



**HAL**  
open science

# Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Synthèse de 2,2'-bipyrroles dissymétriques

Rémi Piard

► **To cite this version:**

Rémi Piard. Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Synthèse de 2,2'-bipyrroles dissymétriques. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2013. Français. NNT : 2013GRENV042 . tel-01552640

**HAL Id: tel-01552640**

**<https://theses.hal.science/tel-01552640v1>**

Submitted on 3 Jul 2017

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie Organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Rémi PIARD**

Thèse dirigée par le **Dr. Jean-Noël DENIS**

Co-dirigée par le **Dr. Frédéric MINASSIAN**

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

# Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Synthèse de 2,2'-bipyrroles dissymétriques.

Thèse soutenue publiquement le **15 Novembre 2013**,  
devant le jury composé de :

**Dr. Philippe DAUBAN**

Directeur de Recherche, Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, Rapporteur

**Dr. Franck SUZENET**

Maître de Conférences, Université d'Orléans, Rapporteur

**Dr. Christophe BUCHER**

Directeur de Recherche, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Président

**Dr. Jean-Noël DENIS**

Directeur de Recherche, Université de Grenoble, Directeur de Thèse

**Dr. Frédéric MINASSIAN**

Maître de Conférences, Université de Grenoble, Co-directeur de Thèse





## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie Organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Rémi PIARD**

Thèse dirigée par le **Dr. Jean-Noël DENIS**

Co-dirigée par le **Dr. Frédéric MINASSIAN**

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

## Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Synthèse de 2,2'-bipyrroles dissymétriques.

Thèse soutenue publiquement le **15 Novembre 2013**,  
devant le jury composé de :

**Dr. Philippe DAUBAN**

Directeur de Recherche, Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, Rapporteur

**Dr. Franck SUZENET**

Maître de Conférences, Université d'Orléans, Rapporteur

**Dr. Christophe BUCHER**

Directeur de Recherche, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Président

**Dr. Jean-Noël DENIS**

Directeur de Recherche, Université de Grenoble, Directeur de Thèse

**Dr. Frédéric MINASSIAN**

Maître de Conférences, Université de Grenoble, Co-directeur de Thèse







*« Notre plus grande gloire n'est pas de ne jamais tomber,  
mais de nous relever à chaque fois. »*

Confucius



## Remerciements

Bien que ce ne soit pas habituelle, je tiens à remercier en premier les personnes qui ont travaillé à mes cotés et qui m'ont suivis durant ces trois années, à commencer bien sur par Fred. Un immense MERCI pour m'avoir donné la chance de travailler à tes cotés. Merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse, ton énergie et ta générosité. Merci pour tout ce que tu as partagé, tes connaissances, tes anecdotes toujours plus savoureuses les unes que les autres, tes blagues toujours d'une grande finesse et ta passion pour la musique. Merci pour tous ces intermèdes interactifs dans le bureau, entre la gnole de Savoie « C'est de la daube, mais si faut y boire ben on y boira ! » le garagiste énervé « ça va mal se mettre ! » ou encore la compile des chansons paillardes. Merci pour tous ces moments parmi tant d'autres qui resteront gravés dans ma mémoire.

Un immense Merci également à Nadia pour ta joie de vivre, ton soutien et ton sens de l'humour (encore plus avec un Ti Punch dans le nez !) J'ai adoré travailler avec toi, toujours là pour proposer ton aide, tes idées et tes conseils durant cette année. La vie a fait en sorte qu'on ne puisse pas travailler plus ensemble et c'est ainsi mais si il a une chose que j'ai appris durant cette thèse c'est de ne jamais rien lâcher et de toujours aller de l'avant, il y a toujours une bonne raison pour ne pas baisser les bras !

Merci à Jean Noël d'avoir accepté d'être mon directeur et de m'avoir fait confiance pour cette thèse. Un grand merci également pour son expérience et ces remarques pertinentes lors de la rédaction de ce manuscrit.

Je remercie chaleureusement les docteurs Philippe DAUBAN et Franck SUZENET d'avoir accepté de juger ce travail. Je remercie également le docteur Christophe BUCHER d'avoir présidé ce jury. Je vous remercie tous les trois d'avoir rendu cette soutenance si vivante et intéressante. Merci pour vos contributions très constructives et très enrichissantes.

Je remercie bien sur tous les permanents du SeRCO, mais certain mérites quelques mentions particulières. Merci à Alice, Sandrine, Jean-François et Sébastien pour vos conseils et votre aide. Un grand merci à Pierre-Yves pour tes conseils pratiques et tes connaissances en chimie, pour les discussions, ton aide et ta curiosité pour les travaux des thésards. Merci

Pascale pour ta grande gentillesse et ta générosité. Merci Jérôme pour les discussions entre deux portes de labo et d'avoir repris la magnifique chimie du pyrrole. Merci Pierre-Marc pour ton aide à la synthèse du MBP.

Merci à tous les membres des services communs du laboratoire (RMN, Masse, Cristallographie). Merci Béatrice pour tes conseils et tes nombreuses explications en RMN. Merci Christian d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions sur les RX.

Un Immense merci à tous les étudiants du labo. Merci aux petits jeunes qui sont arrivés, Evelyne « La Biquette », Lorène, Audrey, Xiaofei. Merci Aude pour cette touche alsacienne si loin de Mulhouse, tu m'as battu et de loin sur la casse de vaisselle et j'en ai bien rigolé mais tu as bien assez de tempérament et de caractère pour passer au dessus et assurer un max. Merci au plus vieux, Marta alias Martox notre espagnole adorée. Je t'ai chambrée avec le dopage mais ça fait pas tout alors note bien : l'Espagne est vraiment forte en sport ! Merci Pauline alias Pauline toujours la tête dans les montagnes entre ski de randonnés et refuges. Y a pas à dire t'en as fait des km ! Merci Julien alias Jubo, partenaire de squash, partenaire de « chansons bien chiantes qui restent dans la tête ! », partenaire de boule à facette, toujours près à rendre service. Merci Charlie alias Charlie pour son calme et sa détente contagieuse, toujours prêt pour une blague ou un bon mot ! Merci à Flavien alias Henri IV notre bon roi ! Toujours serviable, à donner des conseils et à déconner. Touchez ma bosse mon bon seigneur !!!

Il me reste à remercier les meilleurs, ensemble on formait le cinq majeur du siècle, la Dream Team !!! Merci l'ami Simon alias Timon, alias Piotr, alias Jésus, alias Frisouille, alias bouclette notre visionnaire d'un flegme à faire pâlir un anglais, d'une autodérision inimaginable tu as du écumé tous les bars et restos de Grenoble mais attention au plateau cinétique ! Merci à Fred alias Fred, notre agrégé d'Histoire, d'une culture inversement proportionnelle à son appétit et toujours bien sapé le bougre. Merci à Emilien alias Demorue alias Emilien le Bien-Heureux, toujours plein d'énergie au réveil et la mèche rebelle. Merci Jérôme alias Gayrome spécialiste du véto et toujours prompt à placer un bon mot !

Merci également à tous les sponsors qui ont permis de rendre ces trois années inoubliables, je veux bien sûr parler de Castorama, le Parti Communiste Français, la Compagnie Créole, les Chaines de la TNT, les émissions de Bears Grylls, Nostalgie, 20 minutes, les gifs de hfr, Wikipédia, la pâtisserie Ferrazzi, les cartes Magics, Schweppes, La soucoupe et le perroquet, les polaires Quechua, Jeux du Monde, la Fnac, les cartes IGN, la SNCF, M&M's.

Un grand merci à toute ma famille pour m'avoir accompagnée et particulièrement à mes parents pour m'avoir toujours soutenus et encouragés.

Et merci Sophie d'avoir été là malgré la distance.



|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>Avant-Propos .....</b> | <b>17</b> |
|---------------------------|-----------|

### **Chapitre 1 : Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine.**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. La Prodigiosine.....</b>  | <b>21</b> |
| 1.1. Généralités .....  | 21        |
| 1.1.1. Rappels historiques sur la Prodigiosine.....                       | 21        |
| 1.1.2. Prodigiosine et Prodiginines.....                                  | 23        |
| 1.2. Activités Biologiques .....  | 26        |
| 1.2.1. Activités Principales.....   | 26        |
| 1.3. Biosynthèse .....  | 37        |
| 1.3.1. Biosynthèse du fragment MAP.....                                   | 38        |
| 1.3.2. Biosynthèse du fragment MBC.....                                   | 38        |
| 1.4. Synthèses chimiques .....  | 39        |
| 1.5. Approche envisagée .....   | 47        |
| 1.6. Résultats et Discussions .....                                       | 51        |
| 1.6.1. Etudes préliminaires.....  | 51        |
| 1.6.2. Synthèse du 4-méthoxybipyrrole (MBP) .....                         | 59        |
| 1.7. Conclusion .....   | 94        |
| 1.8. Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine.....                 | 94        |
| 1.8.1. Addition du méthoxybipyrrole sur les <i>N</i> -hydroxylamines..... | 95        |
| 1.8.2. Optimisation de l'étape d'addition .....                           | 99        |
| 1.8.3. Etude de stabilité.....  | 102       |
| 1.8.4. Essais d'oxydation .....   | 103       |
| 1.8.5. Nouvelle approche par élimination.....                             | 108       |
| 1.9. Conclusion .....   | 110       |

### **Chapitre 2 : Synthèse de 2,2'-bipyrrole dissymétrique.**

|  |            |
|--|------------|
| <b>2. Les Bipyrroles.....</b>                                  | <b>113</b> |
| 2.1. Les bipyrroles dans les composés d'origine naturelle..... | 114        |
| 2.1.1. Les tambjamines.....                                    | 114        |
| 2.1.2. Les marinéosines .....                                  | 116        |
| 2.2. Les bipyrroles dans les composés synthétiques.....        | 117        |
| 2.2.1. Le cas de la saphyrine.....                             | 118        |



|                               |   |            |
|-------------------------------|---|------------|
| 2.2.2.                        | Complexation des déchets radioactifs .....                | 120        |
| 2.2.3.                        | Utilisation dans les matériaux .....                      | 121        |
| 2.3.                          | Synthèse de bipyrrroles .....                             | 122        |
| 2.3.1.                        | Conditions de Ullmann .....                               | 123        |
| 2.3.2.                        | Méthodes oxydantes .....                                  | 125        |
| 2.3.3.                        | Réaction de Vilsmeier-Haack .....                         | 127        |
| 2.3.4.                        | Couplages pallado-catalysés .....                         | 128        |
| 2.4.                          | Autres approches pour la synthèse de bipyrrrole .....     | 129        |
| 2.4.1.                        | Synthèse multi-étapes .....                               | 129        |
| 2.4.2.                        | Synthèses monotopes .....                                 | 130        |
| 2.4.3.                        | Cyclopropanes donneur-accepteur .....                     | 132        |
| 2.4.4.                        | Cycloaddition 1,3-dipolaire .....                         | 134        |
| 2.5.                          | Les terpyrrroles et autres oligopyrrroles .....           | 135        |
| 2.5.1.                        | Synthèse de terpyrrroles et d'oligopyrrroles .....        | 136        |
| 2.6.                          | Résultats et discussions .....                            | 142        |
| 2.6.1.                        | Approche envisagée .....                                  | 142        |
| 2.6.2.                        | Etudes préliminaires .....                                | 144        |
| 2.6.3.                        | Utilisation de nitrones substituées .....                 | 150        |
| 2.6.4.                        | Application à la synthèse de terpyrrroles .....           | 186        |
| 2.7.                          | Conclusion .....  | 188        |
| <b>3.</b>                     | <b>Conclusion générale et Perspectives .....</b>          | <b>193</b> |
| 3.1.                          | Conclusion .....  | 193        |
| 3.2.                          | Perspectives .....  | 195        |
| 3.2.1.                        | Synthèse du 4-méthoxybipyrrrole .....                     | 195        |
| 3.2.2.                        | Synthèse d'analogues de la Prodigiosine .....             | 196        |
| 3.2.3.                        | Synthèse de 2,2'-bipyrrroles dissymétriques .....         | 198        |
| 3.2.4.                        | Synthèse de pyrroles substitués en positions 3 et 4 ..... | 200        |
| <br><b>Experimental Part:</b> |   |            |
|                               | General procedure .....                                   | 203        |
|                               | Chapter 1: .....  | 205        |
|                               | Chapter 2: .....  | 221        |
|                               | <b>Références bibliographiques .....</b>                  | <b>273</b> |
|                               | <b>Annexes .....</b>                                      | <b>283</b> |

## Abréviations

[Ox] : oxydation  
18-c-6 : Ether 18-couronne-6  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
APTS : Acide *para*-toluène sulfonique  
aq. : aqueux  
ATP : Adénosine Tri-Phosphate  
ATR : Attenuated Total Reflectance  
Boc : *tert*-butoxycarbonyle  
BODIPY : BoronDIPYrrromethene  
cat. : catalytique  
Cbz : benzyloxycarbonyle  
CCM : Chromatographie sur Couche Mince  
Cdk : *Cycline-dependent kinase*  
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice  
cPG : Cycloprodigosine  
CSA : Acide camphre sulfonique  
Cu(TBS)<sub>2</sub> : Bis (*N-tert*-butylsalicylaldiminato) cuivre (II)  
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène  
DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide  
DCE : 1,2-Dichloroéthane  
DCM : Dichlorométhane  
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone  
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine  
DMAP : 4-Diméthylaminopyrrolidine  
DMF : *N,N*-Diméthylformamide  
DMP : Periodinane de Dess-Martin  
DMSO : Diméthylsulfoxyde  
ee : excès énantiomérique  
éq. : équivalent  
ESI : ElectroSpray Ionization  
FAD : Flavine adénine dinucléotide  
GP : Groupement Protecteur  
HBC : 4'-hydroxy-2,2'-bipyrrolyl-5-carboxaldéhyde  
HBM : 4'-hydroxy-2,2'-bipyrrolyl-5-méthanol  
HPLC : High Performance Liquid Chromatography  
HRMS : High Resolution Mass Spectroscopy  
IBX : Acide 2-IodoxyBenzoïque  
IR : InfraRouge  
LDA : *N,N*-Diisopropylamidure de lithium  
MAP : 3-*n*-amyl-2-méthylpyrrole  
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase  
MBC : 4-méthoxy-2,2'-bipyrrole-5-carboxaldéhyde  
MBP : 4-méthoxybipyrrole  
MS : Mass Spectrometry  
MsCl : Chlorure de méthansulfonyle

MTO : méthyl trioxorhénium  
NaHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de sodium  
NBS : *N*-Bromosuccinimide  
nOeSY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy  
P : Puissance  
PCC : Chlorochromate de pyridinium  
PCP : Peptidyl Carrier Protein  
Pd/C : Palladium sur Charbon  
PDT : Thérapie PhotoDynamique  
PG : Prodigiosine  
PhF : 9-Phénylfluorényle  
PIFA : (bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzène  
PKC : Protéine Kinase C  
PMA : 13-acétate-12-myristatephorbol  
ppm : partie par million  
quant. : quantitatif  
rd : rapport diastéréoisomérique  
Rdt : Rendement  
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
SAR : Structure Activity Relationship  
sat. : saturé  
ta : température ambiante  
TBAF : Fluorure de Tétrahydro-*n*-Butylammonium  
TBSCl : Chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle  
TEA : TriEthylAmine  
TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle  
Tf<sub>2</sub>O : Anhydride trifluorométhansulfonique  
TFAA : Anhydride Trifluoroacétique  
TfOH : Acide trifluorométhansulfonique  
THF : Tétrahydrofurane  
TM : Tamis Moléculaire  
T<sub>max</sub> : Température maximale  
TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine  
TMSBr : Bromure de triméthylsilyle  
TMSCl : Chlorure de triméthylsilyle  
TMSOTf : Trifluorométhane sulfonate de triméthylsilyle  
TosMIC : isonitrile de *p*-toluènesulfonylméthyle  
TPAP : Perruthénate de Tétrahydro-*n*-propylammonium  
TPP : Thiamine pyrophosphate  
TsCl : Chlorure de *para*-toluènesulfonyle  
UHP : complexe urée-péroxyde d'hydrogène  
UP : undécylprodigiosine  
UPC : undécylpyrrole-2-carboxaldéhyde

# **Avant-Propos**



## Avant-Propos

---

Depuis très longtemps, c'est dans la nature que l'homme puise les remèdes qui le soignent. Depuis des millénaires, il utilise les produits naturels d'origine organique ou minérale afin de traiter les pathologies dont il est atteint. Alors qu'il utilisait autrefois les fleurs, les racines, les écorces ou encore les feuilles comme « médicaments », la chimie moderne a permis d'isoler les principes actifs provenant de ces sources, de les caractériser et de les reproduire par synthèse.

Les chimistes de synthèse sont ainsi en mesure de synthétiser ces composés naturels et d'exploiter leurs activités biologiques, mais cela n'est pas toujours suffisant. En effet, bien que les produits naturels présentent des qualités thérapeutiques indéniables, ils exercent souvent des effets indésirables sur le corps humain (effets secondaires, difficultés d'administration). Il est alors nécessaire de préparer des analogues structuraux et de développer des voies d'accès à ces derniers.

En 2007, Newman a recensé 1184 médicaments approuvés par la *Food and Drug Administration* et mis sur le marché entre 1981 et 2006.<sup>1</sup> Le diagramme ci-dessous (Figure 1) montre l'origine de ces différents produits (V : vaccins, B : biologiques (peptides, protéines), N : naturel, ND : dérivés de produits naturels (hémisynthèse), S : synthèse (screening), S/NM : synthèse (mimes de produits naturels), S\* : synthèse (avec pharmacophores de produits naturels), S\*/NM : synthèse (mimes de pharmacophores de produits naturels) :

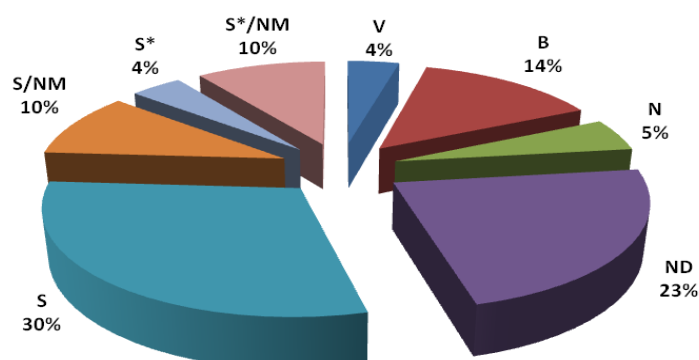


Figure 1 : Origine des médicaments mis sur le marché entre 1981 et 2006.

<sup>1</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. J. *Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.

Seulement 5 % des médicaments mis sur le marché sont des produits naturels alors que 77 % des médicaments sont des dérivés obtenus par modification synthétique. Ce diagramme montre ainsi l'importance de la synthèse d'analogues pour la conception de produits à visée thérapeutique.

Le Taxotère® (issu du Taxol) et l'Irinotecan® (un analogue synthétique de camptothécines) sont des exemples concrets, provenant de cette démarche, pour lesquels les analogues se sont avérés d'une plus grande efficacité que les produits naturels dont ils dérivent.<sup>2</sup>

C'est dans cette optique que mon travail de thèse s'inscrit. Je me suis particulièrement intéressé au développement d'une voie de synthèse permettant un accès rapide et efficace à un composé naturel cible, la Prodigiosine en l'occurrence, mais également à des analogues de cette dernière.

Le premier chapitre de ce manuscrit présentera les travaux effectués sur la synthèse de précurseurs de la Prodigiosine, ainsi que sur la synthèse d'une nouvelle classe d'analogues. Le second chapitre sera consacré à la synthèse de structures bipyrrroliques présentes en particulier dans la structure de la Prodigiosine, mais également intéressantes pour des applications en nanoscience. En effet, le motif bipyrrrole est une brique élémentaire indispensable dans la synthèse de macrocycles porphyriniques.

La présentation de ce travail de recherche sera bien entendu étayée de deux parties bibliographiques et se terminera par une conclusion générale énonçant en particulier les perspectives envisagées à la suite de ce travail.

---

<sup>2</sup> Oberlies, N. H.; Kroll, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129-135.

**Chapitre 1 :**  
**Vers la synthèse d'analogues de la**  
**Prodigiosine**





## 1. La Prodigiosine

---

### 1.1. Généralités

---

#### 1.1.1. Rappels historiques sur la Prodigiosine

---

L'Histoire regorge de témoignages relatifs à des gouttelettes de sang sur des aliments tels que le pain, les féculents ou encore des hosties. La présence de ces gouttelettes a longtemps enflammé l'imaginaire et il n'est pas rare de voir au travers des témoignages recueillis une origine miraculeuse ou divine. La plus ancienne trace de ces gouttelettes de sang nous vient de la Grèce antique, lors du siège de Tyre par Alexandre le Grand en 322 avant J.C.. Les soldats, mécontents, étaient fatigués du siège, jusqu'à ce que l'un d'entre eux ne découvre que du sang ruisselait à l'intérieur de son pain. Un devin, du nom d'Aristandre de Telmessos, interpréta cet évènement comme un bon présage et y vit la victoire des macédoniens.<sup>3</sup>

Bien que l'on puisse citer un nombre important de faits similaires durant les siècles qui suivirent, l'histoire du miracle de Bolsena reste la plus marquant. En 1263, un prêtre, dont la foi était vacillante, célébra une messe dans l'église Sainte Christine de Bolsena, petite ville au nord de Rome. Ses doutes se volatilèrent au moment où il vit du sang couler des hosties sur l'autel. Cet évènement arriva rapidement aux oreilles du pape Urbain IV qui, pour commémorer ce miracle, institua la fête du *Corpus Christi* encore célébrée de nos jours, et en 1508, Raphaël immortalisa la scène par une fresque dans les appartements papaux de Julius II au Vatican (Figure 2).<sup>4</sup>

---

<sup>3</sup> Rufi, Q. C., *Historiae Alexandri Magni*. Vol. 4.

<sup>4</sup> Bennett, J. W.; Bentley, R. *Adv. Appl. Microbiol.* **2000**, 47, 1-32.



Figure 2 : Fresque de Raphaël au Vatican.

Il faut attendre le début du XIX<sup>ème</sup> siècle pour que les « miracles » laissent place à la science et plus précisément à Legnaro, dans la province de Padoue, où l'on retrouve la présence de sang sur de la polenta et de la soupe de riz. Le Dr. Vincenzo Sette, officier de médecine, conclut, après étude, que le phénomène était dû à la fermentation de la polenta provoquée par un champignon. Au même moment, Bartolomeo Bizio, un pharmacien de Padoue, analysa indépendamment des échantillons de polenta rouge. Il arriva à la même conclusion et nomma ce champignon *Serratia marcescens* en l'honneur du physicien Serafino Serrati.

Durant tout le XIX<sup>ème</sup> siècle, plusieurs noms furent donnés à l'organisme responsable de ces colorations rouges : *Micrococcus prodigiosus*, *Bacterium prodigiosum*, *Bacillus prodigiosus*. Il faut attendre le début du XX<sup>ème</sup> siècle pour que tout le monde s'accorde à dire que ce pigment rouge était la Prodigiosine, produite par une bactérie appelée *Serratia marcescens*.<sup>5</sup>

A partir du moment où la Prodigiosine a été identifiée comme une molécule définie, de nombreuses études ont cherché à déterminer sa structure et ses propriétés. Ainsi, dans les années 40, les premières études de biosynthèse sont réalisées grâce à des marqueurs isotopiques.<sup>6</sup>

<sup>5</sup> Gerber, N. N. *Crit. Rev. Microbiol.* **1975**, 3, 469-485.

<sup>6</sup> Hubbard, R.; Rimington, C. *Biochem. J.* **1950**, 46, 220-225.

Wasserman réalise la première synthèse partielle en 1960,<sup>7</sup> suivi par Rapoport qui présente quant à lui la première synthèse totale en 1962.<sup>8</sup> Ces deux synthèses ont permis de confirmer la structure chimique de la Prodigiosine jusqu'alors incertaine.

