2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-2-(hydroxyamino)acetate (33d). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **33c** (350 mg, 0.97 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂-MeOH (5.0 mL/2.5 mL), Pb(OAc)₄ (430 mg, 0.97 mmol) and NH₂OH (330 mg, 4.75 mmol). Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded α-*N*-hydroxyamino ester **33d** (170 mg, 0.71 mmol, 73%) as a yellow solid; [α]_D²⁰ +32.4 (*c* 0.53, CHCl₃); **mp** 60 °C; **IR (thin film)** 3370, 3270, 2960, 1745, 1630, 1585, 1490, 1340, 1225, 1200, 1150 cm⁻¹; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 3.78 (3H, s, OCH₃), 5.05 (1H, s, H₁), 5.51 (1H, br s, OH), 6.95 (1H, td, *J* = 9.3 and 11.7 Hz, H_{Ind}), 7.27-7.30 (2H, m, 2H_{Ind}), 7.40 (1H, dd, *J* = 2.7 and 9.6 Hz, H_{Ind}), 8.23 (1H, br s, NH); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 52.3 (OCH₃), 62.0 (CH, C₁), 104.3 (d, *J*_{CH-F} = 24.0 Hz, CH_{Ind}), 109.0 (C_{Ind}), 111.3 (d, *J*_{CH-F} = 26.4, CH_{Ind}), 112.1 (d, *J*_{CH-F} = 9.6 Hz, CH_{Ind}), 112.1 (CH_{Ind}), 125.2 (CH_{Ind}), 132.5 (C_{Ind}), 159.7 (C_{Ind}), 172.6 (CO); **MS (ESI⁺)** *m/z* 261 [(M+Na)⁺]; **HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₁H₁₁FO₃N₂** 261.0645. **Found:** 261.0650 [(M+Na)⁺].



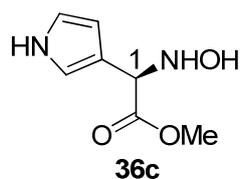
(R)-methyl 2-(hydroxyamino)-2-(5-methylfuran-2-yl)acetate (34d). Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **34c** (300 mg, 0.98 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂-MeOH(5.0 mL/2.5 mL), Pb(OAc)₄ (440 mg, 0.99 mmol) and NH₂OH (34.0 mg, 4.89 mmol). Purification (eluent: pentane/EtOAc, 1/1) afforded α-*N*-hydroxyamino ester **34d** (140 mg, 0.76 mmol, 78%) as a yellow oil; [α]_D²⁰ +89.8 (*c* 0.49, CHCl₃); **IR (thin film)** 3400, 2945, 2865, 1740, 1475, 1245, 1170, 1075, 1045 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 2.27 (3H, s, CH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 4.82 (1H, s, H₁), 5.92-5.93 (1H, m, H_{Fur}), 6.22

(1H, d, $J = 2.7$ Hz, H_{Fur}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.6 (CH_3), 52.7 (OCH_3), 63.4 (CH , C_1), 106.7 (CH_{Fur}), 110.5 (CH_{Fur}), 145.2 (C_{Fur}), 153.3 (C_{Fur}), 170.5 (CO); MS (ESI^+) m/z 207 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 186 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ 207.0423. Found: 207.0423 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(R)-Methyl-2-(hydroxyamino)-2-(1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrrol-3-yl)acetate (36b).

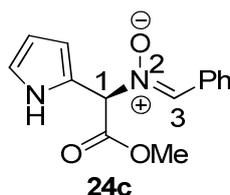
Prepared according to the above general procedure from hydroxylamine **36a** (300 mg, 0.65 mmol) in a mixture of $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL/3 mL), $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (280 mg, 0.65 mmol) and NH_2OH (220 mg, 3.26 mmol). Purification (eluent: pentane/EtOAc 1/1) afforded α -*N*-hydroxyamino ester (180 mg, 0.55 mmol, 84%) as a brown solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -26.3$ (c 0.50, CHCl_3); mp 68-69 °C; IR (thin film) 3415, 2945, 2865, 1740, 1475, 1245, 1175, 1095, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.11 (18H, m, $6\text{CH}_3\text{TIPS}$), 1.39-1.42 (3H, m, 3CH_{TIPS}), 3.78 (3H, s, OCH_3), 4.78 (1H, s, H_1), 5.65 (1H, s large, OH), 6.25 (1H, s, H_{Pyr}), 6.68-6.69 (1H, m, H_{Pyr}), 6.74 (1H, s, H_{Pyr}); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 11.7 (3CH_{TIPS}), 17.8 ($6\text{CH}_3\text{TIPS}$), 52.2 (OCH_3), 63.7 (CH , C_1), 110.0 (CH_{Pyr}), 117.8 (C_{Pyr}), 123.1 (CH_{Pyr}), 124.8 (CH_{Pyr}), 173.5 (CO); MS (ESI^+) m/z 675 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 349 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 294 ($[\text{MH}-\text{NH}_2\text{OH}]^+$); HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{NNaSi}$ 349.1990. Found: 349.1942 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



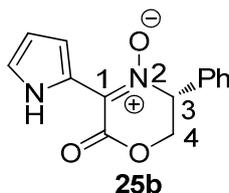
(R)-Methyl-2-(hydroxyamino)-2-(1H-pyrrol-3-yl)acetate (36c). To a stirred solution of α -*N*-hydroxyamino ester **36b** (170 g, 0.54 mmol) in 3 mL of THF at room temperature was added TBAF (0.54 mL, 1M in THF, 0.54 mmol). The medium was stirred for 5 minutes and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc, 3/7 to pure EtOAc) afforded the unprotected α -*N*-hydroxyamino ester **36c** (66 mg, 0.39 mmol, 72%) as a brown solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -43.6$ (c 0.52, CHCl_3); mp 98-99 °C; IR (thin film) 3385, 3270, 3125, 2950, 2895, 1725, 1435, 1335, 1235, 1195, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (3H, s, OCH_3), 4.78 (1H, s, H_1), 6.24 (1H, s, H_{Pyr}), 6.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz,

H_{Pyr}), 6.82 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Pyr}), 8.26 (1H, br s, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 52.3 (OCH_3), 63.5 (CH, C_1), 108.1 (CH_{Pyr}), 116.1 (C_{Pyr}), 117.1 (CH_{Pyr}), 118.6 (CH_{Pyr}), 173.3 (CO); MS (ESI⁺) m/z 193 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 171 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2$ 171.0764. Found: 171.0761 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Procedure for the preparation of pyrrolic nitrones



(*R,Z*)-*N*-Benzylidene-2-methoxy-2-oxo-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanamine oxide (24c). To a stirred solution of *N*-hydroxylamine **24b** (29 mg, 0.10 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1.4 mL/0.7 mL) at 0 °C was added $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (47 mg, 0.10 mmol). The medium was stirred for 1 hour at 0 °C. The reaction was stopped by the addition of a saturated solution of NaHCO_3 (2 mL). The aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3*5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc, 7/3) afforded nitrone **24c** (19.7 mg, 0.76 mmol, 76%) as a yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.0$ (c 0.24, CHCl_3); IR (KBr disc) 3405, 3255, 2985, 2950, 2925, 1745, 1445, 12265, 1180, 1115 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.81 (3H, s, OCH_3), 5.87 (1H, s, H_1), 6.23 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.37 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.92 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.16 (1H, s, H_3), 7.32-7.40 (3H, m, 3H_{Ar}), 8.1 (2H, m, 2H_{Ar}), 9.81 (1H, br s, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 53.3 (OCH_3), 74.8 (CH, C_1), 108.9 (CH_{Pyr}), 111.7 (CH_{Pyr}), 120.0 (C_{Pyr}), 121.1 (CH_{Pyr}), 128.4 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 135.1 (CH, C_3), 167.4 (CO); MS (ESI⁺) m/z 297 ($[\text{M}+\text{K}]^+$), 281 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 259 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



(R)-6-Oxo-3-phenyl-5-(1H-pyrrol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazine 4-oxide (25b). To a stirred solution of hydroxylamine **24a** (34 mg, 0.13 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2.2 mL) at 0 °C was added manganese dioxide (139 mg, 1.60 mmol) and the mixture was stirred at this temperature for 24 hours. A new portion of manganese dioxide was then added (272 mg, 3.20 mmol) and the mixture was further stirred for 12 hours until complete disappearance of the starting material (followed by TLC). The mixture was filtered on celite and Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc, 9/1 to 1/1) afforded nitrone **25b** (25 mg, 0.10 mmol, 75%) as a yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -121.9 (c 1.00, CHCl_3); **IR (KBr disc)** 3410, 3340, 3140, 3110, 3060, 3030, 2950, 1740, 1710 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 4.80 (2H, ddd, $J = 45.3$ Hz, 12.2 Hz and 3.7 Hz, H_4), 5.24 (1H, t, $J = 3.7$ Hz, H_3), 6.39-6.42 (1H, m, H_{Pyr}), 7.00-7.02 (1H, m, H_{Pyr}), 7.35-7.42 (5H, m, 5H_{Ar}), 7.55-7.57 (1H, m, H_{Pyr}), 11.6 (1H, br s, NH); **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 68.9 (CH_2 , C_4), 70.3 (CH , C_3), 111.2 (CH_{Pyr}), 118.0 (CH_{Pyr}), 121.2 (CH_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 127.0 (2CH_{Ar}), 128.7 (C , C_1), 129.3 (CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 157.9 ($\text{C}=\text{O}$); **MS (DCI, $\text{NH}_3/\text{isobutane}$)** m/z 257 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); **Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$:** C, 65.62; H, 4.72; N, 10.94. **Found:** C, 65.42; H, 4.71; N, 10.85.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Gaich, T.; Baran P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
2. Pour des revues récentes, voir : (a) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497. (b) Forte, B.; Malgesini, B.; Piutti, C.; Quartieri, F.; Scolaro, A.; Papeo, G. *Mar. Drugs* **2009**, *75*, 705-703. (c) Morris, J. C.; Phillips, A. *J. Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 95-117. (d) Gupton, J. T. *Topics in Heterocycl. Chem.* **2006**, *2*, 54-92.
3. Guinchard, X.; Denis, J.-N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2028-2031. (b) Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3761-3764. (c) Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3972-3975. (d) Patel, J.; Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5561-5563. (e) Patel, J.; Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9081-9084. (f) Sayah, B.; Pelloux-Léon, N.; Milet, A.; Pardillos-Guindet, J.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2522-2525. (g) Sayah, B.; Pelloux-Léon, N.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2824-2826.
4. Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Léon, N.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8653-8656.
5. Runge, F. *Pogg. Ann.* **1834**, *31*, 65.
6. Anderson, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *105*, 355-349.
7. Baeyer, A.; Emmerlong, A. *Ber.* **1870**, *3*, 514-517.
8. Wilcox, W. S.; Goldstein, J. H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 1656-1657.
9. Anderson, H. J. *J. Chem. Ed.* **1995**, *72*, 875-878.
10. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th Edition, Blackwell Publishing, pp 237-272.
11. Battersby, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 77-87.
12. Irvine, D. G.; Bayne, W.; Miyashita, H.; Majer, J. R. *Nature* **1969**, *224*, 811-813.
13. Fan, H.; Peng, J.; Hamman, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264-287.
14. Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603.
15. (a) Taquet, J.-P.; Frochot, C.; Manneville, V.; Barberi-Heyob, M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1673-1687. (b) Croisy, A.; Lucas, B.; Maillard, P. *Act. Chim. Ther.* **2005**, *31*, 183-244.
16. Roth, B. D. *Progress in Medicinal Chemistry* **2002**, *40*, 1-22.
17. (a) Han, Y.; Qing, X.; Ye, S.; Lu, Y. *Synth. Met.* **2010**, *160*, 1159-1166. (b) Curran, D.; Grimshaw, J.; Perrera, S. D. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391-404.
18. Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
19. Le furane est synthétisé par décarbonylation du furfural, qui est lui-même préparé par déshydratation acide de pentoses contenus dans les épis de maïs.
20. Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635-1642.
21. Hamby, J. M.; Hodges, J. C. *Heterocycles* **1993**, *35*, 843-850.
22. Coffen, D. L.; Hengartner, U.; Katonak, D. A.; Mulligan, M. E.; Burdick, D. C.; Olson, G. L.; Todaro, L. G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5109-5113.
23. Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367-371.
24. Hugues, C. C.; Kaufmann, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3240-3250.
25. (a) D'Silva, C.; Walker, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6715-6718. (b) Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta. Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867-874.
26. (a) Roomi, M. W.; MacDonald, S. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689-1697. (b) Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 1474-1476.
27. Kamaswaran, V.; Jiang, B. *Synthesis* **1997**, 530-532.
28. (a) Chapelle, J. P.; Elguero, J.; Jacquier, R.; Tarrago, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, *12*, 4464-4466. (b) Jacquier, R.; Chapelle, J. P.; Elguero, J. P.; Tarrago, G. *Chem. Commun.* **1969**, 752.
29. Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587-7598.
30. Adamczyk, A.; Johnson, D. D.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 11-19.
31. He, Y.-H.; Wang, G.-Q.; Guan, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 486-489.
32. Wang, B.; Gu, Y.; Luo, C.; Yang, T.; Yang, L.; Suo, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3417-3419.
33. (a) Caldarelli, M.; Habermann, J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 107-110. (b) Trautwein, A. W.; Süßmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2381-2384.
34. (a) Wilson, M. A.; Filzen, G.; Welmaker, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4807-4809. (b) Miles, K. C.; Mays, M. S.; Southerland, B. K.; Auvil, T. J.; Ketcha, D. M. *Arkivoc* **2009**, *xiv*, 181-190. (c) Milgram, B. C.; Esklden, K.; Richter, S. M.; Scheidt, W. R.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3941-3944. (d) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389-392.
35. Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Arkivoc* **2007**, *x*, 121-141.
36. Balme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238-6241.

37. Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260-9266.
38. Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2563-2566.
39. Dhawan, R.; Dghaym, R. D.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1474-1475.
40. Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 449-452.
41. Chiang, Y.; Hinman, R. L.; Theodoropoulos, S.; Whipple, E. B. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 745-759.
42. Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369-2374.
43. Potts, H. A.; Smith, G. F. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4018-4022.
44. Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y.; Takeuchi, H.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 111-114. (b) Santaniello, E.; Farachi, C.; Ponti, F. *Synthesis* **1979**, 617-618. (c) Bidan, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 735-736. (d) Wang, N.-C.; Teo, K.-E.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4112-4116. (e) Heaney, H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 499-500. (f) Candy, C. F.; Jones, R. A. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3993-3994. (g) Papadopoulos, E. P.; Tabetto, K. I. Y. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1299-1300.
45. Kociejński, P. J. *Protecting Groups*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2005**; 3rd Ed., pp 621-629.
46. Heaney, H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 499-500.
47. Skell, P. S.; Bean, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4655-4660.
48. Nicolaou, C.; Claremon, D. A.; Papahatjis, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4647-4650.
49. Edwards, M. P.; Doherty, A. M.; Ley, S. V.; Organ, H. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3723-3729.
50. (a) Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317-6328. (b) Muchowski, J. M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta.* **1984**, *67*, 1168-1172.
51. Jack Li, J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK, **2000**, Chapitre 2.
52. Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5319-5322.
53. (a) Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531-11563. (b) Anderson, H. J.; Loader, C. E. *Synthesis* **1985**, 353-364. (c) Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Xu, R. X.; Niall, L.; Gogan, N. J.; MacDonald, R.; Edwards, L. G. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 896-902. (d) Bélanger, P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *27*, 2505-2508.
54. Cooksey, A. R.; Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5101-5111.
55. Weinreb, S. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931-948.
56. (a) Cordell, G. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3161-3169. (b) Gilow, H. M.; Burton, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2221-2225. (c) Chen, W.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6025-6026.
57. Terent'ev, A. P.; Shadkina, M. A. *Chem. Abstr.* **1947**, *41*, 5873.
58. Anderson, Jr. A. G.; Exner, M. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3952-3955.
59. Drew, M. G. B.; George, A. V.; Isaacs, N. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1277-1284.
60. (a) Xu, R. X.; Anderson, H. J.; Gogan, N. J.; Loader, C. E.; McDonald, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4899-4900. (b) Rokach, J.; Hamel, P.; Kakushima, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4901-4904. (c) Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214-3219.
61. (a) Freitas, J. M.; Abrantes, L. M.; Darbre, T. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 2770-2478. (b) Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214-3219.
62. Jugie, G.; Smith, J. A. S.; Martin, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 925-927.
63. Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Foster, A. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2527-2530.
64. Schofield, K. *Heteroaromatic Nitrogen Compounds: Pyrroles and Pyridines*; Plenum Press: New York, **1967**.
65. (a) Anderson, H. J.; Hopkins, L. C. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1279-1287. (b) Anderson, H. J.; Hopkins, L. C. *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 1831-1839. (c) Anderson, H. J.; Huang, C. W. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1550-1553. (d) Groves, J. K.; Anderson, H. J.; Nagy, H. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2427-2432.
66. De Rosa, M.; Soriente, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2981-2986.
67. Lee, C.-H.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11427-11440.
68. Thompson, R. B.; Symon, T.; Wankat, C. *Anal. Chem.* **1952**, *24*, 1465-1467.
69. Bishop, J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5079-5091.
70. Fuhlhage, D. W.; VanderWerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6249-6254.
71. (a) Heaney, H. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds. Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon, Oxford, **1990**, vol. 2, pp. 953-973. (b) Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703-775.
72. Bachman, G. B.; Heisey, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2496-2499.
73. (a) Herz, W.; Settine, R. L. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 201-204. (b) Berger, J. G.; Teller, S. R.; Pachter, I. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3122-3126.
74. Li, G.; Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065-4068.
75. Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1938**, *23*, 193-285.