Par la suite, de nombreux groupes se sont intéressés à la Prodigiosine et à ses activités biologiques. Leurs études ont permis, entre autres, l'élucidation exacte de sa biosynthèse<sup>9</sup> et la découverte de nouvelles structures similaires.<sup>10</sup>

En 1996, le groupe de D'Alessio met au point un voie de synthèse de la Prodigiosine et de nombreux analogues. Cette stratégie très performante leur permet d'effectuer la première étude de relations structure-activité immunosuppressive.<sup>11</sup>

La dernière avancée marquante est la mise au point en 2006 par la société Gemin X<sup>12</sup> d'un composé anticancéreux appelé Obatoclox®.<sup>13</sup> Cet analogue de prodigiosine est actuellement en phase clinique II pour le traitement de plusieurs types de cancers.

### 1.1.2. Prodigiosine et Prodiginines

---

La Prodigiosine (Figure 3) est un métabolite secondaire de couleur rouge produit par deux principaux genres de bactéries *Serratia* et *Streptomyces*. Sa source la plus connue est l'espèce *Serratia marcescens*. Cette couleur rouge (Figure 4) très caractéristique vient de sa structure tripyrrolique comportant sept doubles liaisons conjuguées.

---

<sup>7</sup> Wasserman, H. H.; McKeon, J. E.; Smith, L.; Forgione, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 506-507.

<sup>8</sup> Rapoport, H.; Holden, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635-642.

<sup>9</sup> Morrison, D. A. *J. Bacteriol.* **1966**, *91*, 1599-1604, Wasserman, H. H.; Sykes, R. J.; Peverada, P.; Shaw, C. K.; Cushley, R. J.; Lipsky, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6874-6875.

<sup>10</sup> (a) Tsao, S. W.; Rudd, B. A.; He, X. G.; Chang, C. J.; Floss, H. G. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 128-131, (b) Malpartida, F.; Niemi, J.; Navarrete, R.; Hopwood, D. A. *Gene* **1990**, *93*, 91-99.

<sup>11</sup> (a) Rizzo, V.; Morelli, A.; Pinciroli, V.; Sciangula, D.; D'Alessio, R. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 73-78, (b) Mortellaro, A.; Songia, S.; Gnocchi, P.; Ferrari, M.; Fornasiero, C.; D'Alessio, R.; Isetta, A.; Colotta, F.; Golay, J. *J. Immunol.* **1999**, *162*, 7102-7109, (c) D'Alessio, R.; Rossi, A. *Synlett* **1996**, 513-514, (d) D'Alessio, R.; Bargiotti, A.; Carlini, O.; Colotta, F.; Ferrari, M.; Gnocchi, P.; Isetta, A.; Mongelli, N.; Motta, P.; Rossi, A.; Rossi, M.; Tibolla, M.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2557-2565.

<sup>12</sup> La société Gemin X a depuis 2011 été rachetée par la société Cephalon.

<sup>13</sup> Dairi, K.; Tripathy, S.; Attardo, G.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2605-2606.

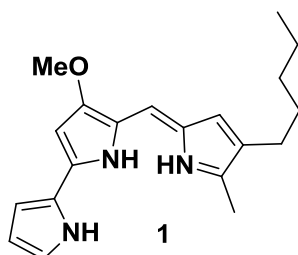


Figure 3 : la Prodigiosine.

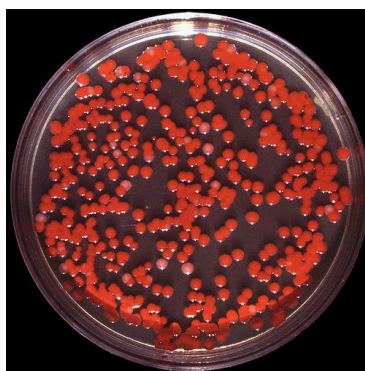


Figure 4 : Culture de *Serratia marcescens*.

Elle fait partie d'une famille de molécules appelées « prodiginines » se caractérisant par leur motif pyrrolyldipyrrométhène et la présence d'un groupement méthoxy (ou hydroxyl) en position 6. Comme le montre la figure 5, les variations de structure concernent en particulier la nature et la position des chaînes alkyles.<sup>14,4</sup>

<sup>14</sup> (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3582-3603, (b) Williamson, N. R.; Fineran, P. C.; Leeper, F. J.; Salmond, G. P. C. *Nature Rev. Microbiol.* **2006**, 4, 887-899.

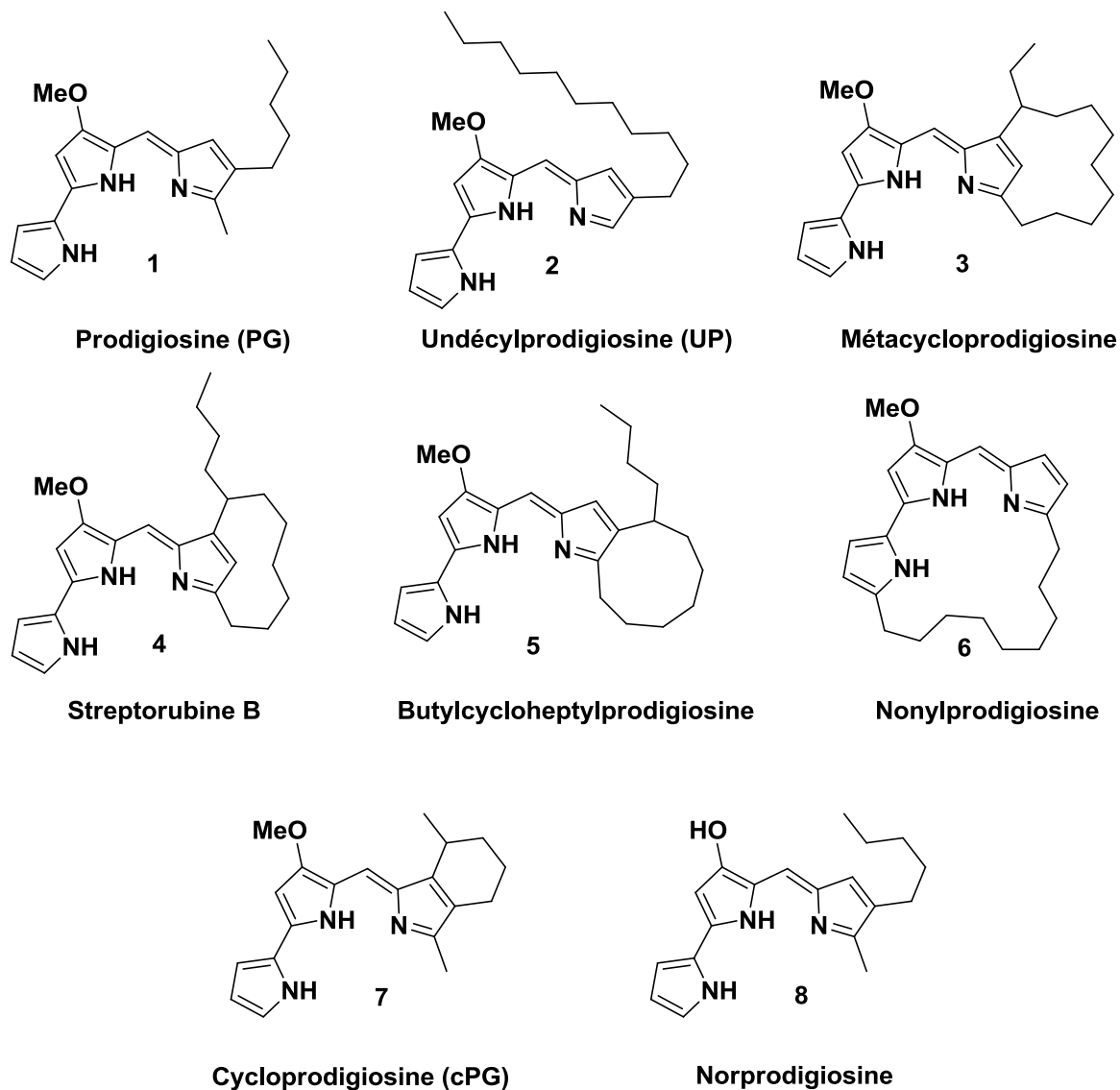


Figure 5 : Structures de Prodiginines.

La famille des prodiginines présente de nombreuses activités biologiques. Outre les activités anticancéreuses et immunosuppressives, les prodiginines ont des activités antifongiques, antibactériennes, anti-protazoaires et anti-paludiques.

La nomenclature utilisée traditionnellement pour ce type de structure est extrêmement variable (Figure 6). Le terme « prodigosine » est souvent employé de façon générique pour évoquer toute structure présentant l'enchaînement tripyrrolique caractéristique.

Nous utiliserons quant à nous le terme « prodigiosine » lorsque nous évoquerons la Prodigiosine (ou PG). Le terme « prodiginine » sera utilisé pour parler de molécules possédant un noyau pyrrolyldipyrrométhène et un groupement méthoxy sur la position 6, et le terme « prodigosène » pour toute structure comportant uniquement le noyau pyrrolyldipyrrométhène.

Par ailleurs, les différents motifs seront nommés et décrits comme sur la figure 6. Chaque lettre A, B et C correspond à un des noyaux pyrroles. Le terme « position *méso* » sera employé pour désigner l'atome de carbone faisant la liaison entre les noyaux pyrroles B et C.

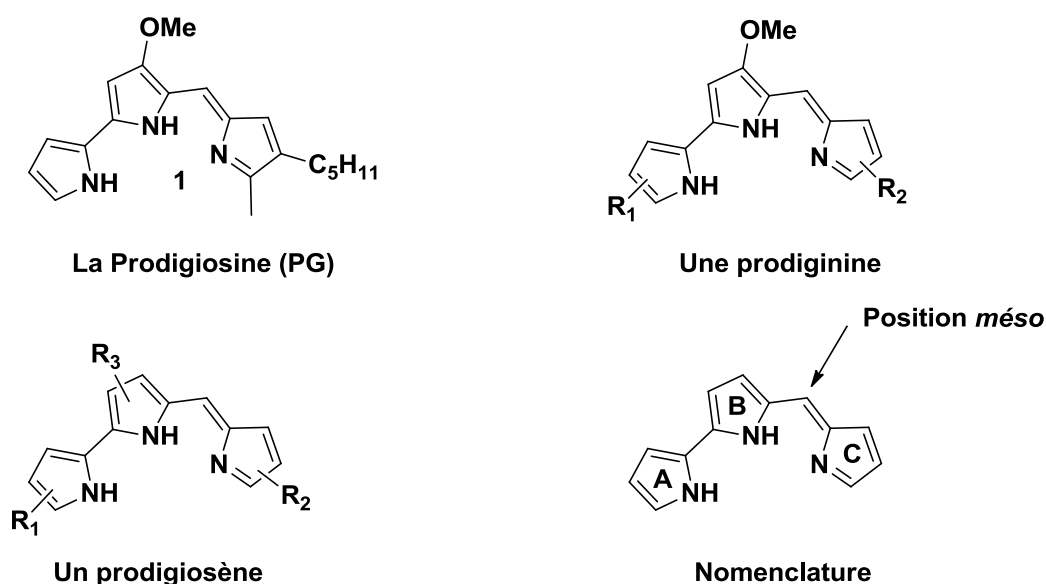


Figure 6 : Structures et nomenclature.

## 1.2. Activités Biologiques

---

### 1.2.1. Activités Principales

---

Comme évoqué précédemment, les prodiginines présentent de nombreuses activités biologiques dont les deux principales sont l'action anticancéreuse et l'effet

immunosuppresseur. La plupart des études réalisées depuis une vingtaine d'années portent sur ces deux aspects.

En effet, le cancer est actuellement la première cause de mortalité en France avec une estimation d'environ 147 000 décès par an. On a recensé, toujours en France, 365 500 nouveaux cas en 2011. Les cancers dont les durées médianes de survie sont inférieures à 10 ans représentent 33 % des cas.<sup>15</sup> Face à ce constat, il est donc nécessaire de trouver de nouveaux agents antitumoraux ayant de préférence des cibles spécifiques au sein des cellules atteintes.

Les immunosuppresseurs sont quant à eux des composés utilisés pour inhiber ou moduler l'activité du système immunitaire. Ils peuvent être utilisés pour prévenir les phénomènes de rejet suite à une greffe d'organe ou dans le traitement de maladies auto-immunes. La PG est envisagée comme candidat pour limiter les phénomènes de rejet. A l'heure actuelle, la cyclosporine A et le tacrolimus (FK-506) sont les immunosuppresseurs les plus utilisés. Malheureusement, 30 à 70 % des patients présentent des effets secondaires tels que la néphrotoxicité, l'hypertension artérielle, des thromboses veineuses, des céphalées, une hyperkaliémie et des paresthésies. Là encore, les problèmes proviennent du manque de spécificité d'action des traitements.

Une connaissance approfondie des mécanismes d'actions des composés permet de développer d'éventuels traitements plus ciblés et donc plus performant.

Comme nous allons le voir, la Prodigiosine semble présenter des modes d'action spécifiques pour ces deux activités, ce qui en fait un bon candidat pour de futurs traitements anticancéreux et immunosuppresseurs.

---

<sup>15</sup> Source : Institut Nationale du Cancer. Rapport sur « La situation du cancer en France en 2012 »



### 1.2.1.1. *Activité Anticancéreuse*

L'activité anticancéreuse de la PG est connue depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle mais bien évidemment pas sous la forme que l'on connaît actuellement.<sup>16</sup> En 1888, le Dr William B. Coley, chirurgien à New York, découvrit un des plus intrigants résultats trouvés en matière de recherche sur le cancer. En combinant des cultures de *Streptococcus* sp. et de *Bacillus prodigiosus* (maintenant appelé *Serratia marcescens*) puis en les stérilisant, il mit au point un mélange connu sous le nom de Toxine de Coley. Ce mélange servait à traiter des tumeurs avec un résultat fascinant sur les tumeurs d'origine mésodermale.<sup>17</sup>

Il fallut attendre les travaux de Boger pour voir une première étude sur l'activité anticancéreuse des prodiginines.<sup>18</sup> Ses résultats montrent notamment que la PG possède un effet cytotoxique *in vitro* significatif sur des cellules murines atteintes par la leucémie ( $IC_{50} = 3,7 \times 10^{-4} \mu\text{g/mL}$ ). Les études suivantes ont permis de mettre en évidence l'efficacité des prodiginines sur des cellules leucémiques humaines ( $IC_{50} = 9,72 \mu\text{M}$ ),<sup>19,20</sup> sur les cancers du colon ( $IC_{50} = 0,28-0,59 \mu\text{M}$ ),<sup>21</sup> et des poumons ( $IC_{50} = 0,42-0,62 \mu\text{M}$ ),<sup>22</sup> et sur le carcinome hépatocellulaire ( $IC_{50} = 0,6 \mu\text{M}$ ).<sup>23</sup>

Ces études biologiques couplées aux travaux de synthèse de D'Alessio (dont nous parlerons par la suite) ont conduit à l'élaboration de l'Obatoclax® par la société Gemin X

---

<sup>16</sup> Pour une vue d'ensemble des activités anticancéreuse et immunosuppressive voir : (a) Pérez-Tomás, R.; Montaner, B.; Llagostera, E.; Soto-Cerrato, V. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 1447-1452, (b) Montaner, B.; Perez-Tomas, R. *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 57-65.

<sup>17</sup> Rook, G. *Nature* **1992**, *357*, 545-545.

<sup>18</sup> Boger, D. L.; Patel, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405-1415.

<sup>19</sup> Montaner, B.; Navarro, S.; Piqué, M.; Vilaseca, M.; Martinell, M.; Giralt, E.; Gil, J.; Pérez-Tomás, R. *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *131*, 585-593.

<sup>20</sup> Yamamoto, D.; Uemura, Y.; Tanaka, K.; Nakai, K.; Yamamoto, C.; Takemoto, H.; Kamata, K.; Hirata, H.; Hioki, K. *Int. J. Cancer* **2000**, *88*, 121-128.

<sup>21</sup> Montaner, B.; Pérez-Tomás, R. *Life Sci.* **2001**, *68*, 2025-2036.

<sup>22</sup> Yamamoto, D.; Kiyozuka, Y.; Uemura, Y.; Yamamoto, C.; Takemoto, H.; Hirata, H.; Tanaka, K.; Hioki, K.; Tsubura, A. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2000**, *126*, 191-197.

<sup>23</sup> Yamamoto, C.; Takemoto, H.; Kuno, K.; Yamamoto, D.; Tsubura, A.; Kamata, K.; Hirata, H.; Yamamoto, A.; Kano, H.; Seki, T.; Inoue, K. *Hepatology* **1999**, *30*, 894-902.



Il est connu que l'apoptose peut être déclenchée par un changement du pH intracellulaire.<sup>28</sup> Les prodiginines, en se comportant comme des transporteurs de H<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>, au travers des membranes, induisent ainsi une diminution du pH intracellulaire et déclenchent éventuellement l'apoptose.<sup>18,20,21</sup>

Le groupe de D'Alessio a déterminé expérimentalement les valeurs de pKa pour deux conformères de la Prodigiosine protonée.<sup>11a</sup> Les valeur de pKa = 8,23 ± 0,03 pour le conformère α et de pKa = 5,4 ± 0,2 pour le conformère β ont respectivement été obtenues (Figure 8). Cette différence s'explique par la présence d'une liaison hydrogène supplémentaire dans la forme β entre l'azote protoné et l'oxygène du groupement méthoxy. Ces valeurs de pKa relativement faibles peuvent expliquer la facilité qu'ont les prodiginines à modifier le pH intracellulaire des cellules.

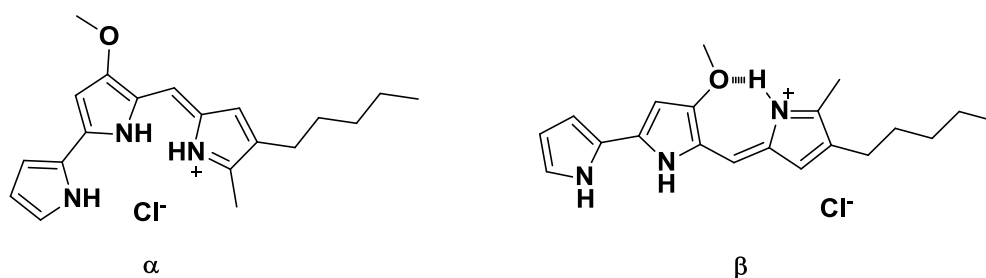


Figure 8 : Conformères α et β du chlorhydrate de Prodigiosine.

#### 1.2.1.1.2. Inhibition de cycle cellulaire

Les prodiginines semblent aussi inhiber le cycle cellulaire. Elles agissent pour cela sur deux types de structures protéiques : les cyclines et les cdk (*Cycline-dependent kinase*).<sup>29</sup> Ces protéines ont pour rôle d'assurer la transition entre les phases G1 et S de la division

<sup>28</sup> (a) Thangaraju, M.; Sharma, K.; Liu, D.; Shen, S.-H.; Srikant, C. B. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 1649-1654, (b) Arends, M. J.; Wyllie, A. H. *Int Rev. Exp. Pathol.* **1991**, *32*, 223-254.

<sup>29</sup> (a) Kawauchi, K.; Shibutani, K.; Yagisawa, H.; Kamata, H.; Nakatsuji, S. i.; Anzai, H.; Yokoyama, Y.; Ikegami, Y.; Moriyama, Y.; Hirata, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *237*, 543-547, (b) Azuma, T.; Watanabe, N.; Yagisawa, H.; Hirata, H.; Iwamura, M.; Kobayashi, Y. *Immunopharmacology* **2000**, *46*, 29-37.

cellulaire. L'inhibition de ces protéines entraîne une incapacité à poursuivre la division de la cellule et déclenche l'apoptose.

Un autre point important du cycle cellulaire concerne le facteur de transcription p53. Au sein de la cellule saine, cette protéine a pour rôle de s'assurer de la transcription correcte de l'information génétique et de la bonne régulation du cycle cellulaire. Lorsqu'un dysfonctionnement est repéré, la protéine p53 peut, soit stopper le cycle cellulaire afin de corriger les éventuels dysfonctionnements, soit déclencher l'apoptose. Dans la moitié des cas de cancers chez l'homme, la protéine p53 est inexistante ou déficiente, elle ne peut donc pas déclencher l'apoptose des cellules déviantes telles que les cellules cancéreuses.<sup>30</sup> La PG serait capable d'induire l'apoptose dans les cellules défailtantes en protéine p53 sans toucher les cellules saines.<sup>19</sup> Ainsi, cela en ferait un excellent agent de chimiothérapie.

#### 1.2.1.1.3. Interaction avec les protéines kinases

Une classe importante d'enzymes baptisée MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) intervient dans de nombreuses chaînes de signaux au sein de la cellule. En présence de différents *stimuli* externes comme un mitogène, un choc osmotique ou thermique, les MAPKs régulent par leurs signaux la mitose, la prolifération et la différenciation des cellules, l'apoptose ou encore l'expression d'un gène.<sup>31</sup> La PG est capable d'activer la p38-MAPK (une protéine cible dans les traitements anti-cancéreux) et d'induire l'apoptose dans une cellule.<sup>32</sup>

Une autre de ces enzymes, la protéine kinase C (PKC), est impliquée dans la prolifération des cellules et leur différenciation, mais également dans la régulation de l'apoptose qui peut être induite notamment par la présence d'agents antitumoraux.<sup>33</sup> Les esters du phorbol (notamment le 13-acétate-12-myristate de phorbol : PMA **10**) (Figure 9) sont connus pour être des promoteurs tumoraux importants. La neutralisation de la PKC par un PMA **10** empêche l'acidification intracellulaire. Il confère donc une protection contre l'apoptose,

<sup>30</sup> Brown, J. M.; Wouters, B. G. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 1391-1399.

<sup>31</sup> Xia, Z.; Dickens, M.; Raingeaud, J.; Davis, R. J.; Greenberg, M. E. *Science* **1995**, *270*, 1326-1331.

<sup>32</sup> Montaner, B.; Pérez-Tomás, R. *Toxicol. Lett.* **2002**, *129*, 93-98.

<sup>33</sup> (a) Mansat, V.; Laurent, G.; Levade, T.; Bettaïeb, A.; Jaffrézou, J.-P. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 5300-5304, (b) Woo, K. R.; Shu, W.-P.; Kong, L.; Liu, B. C. S. *J. Urol.* **1996**, *155*, 1779-1783.

rendant la PG inactive sur la PKC.<sup>34</sup> Cependant, le traitement de ces mêmes cellules par la cPG **7** induit quant à lui une apoptose.<sup>29a</sup>

Cette différence de réactivité, et donc de mécanisme d'action, entre la PG et la cPG s'explique par leurs différences structurales.

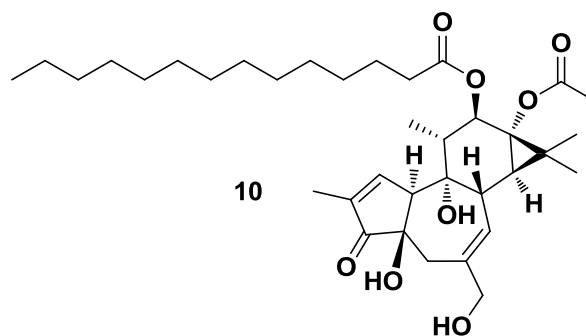


Figure 9 : Structure du 13-acétate-12-myristate de phorbol (PMA).