76. Breuer, E. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z. Ed. Wiley : Chichester, **1989**, chap. 3, 245-312.
77. Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561-3562.
78. Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.
79. Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-2386.
80. Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025-6028.
81. Gella, C.; Ferrer, E.; Alibès, R.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6465-6367.
82. Leung, C. H.; Voutchkova, A. M.; Crabtree, R. H.; Balcells, D.; Eisenstein, O. *Green Chem.* **2007**, *9*, 976-979.
83. Christensen, D.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 126-131.
84. Goti, A.; Cicchi, S.; Fedi, V.; Nannelli, L.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119-3125.
85. Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503-6505.
86. Cicchi, S.; Corsi, M.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243-7245.
87. Goti, A.; De Sarlo, F.; Romani, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6571-6574.
88. Buehler, E. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 261-265.
89. Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.
90. Franco, S.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275-2284.
91. Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403-425.
92. (a) Parmeggiani, C.; Martella, D.; Cardona, F.; Goti, A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2058-2060. (b) Sanchez-Izquierdo, F.; Blanco, P.; Busqué, F.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1769-1772. (c) Ina, H.; Ito, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1023-029. (d) Tufariello, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 396-403.
93. Resmer, R. A.; Sletzing, M.; Shikai, I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3447-3450.
94. Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
95. Belzecki, C.; Panfil, I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1212-1218.
96. Merino, P.; Mates, J. A.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Romeo, G.; Iannazzo, D.; Romeo, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173-190.
97. Goti, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Fedi, V.; Brandi, A. *Molecules* **1999**, *4*, 1-12.
98. (a) Tamura, O.; Gotanda, K.; Yoshino, J.; Morita, Y.; Terashima, R.; Kikuchi, M.; Miyawaki, T.; Mita, N.; Yamashita, M.; Ishibashi, H.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544-8551. (b) Tamura, O.; Gotanda, K.; Terashima, R.; Kikuchi, M.; Miyawaki, T.; Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1861-1862.
99. (a) Panfil, I.; Belzecki, C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10087-10094. (b) Panfil, I.; Belzecki, C.; Chmielewski, M.; Suwinska, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 233-238. (c) Panfil, I.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4713-4716.
100. Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438.
101. Merino, P. *C. R. Chimie* **2005**, *8*, 775-778.
102. (a) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchán, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2371-2374. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Merchán, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1725-1729.
103. Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 505-520.
104. Chang, Z.-I.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464-3474. (b) Chang, Z.-I.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475-3483.
105. (a) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268. (b) Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229-231. (c) Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772-1775.
106. Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 485-493.
107. Iwamura, M.; Inamoto, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 703. (b) Iwamura, M.; Inamoto, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 860-863.
108. Villamena, F. A.; Zweier, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1340-1344.
109. Floyd, R. A.; Kopke, R. D.; Choi, C.-H.; Foster, S. B.; Doblas, S.; Towner, R. A. *Free Rad. Biol. Med.* **2008**, *45*, 1361-1374.
110. Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Léon, N.; Denis, J.-N.; Vallée, Y.; Philouze, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2574-2586.
111. Berini, C.; Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Denis, J.-N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4512-4516.
112. (a) Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1345-1350. (b) Mbadiwe, E. I. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1351-1354.
113. Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305-341.

- 114.(a) Hara, Y.; Akiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7247-7256. (b) Surman, M. D.; Miller, M. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 519-521.
- 115.Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831-1861.
- 116.Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-223.
- 117.(a) Lindsey, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 300-311. (b) Kral, V.; Kralova, J.; Kaplanek, R.; Briza, T. *Physiol. Res* **2006**, *55*, S3-S26. (c) Shanmugathan, S.; Edwards, C.; Boyle, R. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1025-1046. (d) Dolphin, D. *The Porphyrins*; Academic Press: New York, **1979**; Vols. I-VII.
- 118.Renic, M.; Basaric, N.; Mlinaric-Majerski, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7873-7877.
- 119.(a) Kaur, P.; Kaur, S.; Singh, K. *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, *12*, 978-981. (b) Guo, Y.; Shao, S. J.; Xu, J.; Shi, Y. P.; Jiang, S. X. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *7*, 333-336.
- 120.Guo, Y.; Shao, S.; Xu, J.; Shi, Y.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6477-6480.
- 121.Vigmond, S. J.; Chang, M. C.; Kallury K. M. R.; Thompson, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2455-2458.
- 122.Setsumi, J.-I.; Hashimoto, M.; Kazuaki, S.; Hayakawa, J.-Y.; Ochi, T.; Masuda, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1407-1424.
- 123.Wijesekera, T. P. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1868-1871.
- 124.(a) Andrioletti, B.; Rose, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 715-719. (b) Dahms, K.; Senge, M. O.; Bakar, M. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3833-3848. (c) Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C.-H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391-1396.
- 125.(a) Boyle, R. W.; Xie, L. Y.; Dolphin, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5377-5380. (b) Mizutani, T.; Ema, T.; Tomita, T.; Kuroda, Y.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4240-4250.
- 126.Naik, R.; Joshi, P.; Kaiwar, S. P.; Deshpande, R. K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2207-2213.
- 127.(a) Sobral, A. J. F. N.; Rebanda, N. G. C. L.; da Silva, M.; Lampreia, S. H.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3971-3973. (b) Rohand, T.; Dolusic, E.; Ngo, T. H.; Maes, W.; Dahean, W. *Arkivoc* **2007**, *x*, 307-324.
- 128.Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3673-3676.
- 129.(a) Temelli, B.; Unaleroglu, C. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2043-2950. (b) Temelli, B.; Unaleroglu, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10130-10135.
- 130.Singh, K.; Behal, S.; Hundal, M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6614-6622. (b) Singh, K.; Behal, S.; Deb, P. K. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 929-934.
- 131.Xie, M.-H.; Xie, F.-D.; Lin, G.-F.; Zhang, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1213-1215.
- 132.Biaggi, C.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Cozzi, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12375-12379.
- 133.Jackson, A. H.; Pandey, R. K.; Rao, K. R. N.; Roberts, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 793-796.
- 134.Okada, K.; Saburi, K.; Nomura, K.; Tanino, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2127-2131.
- 135.Lee, C.-H.; Li, F.; Iwamoto, K.; Dadok, J.; Bothner-By, A. A.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11645-11672.
- 136.Araki, M.; Sakata, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1777-1780.
- 137.Rao, P. D.; Littler, B. J.; Geier III, G. R.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1084-1092.
- 138.Muthiah, C.; Ptaszek, M.; Nguyen, T. M.; Flack, K. M.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7736-7749.
- 139.Thamyongkit, P.; Bhise, A. D.; Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 903-910.
- 140.Srinivasan, A.; Ishizuka, T.; Maeda, H.; Furuta, H. *Angew. Chem. Int Ed.* **2004**, *43*, 2951-2955. (b) Maeda, H.; Osuka, A.; Ishikawa, Y.; Aritome, I.; Hisaeda, Y.; Furuta, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1293-1296. (c) Furuta, H.; Maeda, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 803-807.
- 141.Pandey, R. K.; Leung, S. L.; Forsyth, T. P.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8995-8998.
- 142.Zang, Y.; Wang, Z.; Yan, C.; Li, G.; Ma, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7717-7721.
- 143.Hungerford, N. L.; Armitt, D. J.; Banwell, M. G. *Synthesis* **2003**, 1837-1843.
- 144.Zhang, Z.; Shin, J.-Y.; Dolphin, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9515-9517.
- 145.Sessler, J. S.; Cyr, M.; Burell, A. K. *Tetrahedron* **1992**, *44*, 9661-9672. (b) Taniguchi, R.; Shimizu, S.; Suzuki, M.; Shin, J.-Y.; Furuta, H.; Osuka, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2505-2507. (c) Shimizu, S.; Taniguchi, R.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2225-2229. (d) Gupta, I.; Srinivasan, A.; Morimoto, T.; Toganoh, M.; Furuta, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4563-4567.
- 146.Sessler, J. L.; Gebauer, A.; Kral, V.; Lynch, V. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6636-6637.
- 147.Taniguchi, S.; Hasegawa, H.; Nishimura, M.; Takahashi, M. *Synlett* **1999**, 73-74.
- 148.Ka, J.-W.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4609-4613.
- 149.Galezowski, M.; Jazwinski, J.; Lewtak, J. P.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5610-5613.
- 150.Baptista De Almeida, J. A. P.; Kenner, G. W.; Rimmer, J.; Smith, K. M. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1793-1799. (b) Smith, K. M.; Graig, G. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4302-4306.
- 151.(a) Geier, G. R.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11435-11444. (b) Aratani, N.; Cho, H. S.; Ahn, T. K.; Cho, S.; Kim, D.; Sumi, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9668-9681. (c) Sutton, J. M.; Clarke, O. J.; Fernandez, N.; Boyle, R. W. *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 249-263.

152. Wallace, D. M.; Leung, S. H.; Senge, M. O.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7245-7257.
153. (a) Geier III, G. R.; Lindsey, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 677-686. (b) Geier III, G. R.; Littler, B. J.; Lindsey, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 701-711. (c) Nielsen, C. B.; Krebs, F. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5935-5939.
154. Lash, T. D.; Chaney, S. T.; Richter, D. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9076-9088.
155. Littler, B. J.; Ciringh, Y.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2864-2872.
156. Liddell, P. A.; Forsyth, T. P.; Senge, M. O.; Smith, K. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1343-1350.
157. Mula, S.; Ray, A. K.; Banerjee, M.; Chaudhuri, T.; Dasgupta, K.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2146-2154.
158. Murat-Onana, M. L.; Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Léon, N.; Denis, J.-N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2204-2211.
159. Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190-212.
160. Haugland, R. P. *Handbook of fluorescent probes and research chemicals*, 6e ed.; Molecular Probes: Eugene, OR, **1996**.
161. Source : CAS Sci Finder
162. Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Resch-Genger, U.; Daub, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 968-969.
163. R. Méallet-Renault, Thèse, ENS Cachan, **2000**.
164. Buyukcikir, O.; Bozdemir, A.; Kolemen, S.; Erbas, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4644-4647.
165. (a) Niu, S.-L.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Kiss, A.; Renard, P.-Y.; Romieu, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049-2052. (b) Niu, S.-L.; Ulrich, G.; Retailleau, P.; Harrowfield, J.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3840-3844.
166. (a) Ullrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184-1201. (b) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496-501. (c) Arbeloa, F. L.; Banuelos, J.; Martinez, V.; Arbeloa, T.; Arbeloa, I. L. *Int. Rev. Phys. Chem.* **2005**, *24*, 339-374.
167. Crawford, S. M.; Thompson, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1424-1427.
168. (a) Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mely, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269-272. (b) Ikeda, C.; Maruyama, T.; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3349-3351.
169. Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231-10239.
170. (a) Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3694-3698. (b) Ziessel, R.; Goze, C.; Ulrich, G. *Synthesis* **2007**, 936-949.
171. Qin, W.; Baruah, M.; Van Der Auweraer, M.; De Schryver, F. C.; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7371-7384.
172. (a) Burghart, A.; Kim, H.; Welch, M. B.; Thoresen, L. H.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813-7819. (b) Chen, J.; Burghart, A.; Derecskei-Kovacs, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2900-2906. (c) Guo, B.; Peng, X.; Cui, A.; Wu, Y.; Tian, M.; Zhang, L.; Chen, X.; Gao Y. *Dyes and Pigments* **2007**, *73*, 206-210.
173. (a) Li, Z.; Mintzer, E.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1718-1721. (b) Wang, D.; Fan, J.; Gao, X.; Wang, B.; Sun, S.; Peng, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7675-7683.
174. Wu, L.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **2008**, 4933-4935.
175. Tram, K.; Yan, H.; Jenkins, H. A.; Vassiliev, S.; Bruce, D. *Dyes and Pigments* **2009**, *82*, 392-395.
176. Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M. *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 755-758.
177. Jain, A. C.; Kenner, G. W. *J. Chem. Soc.* **1959**, 185-189. (b) Bamfeild, P.; Johnson, A. W.; Leng, J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 7001-7005.
178. Van Koeveringe, J. A.; Lugtenberg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, *96*, 55-57.
179. Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Pena-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719-5722.
180. Peters, C.; Billich, A.; Ghobrial, M.; Högenauer, K.; Ullrich, T.; Nussbaumer, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1842-1845.
181. Lee, J.-S.; Kang, N.-Y.; Kim, Y. K.; Samanta, A.; Feng, S.; Kim, H. K.; Vendell, M.; Park, J. H.; Chang, Y.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10077-10082.
182. Leen, V.; Braeken, E.; Luckermans, K.; Jackers, C.; Van der Auweraer, M.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2009**, 4515-4517.
183. (a) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266-268. (b) Qin, W.; Leen, V.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Dedecker, P.; Van der Auweraer, M.; Robeyns, K.; Van Meervelt, L.; Beljonne, D.; Van Averbeke, B.; Clifford, J. N.; Driesen, K.; Binnemans, K.; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 439-447.
184. Baruah, M.; Qin, W.; Basaric, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152-4157.

185. Leen, V.; Gonzalvo, V. Z.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2010**, 4908-4910.
186. West, R.; Panagabko, C.; Atkinson, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2883-2892.
187. Tera, M.; Iida, K.; Ikebukuro, K.; Seimiya, H.; Shin-ya, K.; Nagasawa, K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2749-2755.
188. (a) Yee, M.-C.; Fas, S. C.; Stohlmeyer, M. M.; Wandless, T. J.; Cimprich, K. A. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053-29059. (b) Karolin, J.; Johansson, L. B.-A.; Strandberg, L.; Ny, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801-7806.
189. Li, Z.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8376-8382.
190. Sun, Z.-N.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171-2174.
191. DiCesare, N.; Lakowicz, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9105-9108.
192. (a) Xiong, X.-J.; Wang, H.; Rao, W.-B.; Guo, X.-F.; Zhang, H.-S. *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 49-56. (b) Dilek, Ö.; Bane, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1413-1416.
193. Bozdemir, O. A.; Sozmen, F.; Buyukcakir, O.; Guliyev, R.; Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1400-1403. (b) Wang, D.; Shiraiishi, Y.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2545-2549. (c) Moon, S. Y.; Ca, N. R.; Kim, Y. H.; Chang, S. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 181-183.
194. Atilgan, S.; Ekmekci, Z.; Dogan, A. L.; Guc, D.; Akkaya, E. U. *Chem. Commun.* **2006**, 4398-4400.
195. (a) Lim, S. H.; Thivierge, C.; Nowak-Sliwinska, P.; Han, J.; Van den Bergh, H.; Wagnières, G.; Burgess, K.; Lee, H. B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2865-2874. (b) Jiao, L.; Yu, C.; Uppal, T.; Liu, M.; Li, Y.; Zhou, Y.; Hao, E.; Hu, X.; Vicente, M. G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2517-2519.
196. Kee, H. L.; Kirmaier, C.; Yu, L.; Thamyongkit, P.; Yougblood, W. J.; Calder, M. E.; Ramos, L.; Noll, B. C.; Bocian, D. F.; Scheidt, W. R.; Birge, R. R.; Lindsey, J. S.; Holten, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 20433-20443.
197. Kim, H.; Burghart, A.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1889-1890.
198. Beer, G.; Rurack, K.; Daub, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1138-1139.
199. Stock, H. T.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3093-3105.
200. Haefele, A.; Zedde, Z.; Retaillieu, P.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1672-1675.
201. Yu, L.; Muthukumar, K.; Sazanovich, I. V.; Kirmaier, C.; Hindin, E.; Diers, J. R.; Boyle, P. D.; Bocian, D. F.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6629-6647.
202. (a) Sunahara, H.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5597-5604. (b) Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10640-10641.
203. Demas, J. N.; Crosby, G. A. *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 991-1020.
204. Chen, J.; Burghart, A.; Derecskei-Kovacs, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2900-2906.
205. (a) Benniston, A. C.; Copley, G.; Harriman, A.; Howgego, D.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2018-2027. (b) Benniston, A. C.; Copley, G.; Lemmetyinen, H.; Tkachenko, N. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2867-2877.
206. Ottenheijm, H. C. J.; Herscheid, J. D. M. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 697-707.
207. Ahmad, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2583-2587.
208. Jahngen, E. G. E.; Rossomando, E. F. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 601-606.
209. (a) Clardy, J.; Springer, J. P.; Büchi, G.; Matsuo, K.; Wightman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 663-665. (b) Büchi, G.; Luk, K. C.; Kobbe, B.; Townsend, J. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 244-246.
210. Shinmon, N.; Cava, M. P.; Brown, R. F. C. *Chem. Commun.* **1980**, 1020-1021.
211. Dupont, V.; Lecoq, A.; Mangeot, J.-P.; Aubry, A.; Boussard, G.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8898-8906.
212. Marastoni, M.; Bazzaro, M.; Salvadori, S.; Bortolotti, F.; Tomatis, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 939-945.
213. Umezawa, K.; Nakazawa, K.; Ikeda, Y.; Naganawa, H.; Kondo, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3034-3038.
214. Kiss, T.; Farkas, E. *J. Incl. Phenom.* **1998**, *32*, 385-403.
215. Shimizu, K.; Hasegawa, M.; Akiyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 495-499.
216. (a) Najera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671. (b) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650.
217. Wittman, M. D.; Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1981-1983.
218. Demataso, A.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 755-758.
219. (a) Grundke, G.; Keese, W.; Rimpler, M. *Synthesis* **1987**, 1115-1116. (b) Polonski, T.; Chimiak, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *28*, 2453-2456.
220. Di Gioia, M. L.; Leggio, A.; Le Pera, A.; Liguori, A.; Siciliano, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10494-10501.
221. Kolasa, T.; Chimiak, A. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3591-3595.
222. Brown, H. C.; Pai, G. G.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1531-1533.

223. Feenstra, R. W.; Stokkingreef, E. H. M.; Nivard, R. J. F.; Ottenheijm, H. C. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5583-5595.
224. Feenstra, R. W.; Stokkingreef, E. H. M.; Nivard, R. J. F.; Ottenheijm, H. C. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1215-1218.
225. Hubregtse, T.; Neeleman, E.; Maschmeyer, T.; Sheldon, R. A.; Hanefeld, U.; Arends, I. W. C. E. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1264-1267.
226. Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 991-994.
227. Kolasa, T.; Sharma, S. K.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4973-4976.
228. Kolasa, T.; Sharma, S. K.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5431-5440.
229. Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Naito, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6745-6751.
230. Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5627-5630.
231. Zimmer, R.; Arnold, T.; Homann, K.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **1994**, 1050-1056.
232. Chakraborty, T. K.; Mohan, B. K.; Gnanamani, M.; Maiti, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 647-651.
233. (a) Thirumalairajan, S.; Pearce, B. M.; Thompson, A. *Chem. Commun.* **2010**, 1797-1812. (b) Abell, A. D.; Nabbs, B. K.; Battersby, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1741-1746.
234. Saaby, S.; Bayón, P.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4352-4361.
235. Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485-504.
236. Goti, A.; Cicchi, S.; Mannucci, V.; Cardona, F.; Guarna, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4235-4238.
237. Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallée, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4081-4084.
238. Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77.
239. (a) Chalaye-Mauger, H.; Denis, J.-N.; Aubervuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 791-804. (b) Denis, J.-N.; Mauger, H.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8515-8518.
240. Clementi, S.; Marino, G. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4599-4603.
241. Muchowski, J. M.; Solas, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3455-3456.
242. Shimizu, K.; Nakayama, K.; Akiyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2456-2462.
243. Arsenault, G. P.; Bullock, E.; MacDonald, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4384-4389.
244. Pandey, R. K.; Leung, S. H.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8093-8096.
245. (a) Colombo, F.; Cravatto, G.; Palmisano, G.; Penoni, A.; Sisti, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2801-2807. (b) Kumar, S.; Kumar, V.; Chimni, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2101-2104.
246. Saari, W. S.; Halczenko, W.; Cochran, D. W.; Dobrinska, M. R.; Vincek, W. C.; Titus, D. C.; Gaul, S. L.; Sweet, C. S. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 713-717.

Annexes

Annexes

Annexe 1: spectres de RMN ^1H (400 MHz) de dédoublement d'échantillons d' α -amino esters hétéroaromatiques en présence d'un sel d'euprium chiral ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$).