#### 1.2.1.1.4. Coupure double brin de l'ADN

Lorsqu'une cellule subit des dommages, notamment au niveau de l'ADN, les premières réponses métaboliques consistent en un arrêt du cycle cellulaire, en des réparations, et dans certains cas, en l'apoptose.<sup>35</sup> Le déclenchement de l'apoptose est d'autant plus certain que les dégâts sont importants. C'est pour cette raison que les composés cytotoxiques facilitant la rupture des deux brins de l'ADN (comme la bléomycine) s'avéraient plus efficaces que ceux réalisant la coupure simple brin. Il a été montré que la PG permettait cette coupure double brin de l'ADN grâce à la formation d'un complexe cuivre-Prodigiosine.<sup>36</sup>

<sup>34</sup> (a) Zanke, B. W.; Lee, C.; Arab, S.; Tannock, I. F. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 2801-2808, (b) Ramoneda, B. M.; Pérez-Tomás, R. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 463-469.

<sup>35</sup> Khanna, K. K.; Jackson, S. P. *Nat. Genet.* **2001**, *27*, 247-254.

<sup>36</sup> (a) Melvin, M. S.; Tomlinson, J. T.; Saluta, G. R.; Kucera, G. L.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6333-6334, (b) Fürstner, A.; Grabowski, E. J. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 706-709.

Ce dernier offre la possibilité de transformer le dioxygène en peroxyde d'hydrogène au sein de la cellule, par oxydation du pyrrolyldipyrrométhène et réduction du cuivre, comme le montre la figure 10.<sup>37</sup>

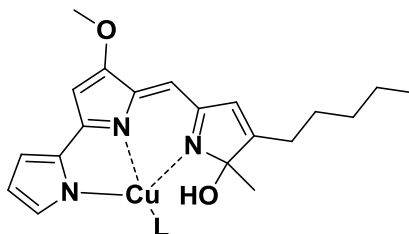


Figure 10 : Structure du complexe réactif par diffraction des rayons X.

De par sa structure plane et la présence du groupement méthoxy, la PG s'intercale dans la chaîne de l'ADN. Par ailleurs, les cellules saines de poumons présentent un taux de cuivre de 1,47 ppm alors que les cellules cancéreuses du même tissu présentent un taux de 5,12 ppm.<sup>38</sup> Ces deux éléments, combinés à la formation de peroxyde d'hydrogène, montrent comment la PG peut générer de sérieux dommages sur la molécule d'ADN des cellules cancéreuses et donc d'en induire l'apoptose.

#### 1.2.1.2. *Activité immunosuppressive*

L'activité immunosuppressive des prodiginines a été mise en évidence dès les années 80.<sup>39</sup> De nombreuses études, réalisées sur modèle animal, ont depuis confirmé l'activité *in vivo* des prodiginines.<sup>40</sup> Le principal intérêt de ces composés réside dans leur effet à des doses non cytotoxiques. Par exemple, l'undécylprodigiosine **2** (UP) inhibe la prolifération des

<sup>37</sup> (a) Park, G.; Tomlinson, J. T.; Melvin, M. S.; Wright, M. W.; Day, C. S.; Manderville, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 113-116, (b) Melvin, M. S.; Ferguson, D. C.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6861-6869.

<sup>38</sup> Melvin, M. S.; Wooton, K. E.; Rich, C. C.; Saluta, G. R.; Kucera, G. L.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *87*, 129-135.

<sup>39</sup> Nakamura, A.; Nagai, K.; Ando, K.; Tamura, G. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1155-1159.

<sup>40</sup> (a) Nakamura, A.; Magae, J.; Tsuji, R. F.; Yamaski, M.; Nagai, K. *Transplantation* **1989**, *47*, 1013-1016, (b) Magae, J.; Miller, M. W.; Nagai, K.; Shearer, G. M. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 86-90, (c) Stepkowski, S. M.; Nagy, Z. S.; Wang, M. E.; Behbod, F.; Erwin-Cohen, R.; Kahan, B. D.; Kirken, R. A. *Transplant. Proc.* **2001**, *33*, 3272-3273, (d) Stepkowski, S. M.; Erwin-Cohen, R. A.; Behbod, F.; Wang, M.-E.; Qu, X.; Tejpal, N.; Nagy, Z. S.; Kahan, B. D.; Kirken, R. A. *Blood* **2002**, *99*, 680-689.

lymphocytes avec une valeur d'  $IC_{50}$  comprise entre 7 et 20 nM. Chez la souris, l' $ED_{50}$  est de 1,5 mg/kg pour 6 jours alors que la toxicité aigue est observée pour des valeurs de 4 mg/kg.<sup>41</sup>

Ces résultats encourageants ainsi que la mise au point d'une synthèse rapide et efficace de la PG ont permis au groupe de D'Alessio de réaliser la première étude de relation structure-activité sur la PG.<sup>11c,d</sup> Cette étude SAR a permis de mettre en évidence la présence de groupements pharmacophores et également de synthétiser un candidat-médicament immunosuppresseur potentiel (Figure 11). En effet, le PNU-156804 **11** (PNU) est le composé présentant le meilleur indice de sélectivité (rapport cytotoxicité *in vivo* / activité immunosuppressive) durant l'étude.

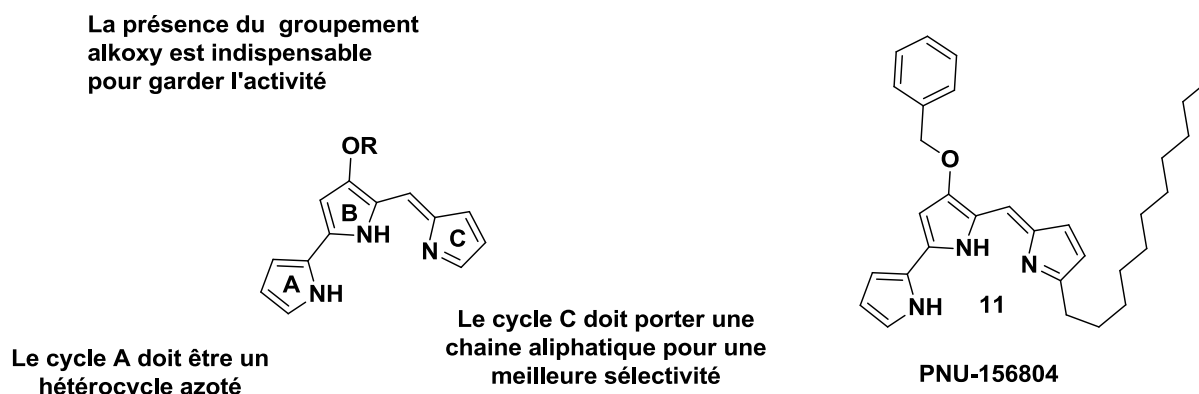


Figure 11 : Groupements pharmacophores et structure du PNU-156804.

Le PNU-156804 **11** a été testé *in vivo* sur des rats ayant subi une greffe cardiaque.<sup>40c</sup> Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

<sup>41</sup> Songia, S.; Mortellaro, A.; Taverna, S.; Fornasiero, C.; Scheiber, E. A.; Erba, E.; Colotta, F.; Mantovani, A.; Isetta, A. M.; Golay, J. J. *Immunol.* **1997**, *158*, 3987-3995.

| Traitement administré aux rats                     | Temps moyen de survie |
|--|-----------------------|
| Sans traitement                                    | 6,3 ± 0,5 jours       |
| 40 mg/kg de PNU-156804                             | 10,3 ± 1,5 jours      |
| 80 mg/kg de PNU-156804                             | 22,3 ± 14,5 jours     |
| 5 mg/kg de cyclosporine A                          | 46,6 ± 30,2 jours     |
| 40 mg/kg de PNU-156804 + 5 mg/kg de cyclosporine A | 85 ± 27,4 jours       |

Tableau 1

Ces résultats ont mis en évidence un important effet synergique entre le PNU et la cyclosporine A. En effet, le temps moyen de survie a doublé par rapport au traitement de référence actuel. Ces résultats encourageants ont déjà fait l'objet de plusieurs brevets sur les analogues de la PG et sur la synthèse de ces derniers.<sup>42</sup>

### 1.2.1.3. Mécanisme d'action

Bien que le mode d'action général des prodiginines consiste en une inhibition de la prolifération des lymphocytes, chaque représentant de cette famille de molécules semble avoir sa propre cible au sein de la cellule.

La PG agit sur les lymphocytes T en inhibant les récepteurs d'interleukine-2.<sup>43</sup> Les interleukines sont des molécules de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire notamment les lymphocytes T sécréteurs. Le rôle de ces lymphocytes est d'aider ou de réguler la réalisation d'autres fonctions lymphocytaires, par exemple le déclenchement de la prolifération suite à la reconnaissance d'un antigène. L'interleukine-2 est sécrétée pour donner « l'autorisation » aux autres lymphocytes ayant reconnu l'antigène de se diviser et de proliférer. La PG empêche la prolifération des cellules immunitaires en inhibant ces récepteurs. La nonylprodigiosine **6** semble agir de la même manière.

<sup>42</sup> (a) D'Allesio, R. V., E.; Bargiotti, A.; Tibolla, M.; Ferrari, M.; Isetta, A.-M.; Colotta, F. WO9940069, **1999**, (b) Ferrari, M. G., P.; Fornasiero, M.-C. ; Colotta, F. ; D'Alessio, R. ; Isetta, A.-M. WO9811894, **1998**, (c) D'Alessio, R. R., A. ; Tibolla, M. ; Ceriani, L. WO9730029, **1997**.

<sup>43</sup> (a) Han, S. B.; Kim, H. M.; Kim, Y. H.; Lee, C. W.; Jang, E. S.; Son, K. H.; Kim, S. U.; Kim, Y. K. *Int. J. Immunopharmacol.* **1998**, *20*, 1-13, (b) Han, S. B.; Park, S. H.; Jeon, Y. J.; Kim, Y. K.; Kim, H. M.; Yang, K. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *299*, 415-425.



La UP **2** cible quant à elle les lymphocytes T cytotoxiques.<sup>44</sup> Ces lymphocytes T ont un rôle de « tueurs » dans l'organisme. Lorsque qu'ils détectent une cellule étrangère, ces lymphocytes se lient à elle et sécrètent la perforine (une protéine cytolytique) qui va former des pores dans la membrane de la cellule et provoquer sa lyse.

La cPG **7** semble quant à elle inhiber sans distinction particulière les lymphocytes T sécréteurs et cytotoxiques.<sup>29</sup>

La métacycloprodigiosine **3** semble enfin agir comme la UP **2** mais avec une activité bien plus marquée pour les cellules de la rate.<sup>40b</sup>

Enfin, le PNU **11** inhibe la prolifération des lymphocytes B et T.<sup>11b,38d</sup> L'intérêt du PNU **11** réside dans sa cible biologique. Les principaux immunosuppresseurs utilisés actuellement (Cyclosporine A, Tacrolimus, Rapamycine) agissent sur les protéines phosphatases qui déphosphorylent les sérines et les thréonines des protéines. Ces protéines phosphatases sont présentes dans de nombreux tissus de l'organisme, ce qui entraîne des effets secondaires importants (ils sont notamment néphrotoxiques et neurotoxiques), du fait de la faible sélectivité de ces traitements. Le PNU **11** inhibe sélectivement la janus kinase 3 (jak3), une tyrosine kinase, présente uniquement dans les cellules lymphocytes T et B. Cette sélectivité explique l'effet synergique rencontré avec la cyclosporine A, et donc l'efficacité d'un traitement couplé.

#### 1.2.1.4. *Activités secondaires*

Les prodiginines ont montré d'autres activités biologiques. Malheureusement, la littérature et les études concernant ces activités complémentaires restent marginales et peu fournies en données, en regard des activités abordées précédemment. C'est pourquoi nous ne citerons ici que quelques informations générales les concernant.

---

<sup>44</sup> Lee, M. H.; Kataoka, T.; Honjo, N.; Magae, J.; Nagai, K. *Immunology* **2000**, *99*, 243-248.

Les prodiginines ont ainsi montré des propriétés antibiotiques et antifongiques avec des  $IC_{50}$  de l'ordre de 3  $\mu$ M ainsi que des activités anti-paludiques, avec cette fois-ci, des  $IC_{50}$  de 1,7 à 8 nM.<sup>45</sup>

### 1.3. Biosynthèse

Les premiers efforts réalisés pour élucider le mécanisme de la biosynthèse de la PG furent entrepris par Hubbard et Rimington en 1950.<sup>46</sup> Les auteurs utilisèrent pour cela des marqueurs isotopiques de l'azote et du carbone sur différents substrats de départ (glycine, acétate de sodium, chlorure et nitrate d'ammonium). Ces substrats ont été sélectionnés car ils rentrent en compte dans la synthèse du porphobilinogène, le motif de départ de la biosynthèse des porphyrines. Malheureusement pour eux, la structure exacte de la Prodigiosine n'était pas encore élucidée et leur hypothèse de départ reposait sur une structure erronée.

Dans les années 60, Williams<sup>47</sup> et Morrison<sup>9a</sup> mirent en évidence deux voies de biosynthèse aboutissant à la PG. Ces deux voies convergent pour réaliser, dans une dernière étape, la condensation entre le 3-*n*-amyl-2-méthylpyrrole **13** (MAP) et le 4-méthoxy-2,2'-bipyrrole-5-carboxaldéhyde **12** (MBC) pour donner la PG (Schéma 1).

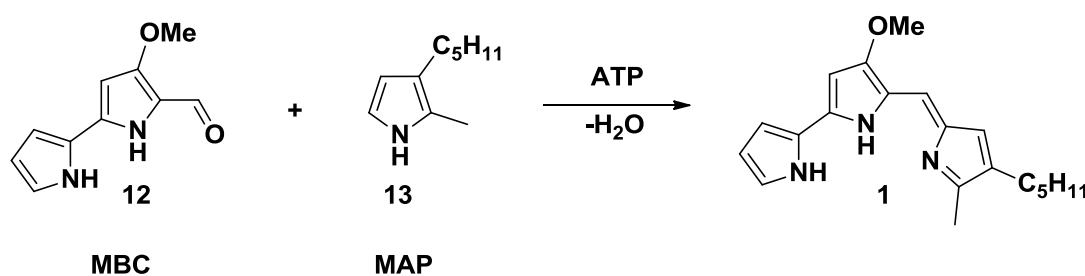


Schéma 1 : Dernière étape biosynthétique de la Prodigiosine.

<sup>45</sup> (a) Castro, A. J.; Gale, G. R.; Means, G. E.; Tertzakian, G. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 29-32, (b) Isaka, M.; Jaturapat, A.; Kramyu, J.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1112-1113, (c) Papireddy, K.; Smilkstein, M.; Kelly, J. X.; Shweta; Salem, S. M.; Alhamadsheh, M.; Haynes, S. W.; Challis, G. L.; Reynolds, K. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5296-5306.

<sup>46</sup> Hubbard, R.; Rimington, C. *Biochem. J.* **1950**, *46*, 220-225.

<sup>47</sup> (a) Williams, R. P.; Goldschmidt, M. E.; Gott, C. L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1965**, *19*, 177-181, (b) Goldschmidt, M. C.; Williams, R. P. *J. Bacteriol.* **1968**, *96*, 609-616.

Depuis ces premières études, les progrès du génie génétique ont permis d'approfondir le mécanisme de biosynthèse et d'attribuer à chaque étape un gène correspondant. Nous ne rentrerons pas dans ces détails génétiques et nous nous limiterons à donner les différentes étapes conduisant à la PG.

### 1.3.1. Biosynthèse du fragment MAP

Le précurseur initial de ce pyrrole est l'oct-2-éanal obtenu à partir de transformations sur les acides gras. L'oct-2-éanal peut réagir avec un pyruvate, en présence de thiamine pyrophosphate (TPP), pour donner le 3-acétyloctanal avec émission de CO<sub>2</sub> (Schéma 2). L'action d'une aminotransférase et d'un acide aminé conduit à l'imine cyclique H<sub>2</sub>MAP. Cette imine est finalement oxydée par une flavine (Flavine Adénine Dinucléotide) pour donner le MAP.<sup>48,14a</sup>

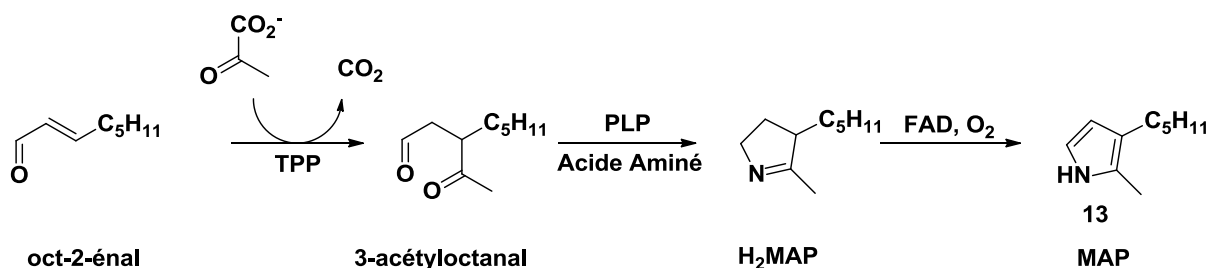


Schéma 2 : Biosynthèse du fragment MAP.

### 1.3.2. Biosynthèse du fragment MBC

La première étape de la synthèse du MBC est la transformation d'une proline en pyrrole *via* un intermédiaire thioester. La proline est activée par l'ATP et transférée sur un thiol d'une protéine de transport PCP (Peptidyl Carrier Protein) (Schéma 3). Ce composé subit une double oxydation avec la FAD pour conduire au noyau pyrrolique. L'unité pyrrole est

<sup>48</sup> Chawrai, S. R.; Williamson, N. R.; Mahendiran, T.; Salmond, G. P. C.; Leeper, F. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 447-454.

transférée sur un site actif de cystéine puis sur un groupement malonyle. Ce dernier a été préalablement décarboxylé, et provient du complexe malonyl-CoA. On génère ainsi le pyrrolyl- $\beta$ -cétouthioester. La condensation d'une sérine, par transamination, forme le 4'-hydroxy-2,2'-bipyrrolyl-5-méthanol (HBM). L'alcool primaire du HBM est oxydé pour former le carboxaldéhyde (HBC). La méthylation s'effectue grâce à une méthyl transférase à partir d'une S-adénosylméthionine (AdoMet) pour fournir le fragment MBC.<sup>48,14a</sup>

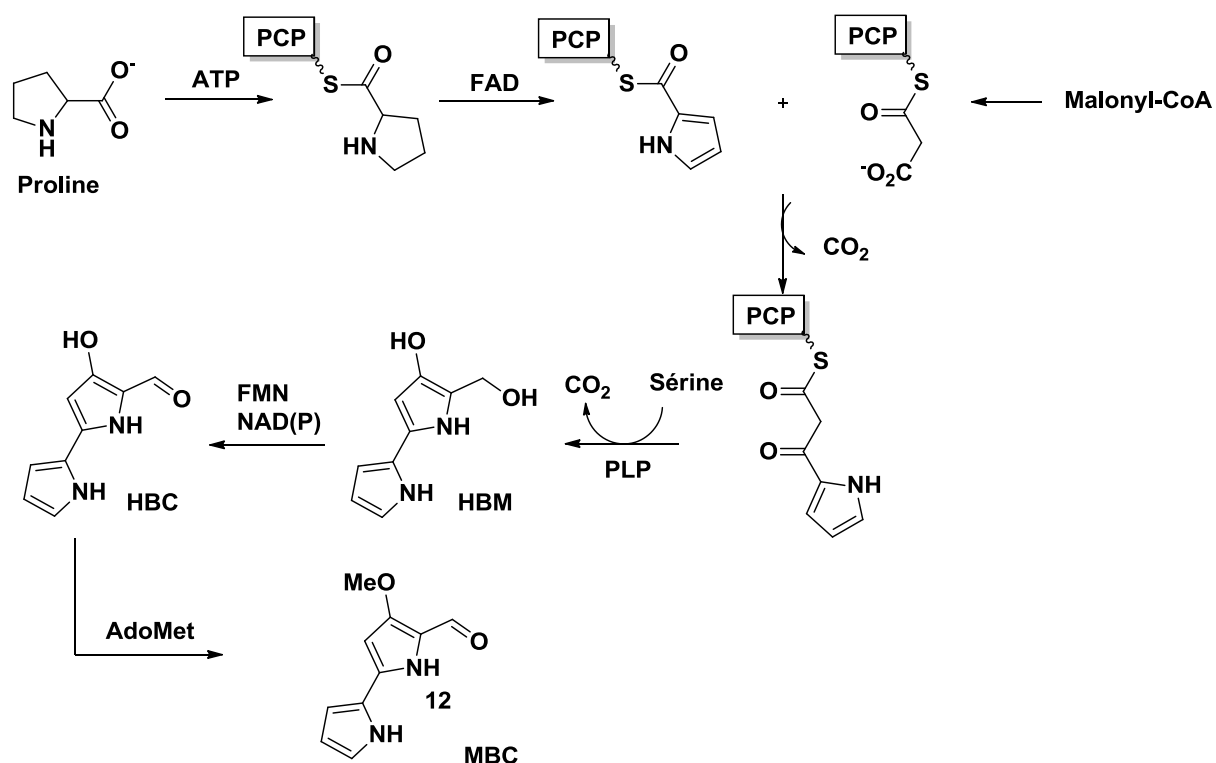


Schéma 3 : Biosynthèse du fragment MBC.

#### 1.4. Synthèses chimiques

La première synthèse totale de la prodigiosine a été réalisée par Rapoport au début des années 60.<sup>8</sup> Elle a permis notamment de confirmer la structure chimique de la Prodigiosine. Sa stratégie repose sur la formation des deux intermédiaires terminaux de la biosynthèse, à savoir le MBC et le MAP, la condensation finale donnant accès à la PG.

Cette synthèse commence par la condensation du sel de sodium du *N*-éthoxycarbonyl glycinatate de diéthyle avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle **14** pour donner le 3-hydroxypyrrole **15** (Schéma 4). La *O*-méthylation avec le diazométhane suivie de la décarboxylation en C-4 donne le composé **16** qui est condensé avec la pyrroline pour donner le produit **17**. La déshydrogénation avec le palladium sur charbon suivie d'une réduction de McFadyen-Stevens permet d'accéder à l'aldéhyde **12**. Ce produit a été obtenu avec 0,24 % de rendement global à partir du composé **14**. Il a ensuite été condensé en milieu acide avec le MAP pour donner la Prodigiosine.

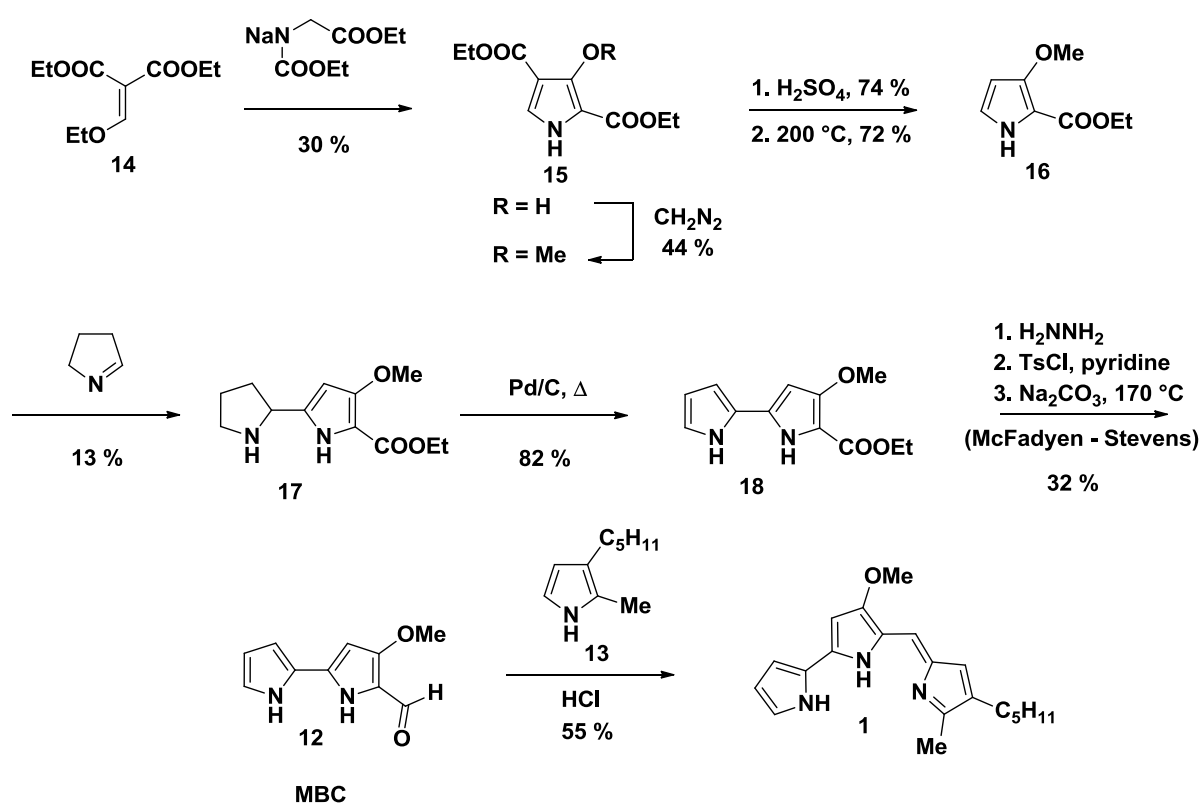


Schéma 4 : Synthèse de la Prodigiosine par Rapoport et coll..