Annexe 2: tableau des molécules

Annexe 3: publication

La première partie de ce travail à déjà fait l'objet d'une publication:

An efficient method for the synthesis of unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes. Marie Laure Murat-Onana, Christophe Berini, Frédéric Minassian, Nadia Pelloux-Léon and Jean-Noël Denis *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2204-2211.

Annexe 1: spectres de RMN ^1H (400 MHz) de dédoublement d'échantillons d' α -amino esters hétéroaromatiques en présence d'un sel d'euprium chiral ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$).

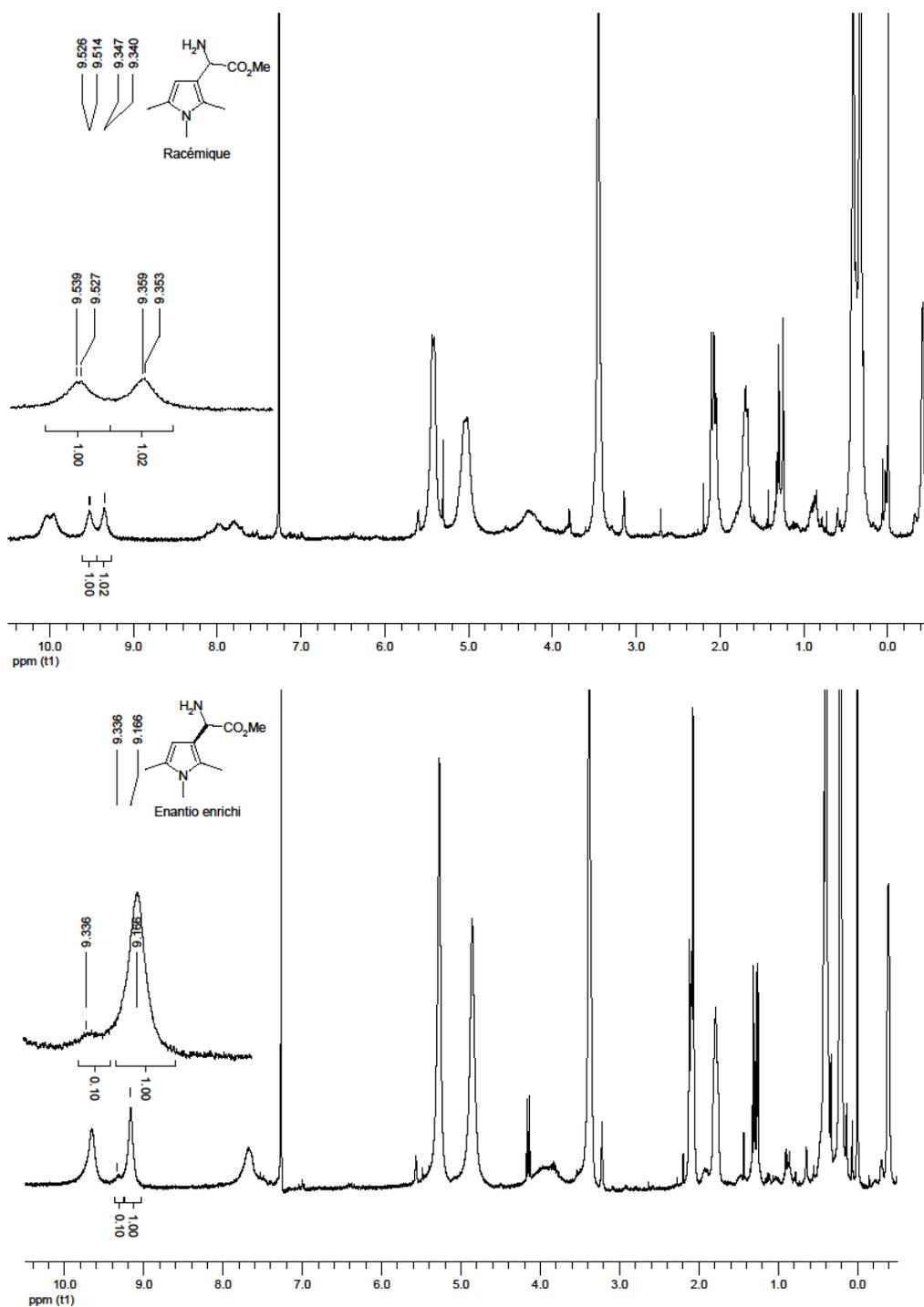


Figure 59: spectres RMN ^1H d'un échantillon racémique et énantiomériquement enrichi du composé 31c en présence d'un sel d'euprium chiral ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$), $ee = 90\%$

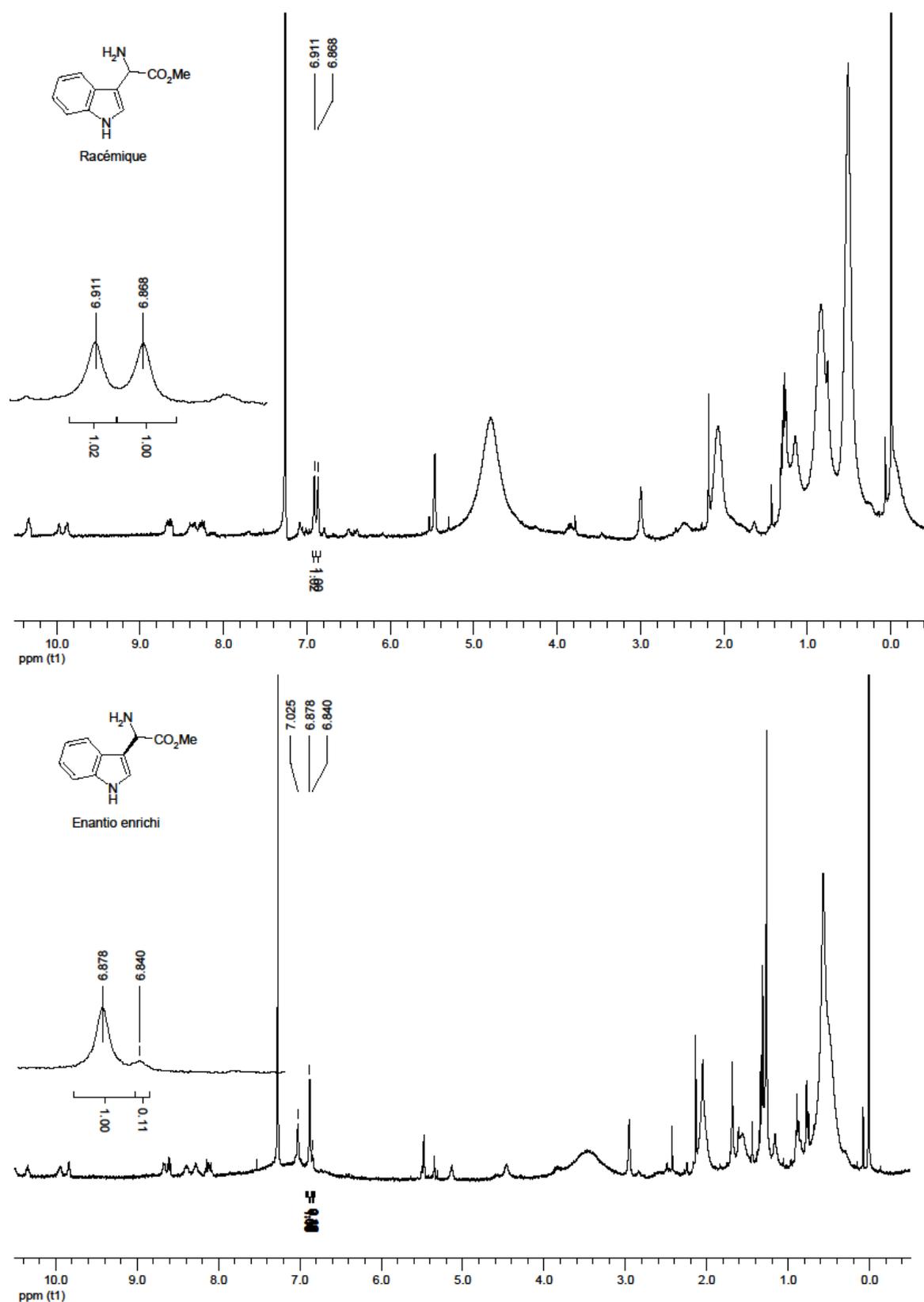


Figure 60: spectres RMN ^1H d'un échantillon racémique et énantiomériquement enrichi du composé 32d en présence d'un sel d'euprium chiral ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$), $ee = 80\%$

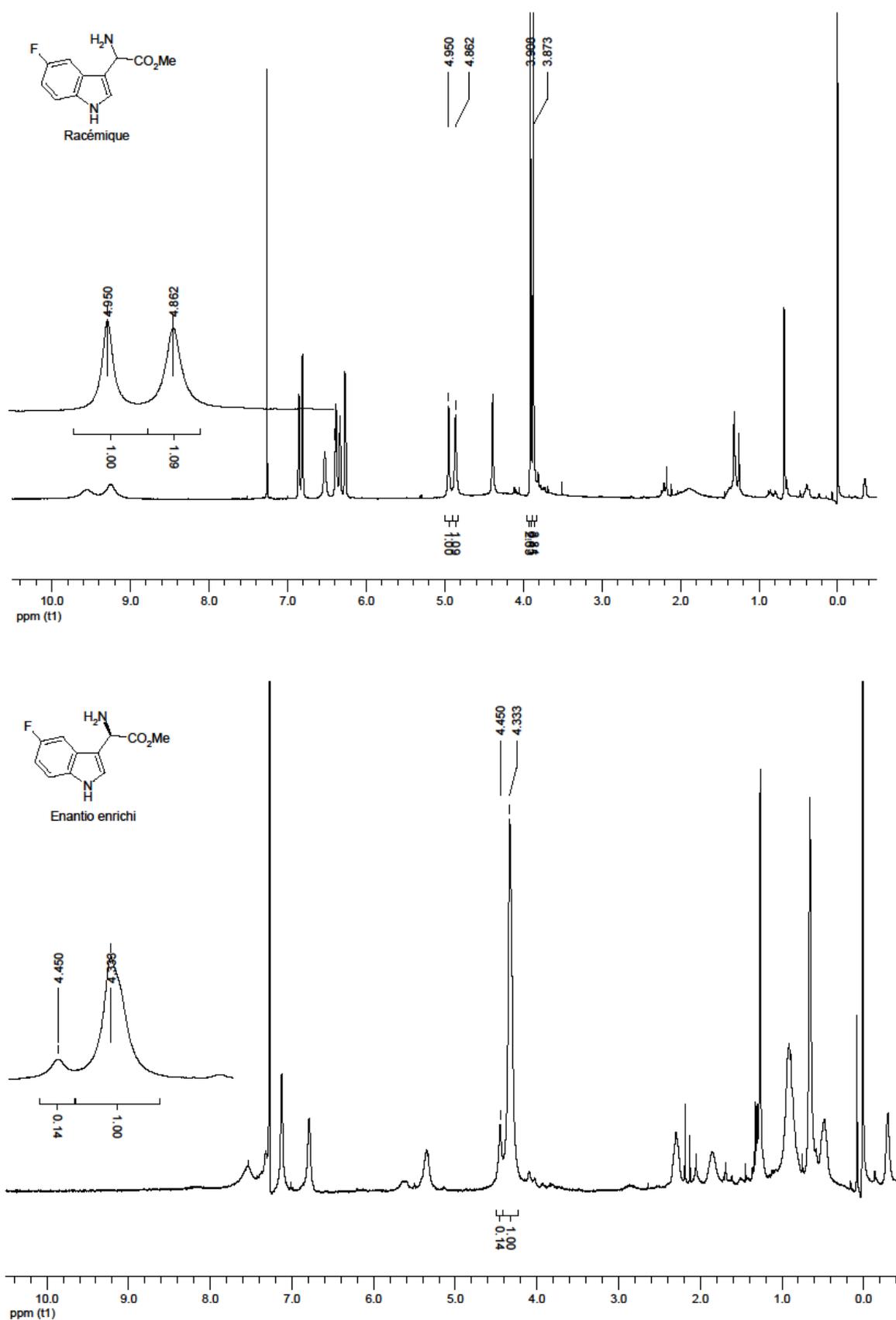


Figure 61: spectres RMN ^1H d'un échantillon racémique et énantiomériquement enrichi du composé 33d en présence d'un sel d'euprium chiral ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$), $ee = 76\%$

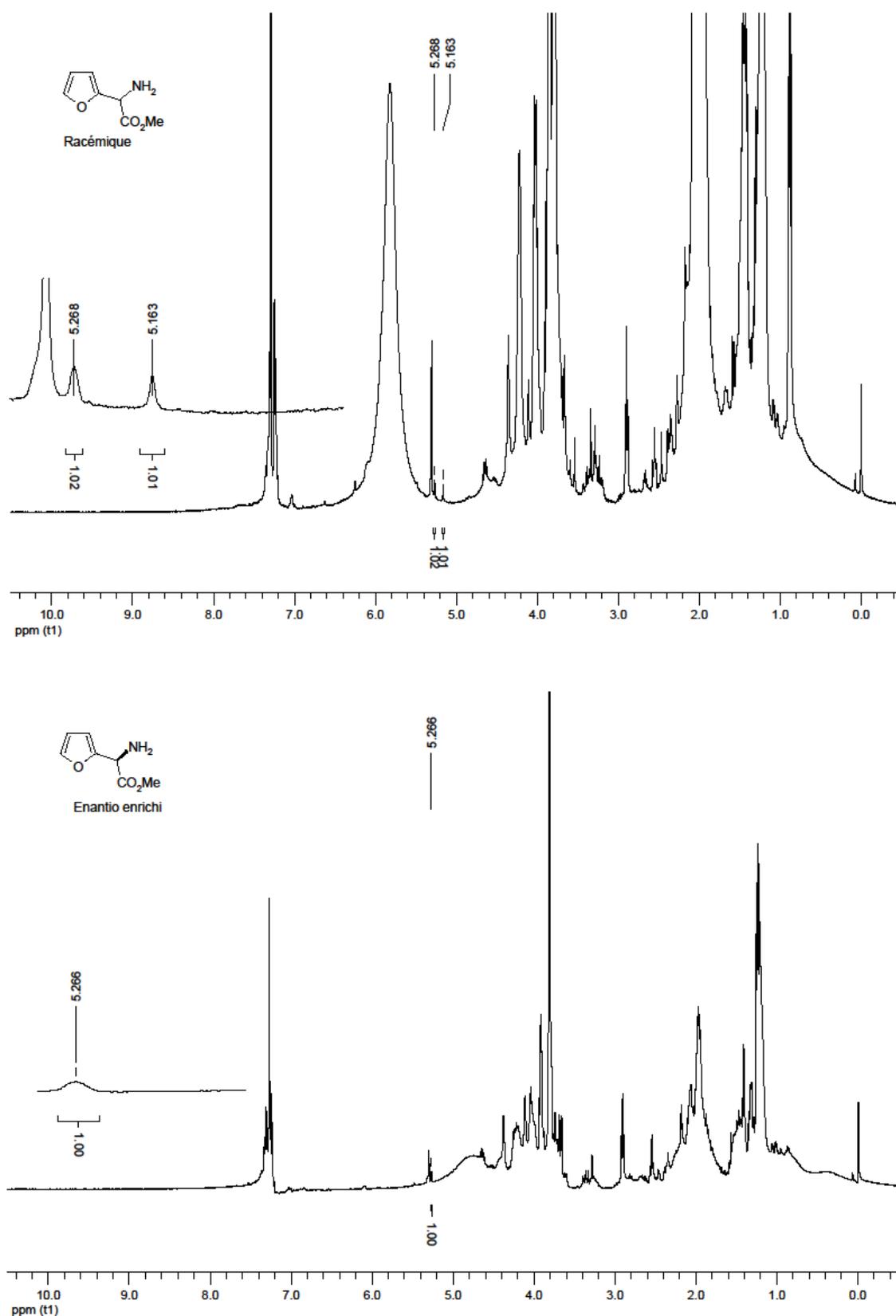


Figure 62: spectres RMN ^1H d'un échantillon racémique et énantiomériquement enrichi du composé 34d en présence d'un sel d'euprium chiral ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$), $ee \geq 98\%$

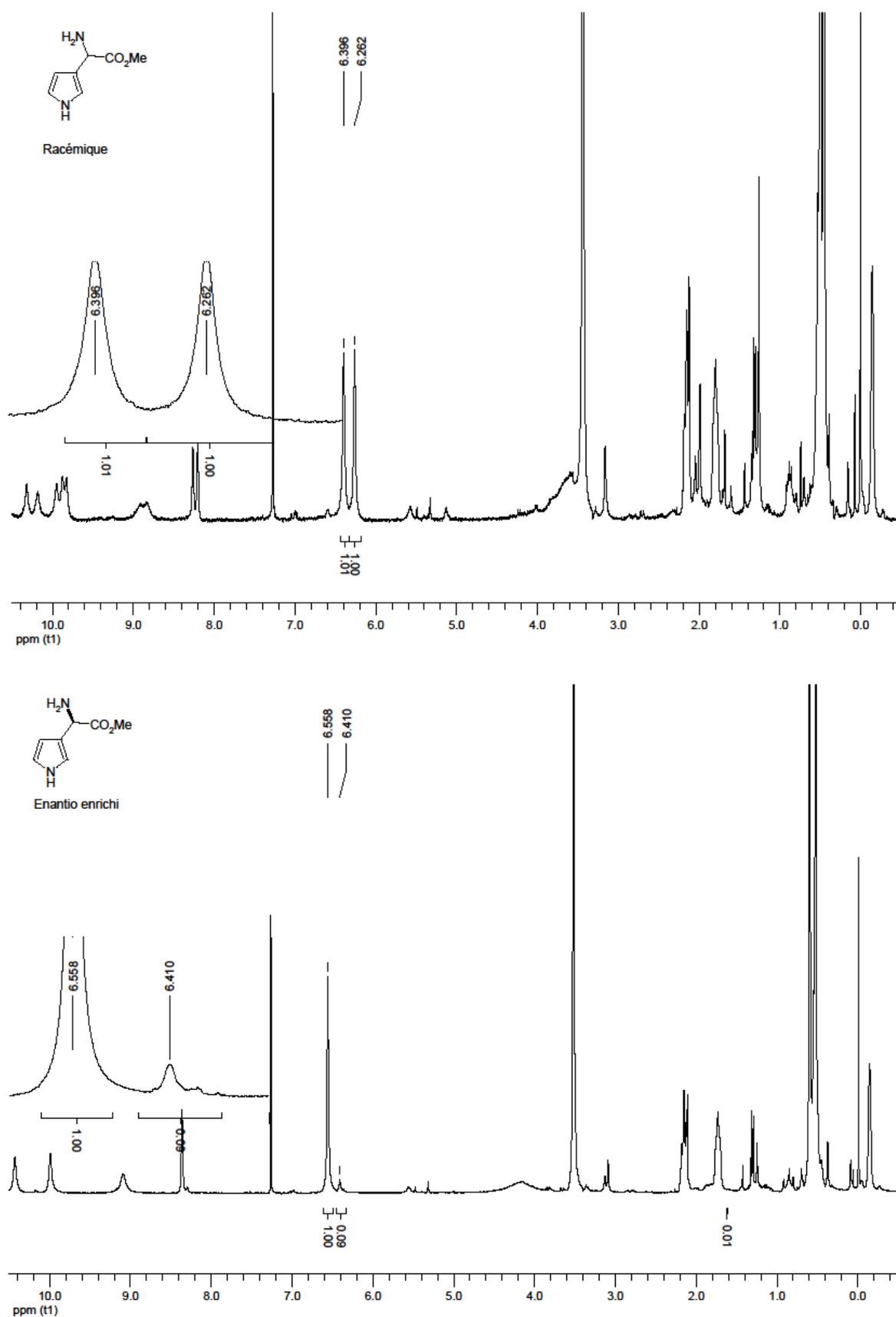
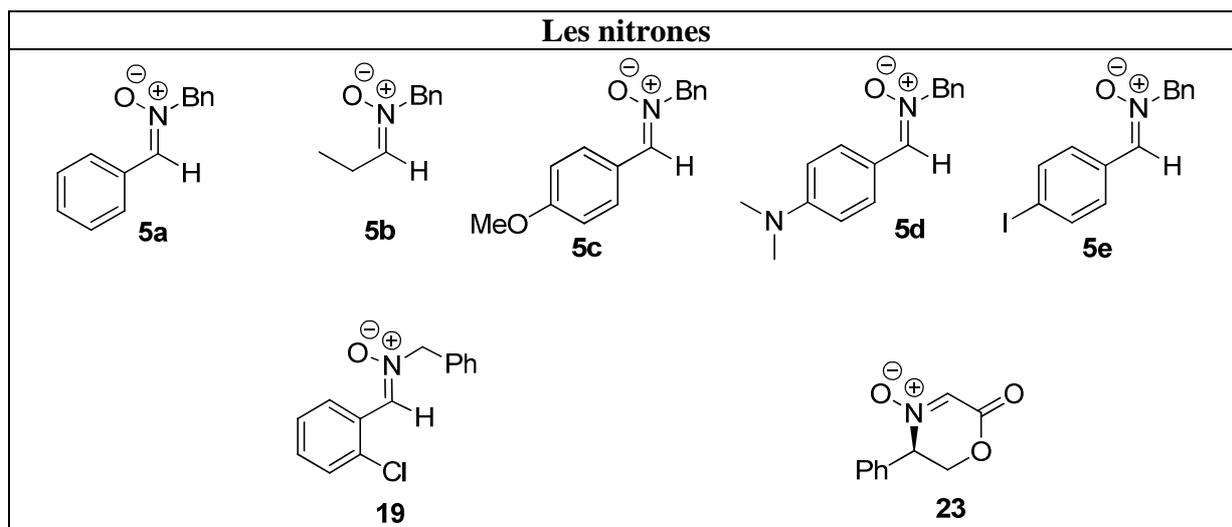
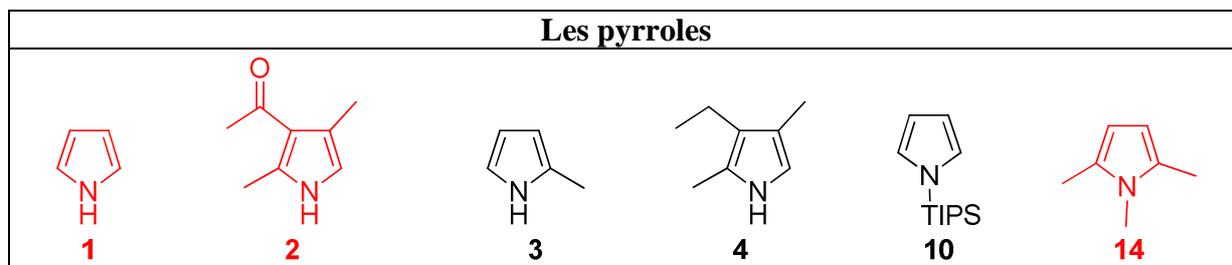
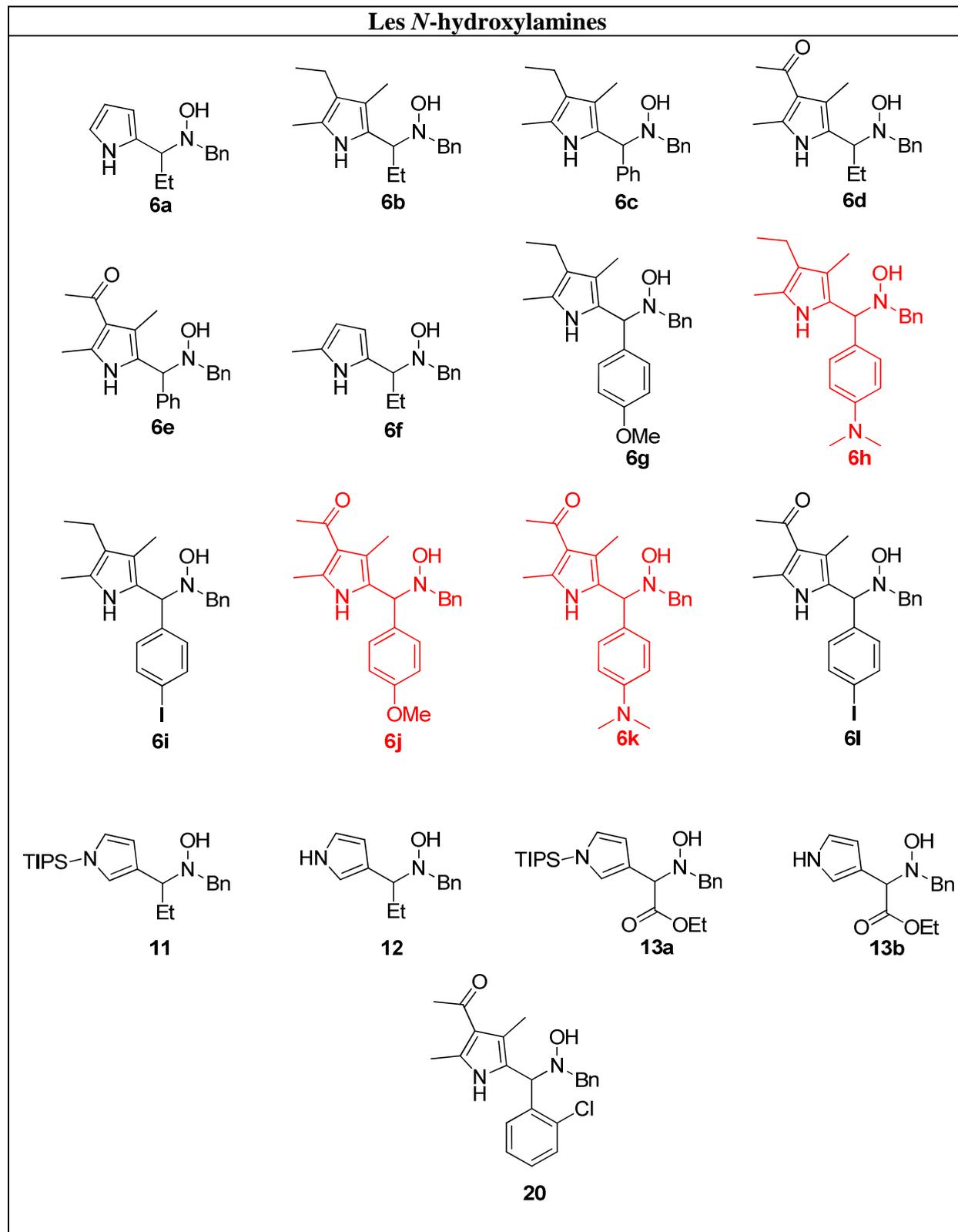


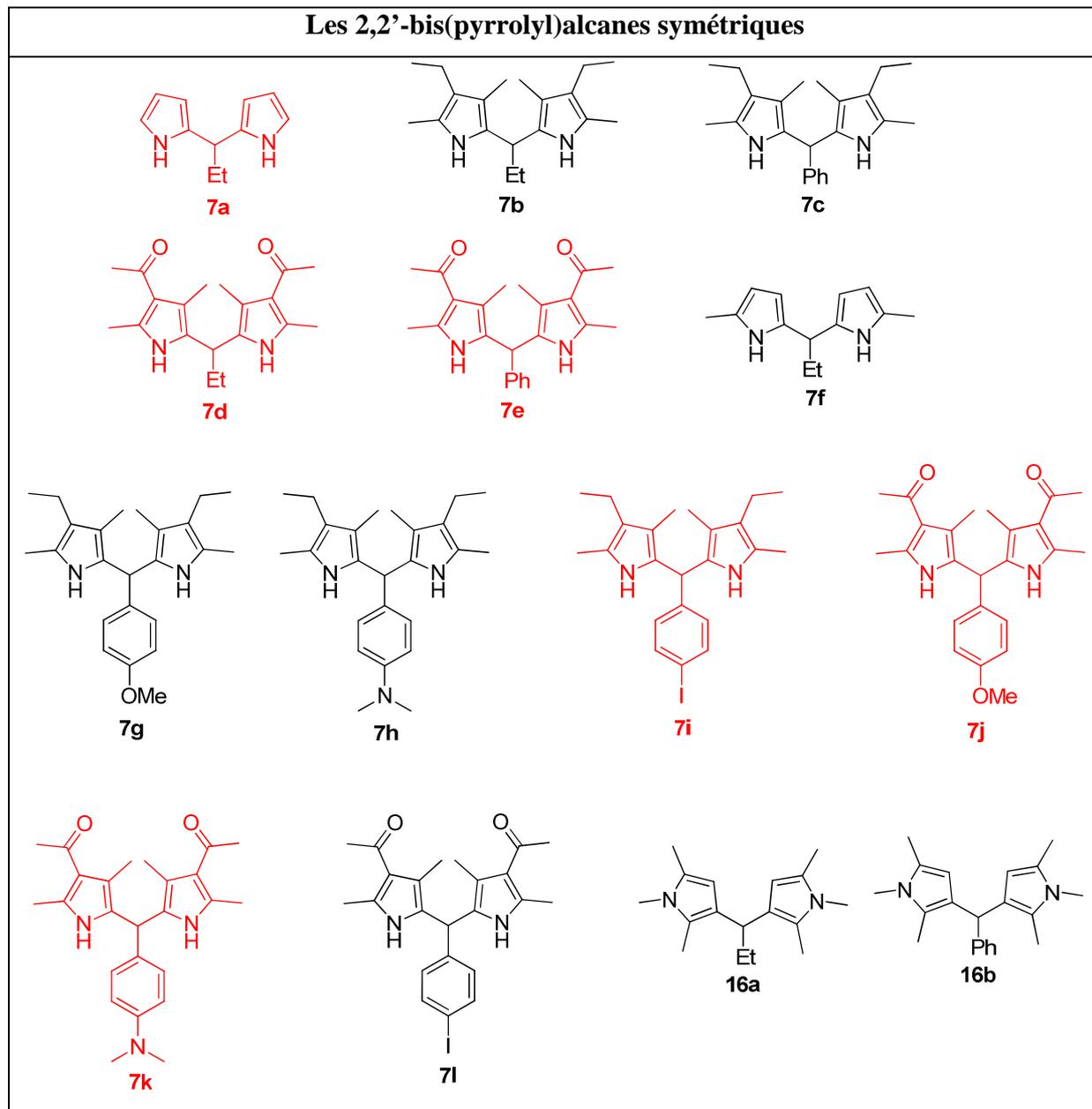
Figure 63: spectres RMN ^1H d'un échantillon racémique et énantiomériquement enrichi du composé 36c en présence d'un sel d'euprium chiral ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$), $ee = 90\%$

Annexe 2: tableau des molécules

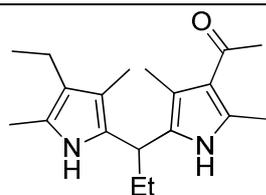
Molécules préparées en noir, **non préparées en rouge.**

Les *N*-hydroxylamines

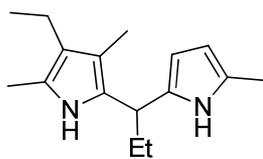
Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques



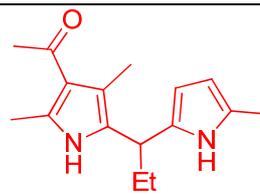
Les 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques



8a



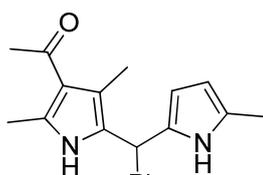
8b



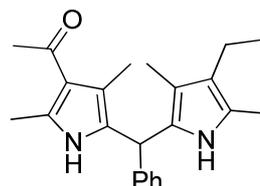
8c



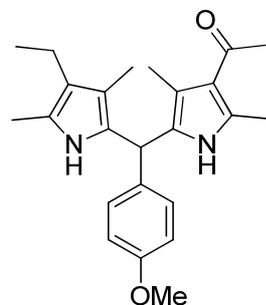
8d



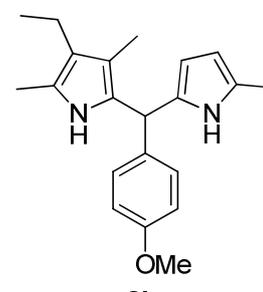
8e



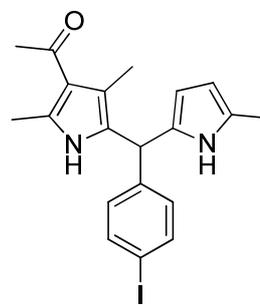
8f



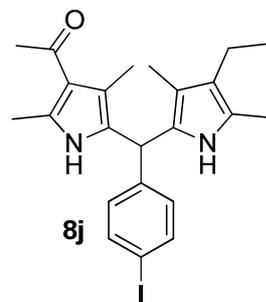
8g



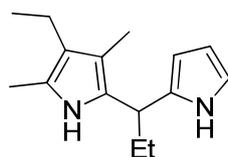
8h



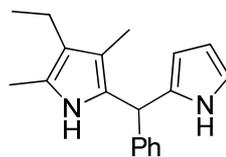
8i



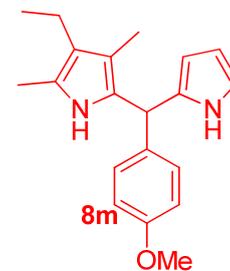
8j



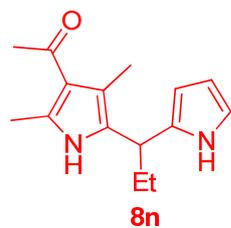
8k



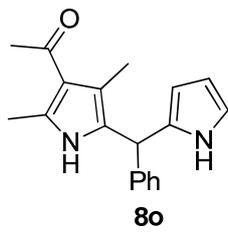
8l



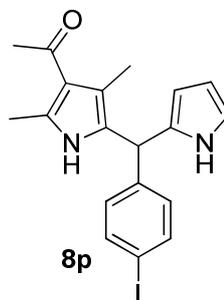
8m



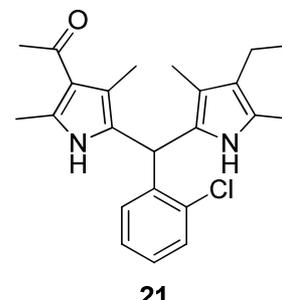
8n



8o

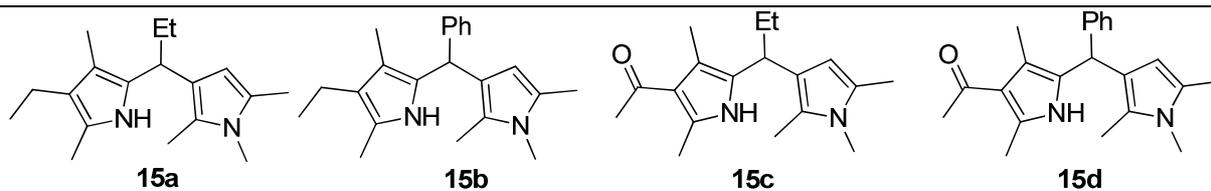


8p

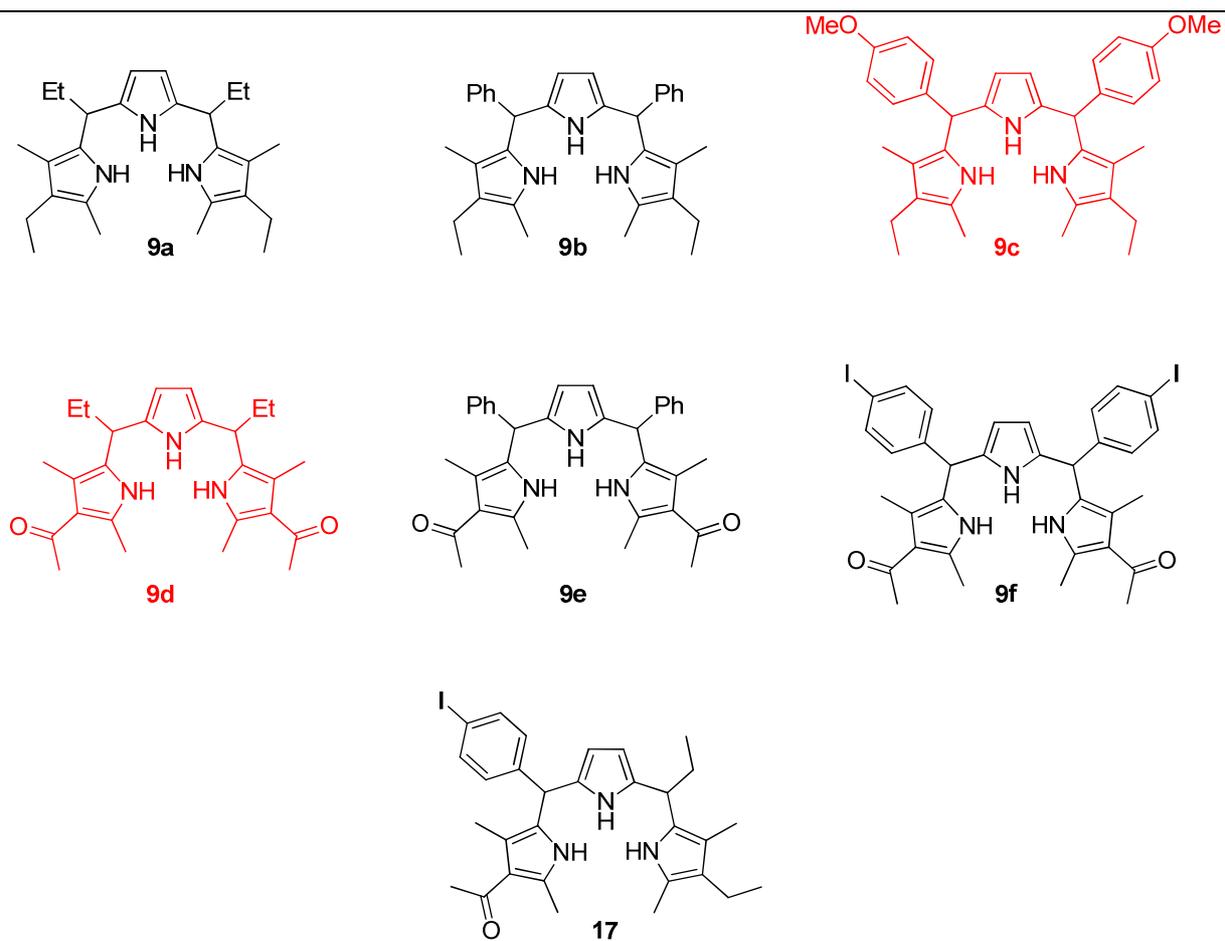


21

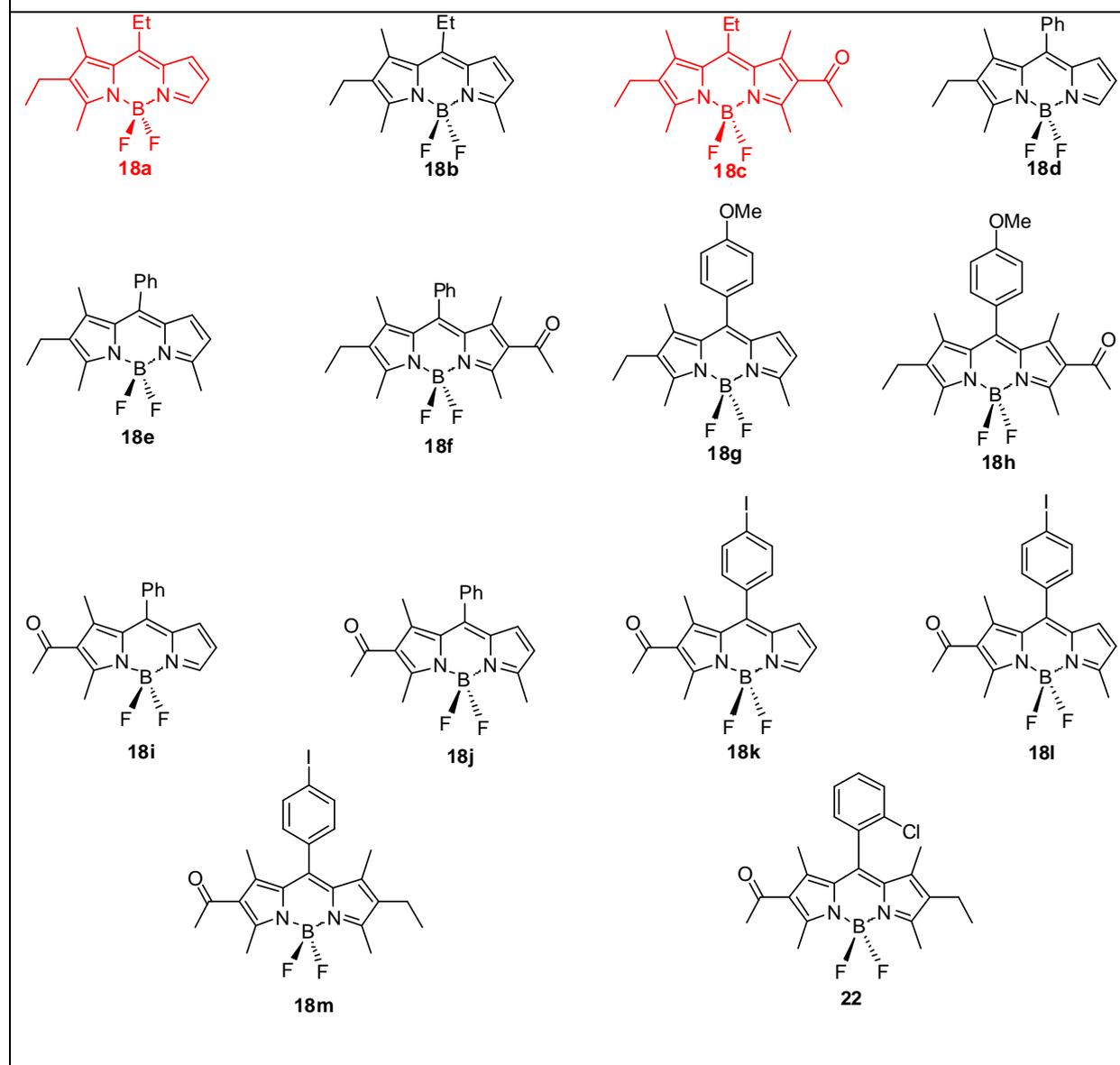
Les 2,3'-bis(pyrrolyl)alcanes



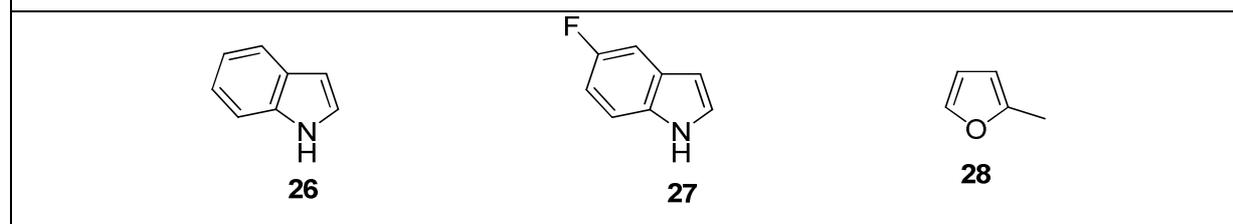
Les ter(pyrrolyl)alcanes symétriques et non symétriques

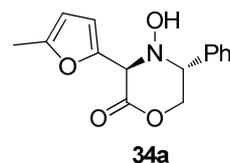
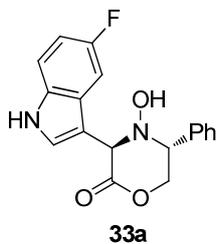
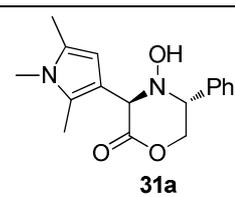
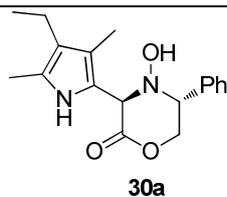
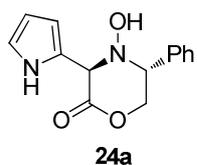


Les F-Bodipy® non symétriques

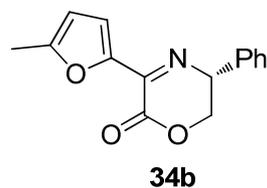
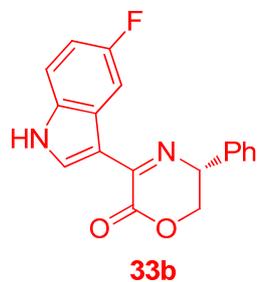
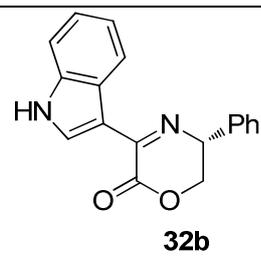
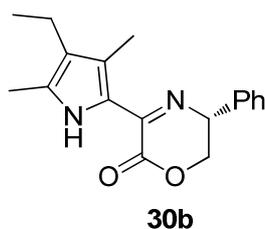


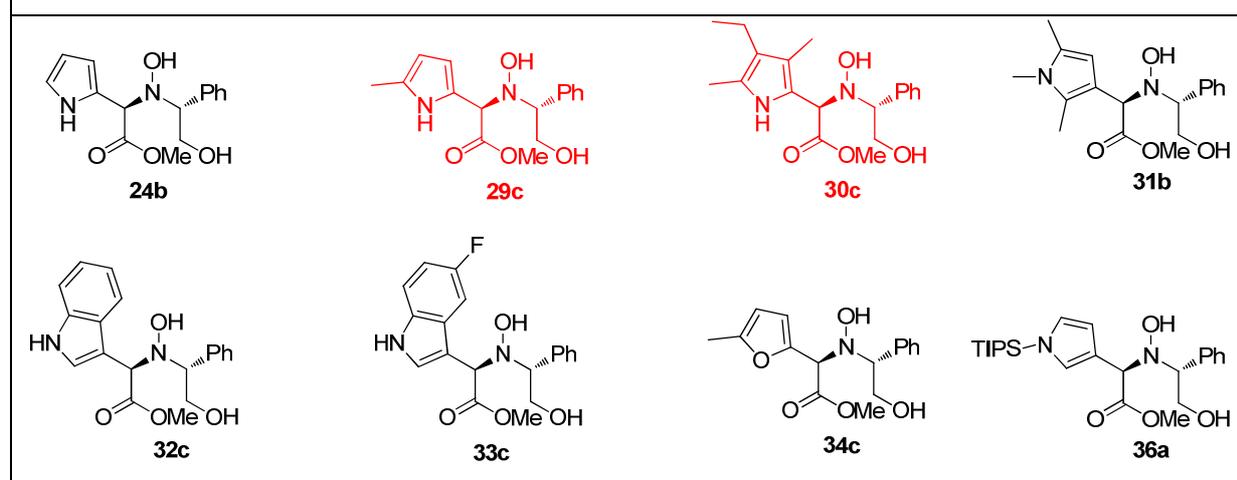
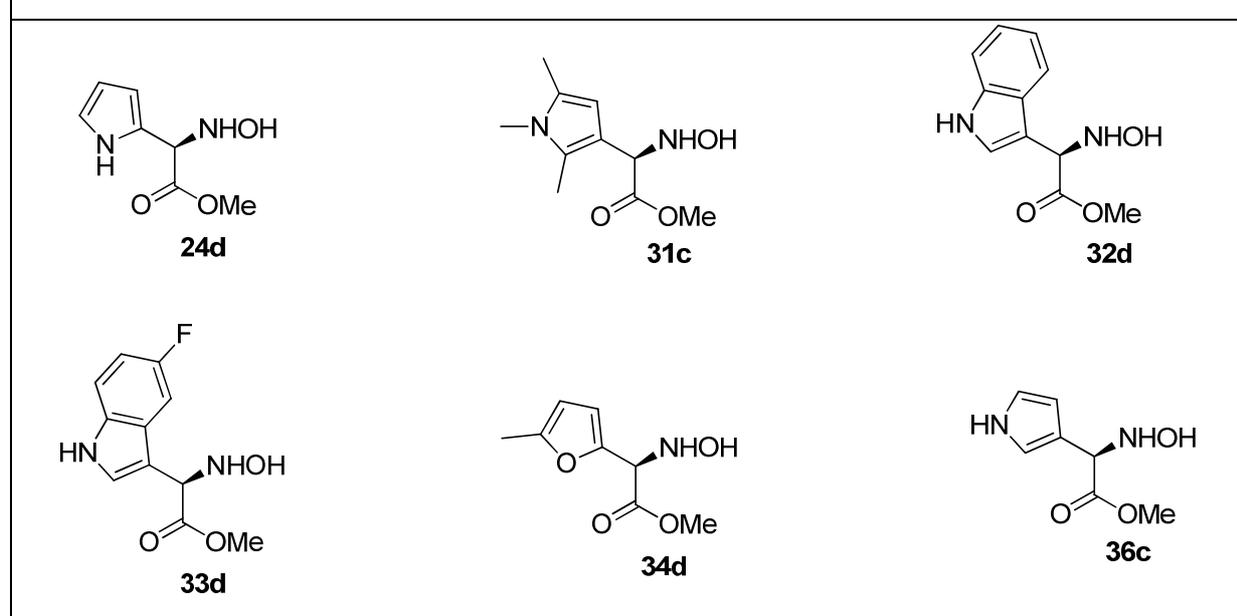
Les indoles et le 2-méthylfurane



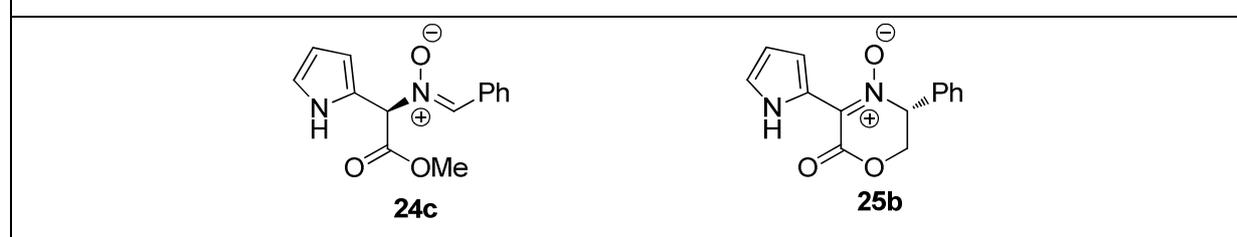
Les *N*-hydroxylamines cycliques

Les imines cycliques



Les *N*-hydroxylamines ouvertesLes α -*N*-hydroxyamino esters

Les nitrones pyrroliques



An efficient method for the synthesis of unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes†

Marie Laure Murat-Onana, Christophe Berini, Frédéric Minassian,* Nadia Pelloux-Léon* and Jean-Noël Denis

Received 27th January 2010, Accepted 15th February 2010

First published as an Advance Article on the web 16th March 2010

DOI: 10.1039/c001800g

A new strategy for the preparation of unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes has been developed. It involved the condensation of pyrrole derivatives onto *N*-benzylhydroxylamines in the presence of HCl. This two-step procedure provided access to a wide variety of 2,2'-dipyrromethanes (**3a–m**). It has also been extended to the synthesis of tripyrromethanes **4a–d** and of *N*-confused dipyrromethanes **6a–d**.

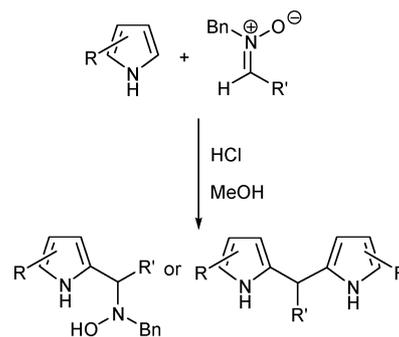
Introduction

2,2'-Bis(pyrrolyl)alkanes (or dipyrromethanes) are important precursors for the preparation of porphyrins and related molecules.¹ They also occupy a central place in the synthesis of BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacenes or boron dipyrromethenes dyes).² The first one-flask synthesis of these compounds was described in 1994 by Lindsey and Lee.³ Since this report, a large number of methods have been developed for the obtention of dipyrromethanes. Most of them are based on the condensation of a pyrrole and an aldehyde in the presence of acids, such as trifluoroacetic acid,⁴ hydrogen chloride,⁵ BF₃–etherate,⁶ or *para*-toluenesulfonic acid.⁷ More recently, new methods have been proposed. For example, addition of pyrrole to acetylenic sulfones in the presence of Cu(OTf)₂ has been performed.⁸ Other methods involved a macroporous cation exchange resin as the catalyst,⁹ water as the solvent,¹⁰ or the condensation of pyrroles on *N*-tosyl imines in the presence of a metal triflate.¹¹

The major limitation of existing methods concerns the ability to obtain unsymmetrically substituted 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes. Indeed, when an aldehyde reacts with a pyrrole derivative, an unstable carbinol is formed,¹² which is often trapped by a second equivalent of pyrrole to yield the corresponding symmetrical dipyrromethane.

Although a large number of publications is recorded on the synthesis of symmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes,^{4–11,13} very few reports are found dealing with the synthesis of unsymmetrical dipyrromethanes.¹⁴

Previous studies in our group have dealt with the reaction of nitrones with various pyrroles.¹⁵ We have shown that, depending on the conditions, the reaction of nitrones with pyrroles in the presence of hydrogen chloride yields either *N*-benzylhydroxylamines or symmetrical dipyrromethanes (Scheme 1).^{15a} We report here, a novel and efficient method for the preparation of unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes in two steps, involving *N*-benzylhydroxylamines as intermediates.



Scheme 1 Addition of pyrroles to nitrones.

Results and discussion

N-Benzylhydroxylamines can be isolated after the condensation of a first equivalent of a pyrrole derivative onto nitrones in the presence of hydrogen chloride as the promoter. In a second step, treatment of the *N*-hydroxylamines with various pyrrole derivatives has been carried out (Scheme 1).

First, a series of known *N*-benzylhydroxylamines were obtained using conditions described in a previous report (Scheme 1).^{15a} New *N*-benzylhydroxylamines, **1c** and **1f–h** (Fig. 1) were also synthesized under different sets of experimental conditions. The

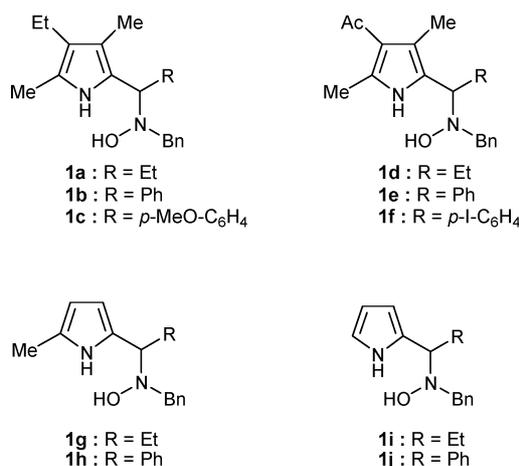
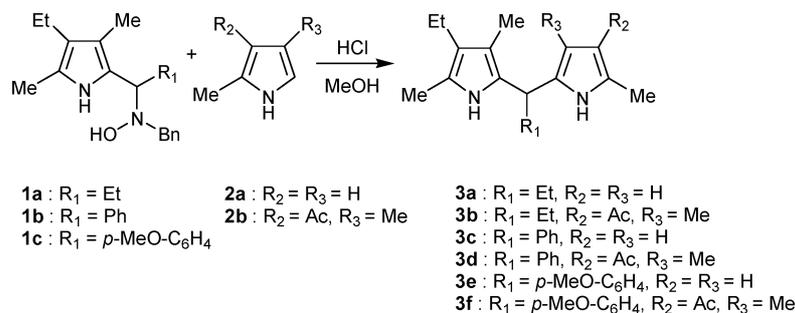


Fig. 1 Structures of *N*-hydroxylamines.