Cette synthèse conduit à la PG avec un rendement global de 0,1 % en 10 étapes. Elle souffre notamment de plusieurs étapes à très faibles rendements, en particulier la condensation avec la pyrroline.

Les synthèses suivantes de la PG ont repris le même principe, à savoir la synthèse du fragment MBC **12** pour le faire réagir avec le MAP **13** lors de la dernière étape. En 1988,

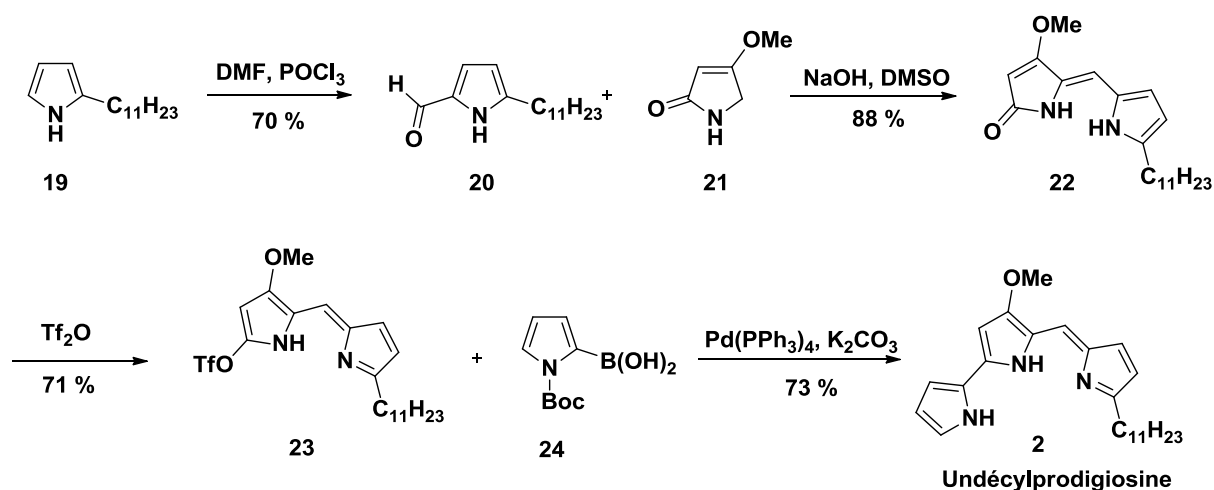
Boger et Patel améliorent sensiblement l'efficacité de la synthèse du MBC **12** avec un rendement de 13 % sur douze étapes.<sup>18</sup>

En 1989, le groupe de Wasserman parvient à produire le MBC **12** avec un rendement de 0,5 % en dix étapes.<sup>49</sup> Les auteurs ont utilisé différents pyrroles dans la dernière étape afin de synthétiser la PG, l'UP **2**, la métacycloprodigiosine **3** et divers analogues non naturels.

Dans l'ensemble, ces synthèses sont relativement longues, peu efficaces et manquent de flexibilité en vue de la synthèse d'analogues destinés aux éventuelles études biologiques.

Il fallut attendre 1996 et les travaux du groupe de D'Alessio pour une nouvelle approche.<sup>11c</sup> Les auteurs ne cherchent pas ici à mimer la biosynthèse de la PG en formant indépendamment les fragments MBC **12** et MAP **13**, ils proposent de former dans un premier temps le motif dipyrrométhène puis de le greffer dans un deuxième temps au troisième noyau pyrrolique par couplage oxydant.

La première étape est une formylation de Vilsmeier-Haack sur le pyrrole **19** pour donner l'aldéhyde **20** (Schéma 5). Ce dernier est condensé en milieu basique avec la pyrrolinone commerciale **21** pour former le composé **22**. La conversion de ce dernier en triflate **23** permet un couplage oxydant au palladium avec l'acide *N*-Boc-2-pyrroleboronique **24** pour donner l'undécylprodigiosine **2**.



<sup>49</sup> Wasserman, H. H.; Lombardo, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1725-1728.

Cette approche s'est avérée extrêmement efficace avec un rendement global de 32 % sur quatre étapes. Comme nous l'avons vu précédemment, elle a permis à l'équipe de D'Alessio d'effectuer la première étude SAR concernant l'activité immunosuppressive et de préparer le PNU **11**.

A l'heure actuelle, cette méthode reste la plus compétitive et la plus utilisée lors de synthèse d'analogues de la PG en vue d'études biologiques. Le groupe de Masand a ainsi synthétisé plus de cinquante analogues pour une étude sur l'activité anti-paludique.<sup>50</sup> Celui de Manderville a préparé des analogues pour étudier l'influence du cycle A sur les propriétés de coupure double brin de l'ADN.<sup>51</sup> Enfin, les travaux de synthèse de Thompson ont porté sur l'influence de la substitution du cycle C.<sup>52</sup>

En 2008, Lubell propose une alternative aux premières synthèses effectuées en réalisant un couplage final, non pas entre le MBC **12** et le MAP **13**, mais entre le 4-méthoxybipyrrole **25** (MBP) et l'undécylpyrrole-2-carboxaldéhyde **20** (UPC) (Schéma 6).<sup>53</sup>

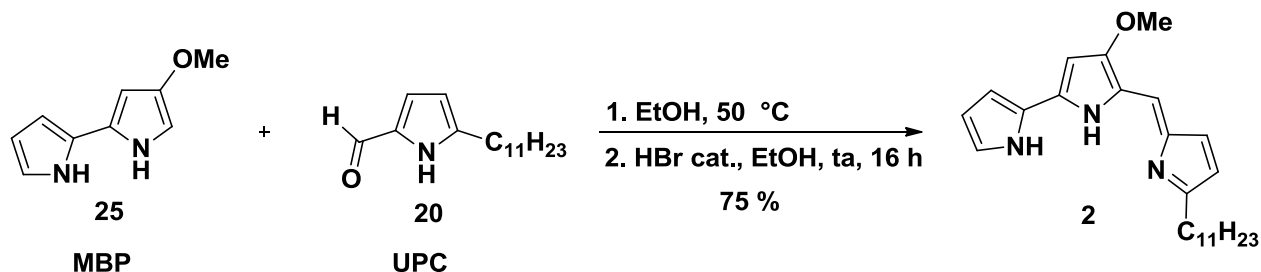


Schéma 6 : Dernière étape de la synthèse de Lubell.

<sup>50</sup> Mahajan, D. T.; Masand, V. H.; Patil, K. N.; Hadda, T. B.; Jawarkar, R. D.; Thakur, S. D.; Rastija, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4827-4835.

<sup>51</sup> Melvin, M. S.; Calcutt, M. W.; Noftle, R. E.; Manderville, R. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 742-748.

<sup>52</sup> (a) Regourd, J.; Al-Sheikh Ali, A.; Thompson, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1528-1536, (b) Rastogi, S.; Marchal, E.; Uddin, I.; Groves, B.; Colpitts, J.; McFarland, S. A.; Davis, J. T.; Thompson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3834-3845, (c) Smithen, D. A.; Forrester, A. M.; Corkery, D. P.; Dellaire, G.; Colpitts, J.; McFarland, S. A.; Berman, J. N.; Thompson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 62-68.

<sup>53</sup> Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 213-218.

Bien que plus flexible, cette synthèse utilise la même voie que celle réalisée par Rapoport, Wasserman et Boger. La synthèse du MBP **25** est longue et fastidieuse (10 étapes, 11 % de rendement global) et les exemples décrits se limitent à des groupements alkoxy ou amino en position 4,<sup>54a</sup> et à la présence d'un substituant sur l'azote du cycle A.

En 2007, la société GEMIN X publie la synthèse industrielle de l'Obatoclastax®.<sup>54b</sup> Cette synthèse très rapide permet d'obtenir en trois étapes plusieurs centaines de grammes du composé souhaité (Schéma 7).

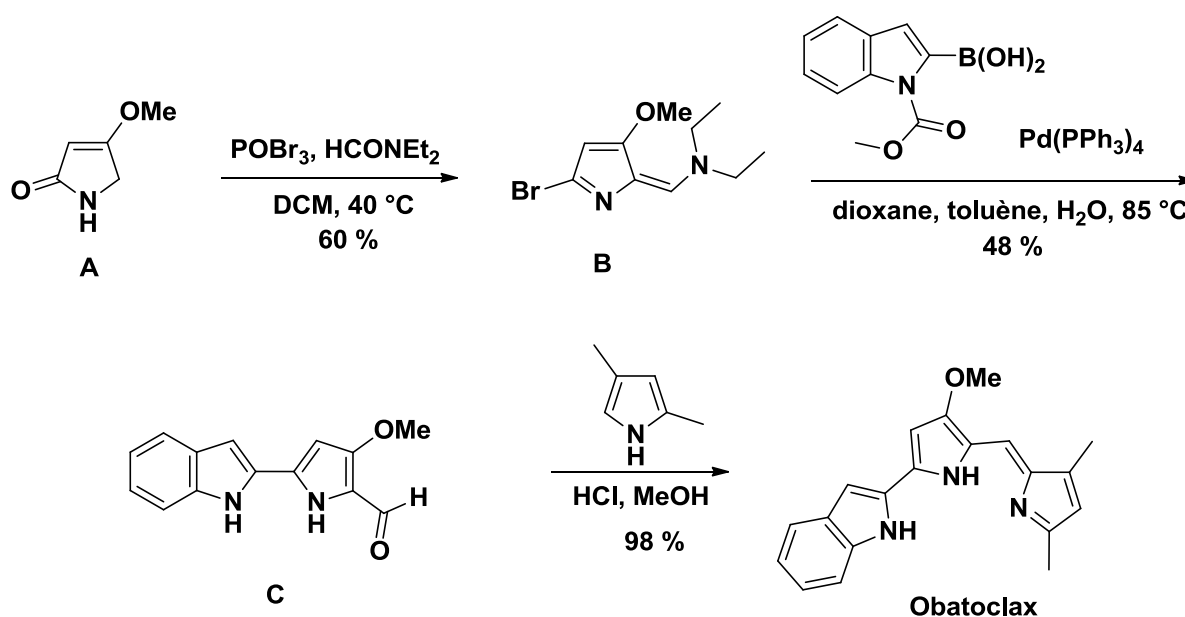


Schéma 7 : Synthèse industrielle de l'Obatoclastax.

L'addition de la 4-méthoxypyrroline-2-one **A** sur le réactif de Vilsmeier-Haack conduit à la formation du dérivé bromé **B**. Ce dernier est couplé dans des conditions de Suzuki-Miyaura à l'acide boronique indolique pour former l'aldéhyde **C**. Une condensation en milieu acide avec le 2,4-diméthylpyrrole lors de la dernière étape permet l'obtention de l'Obatoclastax.

<sup>54</sup>(a) Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6107-6110. (b) Daïri, K.; Yao, Y.; Faley, M.; Tripathy, A.; Rioux, E.; Billot, X.; Rabouin, D.; Gonzalez, G.; Lavallée, J-F.; Attardo, G. *Org. Proc. Research. Dev.* **2007**, *11*, 1051-1054.



Récemment, le groupe de Ravikanth a synthétisé des prodiginines en vue d'en faire des BODIPYs.<sup>55</sup> Les BODIPYs (BORonDIPYrromethene) sont des fluorophores qui absorbent fortement dans le visible et émettent une fluorescence étroite avec de très bons rendements quantiques. La synthèse de Ravikanth repose sur la formation d'un dipyrrométhène **27** qui réagit avec le pyrrole, soit par addition nucléophile oxydante, soit par un mécanisme radicalaire (Schéma 8).

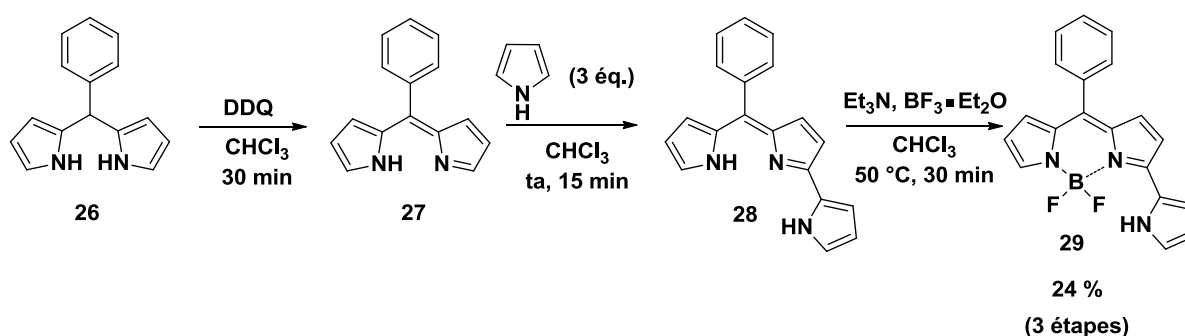


Schéma 8 : Synthèse de BODIPYs par Ravikanth.

Une approche quelque peu similaire a été employée par le groupe de Hao pour préparer des BODIPYs (Schémas 9 et 10).<sup>56</sup> Cette fois-ci, un processus en une étape est mené à partir du pyrrole en présence d'un chlorure d'acyle.

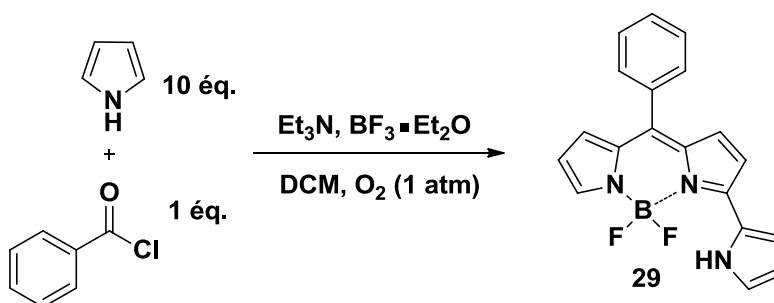


Schéma 9 : Synthèse de BODIPYs par Hao.

<sup>55</sup> Rao, M. R.; Tiwari, M. D.; Bellare, J. R.; Ravikanth, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7263-7268.

<sup>56</sup> Zhang, M.; Hao, E.; Xu, Y.; Zhang, S.; Zhu, H.; Wang, Q.; Yu, C.; Jiao, L. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 11215-11218.

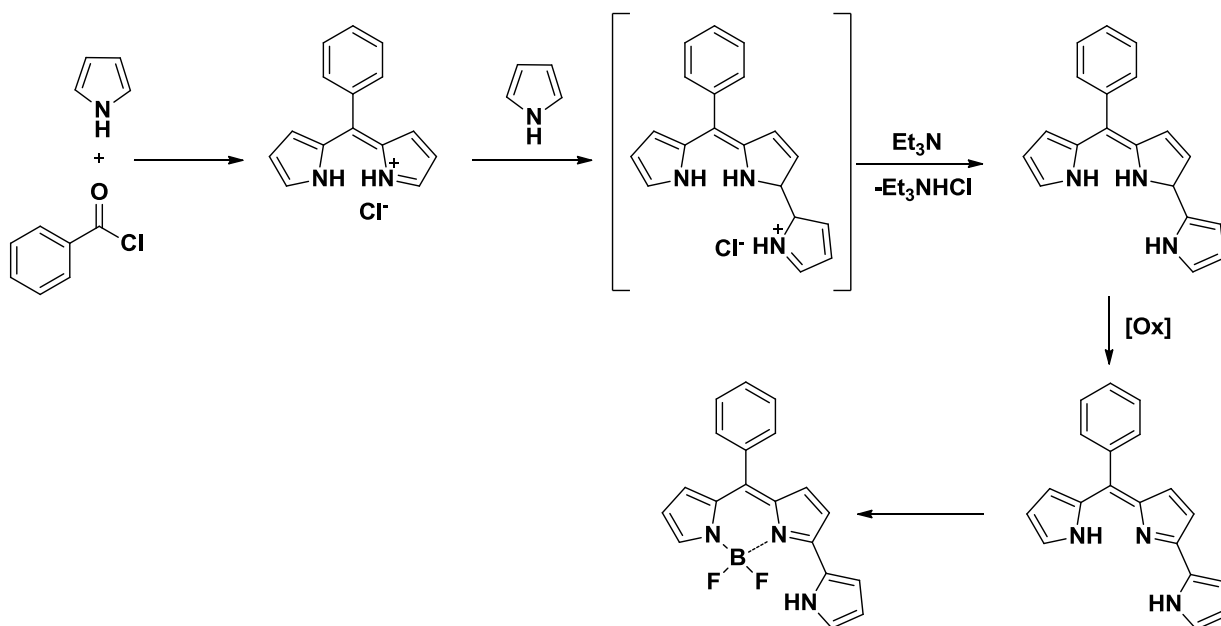


Schéma 10 : Mécanisme de la synthèse de BODIPYs par Hao.

Citons également les travaux du groupe de Thompson sur la synthèse de marqueur de fluorescence à partir de complexes d'étain (Schéma 11).<sup>57a</sup> Ces complexes sont obtenus en mélangeant les prodiginines souhaitées avec deux dérivés d'étain (l'oxyde de dibutylétain ou l'oxyde de diphénylétain). Les rendements de fluorescence s'échelonnent de 0,28 à 0,61.

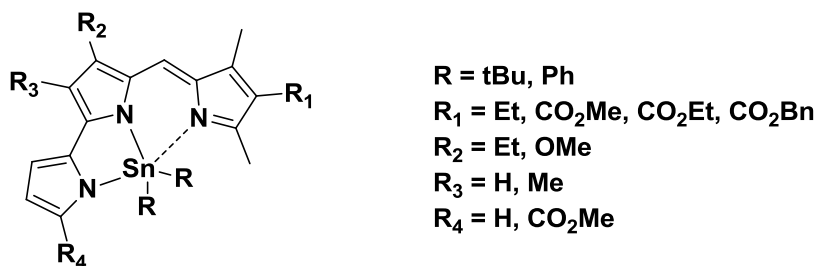


Schéma 11 : Complexe d'étain de Prodiginines.

Plus récemment, les groupes de Hao et Jiao ont publié conjointement une synthèse très rapide de pyrrolyldipyrrométhènes (Schéma 12).<sup>57b</sup> Leurs travaux reposent sur la réaction entre un pyrrole substitué et un acyl pyrrole donnant en une étape le produit désiré. Cette méthode permet d'obtenir rapidement toute une série de prodigosènes avec de bons rendements et un profil de substitution varié.

<sup>57</sup> (a) Crawford, S. M.; Al-Sheikh Ali, A.; Cameron, T. S.; Thompson, A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8207-8214, (b) Yu, C.; Jiao, L.; Tan, X.; Wang, J.; Xu, Y.; Wu, Y.; Yang, G.; Wang, Z.; Hao, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7688-7691.

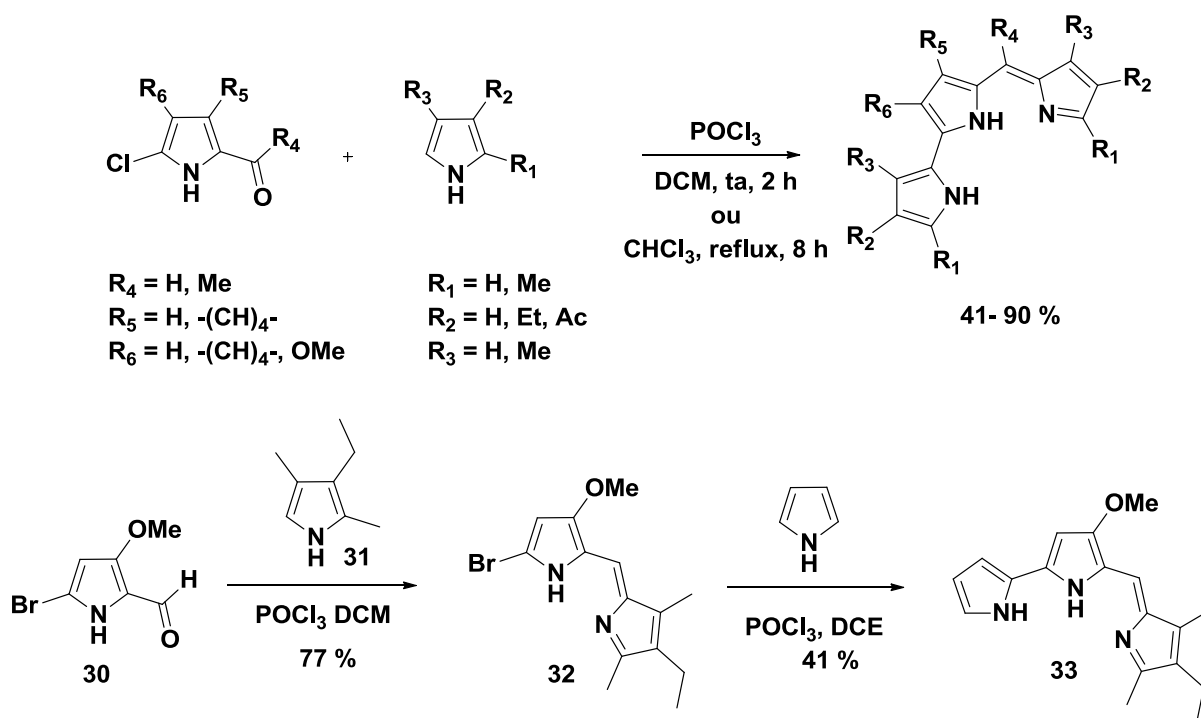


Schéma 12 : Synthèse de prodigiosènes par Hao et Jiao.

Cette méthodologie a permis d'accéder au squelette prodiginine et donc, potentiellement à de nouveaux analogues de la PG.

Comme nous venons de le voir, la PG a fait l'objet de très nombreuses recherches durant les vingt dernières années. Elle présente un potentiel important comme candidat médicament. C'est pourquoi nous avons décidé de développer une nouvelle voie d'accès aux prodiginines et plus particulièrement à des analogues possédant un substituant en position *méso*. Cette position n'a, pour l'heure, fait l'objet d'aucune étude. De plus, les activités biologiques des prodiginines semblent dépendre de la géométrie des deux conformères  $\alpha$  et  $\beta$ . Il serait intéressant de voir si l'introduction d'un substituant en position *méso* peut avoir une influence sur cette géométrie et donc sur l'activité biologique des composés.

Nous avons souhaité nous orienter en particulier vers l'activité immunosuppressive des prodiginines. En effet, ce volet présente les études biologiques les plus complètes : étude SAR, mécanisme d'action, essais *in vitro/in vivo*.

## 1.5. Approche envisagée

La synthèse de la Prodigiosine que nous envisageons s'appuie sur une méthodologie développée au sein de notre laboratoire pour la synthèse de bis(pyrrrolyl)alcanes dissymétriques. Les premières études avaient mis en évidence que la réaction entre le pyrrole et une nitrone pouvait, suivant les conditions réactionnelles, conduire soit à la formation d'une *N*-hydroxylamine pyrrolique, soit à la formation d'un 2,2'-bis(pyrrrolyl)alcane symétrique (Schéma 13).<sup>58</sup>

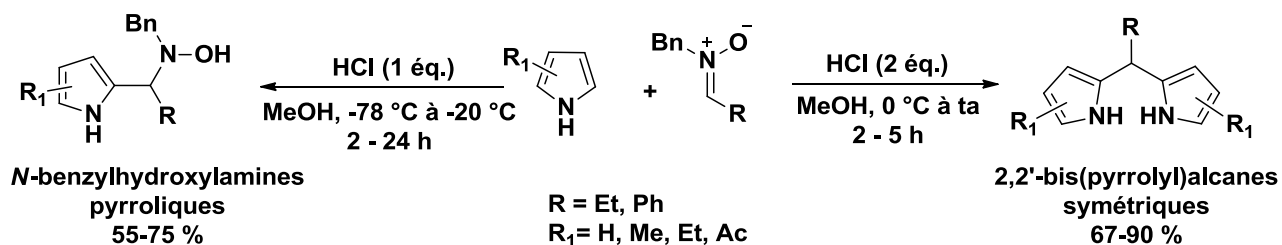


Schéma 13 : Addition des pyrroles sur les nitrones.

Les *N*-hydroxylamines pyrroliques obtenues sont facilement isolées, stockées et manipulées. Elles peuvent donc être remises en réaction, en milieu acide et avec un autre pyrrole, pour former cette fois-ci, des 2,2'-bis(pyrrrolyl)alcanes dissymétriques (Schéma 14).<sup>59</sup>

<sup>58</sup> Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Léon, N.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8653-8656.

<sup>59</sup> Murat-Onana, M. L.; Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Leon, N.; Denis, J.-N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2204-2211.

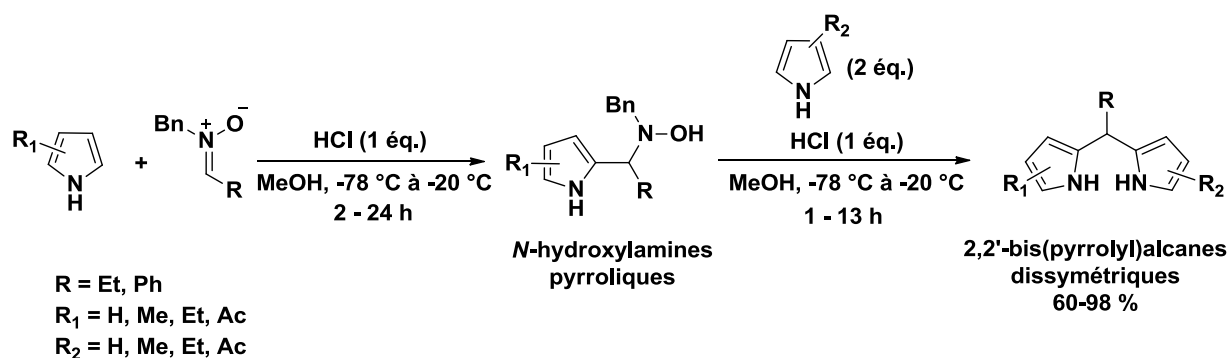


Schéma 14 : Synthèse de 2,2'-bis(pyrrolyl)alcanes dissymétriques.

Ces bis(pyrrolyl)alcanes ou dipyrrométhanes sont facilement oxydés en présence de DDQ et conduisent à des dipyrrométhènes, précurseurs de BODIPYs avec de très bons rendements (Schéma 15).<sup>60</sup>

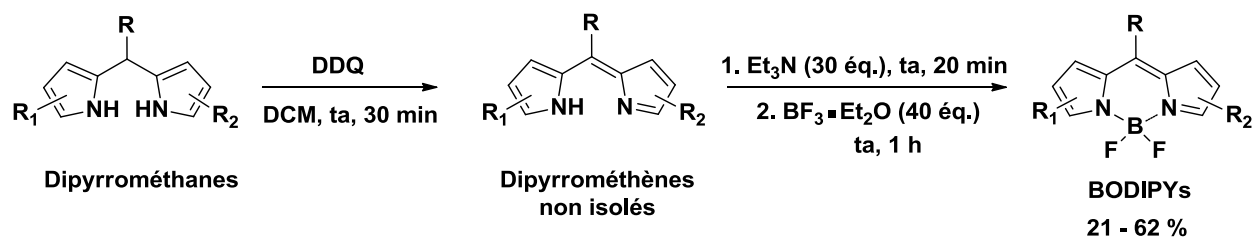


Schéma 15

Cette structure dipyrrométhène est un motif présent dans les prodiginines, puisqu'elle constitue la partie « cycle B-cycle C » du squelette (Figure 12). On peut à priori réaliser la même séquence en remplaçant un des deux pyrroles par le MBP, ce qui donnerait accès à un nouvel analogue de la PG.

<sup>60</sup> Murat-Onana, M.-L. *N*-hydroxylamine pyrroliques : précurseurs de bis(pyrrolyl)alcanes non symétriques et de  $\alpha$ -*N*-hydroxyaminoesters. Université de Grenoble, 2010.

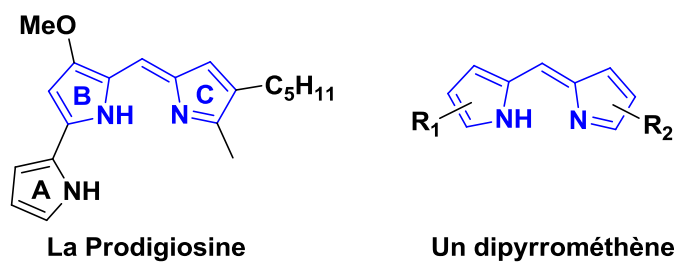


Figure 12

Mes travaux de recherche ont donc consisté à développer une nouvelle voie de synthèse de la Prodigiosine se basant sur cette méthodologie (Schéma 16). Cette stratégie devrait nous permettre d'obtenir rapidement une nouvelle série d'analogues de la PG substitués en position *méso*. Ces analogues pourraient ensuite faire l'objet d'études biologiques, notamment pour évaluer leurs propriétés immunosuppressives.

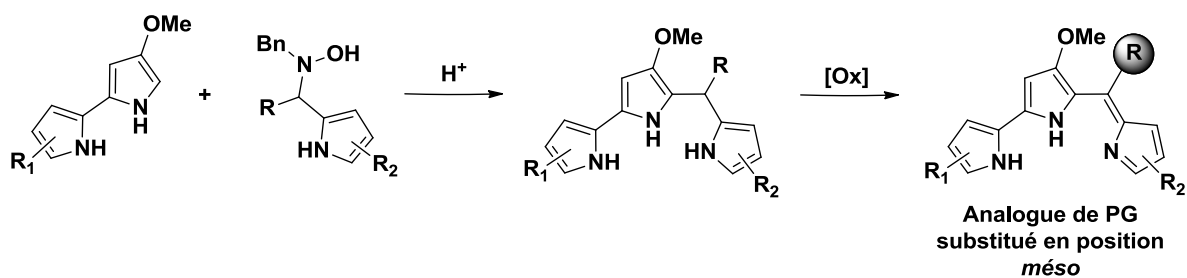


Schéma 16

La flexibilité de cette méthode nous permet d'envisager plusieurs voies d'accès possibles (Schéma 17), afin de pallier à d'éventuels problèmes de réactivité ou de disponibilité des substrats.

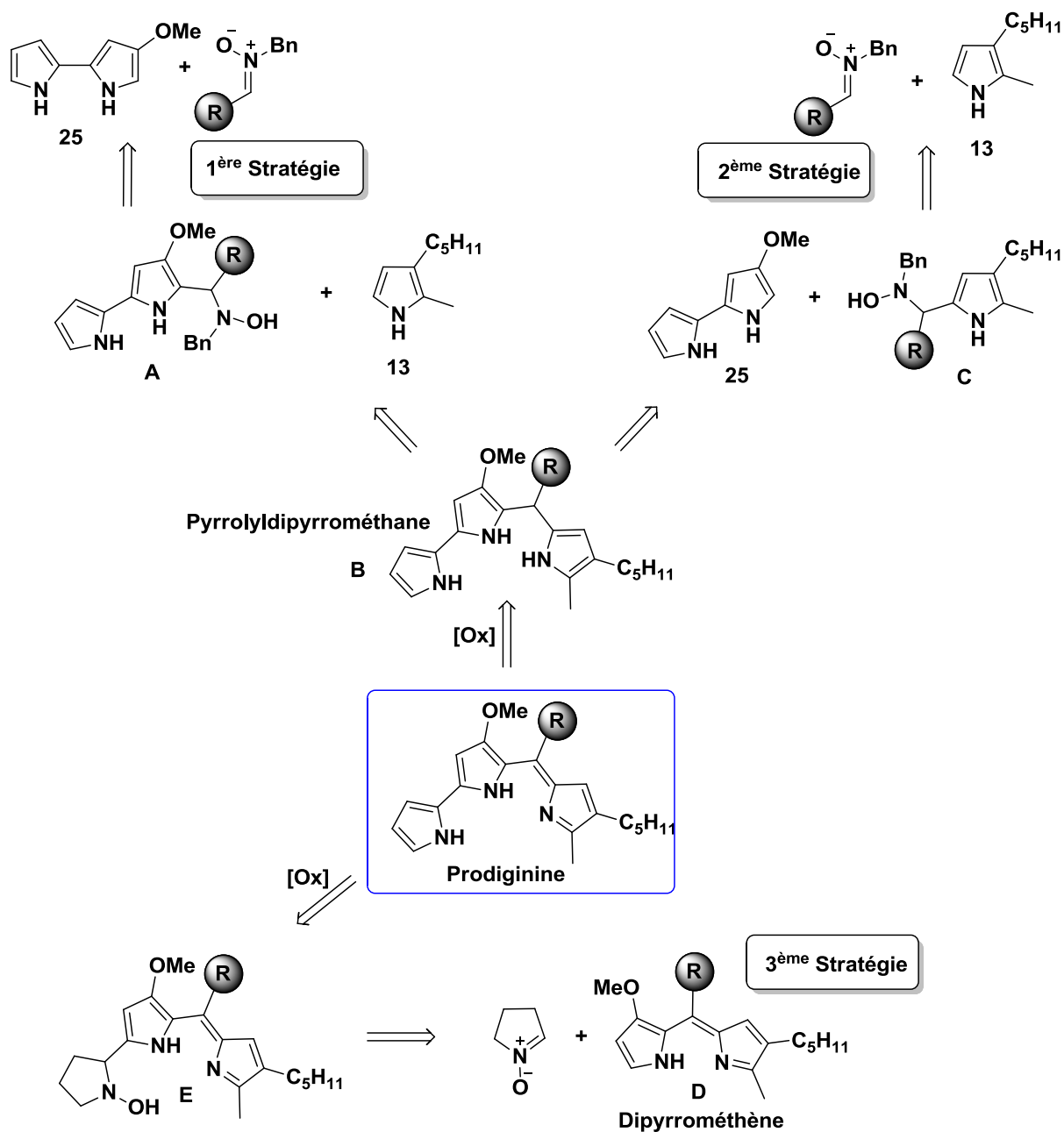


Schéma 17

La première stratégie envisagée consiste à faire réagir dans un premier temps le MBP **25** avec une nitrosonium pour former la *N*-hydroxylamine bipyrolique **A**. Cette dernière réagirait dans un deuxième temps avec le pyrrole **13** pour former le pyrrolyldipyrrométhane **B** que l'on oxyderait en prodiginine.

La deuxième stratégie est symétrique à la première puisqu'on fait réagir le pyrrole **13** avec la nitroène pour former la *N*-hydroxylamine pyrrolique **C**. Celle-ci réagirait ensuite avec le MBP **25** pour former le pyrrolyldipyrrométhane **B** puis la prodiginine après oxydation.

Enfin, une troisième stratégie peut être proposée en partant d'un dipyrrométhène **D** préalablement préparé en utilisant les conditions développées par notre groupe pour la synthèse de BODIPYs. Celui-ci réagirait avec une nitroène cyclique pour former la *N*-hydroxylamine **E**. Après déshydratation et oxydation, on obtiendrait l'analogue de la PG.

Il était nécessaire d'envisager ces différentes voies car des travaux précédents effectués au sein du laboratoire avaient montré que l'efficacité de la réaction entre un pyrrole et une *N*-hydroxylamine pyrrolique dépendait fortement de la structure des substrats.<sup>61</sup>

## 1.6. Résultats et Discussions

---

### 1.6.1. Etudes préliminaires

---

Pour obtenir les prodiginines avec la stratégie envisagée, nous devons d'abord franchir quelques obstacles concernant les substrats de départ (nous reviendrons sur ces obstacles dans la partie suivante). Ainsi, avant d'entamer directement la synthèse d'analogues de la PG, nous avons réalisé une étude préliminaire afin de nous assurer que la méthodologie envisagée était viable.<sup>62</sup> Nous avons pour cela synthétisé un bipyrrrole simple et facile d'accès, déjà décrit par Rapoport (Schéma 18).<sup>63</sup>

L'acide pyroglutamique commercial **34** est d'abord protégé sous forme d'ester méthylique. L'ester **35** obtenu réagit ensuite avec le pyrrole dans une réaction de Vilsmeier-Haack en présence d'oxychlorure de phosphore pour donner l'imine **36** désirée avec un rendement de 70 %.

---

<sup>61</sup> Oueiny, C. Stage de Master 2. Université de Grenoble, **2011**.

<sup>62</sup> Oueis, E. Stage de Master 2. Université de Grenoble, **2010**.

<sup>63</sup> Rapoport, H.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2727-2731.



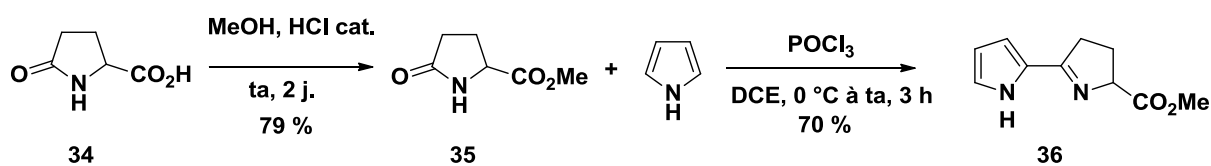


Schéma 18

On oxyde ensuite l'imine avec le palladium sur charbon 10 % pour former le bipyrrrole **37**, en remplaçant le triglyme comme solvant dans la procédure originale par le 1,4-dioxane, et ce, avec 77 % de rendement (Schéma 19).

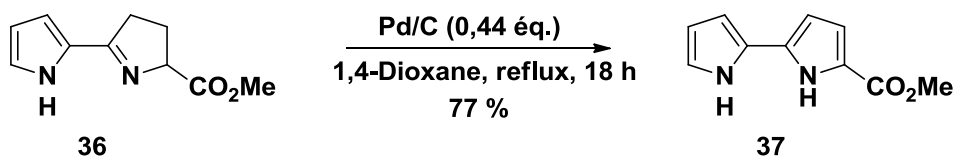


Schéma 19

En suivant la première stratégie, le bipyrrrole **37** est mis en réaction avec l'aldonitrone **38** en conditions acides. Cette nitrone est préalablement préparée par condensation entre la *N*-benzylhydroxylamine et le propanal suivant les conditions décrites par Dondoni.<sup>64</sup> On obtient ainsi la *N*-benzylhydroxylamine bipyrrrolique **39**, sous la forme d'un seul régioisomère et avec un rendement de 53 % (Schéma 20).

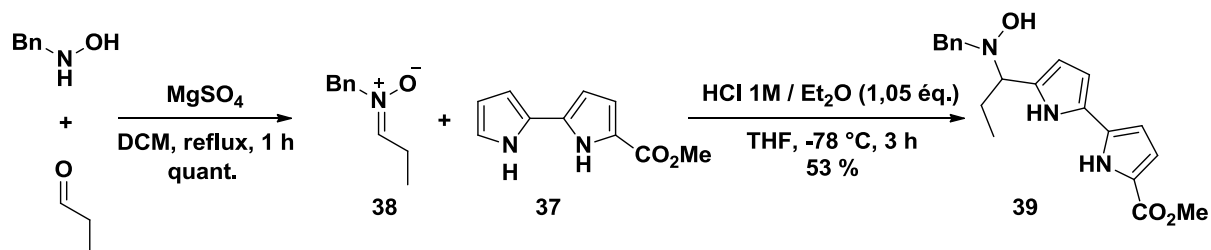


Schéma 20

<sup>64</sup> Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.

Nous avons ensuite testé l'addition du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole sur l'hydroxylamine **39** en condition acide. Le pyrrolyldipyrrométhane **40** précurseur du squelette prodigiosène se forme alors avec un rendement faible de 30 % (Schéma 21).

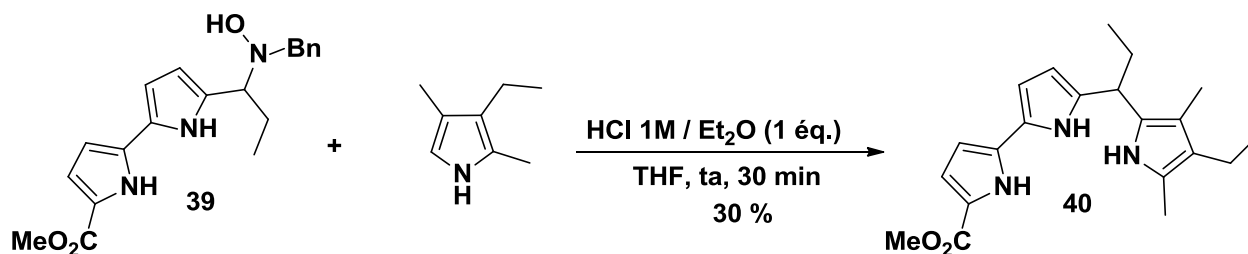


Schéma 21

Nous avons ensuite tenté d'oxyder le pyrrolyldipyrrométhane **40** en présence de DDQ, malheureusement sans succès (Schéma 22). Dans ce cas, nous avons seulement observé la dégradation du substrat. Ce phénomène avait déjà été rapporté par le groupe de Lindsey concernant la chimie des porphyrines.<sup>65</sup> Les auteurs mentionnent que l'oxydation de dipyrrométhanes comportant des chaînes alkyles en position *méso* s'avère être difficile, voire impossible.

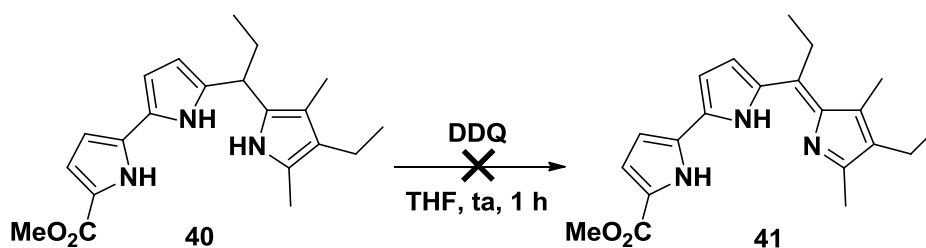


Schéma 22

Nous avons donc décidé de changer la nature du groupement en *méso* et nous avons opté pour un phényle. Nous avons donc fait réagir le bipyrrrole **37**, en conditions acides, avec

<sup>65</sup> 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.

la nitrone **42** obtenue par oxydation de la *N,N*-dibenzylamine en présence de tungstate de sodium (Schéma 23).<sup>66</sup>

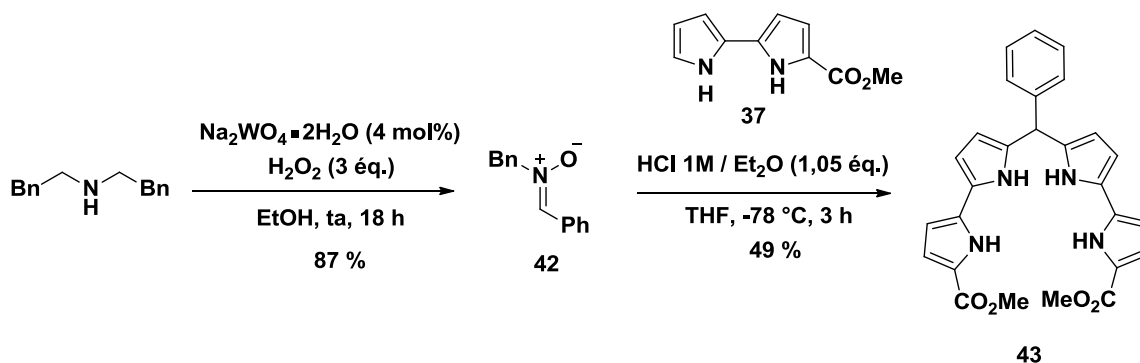


Schéma 23

Après ces deux étapes, nous n'obtenons pas l'hydroxylamine souhaitée mais le 2,2'-bis(bipyrrolyl)alcane symétrique **43**. La formation de cette molécule s'expliquerait par le mécanisme suivant (Schémas 24a et 24b).

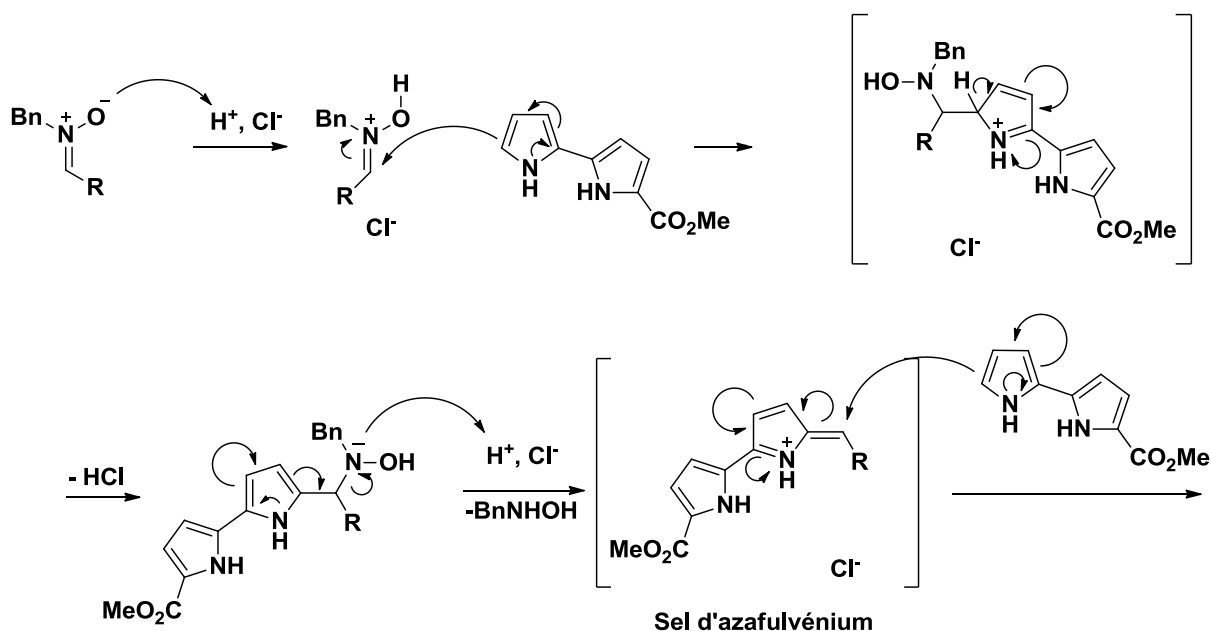


Schéma 21a

<sup>66</sup> Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.