Département de Chimie Moléculaire (SERCO), UMR-5250, ICMG FR-2607, Université Joseph Fourier, CNRS, BP-53, 38041 Grenoble cedex 9, France. E-mail: Nadia.Pelloux-Leon@ujf-grenoble.fr; Fax: +33-4-7663-5983; Tel: +33-4-7651-4908

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental details, copies of ¹H and ¹³C NMR spectra. See DOI: 10.1039/c001800g

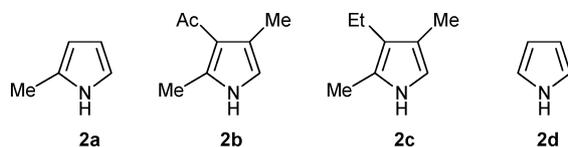
Table 1 Preparation of unsymmetrically substituted 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes **3a-f**

Entry	1	2 (equiv.)	Conditions ^a	3	Yield (%) ^{b,c}
1	1a	2a (1)	-40 °C, 1.5 h	3a	55
2	1a	2a (2)	-40 °C, 1.5 h	3a	56
3	1a	2a (2)	-40 °C, 3 h	3a	67
4	1a	2a (2)	-40 °C, 13 h	3a	36
5	1a	2a (2)	-20 °C, 1.5 h	3a	52
6	1a	2b (1)	-40 °C, 2 h	3b	56
7	1a	2b (1)	0 °C, 2 h	3b	77
8	1b	2a (1)	-78 °C, 1.5 h	3c	44
9	1b	2a (2)	-78 °C, 3 h	3c	66
10	1b	2a (2)	-40 °C, 1.5 h	3c	38
11	1b	2a (2)	-40 °C, 3 h	3c	73
12	1b	2b (1)	-40 °C, 1.5 h	3d	82
13	1b	2b (1)	0 °C, 1 h	3d	54
14	1c	2a (1)	-78 °C, 2 h	3e	68
15	1c	2a (1)	-40 °C, 2 h	3e	52
16	1c	2a (1)	-20 °C, 2 h	3e	30
17	1c	2b (1)	-40 °C, 8 h	3f	40
18	1c	2b (1)	-20 °C, 5 h	3f	60
19	1c	2b (1)	0 °C, 4 h	3f	47

^a In the presence of 1 equiv. of HCl. ^b Isolated yields. ^c For each substrate, the best result is shown in bold.

optimized reaction conditions gave compounds **1c** and **1f-h** in 63, 52, 77 and 32% yields respectively.¹⁶

In a second step, the isolated *N*-hydroxylamines were treated with HCl in the presence of substituted pyrroles **2a-c** (Fig. 2).¹⁷

**Fig. 2** Structures of pyrroles.

The reaction with 2-methylpyrrole (**2a**) and 3-acetyl-2,4-dimethylpyrrole (**2b**) as nucleophilic partners was studied under various conditions. The most representative results are summarized in Table 1.

We started the synthesis of unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes with *N*-hydroxylamines bearing an ethyl and two methyl substituents on the pyrrole ring (**1a-c**).

Except for the formation of compound **3b** (entry 7), the best yields were obtained at low temperature. Formation of symmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes was detected during the synthesis of compounds **3a**, **3c**, **3d** and **3e** (entries 3, 11, 12 and 14). This result could be explained by the well-known "scrambling" phenomenon, which is frequently met in porphyrin synthesis.¹⁸

Next, we carried on a study involving *N*-hydroxylamines **1e** and **1f**. Low conversions were observed when the reactions were performed at -40 °C. The temperature was then increased and excellent yields were obtained at 0 °C in the presence of one equivalent of nucleophilic partner (Table 2). Insofar as we had *N*-hydroxylamine **1e** at our disposal, we had the possibility to synthesize compound **3d** once again. This one was obtained with a very good yield (92%) *via* a reaction between **1e** and pyrrole **2c** (Table 2, entry 3). This way was then more efficient than the one described in Table 1 (entry 12). It could be explained by the high stability of *N*-hydroxylamine **1e** and the higher nucleophilicity of compound **2c**. All attempts to obtain 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes starting from **1g-j** were unsuccessful. Whatever the conditions used, the degradation of the starting materials occurred. One can assume that such observations are due to an acid-catalyzed polymerization process starting from the free β-positions of the pyrrole nucleus.

Encouraged by these results, we decided to turn our attention onto unsubstituted pyrrole **2d** in order to prepare new 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes. A first series of condensations was run using one equivalent of pyrrole **2d** and *N*-hydroxylamines **1a**, **1b**, **1e** and **1f** in the presence of one equivalent of hydrogen chloride. Representative results are summarized in Table 3. In all cases, a mixture of unsymmetrical dipyrromethanes **3** and tripyrromethanes **4** was obtained (Table 3, entries 1, 4 and 6). The formation of by-products **4** could be easily explained

Table 2 Preparation of unsymmetrically substituted 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes **3d**, **3g-i**

1e: R₁ = Ph
1f: R₁ = *p*-I-C₆H₄
2a: R₂ = R₃ = H
2c: R₂ = Et, R₃ = Me
3g: R₁ = Ph, R₂ = R₃ = H
3h: R₁ = *p*-I-C₆H₄, R₂ = R₃ = H
3i: R₁ = *p*-I-C₆H₄, R₂ = Et, R₃ = Me

Entry	1	2	Conditions ^a	3	Yield (%) ^{b,c}
1	1e	2a	0 °C, 1 h	3g	95
2	1e	2a	0 °C, 4 h	3g	91
3	1e	2c	0 °C, 1.5 h	3d	92
4	1f	2a	0 °C, 1.5 h	3h	98
5	1f	2c	0 °C, 1.5 h	3i	95

^a In the presence of 1 equiv. of substrates **1**, **2** and HCl. ^b Isolated yields. ^c For each substrate, the best result is shown in bold.

Table 3 Preparation of unsymmetrically substituted 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes **3j-m**

3j: R₁ = Et, R₂ = Et
3k: R₁ = Ph, R₂ = Et
3l: R₁ = Ph, R₂ = Ac
3m: R₁ = *p*-I-C₆H₄, R₂ = Ac
4a: R₁ = Et, R₂ = Et
4b: R₁ = Ph, R₂ = Et
4c: R₁ = Ph, R₂ = Ac
4d: R₁ = *p*-I-C₆H₄, R₂ = Ac

Entry	1	2d (equiv.)	Conditions ^a	Ratio 3 : 4	3 (%) ^{b,c}
1	1a	1	-40 °C, 2 h	59 : 41 3j : 4a	3j (37)
2	1a	2	-40 °C, 2 h	65 : 35 3j : 4a	3j (40)
3	1a	2	-40 °C, 13 h	15 : 85 3j : 4a	3j (10)
4	1b	1	-40 °C, 1.5 h	61 : 39 3k : 4b	3k (23)
5	1b	2	-40 °C, 1.5 h	58 : 42 3k : 4b	3k (28)
6	1e	1	0 °C, 1 h	50 : 50 3l : 4c	3l (37)
7	1e	2	0 °C, 1 h	56 : 44 3l : 4c	3l (41)
8	1f	2	0 °C, 1 h	70 : 30 3m : 4d	3m (59)

^a In the presence of 1 equiv. of substrate **1** and HCl. ^b Isolated yields. ^c For each substrate, the best result is shown in bold.

by the addition of dipyrromethanes **3** onto the starting *N*-hydroxylamines **1**. When the same reactions were performed with 2 equivalents of pyrrole **2d**, the 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes were formed with higher yields, but they were still accompanied by tripyrromethanes (Table 3, entries 2, 5, 7 and 8). Finally, we found that the control of reaction time was essential to minimize the formation of the by-product. Indeed, when the reaction time was longer than 2 h, the yield of dipyrromethane dramatically fell (Table 3, entry 3).

We took advantage of the formation of tripyrromethanes in order to prepare such interesting compounds¹⁹ via simple modifications of the experimental procedure. Highly selective transformations were observed by decreasing the relative amount of pyrrole **2d**. Indeed, the target molecules were prepared using *N*-hydroxylamines **1** with 0.5 equivalent of pyrrole **2d** in the presence of one equivalent of hydrogen chloride. Results are summarized in Table 4.

Finally, we tried to apply the present reaction to the synthesis of unsymmetrically *N*-confused dipyrromethanes.²⁰ With this

Table 4 Preparation of tripyrromethanes **4a-d**

1a: R₁ = Et, R₂ = Et
1b: R₁ = Ph, R₂ = Et
1e: R₁ = Ph, R₂ = Ac
1f: R₁ = *p*-I-C₆H₄, R₂ = Ac
4a: R₁ = Et, R₂ = Et
4b: R₁ = Ph, R₂ = Et
4c: R₁ = Ph, R₂ = Ac
4d: R₁ = *p*-I-C₆H₄, R₂ = Ac

Entry	1	Conditions ^a	4	Yield (%) ^b
1	1a	-40 °C, 2 h	4a	55
2	1b	-40 °C, 2 h	4b	66
3	1e	0 °C, 0.5 h	4c	74
4	1f	0 °C, 0.5 h	4d	74

^a In the presence of 2 equiv. of substrate **1** and HCl, and 1 equiv. of **2d**. ^b Isolated yields.

Table 5 Preparation of unsymmetrically *N*-confused dipyrromethanes **6a-c**

1a: R₁ = Et, R₂ = Et
1b: R₁ = Ph, R₂ = Et
1d: R₁ = Et, R₂ = Ac
1e: R₁ = Ph, R₂ = Ac
6a: R₁ = Et, R₂ = Et
6b: R₁ = Ph, R₂ = Et
6c: R₁ = Et, R₂ = Ac
6d: R₁ = Ph, R₂ = Ac

Entry	1	5 (equiv.)	Conditions ^a	6	Yield (%) ^b
1	1a	1.5	-20 °C, 1 h	6a	66
2	1b	1.5	-40 °C, 2 h	6b	63
3	1d	1.5	rt, 2 h	6c	73
4	1e	1.5	0 °C, 0.5 h	6d	66

^a In the presence of 1 equiv. of HCl. ^b Isolated yields.

purpose in mind, we first chose *N*-triisopropylsilylpyrrole as the starting material. The large steric bulk of the triisopropylsilyl group has a C-3 directing effect, and the C-3 regioisomer is usually formed as the main product when electrophilic substitutions are run on the pyrrolic ring.²¹ All of our preliminary attempts left the starting material unreacted. The lack of reactivity of *N*-triisopropylsilylpyrrole could be attributed to its low nucleophilicity. Then, we turned our attention on 1,2,5-trimethylpyrrole **5** as the starting material.

When *N*-hydroxylamines **1a** and **1b** were used, the reaction took place in the presence of one equivalent of hydrogen chloride at -20 and -40 °C, respectively. A scrambling process was observed and the formation of symmetrical dipyrromethanes was detected (Table 5, entries 1 and 2). As expected, addition of compound **5** onto *N*-hydroxylamines bearing an acetyl group on the pyrrole ring was efficient at higher temperatures. Indeed, at 0 °C, dipyrromethane **6d** was obtained in 66% yield, whereas room temperature was required for the formation of **6c**.

In conclusion, we have developed an efficient and practical method for the preparation of unsymmetrically substituted 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes using a two-step strategy that allows the formation of a large number of diverse substituted compounds.

Work is now in progress to use these very interesting compounds as precursors for the synthesis of new BODIPY dyes that are powerful tools for biologists.

Experimental

General experimental

All reactions were carried out using oven-dried glassware under an argon atmosphere. Solvents were purified prior to use by conventional methods. Pyrroles were dried by refluxing over calcium hydride and then distilled. Acetyl chloride was distilled over calcium chloride and used fresh. Triethylamine was refluxed over potassium hydroxide and then distilled. All other reagent-grade chemicals were used as supplied (analytical or HPLC grade) without prior purification. Thin layer chromatography was performed on aluminium plates coated with 60 PF254 silica. Plates were visualised using UV light (254 nm), followed by heating after treatment with an appropriate revelatory agent (KMnO₄, TTC, phosphomolybdic acid, ninhydrin). Flash column chromatography was performed on Kieselgel 60 silica (40-60 mesh) over silica gel pretreated with 3% triethylamine (v/v).

Elemental analyses were recorded by the microanalysis service of the Département de Chimie Moléculaire, Grenoble, France. Melting points were recorded on a Büchi B35 apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer (FTIR) as either thin films on NaCl plates (thin film) or as a KBr disc (KBr disc), as stated. Selected characteristic bands are reported in cm⁻¹. NMR spectra were recorded either on a Bruker Advance300 or on an Advance400 spectrometer in the deuterated solvent as stated. The field was locked by external referencing to the relevant deuteron resonance. Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on a Bruker Esquire 3000 plus (ESI) or a Thermo Finnigan Polaris Q ion-trap spectrometer, using DCI (ammonia-isobutane 63:37). Accurate mass measurements were run in the "Structure et Fonction de Molécules Bioactives" laboratory, Paris, France.

General procedure for the preparation of unsymmetrical bis(pyrrolyl)alkanes

Freshly distilled acetyl chloride (1 equiv.) was added dropwise at 0 °C to anhydrous methanol and the mixture was stirred for 15 min. The appropriate pyrrolic *N*-benzylhydroxylamine (1 equiv.) was added and the mixture was cooled at -78 °C before the addition of the appropriate pyrrole derivative. The mixture was warmed to the appropriate temperature and stirred until complete disappearance of the starting material (followed by TLC). The mixture was then treated with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The pH value was 8–9. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The obtained unsymmetrical bis(pyrrolyl)alkane was purified by flash chromatography on silica gel.

3-Ethyl-2,4-dimethyl-5-(1-(5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)propyl)-1*H*-pyrrole 3a. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1a** (50 mg, 0.18 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **2a** (28 mg, 0.35 mmol)

and acetyl chloride (14 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at -40 °C for 3 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 90:10) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3a** (29 mg, 0.12 mmol, 67%) as a yellow oil; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3375 (br, NH), 2972, 2920, 2876, 1679, 1458, 1384, 1115 and 1059; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 0.91 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₃), 1.08 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₃), 1.73–1.80 (2H, m, CH₂), 1.99 (3H, s, CH₃), 2.09 (3H, s, CH₃), 2.19 (3H, s, CH₃), 2.38 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 3.84 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, CH), 5.80 (1H, br s, H_{Pyr}), 5.94 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.10 (1H, br s, NH), 7.58 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 9.2 (CH₃), 11.0 (CH₃), 12.3 (CH₃), 12.9 (CH₃), 15.7 (CH₃), 17.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 37.2 (CH), 104.3 (CH_{Pyr}), 105.4 (CH_{Pyr}), 113.6 (C_{Pyr}), 120.2 (C_{Pyr}), 120.9 (C_{Pyr}), 126.1 (C_{Pyr}), 126.5 (C_{Pyr}), 132.7 (C_{Pyr}); MS (ESI⁻) m/z 243 ([M - H]⁻, 100); HRMS (ESI⁻) C₁₆H₂₃N₂ ([M - H]⁻) requires 243.1939 found 243.1938.

1-(5-(1-(4-Ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)propyl)-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)ethanone 3b. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1a** (50 mg, 0.18 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 3-acetyl-2,4-dimethylpyrrole **2b** (23 mg, 0.17 mmol) and acetyl chloride (14 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Purification (eluent: CH₂Cl₂–EtOAc, 95:5) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3b** (39 mg, 0.13 mmol, 77%) as a pink foam; mp 66–67 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3300 (br, NH), 2980, 2945, 2900, 1690 (CO), 1450, 1405 and 1385; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 0.88 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₃), 1.04 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₃), 1.89 (3H, s, CH₃), 1.92–2.00 (2H, m, CH₂), 2.12 (3H, s, CH₃), 2.25 (3H, s, CH₃), 2.34 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 2.41 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 3.96 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, CH), 7.65 (1H, br s, NH), 8.22 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 9.2 (CH₃), 11.0 (CH₃), 12.0 (CH₃), 12.3 (CH₃), 15.3 (CH₃), 15.6 (CH₃), 17.6 (CH₂), 27.3 (CH₂), 30.9 (CH₃), 35.2 (CH), 113.4 (C_{Pyr}), 115.2 (C_{Pyr}), 120.9 (C_{Pyr}), 121.3 (C_{Pyr}), 125.4 (C_{Pyr}), 128.1 (C_{Pyr}), 128.6 (C_{Pyr}), 133.8 (C_{Pyr}), 196.1 (CO); MS (ESI⁺) m/z 323 ([M + Na]⁺, 20), 301 ([M + H]⁺, 80); HRMS (ESI⁺) C₁₉H₂₈N₂ONa ([M + Na]⁺) requires 323.2093 found 323.2093.

3-Ethyl-2,4-dimethyl-5-((5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1*H*-pyrrole 3c. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1b** (50 mg, 0.15 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **2a** (24 mg, 0.30 mmol) and acetyl chloride (12 mg, 0.15 mmol). The mixture was stirred at -40 °C for 3 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 95:5) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3c** (31 mg, 0.11 mmol, 73%) as a yellow oil; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3431 (br, NH), 2963, 2920, 2854, 1675, 1584 and 1440; δ_{H} (300 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 1.04 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 1.82 (3H, s, CH₃), 2.08 (3H, s, CH₃), 2.18 (3H, s, CH₃), 2.35 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 5.37 (1H, s, CH), 5.61–5.64 (1H, m, H_{Pyr}), 5.75–5.77 (1H, m, H_{Pyr}), 7.16–7.30 (6H, m, 5H_{Ar} and NH), 7.54 (1H, br s, NH); δ_{C} (75 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 9.2 (CH₃), 11.2 (CH₃), 13.2 (CH₃), 15.8 (CH₃), 17.8 (CH₂), 42.4 (CH), 106.0 (CH_{Pyr}), 107.5 (CH_{Pyr}), 114.0 (C_{Pyr}), 121.2 (2C_{Pyr}), 125.0 (C_{Pyr}), 126.6 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{Pyr}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Pyr}); MS (ESI⁻) m/z 291 ([M - H]⁻, 100); HRMS (ESI⁻) C₂₀H₂₃N₂ ([M - H]⁻) requires 291.1856 found 291.1856.

1-(5-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)ethanone 3d. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1e**

(40 mg, 0.12 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole **2c** (15 mg, 0.12 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. Purification (eluent: CH₂Cl₂–EtOAc, 90 : 10) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3d** (38 mg, 0.11 mmol, 92%) as an orange foam; mp 84–85 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3300 (br, NH), 2960, 2920, 2860, 1630 (CO), 1440 and 1410; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 1.05 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₃), 1.78 (3H, s, CH₃), 2.07 (3H, s, CH₃), 2.08 (3H, s, CH₃), 2.33–2.42 (8H, m, CH₂, 2CH₃), 5.46 (1H, s, CH), 6.96 (1H, br s, NH), 7.10–7.13 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.22–7.33 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.65 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 9.1 (CH₃), 11.1 (CH₃), 11.8 (CH₃), 15.2 (CH₃), 15.6 (CH₃), 17.6 (CH₂), 30.9 (CH₃), 40.0 (CH), 114.3 (C_{Pyr}), 115.8 (2C_{Pyr}), 121.5 (2C_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 123.6 (C_{Pyr}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.9 (C_{Pyr}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); MS (ESI⁺) m/z 371 ([M + Na]⁺, 23), 349 ([M + H]⁺, 77); HRMS (ESI⁺) C₂₃H₂₈N₂ONa ([M + Na]⁺) requires 371.2093 found 371.2091.