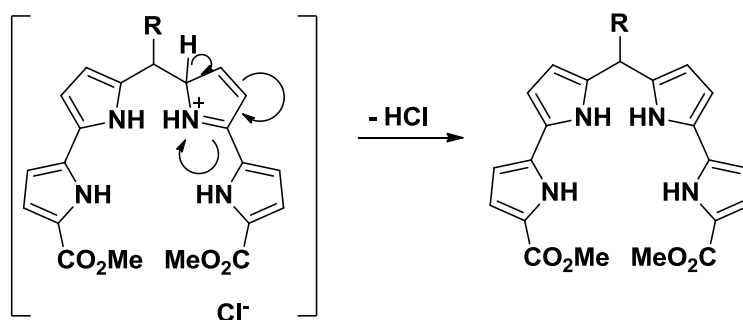


Schéma 24b

Dans un premier temps, la nitronne est activée grâce au chlorure d'hydrogène, puis le bipyrrole effectue l'addition nucléophile (Schéma 24a). La réaromatization permet alors de former l'hydroxylamine. Cette dernière est protonée en milieu acide, ce qui facilite l'élimination de *N*-benzyhydroxylamine et la formation du sel d'azafulvénium. Ce sel d'azafulvénium se forme d'autant plus rapidement lorsque R est un groupement aromatique plutôt qu'aliphatique. En effet, la délocalisation de la charge est plus importante et l'intermédiaire est donc stabilisé. Un second bipyrrole peut alors s'ajouter, puis après réaromatization, on obtient le bis(bipyrrolyl)alcane (Schéma 24b).

Nous avons tenté de modifier les conditions de réaction (température, utilisation d'acides de Lewis (sels de  $\text{Sc}^{(\text{III})}$ ,  $\text{Bi}^{(\text{III})}$ ,  $\text{Yb}^{(\text{III})}$ ,  $\text{Er}^{(\text{III})}$ ,  $\text{Y}^{(\text{III})}$ )) afin d'obtenir l'hydroxylamine désirée, mais sans succès. Nous avons donc décidé de tester la deuxième stratégie.

Nous avons synthétisé la *N*-benzyhydroxylamine pyrrolique **44** en faisant réagir le pyrrole sur la nitronne **42** en conditions acides. On obtient le produit désiré avec un rendement de 67 % (Schéma 25).

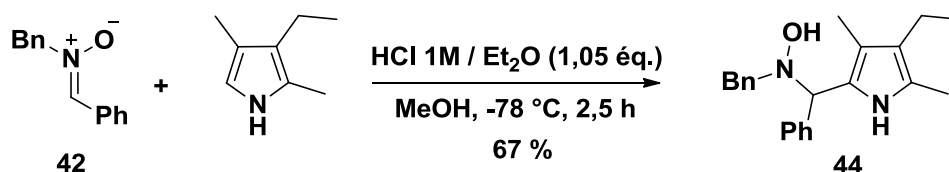


Schéma 25

On fait ensuite réagir la *N*-hydroxylamine **44** obtenue avec le bipyrrrole **37** en présence de chlorure d'hydrogène. On obtient le pyrrolyldipyrrométhane **45** souhaité avec 46 % de rendement et le 2,2'-bis(bipyrrolyl)alcane symétrique **43** comme produit secondaire avec 28 % de rendement (Schéma 26).

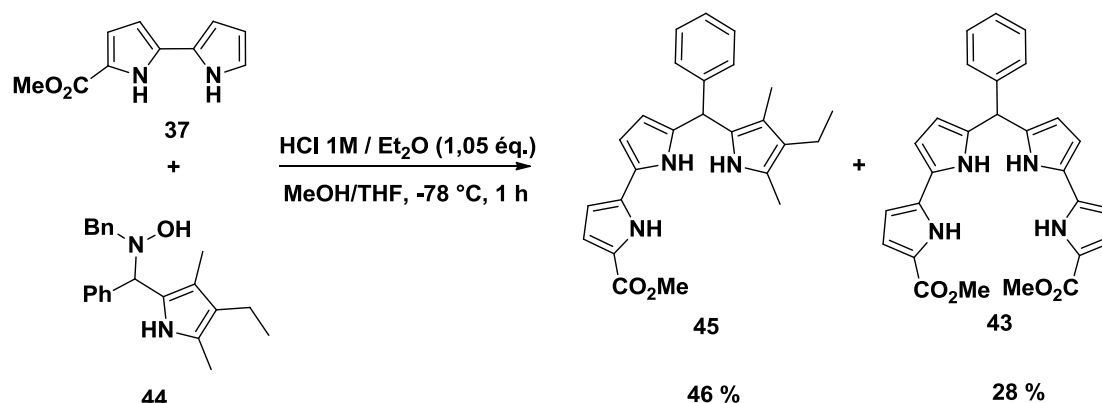


Schéma 26

La formation du 2,2'-bis(bipyrrolyl)alcane dans ces conditions est due à un phénomène appelé « scrambling » très connu en chimie des porphyrines.<sup>67</sup> Le principe en est le suivant (Schéma 27) :

<sup>67</sup> (a) Littler, B. J.; Ciringh, Y.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2864-2872, (b) Rao, P. D.; Littler, B. J.; Geier, G. R.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1084-1092.

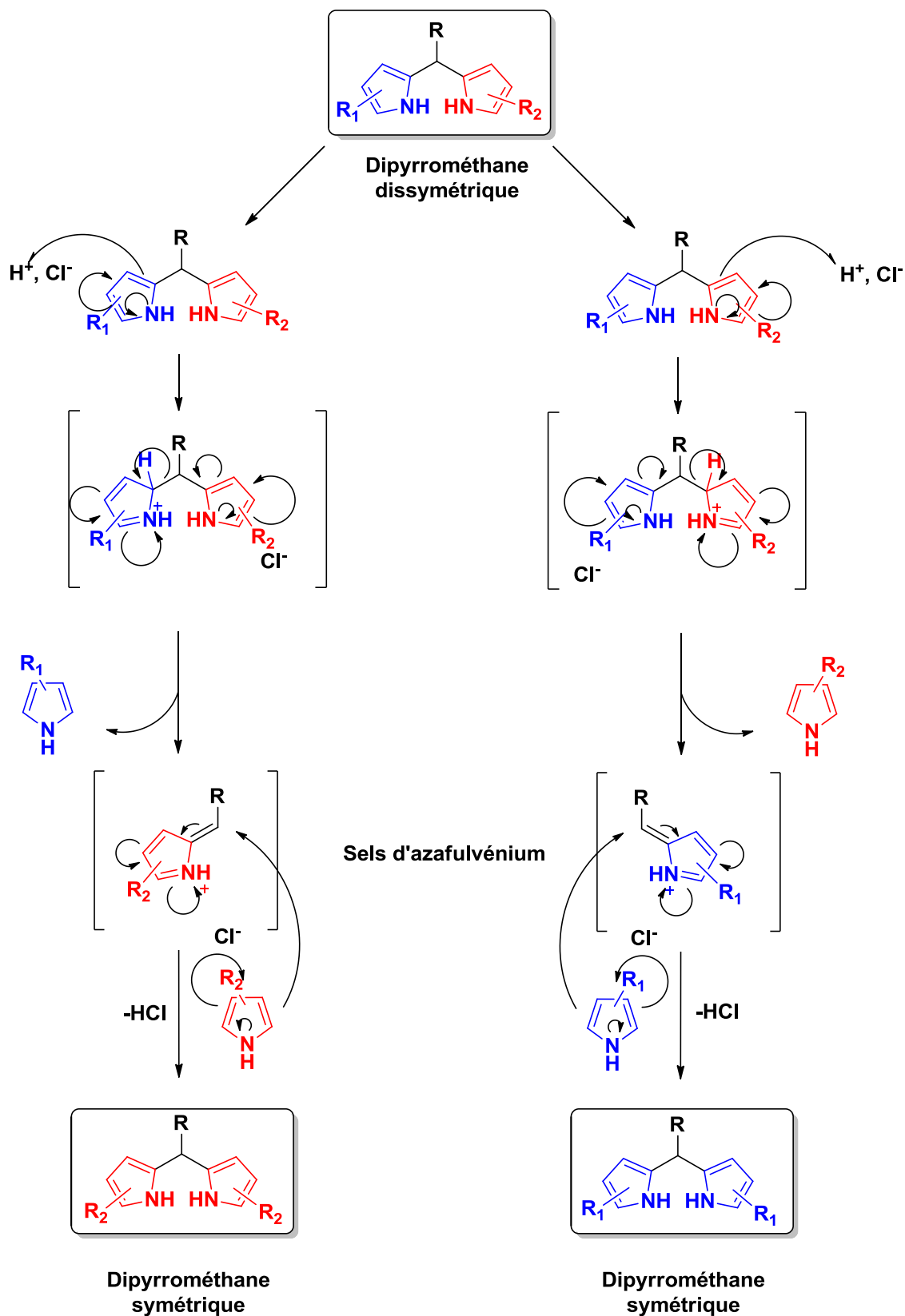
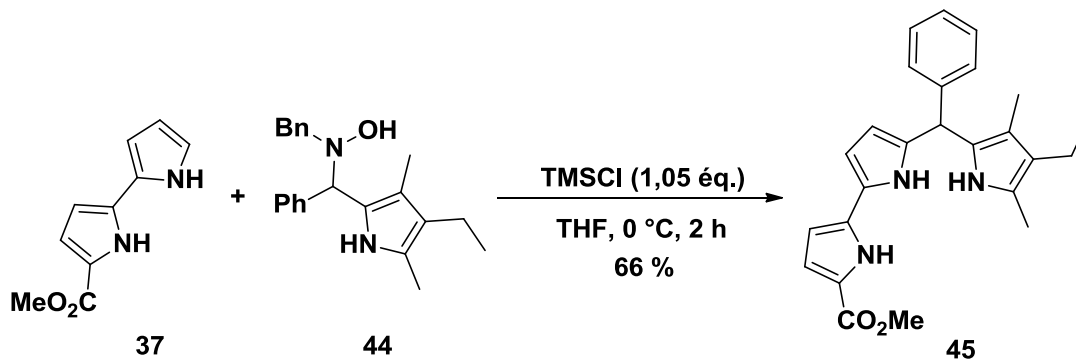


Schéma 27 : Mécanisme de scrambling.

Une fois le dipyrrométhane dissymétrique formé, l'un des noyaux pyrroles peut être à nouveau protoné. Cette protonation facilite le départ de ce même pyrrole, avec la formation concomitante d'un sel d'azafulvénium intermédiaire. Ce dernier peut alors réagir avec un pyrrole pour former un dipyrrométhane symétrique.

Des études précédentes, réalisées au laboratoire, ont montré que l'utilisation d'acides de Lewis pour activer les nitrones et les *N*-hydroxylamines, à la place d'acides de Brønsted, pouvait se traduire en une sélectivité différente. Ces études portaient plus particulièrement sur l'utilisation de dérivés silylés (chlorure de triméthylsilyle, chlorure de triéthylsilyle, triflate de triméthylsilyle) comme agent d'activation pour la synthèse de bis(indolyl)alcanes.<sup>68</sup>

Après optimisation des conditions de réaction, notamment en utilisant le chlorure de triméthylsilyle comme promoteur de la réaction, nous sommes parvenus à former le pyrrolyldipyrrométhane **45** avec un rendement de 66 % (Schéma 28).



Nous avons ensuite placé ce pyrrolyldipyrrométhane **45** en présence de DDQ et avons obtenu le prodigiosène désiré **46** sous la forme d'un solide de couleur rouge sang avec un rendement de 70 % (Schéma 29).

<sup>68</sup> Mauger-Chalaye, H. Réaction des nitrones avec les noyaux indoliques. Nouvelles approches synthétiques d'alcaloïdes indoliques bio-actifs. Université Joseph Fourier Grenoble, 1999.

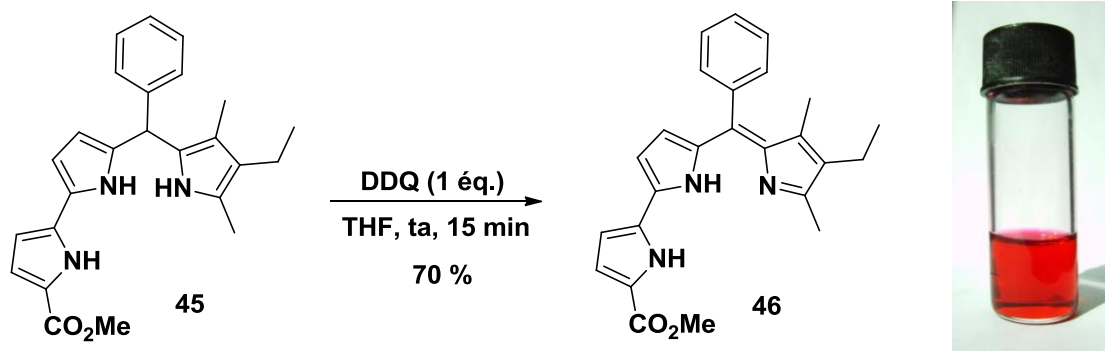


Schéma 29 : Schéma de la réaction d'oxydation et solution du prodigiosène 46 dans le DCM

L'obtention de ce premier prodigiosène a donc permis de valider notre voie de synthèse qui s'avère être courte et modulable (Schéma 30). Suite à ces premiers résultats encourageants, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'analogues de la prodigiosine par la stratégie suivante.

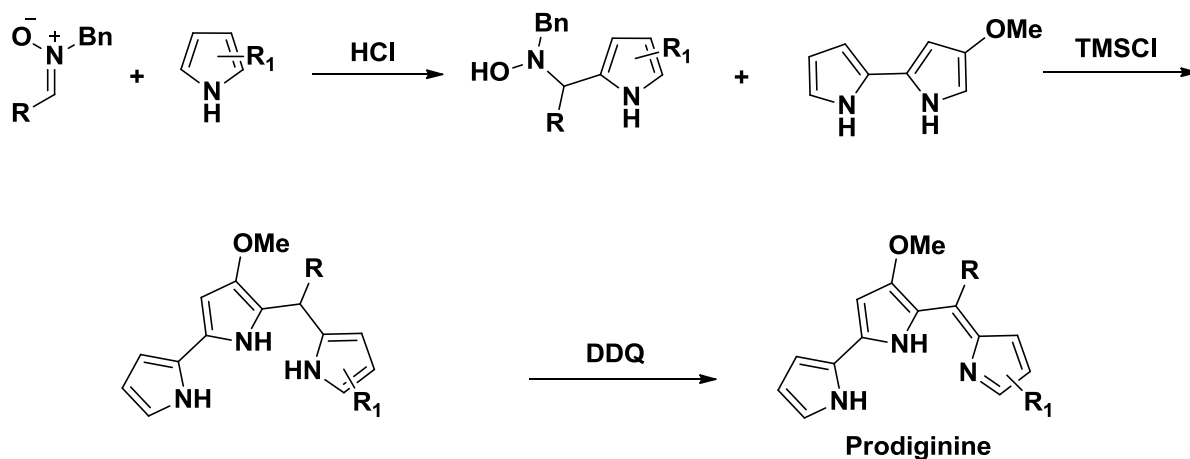


Schéma 30

### 1.6.2. Synthèse du 4-méthoxybipyrrole (MBP)

Le principal obstacle de la synthèse est ici l'accès au motif MBP. Au début de cette thèse, une unique synthèse en avait été préalablement décrite par Lubell,<sup>53</sup> en une séquence relativement longue (Schéma 31).

Les fonctions acide et amine de la 4-*trans*-hydroxy-L-proline sont dans un premier temps protégées respectivement sous la forme d'un ester méthylique et d'un groupement 9-



phénylfluorényle (PhF). Une double addition de bromure de vinylmagnésium,<sup>54</sup> puis l'oxydation de l'alcool par la méthode de Swern permettent de former la cétone **50** avec un bon rendement de 76 % sur deux étapes. La coupure du groupement PhF en milieu basique conduit à la formation de l'hydroxypyrrole **51** avec un rendement de 80 %. L'alcool est ensuite méthylié par action de l'iodure de méthyle. La protection de l'azote suivie de l'oxydation mène à l'aldéhyde **54** avec un rendement de 30 % sur les deux étapes. La cyclisation avec le formate d'ammonium puis la déprotection de l'azote avec le magnésium conduit à la formation du MBP **25**.

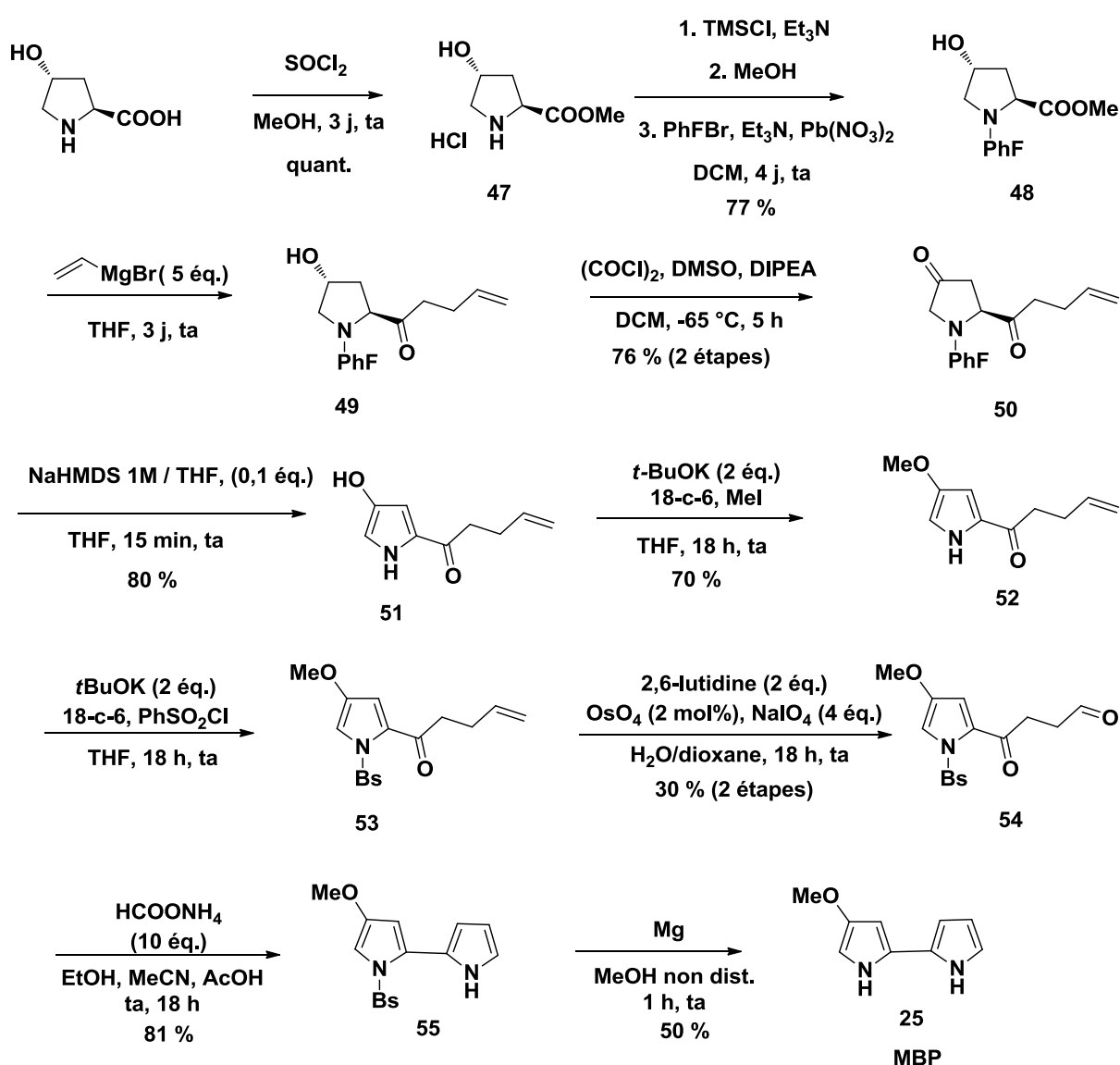


Schéma 31

Cette synthèse est relativement longue (11 étapes) et les possibilités de variations structurales sont limitées.

Nous avons donc souhaité mettre au point une synthèse plus rapide et si possible, plus flexible.

Avant de décrire nos travaux, il est à noter que le groupe de Harran a publié, en 2013, une nouvelle synthèse de ce motif selon le schéma suivant.<sup>69</sup>

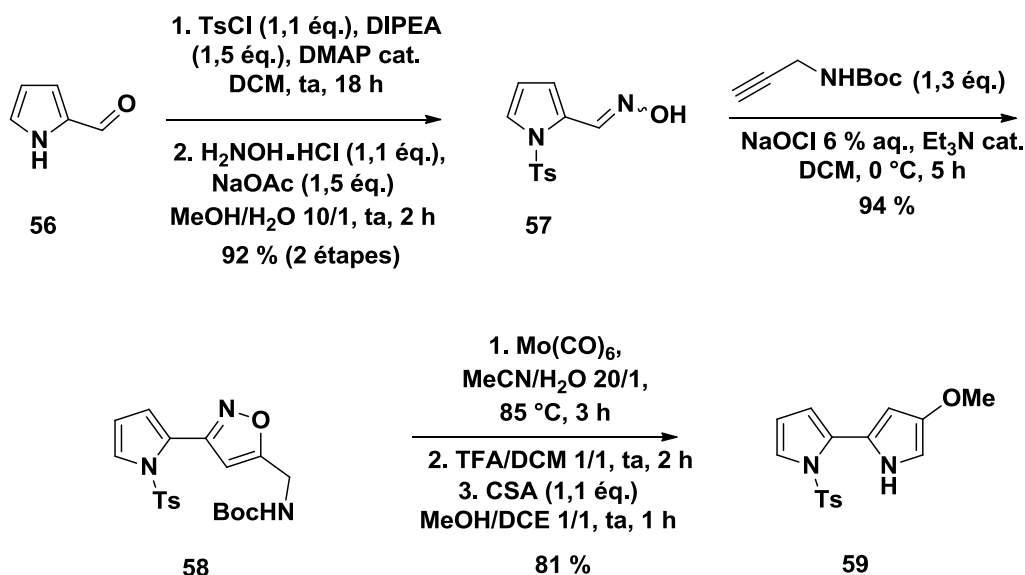


Schéma 32

A partir du pyrrole-2-carboxaldéhyde dont l'atome d'azote est protégé sous la forme d'un sulfonamide, l'oxime **57** est préparée avec un très bon rendement de 92 % sur deux étapes. Après réaction avec le dérivé propargylique en présence d'hypochlorite de sodium, l'isoxazole **58** est obtenu avec un très bon rendement. Ce dernier est traité par un équivalent molaire d'hexacarbonylmolybdène permettant de réduire la liaison azote-oxygène. Un réarrangement acido-catalysé par le CSA dans le méthanol permet finalement de former le MBP protégé **59**.

<sup>69</sup> Frederich, J. H.; Matsui, J. K.; Chang, R. O.; Harran, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2645-2647.

La méthode d'Harran est très intéressante car elle permet de modifier facilement le groupement alkoxy en changeant la nature du solvant alcoolique dans la dernière étape. On peut également envisager de substituer simplement le pyrrole-2-carboxaldéhyde de départ.

### 1.6.2.1. Essais de réaction de Vilsmeier-Haack avec une pyrrolin-2-one

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, nous souhaitons mettre au point une nouvelle voie d'accès au MBP qui soit rapide et flexible. Nous avons tout d'abord envisagé d'utiliser comme point de départ les travaux développés par Rapoport.<sup>70</sup> Ce dernier a montré qu'il était possible de former le motif bipyrrole en faisant réagir un pyrrole et une pyrrolin-2-one selon une réaction de Vilsmeier-Haack (Schéma 33).

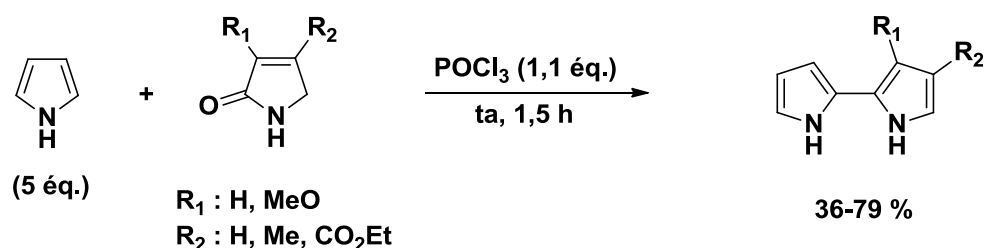


Schéma 33

Notre idée était donc de réaliser la réaction de Vilsmeier-Haack entre la 4-méthoxypyrrolin-2-one **21** et le pyrrole pour obtenir directement le MBP (Schéma 34).

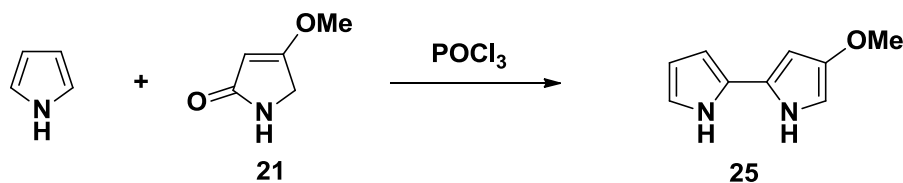
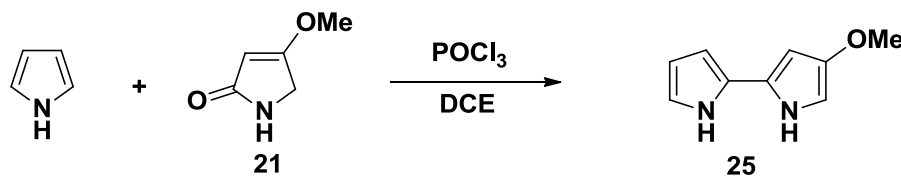


Schéma 34

Tous les réactifs étant commerciaux, cette réaction aurait permis d'obtenir rapidement une série de MBP diversement substitués, en faisant varier les substituants sur le pyrrole.

<sup>70</sup> Bordner, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3824-3828.

La première série de tests est effectuée en utilisant l'oxychlorure de phosphore comme agent de couplage (Tableau 2).



| Entrée | Eq. Pyrrole | Eq. Pyrrolin-2-one | Eq. POCl <sub>3</sub>     | Température  | Temps | Résultats   |
|--------|-------------|--------------------|---------------------------|--------------|-------|-------------|
| 1      | 2           | 1                  | 1,1                       | 0 °C puis ta | 3 h   | dégradation |
| 2      | 2           | 1                  | 1,1                       | 0 °C         | 3 h   | Traces      |
| 3      | 1,5         | 1                  | 1,1                       | -78 °C       | 2 h   | dégradation |
| 4      | 1,5         | 1                  | 2                         | ta           | 18 h  | dégradation |
| 5      | 10          | 1                  | 1,1                       | ta           | 2 h   | dégradation |
| 6      | 10          | 1                  | 1,1 + 1,1 éq.<br>pyridine | ta           | 2 h   | dégradation |
| 7      | 5           | 1                  | 1,1                       | ta           | 2 h   | Traces      |

Tableau 2

Les conditions testées pour la synthèse du bipyrrole **25** n'ont conduit qu'à la dégradation des réactifs (entrées 1 et de 3 à 6). En effet, la modification des paramètres tels que la quantité de pyrrole, la température ou encore le temps de réaction n'a pas permis d'obtenir le produit souhaité. On observe cependant dans deux cas la formation du produit désiré à l'état de trace (entrées 2 et 7). La modification de l'ordre d'addition des réactifs n'apporte aucun changement (entrée 5). L'utilisation de pyridine, afin de piéger les éventuelles traces de chlorure d'hydrogène et d'éviter la dégradation du produit, ne donne également aucun résultat satisfaisant (entrée 7).

Nous avons également essayé de traiter le brut réactionnel différemment en changeant le solvant d'extraction utilisé, en le neutralisant avec différentes bases aqueuses (NaOH 1M/2M, NaHCO<sub>3</sub> sat., AcONa 4M), ou encore en le purifiant sur colonne d'alumine. Aucune de ces modifications n'a permis d'obtenir le produit souhaité.

Nous avons par la suite changé l'agent de couplage en remplaçant l'oxychlorure de phosphore par le chlorure d'oxalyle (Tableau 3).

| Entrée | Eq. Pyrrole | Eq. Pyrrolin-2-one | Eq. (COCl) <sub>2</sub> | Température | Temps | Résultats           |
|--------|-------------|--------------------|-------------------------|-------------|-------|---------------------|
| 1      | 5           | 1                  | 1,1                     | 0 °C        | 2 h   | dégradation         |
| 2      | 1,2         | 1                  | 1,1                     | 0 °C        | 1 h   | dégradation         |
| 3      | 1           | 1,1                | 1,1                     | reflux      | 18 h  | 89 % de <b>60</b> * |

\*Rendement isolé.

Tableau 3

En changeant quelque peu les conditions, nous sommes parvenus à obtenir non pas le MBP **25** souhaité mais le composé **60** (Schéma 35).

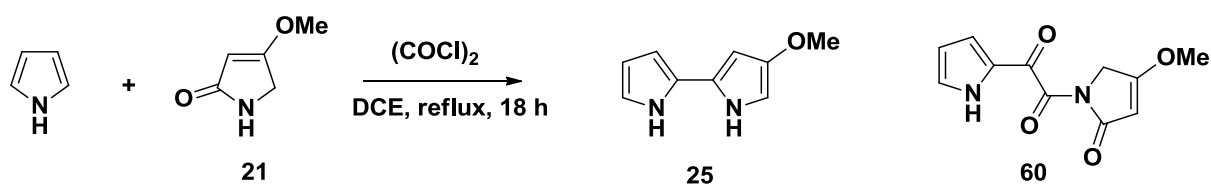
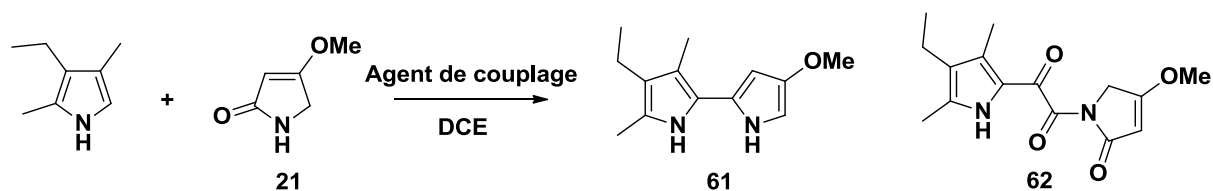


Schéma 35

Suite à ces résultats non concluants, nous avons décidé de changer la nature du noyau pyrrole. Le pyrrole non substitué est sujet à la polymérisation en milieu acide et sa nucléophilie n'est peut être pas suffisante dans le cas présent. Nous avons donc opté pour le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole, la présence de trois groupements alkyles accentuant la nucléophilie (Tableau 4).



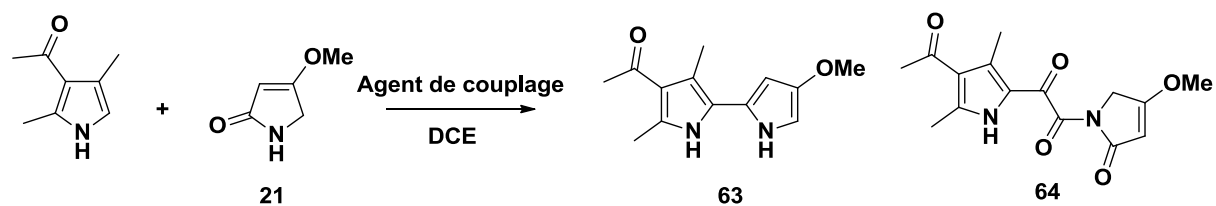
| Entrée | Eq. Pyrrole | Eq. Pyrrolin-2-one | Agent de couplage (éq.)   | Température | Temps | Résultats           |
|--------|-------------|--------------------|---------------------------|-------------|-------|---------------------|
| 1      | 1,5         | 1                  | POCl <sub>3</sub> (1,1)   | -78 °C      | 2 h   | dégradation         |
| 2      | 2           | 1                  | POCl <sub>3</sub> (1,1)   | reflux      | 24 h  | traces              |
| 3      | 1           | 1                  | POCl <sub>3</sub> (2)     | reflux      | 1 h   | dégradation         |
| 4      | 1           | 1,1                | (COCl) <sub>2</sub> (1,1) | 0 °C        | 1 h   | 12 % de <b>62</b> * |
| 5      | 1           | 1,1                | (COCl) <sub>2</sub> (1,1) | reflux      | 5 h   | 85 % de <b>62</b> * |
| 6      | 1           | 1,1                | MsCl (1,1)                | ta          | 4 h   | dégradation         |
| 7      | 1           | 1,1                | <i>p</i> -TsCl (1,1)      | ta          | 4 h   | dégradation         |
| 8      | 1           | 1,1                | Tf <sub>2</sub> O (1,1)   | ta          | 4 h   | dégradation         |
| 9      | 1,1         | 1                  | POBr <sub>3</sub> (1,2)   | ta          | 6 h   | dégradation         |

\*Rendement isolé.

Tableau 4

Cette fois encore, et ce, quelles soient les conditions utilisées, nous ne sommes pas parvenus à obtenir le composé **61**. Le changement de noyau pyrrole n'a pas apporté de modifications significatives. L'utilisation d'autres agents de couplage (entrées 4 à 9) n'a pas non plus abouti positivement.

Nous avons enfin réalisé quelques essais en utilisant un noyau pyrrole moins nucléophile, le 3-acétyl-2,4-diméthylpyrrole, mais nous n'avons pas obtenu de résultats concluants (Tableau 5).



| Entrée | Eq. Pyrrole | Eq. Pyrrolin-2-one | Agent de couplage (éq.)   | Température | Temps | Résultats   |
|--------|-------------|--------------------|---------------------------|-------------|-------|-------------|
| 29     | 1,5         | 1                  | POCl <sub>3</sub> (1,1)   | ta          | 3 h   | dégradation |
| 30     | 5           | 1                  | POCl <sub>3</sub> (1,1)   | ta          | 2 h   | dégradation |
| 31     | 1           | 1                  | (COCl) <sub>2</sub> (1,1) | 0 °C        | 1 h   | dégradation |
| 32     | 1           | 1                  | (COCl) <sub>2</sub> (1,1) | ta          | 6 h   | dégradation |
| 33     | 1           | 1                  | (COCl) <sub>2</sub> (1,1) | reflux      | 6 h   | traces 64   |

Tableau 5

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer les problèmes rencontrés. La première se rattache à la structure de la pyrrolidin-2-one avec son enchainement  $\alpha,\beta$ -insaturé et la présence d'un groupement mésomère donneur en position 4. Dans le cas d'une réaction de Vilsmeier-Haack entre une pyrrolidin-2-one et un pyrrole, le mécanisme est le suivant (Schéma 36) :

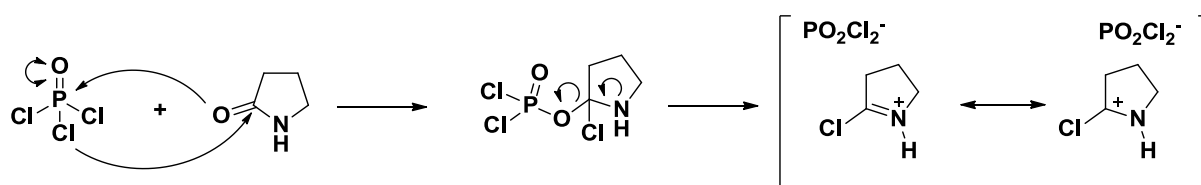


Schéma 36

Dans un premier temps, la pyrrolidin-2-one réagit avec l'agent de couplage pour former un cation  $\alpha$ -chloroamine. C'est avec cet intermédiaire que réagissent les nucléophiles (Schéma 37).

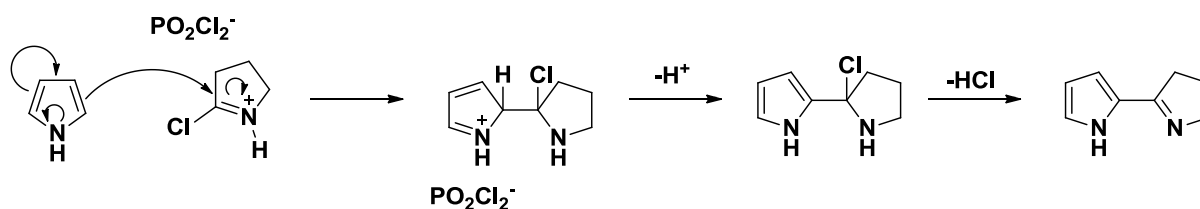
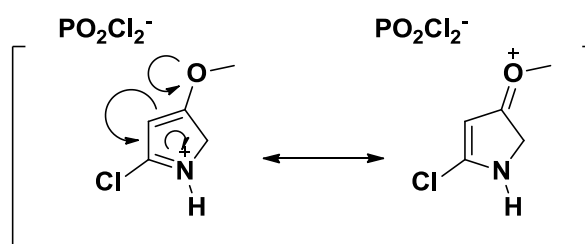


Schéma 37

Dans un deuxième temps, le pyrrole nucléophile va s'ajouter sur le cation. Après la perte d'un proton pour réaromatiser le pyrrole, il y a élimination de  $\text{HCl}$  lors du traitement de la réaction, pour former l'imine. Il est vraisemblable que la nucléophilie du pyrrole ait donc une importance dans la réaction.

Dans notre cas, la réaction se fait non pas avec une pyrrolidin-2-one, mais avec la 4-méthoxypyrrolin-2-one. La présence de la double liaison et du groupement méthoxy vont avoir tendance, par effet mésomère, à diminuer la charge positive, en  $\alpha$  de l'azote (Figure 13).

Figure 13 : Formes mésomères de l' $\alpha$ -chloroamine.

On constate alors que la délocalisation déplace la charge positive entre l'azote et l'oxygène du groupement méthoxy. Elle atténue ainsi de façon très importante l'électrophilie du carbone en  $\alpha$  de l'azote, rendant plus difficile une attaque nucléophile.

Cette hypothèse est confirmée par la nature des composés utilisés par Rapoport dans son étude.<sup>70</sup> Les pyrrolin-2-ones qu'il utilise sont substituées en position 4 soit par des esters (mésomère attracteur), soit par un groupement méthyle. Ces substituants influencent peu ou pas l'électrophilie du carbone (Figure 14).





Figure 14 : Substrats utilisés par Rapoport.

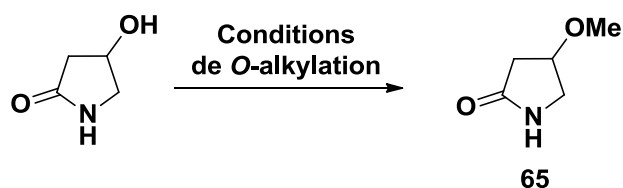
Le fait que nous n'observions pas la formation du produit désiré pourrait aussi provenir d'une autre raison, en l'occurrence la fragilité du produit final dans le milieu réactionnel. En admettant que la réaction puisse se faire, un bipyrrrole sensible aux conditions acides serait formé. La présence d'oxychlorure de phosphore dans la réaction peut conduire facilement à la formation de chlorure d'hydrogène dont la présence serait néfaste au produit final.

Nous avons donc décidé de modifier le substrat de départ afin de pallier ces problèmes de réactivité.

#### 1.6.2.2. Essais de réaction de Vilsmeier-Haack avec une pyrrolidin-2-one

Nous avons mentionné précédemment les travaux de Rapoport sur la réactivité entre un pyrrole et une pyrrolidin-2-one pour former en une étape un bipyrrrole. Nous avons par la suite tenté d'utiliser une autre partie de ses travaux.<sup>63</sup> Ces derniers reposent sur la synthèse de bipyrrroles, en utilisant une réaction de Vilsmeier-Haack, mettant cette fois-ci en jeu un pyrrole et une pyrrolidin-2-one. La réaction conduirait à une imine qu'il suffirait ensuite d'oxyder pour former le bipyrrrole. C'est d'ailleurs cette méthodologie que nous avons utilisée pour synthétiser le bipyrrrole utilisé lors des tests préliminaires.

Pour réaliser cette synthèse, nous devons d'abord préparer la 4-méthoxypyrrolidin-2-one **65**. En effet, en supprimant une insaturation, nous espérons nous affranchir de la délocalisation et donc de la perte de réactivité postulée précédemment. La première voie envisagée pour former la 4-méthoxypyrrolidin-2-one **65** consistait en la *O*-méthylation de la 4-hydroxypyrrolidin-2-one (Tableau 6).



| Entrée | Agent Méthylant                         | Base                                       | Solvant           | Conditions              | Résultats |
|--------|---|--|-------------------|-------------------------|-----------|
| 1      | Mel (5 éq.)                             | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 éq.)     | DMF               | ta - 2 j                | traces    |
| 2      | Mel (2 éq.)                             | NaH 60 % (1,1 éq.)                         | DMF               | 0 °C - 1 h,<br>ta - 1 h | réactif   |
| 3      | Mel (2 éq.)                             | NaH 60 % (1,1 éq.)                         | THF               | ta - 3,5 j              | réactif   |
| 4      | Mel (5 éq.)                             | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 éq.)     | THF               | ta - 3 j                | réactif   |
| 5      | Mel (5 éq.)                             | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 éq.)     | DMF               | ta - 3 j                | traces    |
| 6      | Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5 éq.) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 éq.)     | Eau               | ta - 4 j                | réactif   |
| 7      | Mel (20 éq.)                            | BaO/Ba(OH) <sub>2</sub><br>(8,6 / 2,3 éq.) | DMF/DMSO<br>1 : 1 | ta - 18 h               | réactif   |
| 8      | Mel (20 éq.)                            | BaO/Ba(OH) <sub>2</sub><br>(8,6 / 2,3 éq.) | DCM/MeOH<br>9 : 1 | ta - 18 h               | réactif   |

Tableau 6

Après avoir testé différentes conditions expérimentales (entrées 1 à 8),<sup>71</sup> nous n'avons pas réussi à obtenir le composé *O*-méthylé. Les conditions réactionnelles ne semblent pas pouvoir être mises en cause pour expliquer ces difficultés. Il semble plutôt que des problèmes de solubilité du substrat de départ et du produit final soient à l'origine de ce manque de réactivité. Quoiqu'il en soit, nous avons dû trouver une autre voie d'accès pour obtenir la pyrrolidin-2-one **65**.

<sup>71</sup> (a) Reuvers, J. T. A.; De Groot, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4594-4599, (b) Galan, M. C.; Dodson, C. S.; Venot, A. P.; Boons, G.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2205-2208.

Nous avons finalement pu accéder au produit souhaité **65** en réalisant la réduction de la double liaison par le dihydrogène en présence de nickel de Raney de la pyrrolinone **21** et ce, de façon quantitative (Schéma 38).<sup>72</sup>

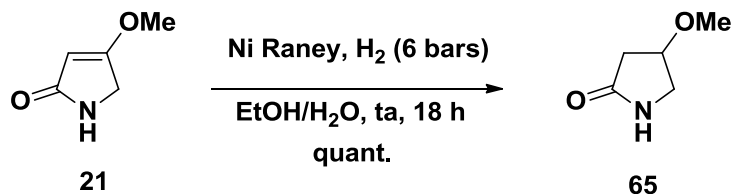


Schéma 38

Nous avons ensuite pu engager la pyrrolidin-2-one **65** dans les conditions de Vilsmeier-Haack et, après quelques optimisations, nous avons obtenu l'imine **66** souhaitée avec un rendement de 69 % (Schéma 39).

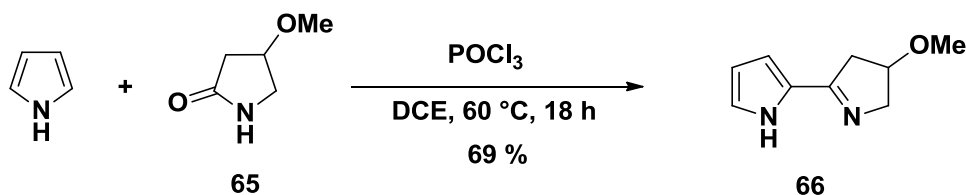
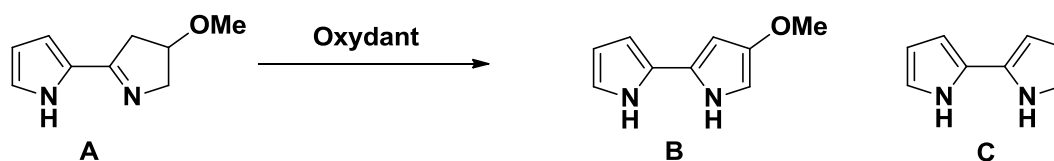


Schéma 39

La dernière étape de la séquence consistait alors à oxyder ce produit pour obtenir le MBP **25**. Les résultats de ces tests sont décrits dans le tableau suivant (Tableau 7).



<sup>72</sup> Cram, D. J.; Theander, O.; Jager, H.; Stanfield, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1430-1437.

| Entrée | Oxydant          | Solvant     | Température | Temps | Résultat |
|--------|------------------|-------------|-------------|-------|----------|
| 1      | Pd/C             | 1,4-dioxane | reflux      | 6 h   | C        |
| 2      | -                | 1,4-dioxane | reflux      | 18 h  | C        |
| 3      | Pd/C             | THF         | 60 °C       | 18 h  | A + C    |
| 4      | Pd/C             | THF         | ta          | 48 h  | A + C    |
| 5      | MnO <sub>2</sub> | THF         | ta          | 48 h  | A        |
| 6      | DDQ              | THF         | ta          | 18 h  | A        |
| 7      | DDQ              | THF         | 60 °C       | 18 h  | A        |
| 8      | IBX              | THF/Eau     | ta          | 24 h  | A        |
| 9      | IBX              | THF/Eau     | 60 °C       | 24 h  | A        |
| 10     | IBX              | DMSO        | 60 °C       | 24 h  | A        |

Tableau 7

Les premières conditions testées (entrée 1), utilisant le palladium sur charbon, ont conduit à la formation du 2,2'-bipyrrole **C** par élimination de méthanol. Nous avons alors testé la réaction en l'absence d'oxydant pour identifier le ou les facteur(s) pouvant favoriser cette élimination. Ainsi, la réaction menée à reflux du 1,4-dioxane sans oxydant (entrée 2) conduit bien au bipyrrole **C**. Il est donc nécessaire pour la suite de ne pas dépasser une température limite que nous avons fixée, par expérience, à 60°C.

L'utilisation d'autres oxydants ne permet malheureusement pas de former le MBP **25** désiré (entrées 3 à 10).

Nous avons tenté de tirer partie de cette élimination. En effet, si notre substrat comportait un groupe partant au pied du méthoxy, une élimination permettrait d'obtenir le MBP **25**. Après quelques recherches, nous avons envisagé la synthèse de la 4-diméthoxy pyrrolidin-2-one **68** (Schéma 40).<sup>73</sup>

<sup>73</sup> Hunter, R.; Rees-Jones, S. C. M.; Su, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, 38.