3-Ethyl-5-((4-methoxyphenyl)(5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole 3e. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1c** (40 mg, 0.11 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **2a** (9 mg, 0.11 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.11 mmol). The mixture was stirred at –78 °C for 2 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 90 : 10) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3e** (24 mg, 75 μmol , 68%) as a yellow oil; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3427 (br, NH), 2954, 2924, 2846, 1683, 1506, 1245, 1185 and 1033; δ_{H} (300 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 1.07 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 1.85 (3H, s, CH₃), 2.10 (3H, s, CH₃), 2.20 (3H, s, CH₃), 2.37 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 3.80 (3H, s, OCH₃), 5.35 (1H, s, CH), 5.65 (1H, br s, H_{Pyr}), 5.78 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 7.11 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 7.14 (1H, br s, NH), 7.56 (1H, br s, NH); δ_{C} (75 MHz; CDCl₃) 9.2 (CH₃), 11.2 (CH₃), 13.2 (CH₃), 15.8 (CH₃), 17.8 (CH₂), 41.6 (CH), 55.4 (OCH₃), 106.0 (CH_{Pyr}), 107.4 (CH_{Pyr}), 113.8 (C_{Pyr}), 114.0 (2CH_{Ar}), 121.0 (C_{Pyr}), 121.2 (C_{Pyr}), 125.4 (C_{Pyr}), 127.0 (C_{Pyr}), 129.5 (2CH_{Ar}), 131.9 (C_{Pyr}), 134.8 (C_{Ar}), 158.3 (C–OCH₃); MS (ESI⁺) m/z 361 ([M + K]⁺, 19), 345 ([M + Na]⁺, 19).

1-(5-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(4-methoxyphenyl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone 3f. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1c** (40 mg, 0.11 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 3-acetyl-2,4-dimethylpyrrole **2b** (15 mg, 0.11 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.11 mmol). The mixture was stirred at –20 °C for 5 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 60 : 40) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3f** (25 mg, 66 μmol , 60%) as a yellow solid; mp 67–68 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3334 (br, NH), 2962, 2924, 2860, 1630 (CO), 1440 and 1410; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 1.77 (3H, s, CH₃), 2.07 (3H, s, CH₃), 2.08 (3H, s, CH₃), 2.34–2.41 (8H, m, CH₂, 2CH₃), 3.79 (3H, s, CH₃), 5.40 (1H, s, CH), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2H_{Ar}), 6.93 (1H, br s, NH), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2H_{Ar}), 7.59 (1H, br s, NH); δ_{C} (75 MHz; CDCl₃) 9.2 (CH₃), 11.2 (CH₃), 11.9 (CH₃), 15.3 (CH₃), 15.8 (CH₃), 17.8 (CH₂), 31.1 (CH₃), 39.4 (CH₃), 55.4 (CH), 114.3 (2CH_{Ar}), 115.8 (C_{Pyr}), 121.5 (C_{Pyr}), 121.7 (C_{Pyr}), 122.2 (C_{Pyr}), 124.2 (2C_{Pyr}), 127.3 (C_{Pyr}), 129.4 (2CH_{Ar}), 133.1 (C_{Pyr}), 133.5 (C_{Ar}), 158.5 (C–OCH₃), 195.9 (CO); MS (ESI⁺) m/z 401 ([M + Na]⁺, 50), 379 ([M + H]⁺, 50); HRMS (ESI⁺) C₂₄H₃₀O₂N₂Na ([M + Na]⁺) requires 401.2199 found 401.2198.

1-(2,4-Dimethyl-5-((5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1H-pyrrol-3-yl)ethanone 3g. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1e** (34 mg, 0.10 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **2a** (8 mg, 0.10 mmol) and acetyl chloride (8 mg, 0.10 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 60 : 40) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3g** (29 mg, 95 μmol , 95%) as a white solid; mp 72–73 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3314 (br, NH), 2950, 2920, 2850, 1631 (CO), 1480, 1436 and 1414; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 2.15 (3H, s, CH₃), 2.21 (3H, s, CH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 5.44 (1H, s, CH), 5.66 (1H, br s, H_{Pyr}), 5.80 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.17 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, 2H_{Ar}), 7.27–7.34 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.61 (1H, br s, NH), 7.72 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 11.9 (CH₃), 13.2 (CH₃), 15.3 (CH₃), 31.1 (CH₃), 41.5 (CH), 106.2 (CH_{Pyr}), 108.0 (CH_{Pyr}), 116.3 (C_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 126.8 (C_{Pyr}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.7 (C_{Pyr}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 130.3 (C_{Pyr}), 133.6 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Pyr}), 195.7 (CO); MS (ESI⁺) m/z 329 ([M + Na]⁺, 50), 307 ([M + H]⁺, 50); HRMS (ESI⁺) C₂₀H₂₂N₂ONa ([M + Na]⁺) requires 329.1624 found 309.1621.

1-(5-((4-Iodophenyl)(5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone 3h. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1f** (40 mg, 84 μmol) in 2.0 mL of MeOH, 2-methylpyrrole **2a** (7 mg, 86 μmol) and acetyl chloride (7 mg, 89 μmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 50 : 50) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3h** (36 mg, 83 μmol , 98%) as a yellow solid; mp 108–109 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3409 (br, NH), 2967, 2922, 2850, 1623 (CO), 1435 and 1001; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 2.12 (3H, s, CH₃), 2.21 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 5.37 (1H, s, CH), 5.63–5.65 (1H, m, H_{Pyr}), 5.79–5.81 (1H, m, H_{Pyr}), 6.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2H_{Ar}), 7.57 (1H, br s, NH), 7.63 (3H, m, 2H_{Ar} and NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 11.8 (CH₃), 13.2 (CH₃), 15.3 (CH₃), 31.1 (CH₃), 41.1 (CH), 92.4 (C–I), 106.4 (CH_{Pyr}), 108.2 (CH_{Pyr}), 116.5 (C_{Pyr}), 122.1 (C_{Pyr}), 126.1 (C_{Pyr}), 128.1 (C_{Pyr}), 129.6 (C_{Pyr}), 130.3 (2CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 137.9 (2CH_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.6 (CO); MS (ESI⁺) m/z 433 ([M + H]⁺, 100); HRMS (ESI⁺) C₂₀H₂₁ON₂I₂Na ([M + Na]⁺) requires 455.0590 found 455.0596.

1-(5-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(4-iodophenyl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone 3i. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1f** (40 mg, 84 μmol) in 2.0 mL of MeOH, 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole **2b** (11 mg, 89 μmol) and acetyl chloride (7 mg, 89 μmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. Purification (eluent: CH₂Cl₂–EtOAc, 95 : 5) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3i** (38 mg, 80 μmol , 95%) as an orange solid; mp 84–85 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3418 (br, NH), 2960, 2920, 2850, 1614 (CO), 1475, 1440 and 1007; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 1.77 (3H, s, CH₃), 2.05 (3H, s, CH₃), 2.09 (3H, s, CH₃), 2.35–2.42 (8H, m, CH₂, 2CH₃), 5.40 (1H, s, CH), 6.86 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, 2H_{Ar}), 6.93 (1H, br s, NH), 7.58 (1H, br s, NH), 7.62 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, 2H_{Ar}); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 9.3 (CH₃), 11.2 (CH₃), 12.0 (CH₃), 15.3 (CH₃), 15.7 (CH₃), 17.8 (CH₂), 31.1 (CH₃), 39.7 (CH), 92.3 (C–I), 114.7 (C_{Pyr}), 116.2 (C_{Pyr}), 121.8 (C_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 122.2 (C_{Pyr}), 123.1 (C_{Pyr}), 126.3 (C_{Pyr}), 130.5 (2CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 138.0 (2CH_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); MS (ESI⁺) m/z 497 ([M + Na]⁺, 7), 475 ([M + H]⁺, 93); HRMS (ESI⁺) C₂₃H₂₇ON₂I₂Na ([M + Na]⁺) requires 497.1060 found 497.1051.

2-(1-(1H-Pyrrol-2-yl)propyl)-4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrole 3j. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1a** (50 mg, 0.18 mmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **2d** (24 mg, 0.36 mmol) and acetyl chloride (14 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 95:5) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3j** (16 mg, 70 μmol , 40%) as a yellow oil and tripyrromethane **4a** (8 mg, 20 μmol , 23%) as a yellow oil; compound **3j**: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3375 (br, NH), 2959, 2920, 2850, 1597, 1562, 1453 and 1107; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.08 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.77–1.85 (2H, m, CH_2), 1.99 (3H, s, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3), 2.35–2.41 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, CH_2), 3.89 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, CH), 6.09 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.17 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.64 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.08 (1H, br s, NH), 7.82 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 9.1 (CH_3), 11.0 (CH_3), 12.3 (CH_3), 15.7 (CH_3), 17.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 37.3 (CH), 104.3 (CH_{Pyr}), 108.0 (CH_{Pyr}), 113.9 (C_{Pyr}), 116.4 (CH_{Pyr}), 120.3 (C_{Pyr}), 121.0 (C_{Pyr}), 125.7 (C_{Pyr}), 134.3 (C_{Pyr}); MS (ESI^-) m/z 228.9 ($[\text{M} - \text{H}]^-$, 100); HRMS (ESI^-) $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2$ ($[\text{M} - \text{H}]^-$) requires 229.1699 found 229.1697.

3-Ethyl-2,4-dimethyl-5-(phenyl(1H-pyrrol-2-yl)methyl)-1H-pyrrole 3k. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1b** (50 mg, 0.15 mmol) in 2.5 mL of MeOH, pyrrole **2d** (20 mg, 0.30 mmol) and acetyl chloride (12 mg, 0.15 mmol). The mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1.5 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 90:10) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3k** (12 mg, 43 μmol , 28%) as a yellow oil and tripyrromethane **4b** (11 mg, 22 μmol , 30%) as a red oil; compound **3k**: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3332 (br, NH), 2963, 2928, 2841, 1675, 1601, 1453, 1401 and 1106; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 1.05 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.84 (3H, s, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3), 2.36 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, CH_2), 5.45 (1H, s, CH), 5.82 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.15 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.67 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.10 (1H, br s, NH), 7.18–7.32 (5H, m, 5H_{Ar}), 7.87 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 9.2 (CH_3), 11.2 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.8 (CH_2), 42.3 (CH), 107.3 (CH_{Pyr}), 108.5 (CH_{Pyr}), 113.9 (C_{Pyr}), 116.9 (CH_{Pyr}), 121.2 (C_{Pyr}), 121.3 (C_{Pyr}), 124.8 (C_{Pyr}), 126.7 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 142.5 (C_{Pyr}); MS (ESI^-) m/z 277 ($[\text{M} - \text{H}]^-$, 100); HRMS (ESI^-) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2$ requires ($[\text{M} - \text{H}]^-$) 277.1699 found 277.1699.

1-(2,4-Dimethyl-5-(phenyl(1H-pyrrol-2-yl)methyl)-1H-pyrrol-3-yl)ethanone 3l. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1e** (40 mg, 0.12 mmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **2d** (16 mg, 0.24 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 50:50) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3l** (14 mg, 48 μmol , 41%) as a white solid and a mixture of tripyrromethane and BnNH₂OH. The latter mixture was washed twice with aqueous HCl 0.1 N to afford tripyrromethane **4c** (12 mg, 23 μmol , 38%); compound **3l**: mp 71–72 $^{\circ}\text{C}$; $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3423 (br, NH), 2928, 1623 (CO), 1436 and 1414; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 2.15 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 2.41 (3H, s, CH_3), 5.50 (1H, s, CH), 5.84 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.17 (1H, br s, H_{Pyr}), 6.99 (1H, br s, H_{Pyr}), 7.16–7.18 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.27–7.35 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.58 (1H, br s, NH), 7.83 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 11.9 (CH_3), 15.3 (CH_3), 31.1 (CH_3), 41.5 (CH), 107.8 (CH_{Pyr}), 108.8 (CH_{Pyr}), 116.5 (C_{Pyr}), 117.6 (CH_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 126.6 (C_{Pyr}), 127.2 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}),

131.7 (C_{Pyr}), 133.7 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); MS (ESI^+) m/z 607 ($[\text{2M} + \text{Na}]^+$, 10), 315 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 20), 293 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 70); HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{ONa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) requires 315.1467 found 315.1465.

1-(5-((4-Iodophenyl)(1H-pyrrol-2-yl)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone 3m. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1f** (40 mg, 84 μmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **2d** (11 mg, 0.16 mmol) and acetyl chloride (7 mg, 89 μmol). The mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 50:50) afforded unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkane **3m** (21 mg, 50 μmol , 59%) as a bright pink solid and a mixture of tripyrromethane and BnNH₂OH. The latter mixture was washed twice with aqueous HCl 0.1 N to afford tripyrromethane **4d** (10 mg, 13 μmol , 31%); compound **3m**: mp 82 $^{\circ}\text{C}$; $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3362 (br, NH), 2915, 2959, 1631 (CO), 1466, 1440, 1419, 1267 and 1002; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 2.12 (3H, s, CH_3), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 5.44 (1H, s, CH), 5.81 (1H, s, H_{Pyr}), 6.16 (1H, s, H_{Pyr}), 6.73 (1H, s, H_{Pyr}), 6.90 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, 2H_{Ar}), 7.62 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, 2H_{Ar}), 7.78 (1H, br s, NH), 8.12 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 11.9 (CH_3), 15.3 (CH_3), 31.1 (CH_3), 41.0 (CH), 92.5 (C–I), 108.0 (CH_{Pyr}), 108.8 (CH_{Pyr}), 116.7 (C_{Pyr}), 117.9 (CH_{Pyr}), 122.0 (C_{Pyr}), 126.1 (C_{Pyr}), 130.3 (2CH_{Ar}), 131.0 (C_{Pyr}), 134.0 (C_{Ar}), 137.9 (2CH_{Ar}), 141.2 (C_{Pyr}), 195.8 (CO); MS (ESI^+) m/z 441 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 6), 419 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 94); HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ON}_2\text{INa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) requires 441.0434 found 441.0438.

3-(1-(4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propyl)-1,2,5-trimethyl-1H-pyrrole 6a. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1a** (40 mg, 0.14 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 1,2,5-trimethylpyrrole **5** (23 mg, 0.21 mmol) and acetyl chloride (11 mg, 0.14 mmol). The mixture was stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 95:5) afforded unsymmetrical 2,3'-bis(pyrrolyl)alkane **6a** (25 mg, 92 μmol , 66%) as a yellow oil; $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3431 (br, NH), 2963, 2924, 2859, 1679, 1657, 1436 and 1371; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 0.84 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.04 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.74–1.83 (2H, m, CH_2), 2.01 (3H, s, CH_3), 2.04 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3), 2.20 (3H, s, CH_3), 2.34 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 3.33 (3H, s, CH_3), 3.69 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, CH), 5.81 (1H, s, H_{Pyr}), 7.20 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) δ 9.5 (CH_3), 10.2 (CH_3), 11.2 (CH_3), 12.7 (CH_3), 13.0 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.9 (CH_2), 29.9 (CH_2), 30.2 (CH_3), 35.7 (CH), 103.5 (CH_{Pyr}), 111.4 (C_{Pyr}), 119.6 (C_{Pyr}), 119.8 (C_{Pyr}), 120.1 (C_{Pyr}), 124.0 (C_{Pyr}), 126.9 (C_{Pyr}), 129.5 (C_{Pyr}); MS (ESI^+) m/z 273 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100); HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) requires 295.2144 found 295.2147.

3-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1,2,5-trimethyl-1H-pyrrole 6b. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1b** (40 mg, 0.12 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 1,2,5-trimethylpyrrole **5** (19 mg, 0.18 mmol) and acetyl chloride (9 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 95:5) afforded unsymmetrical 2,3'-bis(pyrrolyl)alkane **6b** (24 mg, 75 μmol , 63%) as a yellow solid; mp 122–123 $^{\circ}\text{C}$; $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3430 (br NH), 2951, 2905, 2848 and 1443; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.79 (3H, s, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3), 2.11 (3H, s, CH_3), 2.15 (3H, s, CH_3), 2.37 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 3.36 (3H, s, CH_3), 5.26 (1H, s, CH), 5.50 (1H, s, H_{Pyr}),

7.13-7.15 (3H, m, 3H_{Ar}), 7.21-7.23 (2H, m, 2H_{Ar}), 7.28 (1H, br s, NH); δ_c (100 MHz; CDCl₃) 9.4 (CH₃), 10.4 (CH₃), 11.3 (CH₃), 12.7 (CH₃), 15.9 (CH₃), 17.9 (CH₂), 30.3 (CH₃), 40.5 (CH), 105.7 (CH_{Pyr}), 112.7 (C_{Pyr}), 119.6 (C_{Pyr}), 119.8 (C_{Pyr}), 120.8 (C_{Pyr}), 123.9 (C_{Pyr}), 125.6 (CH_{Ar}), 127.0 (C_{Pyr}), 127.1 (C_{Pyr}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 145.6 (C_{Ar}); MS (ESI⁺) m/z 321 ([M + H]⁺, 100); HRMS (ESI⁺) C₂₂H₂₈N₂Na ([M + Na]⁺) requires 343.2144 found 343.2144.

1-(2,4-Dimethyl-5-(1-(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)propyl)-1H-pyrrol-3-yl)ethanone 6c. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1d** (40 mg, 0.13 mmol) in 2.0 mL of MeOH, 1,2,5-trimethylpyrrole **5** (22 mg, 0.20 mmol) and acetyl chloride (11 mg, 0.14 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 50 : 50) afforded unsymmetrical 2,3'-bis(pyrrolyl)alkane **6c** (28 mg, 98 μ mol, 73%) as a beige solid; mp 84–85 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3427 (br, NH), 3280, 2950, 2920, 2867, 1618 (CO), 1440 and 1419; δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.76–1.82 (2H, m, CH₂), 2.01 (3H, s, CH₃), 2.21 (3H, s, CH₃), 2.27 (3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 3.34 (3H, s, CH₃), 3.74 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, CH), 5.82 (1H, s, H_{Pyr}), 7.69 (1H, br s, NH); δ_c (100 MHz; CDCl₃) 10.1 (CH₃), 12.1 (CH₃), 12.7 (2CH₃), 15.5 (CH₃), 29.3 (CH₂), 30.3 (CH₃), 31.1 (CH₃), 34.7 (CH), 103.2 (CH_{Pyr}), 113.9 (C_{Pyr}), 118.8 (C_{Pyr}), 121.4 (C_{Pyr}), 124.3 (C_{Pyr}), 127.3 (C_{Pyr}), 130.9 (C_{Pyr}), 132.8 (C_{Pyr}), 195.7 (CO); MS (ESI⁺) m/z 309 ([M + Na]⁺, 13), 287 ([M + H]⁺, 87); HRMS (ESI⁺) C₁₈H₂₆N₂ONa ([M + Na]⁺) requires 309.1937 found 309.1937.

1-(2,4-Dimethyl-5-(phenyl(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl)-1H-pyrrol-3-yl)ethanone 6d. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1e** (33 mg, 95 μ mol) in 2.0 mL of MeOH, 1,2,5-trimethylpyrrole **5** (15 mg, 0.14 mmol) and of acetyl chloride (8 mg, 0.10 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 50 : 50) afforded unsymmetrical 2,3'-bis(pyrrolyl)alkane **6d** (21 mg, 63 μ mol, 66%) as a beige solid; mp 68–69 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3414 (br, NH), 2950, 2924, 2859, 1627 (CO), 1440 and 1410; δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 2.06 (3H, s, CH₃), 2.10 (3H, s, CH₃), 2.14 (3H, s, CH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.43 (3H, s, CH₃), 3.37 (3H, s, CH₃), 5.29 (1H, s, CH), 5.41 (1H, s, H_{Pyr}), 7.08–7.26 (5H, m, 5H_{Ar}), 7.77 (1H, br s, NH); δ_c (100 MHz; CDCl₃) 10.3 (CH₃), 12.0 (CH₃), 12.6 (CH₃), 15.4 (CH₃), 30.4 (CH₃), 31.1 (CH₃), 39.5 (CH), 105.5 (CH_{Pyr}), 115.0 (C_{Pyr}), 118.5 (C_{Pyr}), 121.8 (C_{Pyr}), 124.2 (C_{Pyr}), 126.0 (CH_{Ar}), 127.5 (C_{Pyr}), 128.1 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.8 (C_{Pyr}), 132.8 (C_{Ar}), 144.3 (C_{Pyr}), 195.9 (CO); MS (ESI⁺) m/z 357 ([M + Na]⁺, 13), 335 ([M + H]⁺, 87); HRMS (ESI⁺) C₂₂H₂₆N₂ONa ([M + Na]⁺) requires 357.1937 found 357.1935.

General procedure for the preparation of tripyrromethanes

Freshly distilled acetyl chloride (1 equiv.) was added dropwise at 0 °C to anhydrous methanol, and the mixture was stirred for 15 min. The appropriate pyrrolic *N*-benzylhydroxylamine (1 equiv.) was added and the mixture was cooled at –78 °C before the addition of freshly distilled pyrrole (0.5 equiv.). The mixture was warmed to the appropriate temperature and stirred until complete disappearance of the starting material (followed by TLC). The mixture was treated with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The pH value was 8–9. The aqueous layer was then extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers

were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The obtained tripyrromethane was purified by flash chromatography on silica gel.

2,5-Bis(1-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propyl)-1H-pyrrole 4a. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1a** (50 mg, 0.18 mmol) in 2.5 mL of MeOH, pyrrole **2d** (6 mg, 89 μ mol) and acetyl chloride (14 mg, 0.18 mmol). The mixture was stirred at –40 °C for 2 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 90 : 10) afforded tripyrromethane **4a** (19 mg, 48 μ mol, 55%) as a yellow oil; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3365 (br, NH), 2960, 2924, 2856, 1597, 1562, 1460, 1147 and 1101; δ_H (300 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 0.89 (6H, m, 2CH₃), 1.03 (6H, m, 2CH₃), 1.78 (2H, m, CH₂), 1.90 (3H, s, CH₃), 1.92 (3H, s, CH₃), 1.95 (2H, m, CH₂), 2.05 (3H, s, CH₃), 2.07 (3H, s, CH₃), 2.34 (4H, m, 2CH₂), 3.78 (2H, dd, $J = 5.7$ and 11.1 Hz, 2CH), 5.97 (2H, dd, $J = 2.1$ and 5.7 Hz, 2H_{Pyr}), 7.06 (2H, br s, 2NH), 7.51 (1H, br s, NH); δ_c (75 MHz; CDCl₃) 9.3 (2CH₃), 11.1 (2CH₃), 12.5 (2CH₃), 15.8 (2CH₃), 17.8 (2CH₂), 28.0 (2CH₂), 37.5 (CH), 37.7 (CH), 104.1 (CH_{Pyr}), 104.4 (CH_{Pyr}), 113.5 (2C_{Pyr}), 120.5 (2C_{Pyr}), 120.8 (2C_{Pyr}), 126.3 (2C_{Pyr}), 133.2 (2C_{Pyr}); MS (ESI⁺) m/z 394 ([M + H]⁺, 100); HRMS (ESI⁺) C₂₆H₄₀N₃ ([M + H]⁺) requires 394.3222 found 394.3222.

2,5-Bis((4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1H-pyrrole 4b. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1b** (50 mg, 0.15 mmol) in 2.5 mL of MeOH, pyrrole **2d** (5 mg, 74 μ mol) and acetyl chloride (12 mg, 0.15 mmol). The mixture was stirred at –40 °C for 2 h. Purification (eluent: pentane–EtOAc, 90 : 10) afforded tripyrromethane **4b** (24 mg, 49 μ mol, 66%) as a red oil; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3418 (br, NH), 2959, 2924, 2850, 1597 and 1449; δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 1.02 (6H, t, $J = 7.6$ Hz, 2CH₃), 1.78 (6H, s, 2CH₃), 2.06 (6H, s, 2CH₃), 2.33 (4H, q, $J = 7.6$ Hz, 2CH₂), 5.35 (2H, s, 2CH), 5.67 (2H, br s, 2H_{Pyr}), 7.08 (2H, br s, 2NH), 7.14–7.29 (10H, m, 10H_{Ar}), 7.63 (1H, br s, NH); δ_c (75 MHz; CDCl₃) 7.5 (2CH₃), 9.6 (2CH₃), 14.3 (2CH₃), 16.3 (2CH₂), 41.6 (2CH), 108.0 (2CH_{Pyr}), 114.6 (2C_{Pyr}), 121.9 (2C_{Pyr}), 122.0 (2C_{Pyr}), 125.7 (2C_{Pyr}), 127.6 (2CH_{Ar}), 129.4 (4CH_{Ar}), 129.6 (4CH_{Ar}), 133.5 (2C_{Ar}), 143.9 (2C_{Ar}); MS (ESI⁺) m/z 490 ([M + H]⁺, 100); HRMS (ESI⁺) C₃₄H₄₀N₃ ([M + H]⁺) requires 490.3222 found 490.3222.

1,1'-(5,5'-(1H-Pyrrole-2,5-diyl)bis(phenylmethylene)bis(2,4-dimethyl-1H-pyrrole-5,3-diyl)diethanone 4c. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1e** (40 mg, 0.12 mmol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **2d** (4 mg, 59 μ mol) and acetyl chloride (9 mg, 0.11 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The media was then washed with aqueous HCl 0.1 N and flash purification (eluent: pentane–EtOAc, 50 : 50) afforded tripyrromethane **4c** (22 mg, 42 μ mol, 74%) as a beige solid; mp 148–149 °C; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3418 (br, NH), 3314, 2963, 2915, 1631 (CO), 1605, 1445, 1419, 1362 and 1237; δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 2.10 (6H, s, 2CH₃), 2.35 (6H, s, 2CH₃), 2.38 (6H, s, 2CH₃), 5.40 (2H, s, 2CH), 5.70 (2H, s, 2H_{Pyr}), 7.11–7.13 (4H, m, 4H_{Ar}), 7.24–7.32 (6H, m, 6H_{Ar}), 7.75 (2H, br s, 2NH), 7.82 (1H, br s, NH); δ_c (100 MHz; CDCl₃) 11.7 (2CH₃), 15.2 (2CH₃), 30.9 (2CH₃), 41.3 (2CH), 108.0 (2CH_{Pyr}), 116.3 (2C_{Pyr}), 121.8 (2C_{Pyr}), 126.3 (2C_{Pyr}), 127.1 (2CH_{Ar}), 128.1 (4CH_{Ar}), 128.7 (4CH_{Ar}), 131.8 (2C_{Pyr}), 133.6 (2C_{Ar}), 141.2 (2C_{Pyr}), 195.6 (2CO); MS (ESI⁺) m/z 540 ([M + Na]⁺, 23), 518 ([M + H]⁺, 77); HRMS (ESI⁺) C₃₄H₃₅N₃O₂Na ([M + Na]⁺) requires 540.2621 found 540.2613.

1,1'-(5,5'-(1*H*-Pyrrole-2,5-diyl)bis((4-iodophenyl)methylene)-bis(2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-5,3-diyl))diethanone 4d. Prepared according to the above general procedure from *N*-benzylhydroxylamine **1f** (40 mg, 84 μ mol) in 2.0 mL of MeOH, pyrrole **2d** (3 mg, 44 μ mol) and acetyl chloride (7 mg, 89 μ mol). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The media was then washed with aqueous HCl 0.1 N and flash purification (eluent: pentane–EtOAc, 50:50) afforded tripyrromethane **4d** (24 mg, 31 μ mol, 74%) as a beige solid; mp 177–178 °C; $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3275 (br NH), 2959, 2915, 2854, 1627, 1601, 1480, 1445, 1423 and 1002; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 2.06 (3H, s, CH₃), 2.07 (3H, s, CH₃), 2.35 (3H, s, CH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 5.34 (2H, s, 2CH), 5.67–5.69 (2H, m, 2H_{pyr}), 6.85–6.88 (4H, m, 4H_{Ar}), 7.61–7.63 (4H, d, *J* = 8.4 Hz, 4H_{Ar}), 7.79 (1H, br s, NH), 7.84 (1H, br s, NH), 8.01 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 11.8 (2CH₃), 15.3 (2CH₃), 31.0 (2CH₃), 41.0 (CH), 41.1 (CH), 92.7 (2C-I), 108.4 (2CH_{pyr}), 116.8 (C_{pyr}), 116.9 (C_{pyr}), 122.1 (2C_{pyr}), 125.8 (2C_{pyr}), 130.2 (4CH_{Ar}), 131.6 (C_{pyr}), 131.7 (C_{pyr}), 134.0 (2C_{Ar}), 137.9 (4CH_{Ar}), 141.1 (2C_{pyr}), 195.7 (2CO); MS (ESI⁺) *m/z* 792 ([M + Na]⁺, 33), 770 ([M + H]⁺, 67); HRMS (ESI⁺) C₃₄H₃₃N₅O₂I₂Na ([M + Na]⁺) requires 792.0554 found 792.0565.

Acknowledgements

We thank Dr Andrew E. Greene for his interest in our work. Financial support from the CNRS and the université Joseph Fourier (UMR 5250, ICMG FR-2607) and a fellowship award (to C. B.) from Cluster ‘‘Chimie Durable et Chimie pour la santé’’ (R gion Rh nes-Alpes) are gratefully acknowledged.

Notes and references

- (a) G. P. Arsenault, E. Bullock and S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4384; (b) B. J. Littler, Y. Ciringh and J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 2864; (c) P. D. Rao, S. Dhanalekshmi, B. J. Littler and J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 7323; (d) M. Taniguchi, D. Ra, G. Mo, T. Balasubramanian and J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 7342; (e) B. Temelli and C. Unaleroglu, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 2043.
- A. Loudet and K. Burgess, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 4891.
- C.-H. Lee and J. S. Lindsey, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 11427.
- (a) B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O’Shea, P. D. Boyle and J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1391; (b) L. Yu and J. S. Lindsey, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 9285.
- T. P. Wijesekera, *Can. J. Chem.*, 1996, **74**, 1868.
- (a) B. Andrioletti and E. Rose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 715; (b) K. Dahms, M. O. Senge and M. B. Bakar, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 3833.
- (a) R. W. Boyle, L. Y. Xie and D. Dolphin, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5377; (b) T. Mizutani, T. Ema, T. Tomita, Y. Kuroda and H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 4240.
- M.-H. Xie, F.-D. Xie, G.-F. Lin and J.-H. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 1213.
- R. Naik, P. Joshi, S. P. Kaiwar and R. K. Deshpande, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2207.
- (a) A. J. F. N. Sobral, N. G. C. L. Rebanda, M. da Silva, S. H. Lampreia, M. Ramos Silva, A. Matos Beja, J. A. Paixão and A. M. D’A Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 3971; (b) T. Rohand, E. Dolusic, T. H. Ngo, W. Maes and W. Dehaen, *Arkivoc*, 2007, (x), 307.
- B. Temelli and C. Unaleroglu, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 10130.
- (a) R. C. Blinn, F. A. Gunther and R. L. Metcalf, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 37; (b) J. E. Bishop, J. F. O’Connell and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5079; (c) W. Zhuang and K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2002, 1336; (d) S. M. Landge, D. A. Borkin and B. T r k, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 6372.
- J. K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise and J. S. Lindsey, *Org. Process Res. Dev.*, 2003, **7**, 799 and references cited therein.
- (a) A. H. Jackson, R. K. Pandey, K. R. N. Rao and E. Roberts, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 793; (b) T. Balasubramanian, J.-P. Strachan, P. D. Boyle and J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 7919; (c) D. H. Burns, Y. H. Li, D. C. Shi and T. M. Caldwell, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 4536; (d) T. D. Lash, W. Li and D. M. Quizon-Colquitt, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 12324; (e) C. Muthiah, M. Ptaszek, T. M. Nguyen, K. M. Flack and J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 7736; (f) S.-J. Hong, S.-D. Jeong, J. Yoo, J. S. Kim, J. Yoon and C.-H. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4138.
- (a) C. Berini, F. Minassian, N. Pelloux-Léon and Y. Vallée, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 8653; (b) C. Berini, F. Minassian, N. Pelloux-Léon, J.-N. Denis, Y. Vallée and C. Philouze, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 2574; (c) C. Berini, N. Pelloux-Léon, F. Minassian and J.-N. Denis, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 4512.
- For reaction conditions and further experimental details see the ESI⁺.
- 2-methyl pyrrole **2a** was prepared by LAH-mediated reduction of the commercially available pyrrole 2-carboxaldehyde in 87% isolated yield, and 3-ethyl-2,4-dimethylpyrrole **2c** was prepared by LAH-mediated reduction of the commercially available compound **2b** in 81% isolated yield.
- (a) G. R. Geier III, B. J. Littler and J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2001, 701; (b) A. Auger, A. J. Muller and J. C. Swarts, *Dalton Trans.*, 2007, 3623.
- (a) J.-W. Ka and C.-H. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 4609; (b) R. Taniguchi, S. Simizu, M. Suzuki, J.-Y. Shin, H. Furuta and A. Osuka, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2505; (c) V. Kr l, P. Va sek and B. Dolensky, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2004, **69**, 1126.
- (a) R. K. Pandey, S. H. Leung, T. P. Forsyth and K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 8995; (b) B. Y. Liu, C. Brückner and D. Dolphin, *Chem. Commun.*, 1996, 2141; (c) H. Furuta, H. Maeda and A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 803; (d) M. St pie n and J. L. Sessler, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4785; (e) T. Tsuchimoto, T. Ainoya, K. Aoki, T. Wagatsuma and E. Shirakawa, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 2437; (f) T. Tsuchimoto, T. Wagatsuma, K. Aoki and J. Shimotori, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2129.
- B. L. Bray, P. H. Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, D. R. Artis and J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 6317.

***N*-HYDROXYLAMINES PYRROLIQUES : PRECURSEURS DE BIS(PYRROLYL)ALCANES NON SYMETRIQUES ET DE α -*N*-HYDROXYAMINO ESTERS.**

Le pyrrole est un hétérocycle souvent présent dans les produits naturels et les composés biologiquement actifs. Son étude intensive en synthèse organique est donc d'un grand intérêt. Ainsi, la première réaction acido-catalysée de pyrroles sur des nitrones, reportée par notre équipe, a conduit selon les conditions expérimentales employées, soit aux 2,2-bis(pyrrolyl)alcanes symétriques, soit aux *N*-benzylhydroxylamines pyrroliques de façon sélective. Les *N*-hydroxylamines pyrroliques sont des composés intéressants et ont été le point de départ des deux études méthodologiques développées dans ce manuscrit.

Les bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques ont pu être synthétisés efficacement et avec une bonne diversité, en une étape, par réaction entre des *N*-hydroxylamines pyrroliques et des pyrroles. La méthode a aussi permis la préparation de ter(pyrrolyl)alcanes symétriques et non symétriques. Une application de cette méthodologie a été la préparation de marqueurs de fluorescence F-Bodipy[®] non symétriques. Ces derniers ont été obtenus pour la première fois et avec de bons rendements, directement à partir de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques. De plus, un F-Bodipy[®] présentant une chiralité axiale a pu être synthétisé.

Nous avons également étudié l'accès aux acides α -*N*-hydroxyaminés, analogues *N*-hydroxylés des acides α -aminés. Une réaction hautement diastéréosélective entre le pyrrole et une nitrone cyclique chirale a donné accès à une hydroxylamine pyrrolique. Une séquence en trois étapes a permis d'obtenir un α -*N*-hydroxyamino ester avec un bon rendement et un bon excès énantiomère de 80%. La méthode a ensuite été appliquée à d'autres hétéroaromatiques pyrroliques, indoliques et furaniques. Aucun acide α -*N*-hydroxyaminé comportant l'un de ces hétérocycles n'était décrit précédemment dans la littérature. Les rendements globaux obtenus sont bons (36-62%) et les excès énantiomères peuvent atteindre des valeurs $\geq 98\%$.

Mots clés : pyrroles, nitrones, *N*-hydroxylamines, bis(pyrrolyl)alcanes, ter(pyrrolyl)alcanes, F-Bodipy[®], hétéroaromatiques, α -*N*-hydroxyamino esters.

PYRROLIC *N*-HYDROXYLAMINES: SYNTHETIC PRECURSORS OF UNSYMMETRICAL BIS(PYRROLYL)ALKANES AND OF α -*N*-HYDROXYAMINO ESTERS.

The pyrrole ring is present in many natural and biologically active compounds. Therefore, its intensive study in organic synthesis is of a great interest. Thus, the first acid-catalyzed reaction of pyrroles onto nitrones was reported by our team. According to the experimental procedure, either pyrrolic *N*-benzylhydroxylamines or 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes were selectively produced. Pyrrolic *N*-hydroxylamines are important compounds and have been used as starting building blocks for the two methodologies described in this manuscript.

Unsymmetrical bis(pyrrolyl)alkanes were obtained efficiently in one step, with high molecular diversity, by the reaction of pyrrolic *N*-hydroxylamines and various pyrroles. This method also allowed the preparation of symmetrical and unsymmetrical tripyrromethanes. Our results were applied to the preparation of unsymmetrical F-Bodipy[®] probes. They were obtained, in high yields and for the first time, directly from unsymmetrical 2,2'-bis(pyrrolyl)alkanes. Moreover, an axially chiral F-Bodipy[®] has been prepared.

α -*N*-Hydroxyamino acids which are *N*-hydroxylated analogues of α -amino acids have been synthesized. A highly diastereoselective reaction between pyrrole and a suitable cyclic chiral nitrone yielded a pyrrolic *N*-hydroxylamine. A three-step sequence afforded the expected α -*N*-hydroxyamino ester in a good yield and a good enantiomeric excess (80%). This method has been applied to other pyrrolic, indolic and furanic heteroaromatics. No α -*N*-hydroxyamino acids holding these heterocycles in their structures were described. Good overall yields (36-62%) were obtained and good enantiomeric excesses, up to 98%.

Key words: pyrroles, nitrones, *N*-hydroxylamines, bis(pyrrolyl)alkanes, tripyrromethanes, F-Bodipy[®], heteroaromatics, α -*N*-hydroxyamino esters.