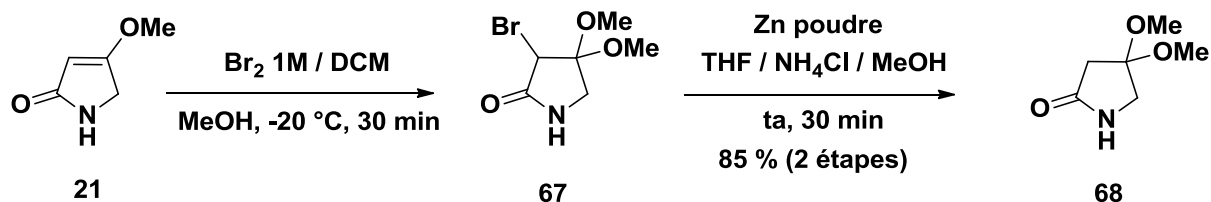


Schéma 40

L'idée était ici de faire réagir cette pyrrolidin-2-one **68** dans une réaction de Vilsmeier-Haack avec le pyrrole pour donner l'imine correspondante, qui, après l'élimination d'un des deux groupements méthoxy conduirait au MBP **25**.

Malheureusement, l'élimination a lieu dès que la pyrrolidin-2-one **68** est mise dans les conditions de Vilsmeier-Haack. On se retrouve alors dans le cas de la réaction précédemment étudiée, entre un pyrrole et la pyrrolinone **21**, qui ne conduit pas, dans les conditions de Vilsmeier-Haack, au produit désiré (Schéma 41).

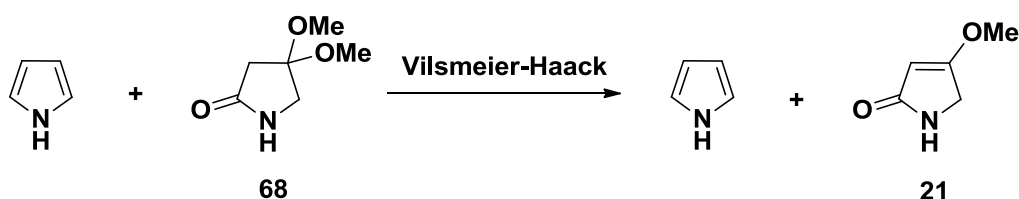


Schéma 41

Nous nous sommes alors tournés vers un nouveau substrat, l'acide tétramique. Cette 4-oxopyrrolidin-2-one se présente sous deux formes tautomères. En réalisant une réaction de Vilsmeier-Haack sur ce substrat, nous obtiendrions l'hydroxybipyrrole que nous pourrions *O*-méthyle pour donner le MBP **25** (Schéma 42).

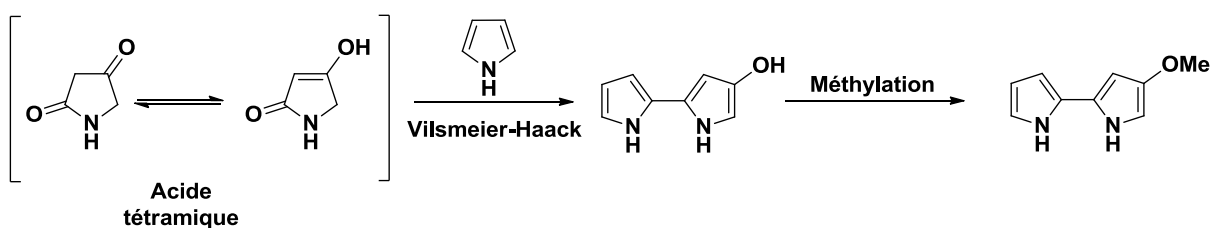
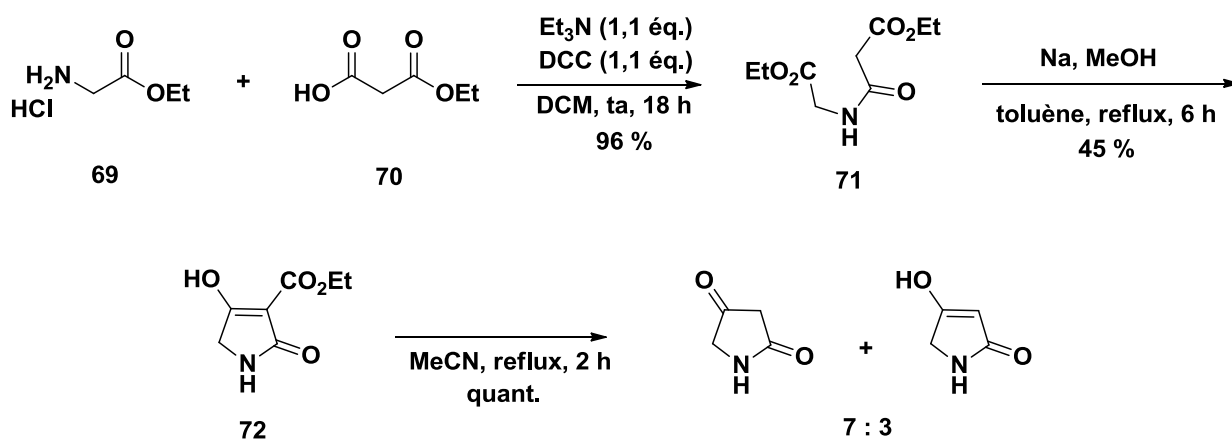
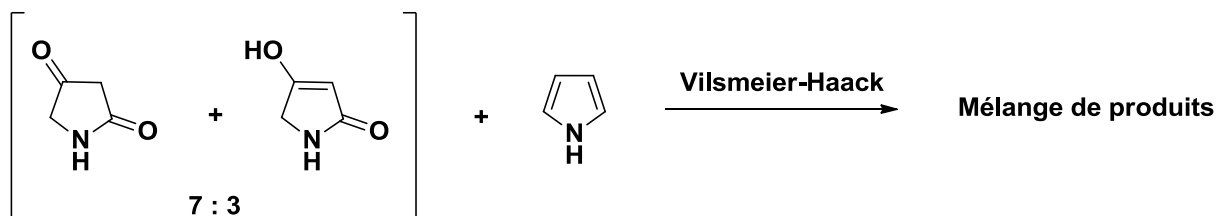


Schéma 42

Nous devons d'abord réaliser la synthèse de l'acide tétramique.<sup>74</sup> Pour ce faire, l'ester éthylique de la glycine **69** réagit avec le mono-ester éthylique de l'acide malonique **70** pour former l'amide **71** avec un très bon rendement de 96 % (Schéma 43). La condensation de Dieckmann permet la cyclisation avec un rendement moyen de 45 %. On termine par une décarboxylation qui conduit à l'acide tétramique, sous ses deux formes tautomères, avec un rapport de 7 : 3 en faveur de la forme cétone dans le chloroforme deutérié.



Nous avons ensuite mis en réaction cet acide tétramique avec le pyrrole. Malgré différentes conditions testées, nous obtenons à chaque fois des mélanges complexes de produits desquels le produit désiré n'a pu être isolé (Schéma 44).



<sup>74</sup> Jeong, Y.-C.; Moloney, M. G. *Synlett* **2009**, 2487-2491.

A ce stade, nous avons décidé, malgré quelques résultats encourageants, de changer de voie d'accès au MBP **25**. Nous avons donc envisagé d'utiliser une chimie que nous connaissions bien, à savoir la réactivité des pyrroles avec les nitrones, afin de former le MBP **25**.

### 1.6.2.3. Couplage Pyrrole/Nitrone

Cette nouvelle stratégie consiste à mettre en réaction un pyrrole avec une nitrone **A** dérivée de l'hydroxyproline. La *N*-hydroxylamine **B** obtenue serait ensuite transformée en imine **C**. Après libération de l'alcool, une oxydation permettrait d'accéder à la cétone **E**. Enfin, une étape de *O*-méthylation conduirait au MBP **25** (Schéma 45). Le choix d'un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle serait préférable à un groupement méthoxy. En effet, en procédant ainsi nous espérons éviter l'élimination du groupement TBSO susceptible de mener au 2,2'-bipyrrole **C**.

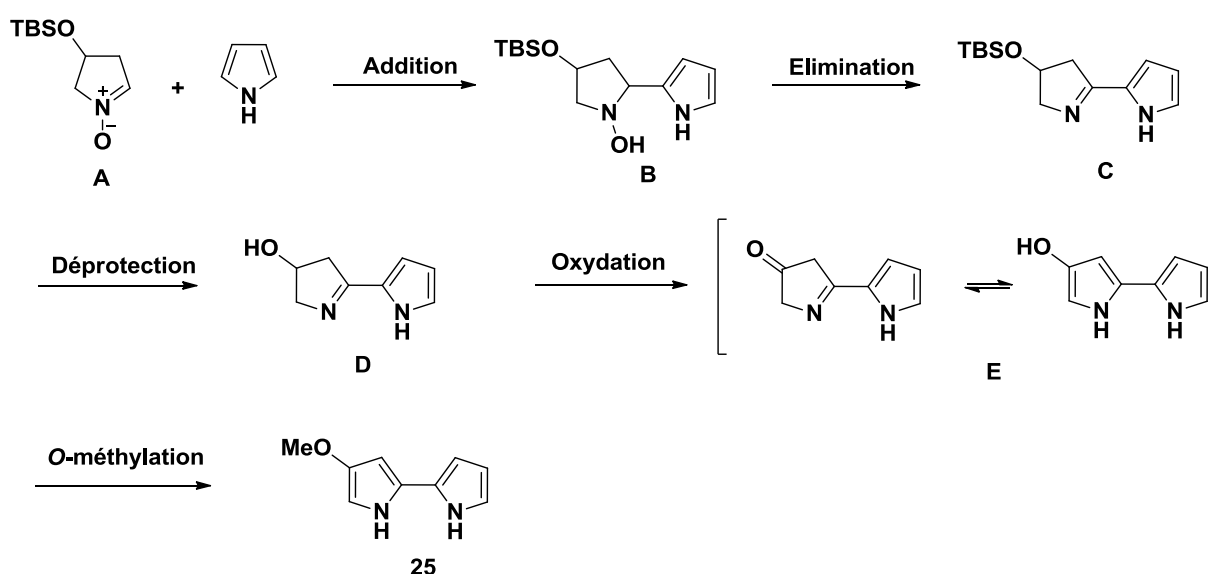


Schéma 45

Cette synthèse semble relativement courte, et laisserait suffisamment de flexibilité pour faire varier la structure, que ce soit en changeant la nature du pyrrole ou le groupement alkoxy.

## 1.6.2.3.1. Synthèse de la nitrone

L'équipe de Murahashi a développé une synthèse de la nitrone de départ **74** (Schéma 46).<sup>75</sup> La 4-*trans*-hydroxy-L-proline **73**, dont la fonction alcool est protégée sous forme d'un éther silylé, est oxydée en présence de tungstate de sodium et de peroxyde d'hydrogène. Cette oxydation conduit à la formation de la nitrone **74** désirée avec un rendement de 70 %.

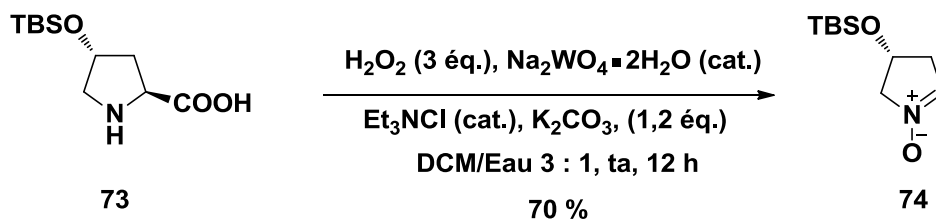


Schéma 46

Le mécanisme réactionnel proposé pour cette réaction est le suivant (Schéma 47). Dans un premier temps, il y a formation de l'espèce catalytique active entre le tungstate et le peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde réagit ensuite avec l'amine pour former la *N*-hydroxylamine. Une nouvelle oxydation avec le peroxyde donne le *N*-oxyde de la *N*-hydroxylamine, qui subit alors une réaction de décarboxylation entraînant l'élimination de l'hydrogénocarbonate de potassium et la formation de la nitrone.

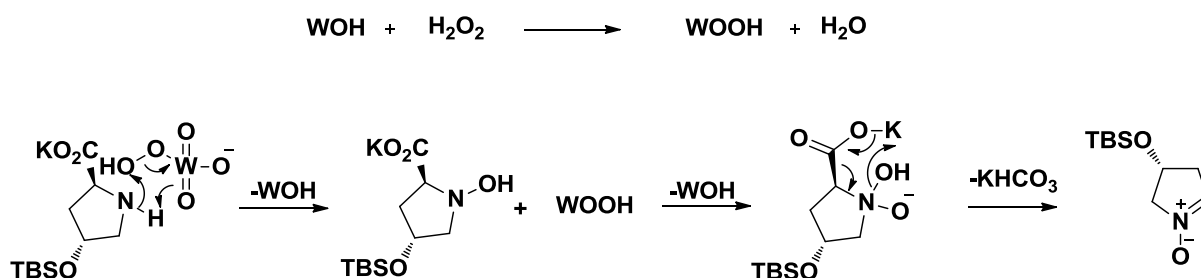


Schéma 47

<sup>75</sup> Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Ohtake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170-6172.



Pour obtenir cette nitrone cyclique, il fallait d'abord protéger la fonction alcool de l'hydroxyproline. La première méthode utilisée était celle décrite par Barrett<sup>76</sup> et Murahashi (Schéma 48).<sup>77</sup>

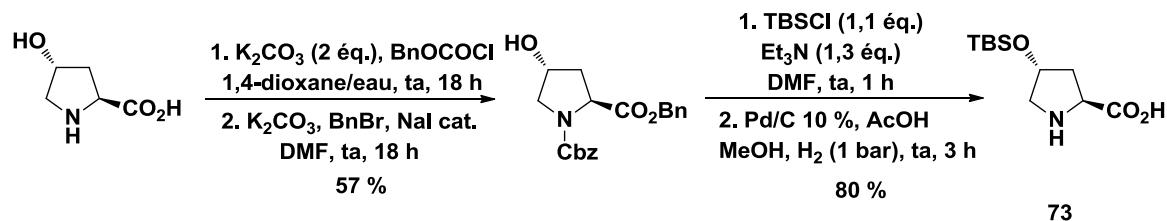


Schéma 48

Dans un premier temps l'azote est protégé par un groupement Cbz, puis, dans un second temps, l'ester de benzyle est formé avec un rendement de 57 % pour les deux étapes. L'alcool est ensuite protégé sous la forme d'un éther silylé puis les deux autres groupements sont coupés par hydrogénéolyse avec un rendement de 80 % sur les deux étapes.

Suite à des problèmes de reproductibilité, nous avons changé de procédure et avons donc utilisé une méthode développée par le groupe d'Orsini<sup>78</sup> puis améliorée par McQuade (Schéma 49).<sup>79</sup>

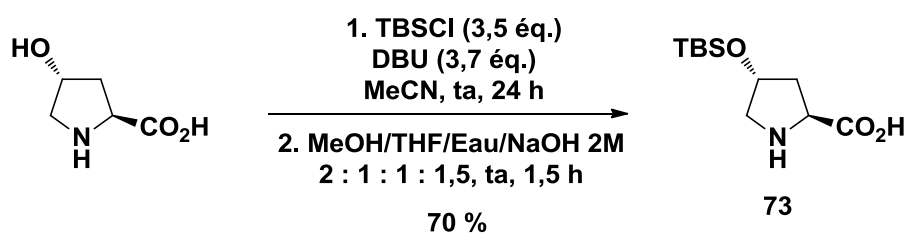


Schéma 49

<sup>76</sup> Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2787-2800.

<sup>77</sup> Ohtake, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2737-2754.

<sup>78</sup> Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Sisti, M.; Verotta, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, *21*, 505-508.

<sup>79</sup> Opalka, S. M.; Steinbacher, J. L.; Lambiris, B. A.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503-6517.

La 4-*trans*-hydroxy-L-proline est ici traitée par un excès de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de DBU, puis par un mélange méthanol/THF/eau/soude pour donner l'hydroxyproline protégée **73** avec un bon rendement de 70 %. Cette méthode s'avère beaucoup plus efficace et plus simple à mettre en œuvre que la première.

Nous avons ensuite utilisé la méthode de Murahashi pour obtenir la nitrone **74** avec, dans le meilleur des cas, un rendement isolé de 55 % (Schéma 50).

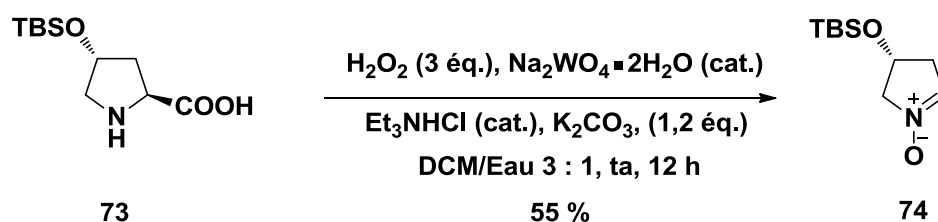


Schéma 50

#### 1.6.2.3.2. Addition sur la nitrone et formation de l'imine

Cette nitrone **74** a ensuite été mise en réaction avec le pyrrole. Une activation de la nitrone **74** par le chlorure de triméthylsilyle, plutôt que par le chlorure d'hydrogène a conduit à la formation de la *N*-hydroxylamine **75** avec un rendement de 72 % sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (rd : 60 : 40) (Schéma 51).

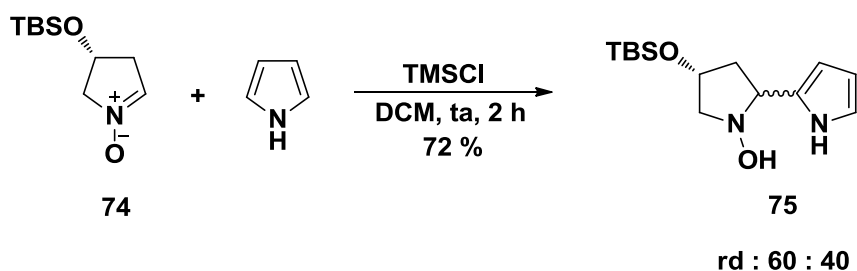


Schéma 51

Le traitement de l'hydroxylamine **75** en milieu basique (par NaOH aq. 1M ou NaHCO<sub>3</sub> aq. sat.), pour former l'imine ne donne aucun résultat, l'hydroxylamine étant récupérée intacte.

L'emploi de conditions acides (HCl aq. 1M, NH<sub>4</sub>Cl aq. sat., résine DOWEX) ne mène pas à la formation de l'imine mais plutôt à la dégradation du milieu réactionnel.

Nous avons finalement traité l'hydroxylamine **75** par un équivalent de trichlorure de titane anhydre dans le THF à 40°C, ce qui nous a permis d'obtenir l'imine **76** avec 80 % de rendement (Schéma 52).

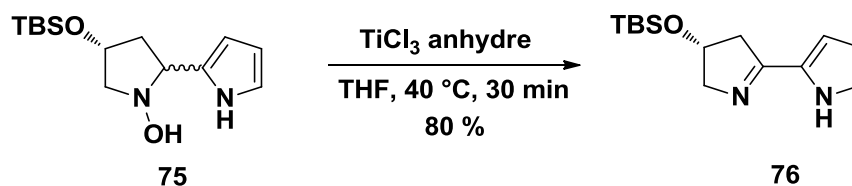


Schéma 52

Ces conditions ont été décrites par Murahashi,<sup>80</sup> qui a montré que le traitement d'une N-hydroxylamine avec une solution aqueuse de TiCl<sub>3</sub> menait à la formation de l'amine, alors que lorsque la source de TiCl<sub>3</sub> était anhydre, l'imine était obtenue (Schéma 53).

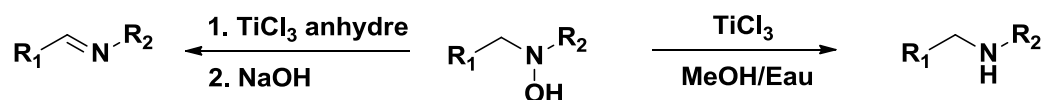


Schéma 53

Les mécanismes proposés pour expliquer ces transformations restent sujets à caution (Schéma 54).<sup>81</sup> D'après les auteurs, l'espèce de Ti<sup>(III)</sup> se coordonnerait à l'hydroxylamine et donnerait le radical aminyle **B** par transfert d'électron (voie a). Un transfert d'hydrogène depuis le carbone en α conduirait à la formation du radical α-aminoalkyle **C**. Ce dernier subirait un nouveau transfert d'électron depuis l'espèce de Ti<sup>(IV)</sup> pour donner l'imine **D** et une molécule d'eau.

<sup>80</sup> Murahashi, S.-I.; Kodera, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4633-4636.

<sup>81</sup> Kodera, Y.; Watanabe, S.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2542-2549.

Les auteurs suggèrent également que le mécanisme pourrait s'effectuer en chaîne à partir du radical  $\alpha$ -aminoalkyle **C** et de l'hydroxylamine **A** pour conduire directement à l'imine **D** et au radical aminyle **B** (voie b).

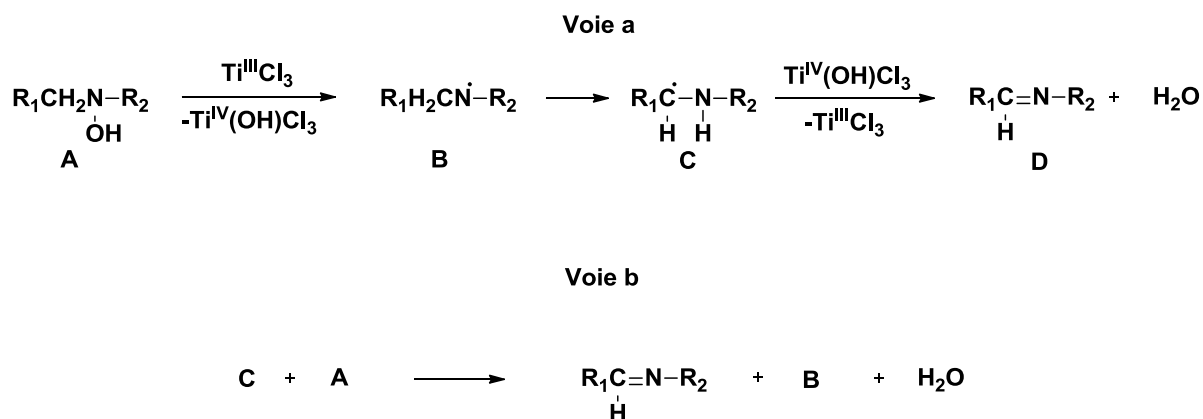


Schéma 54 : Mécanisme proposé par Murahashi.

Nous avons ensuite traité l'imine **76** par une solution molaire de fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le THF afin de déprotéger l'alcool. Malheureusement, dans ces conditions réactionnelles, seule l'élimination de silanol est observée, formant le 2,2'-bipyrrole **77** (Schéma 55).

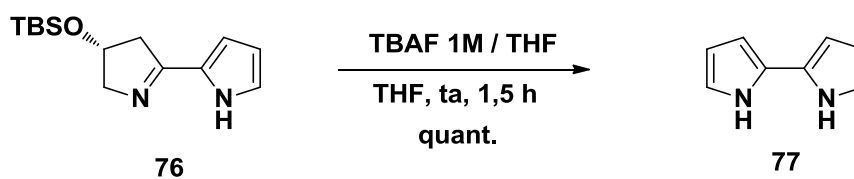


Schéma 55

Cette élimination peut s'expliquer par la présence de protons labiles en  $\alpha$  de l'imine et par la basicité de l'anion fluorure. En effet, ce dernier peut s'avérer fortement basique dans des conditions anhydres. C'est justement un des problèmes rencontrés de manière récurrente lorsque l'on souhaite utiliser une source de TBAF anhydre. Le groupe de Fry a

montré qu'au cours du séchage les ions fluorures étaient suffisamment basiques pour provoquer une élimination de Hofmann sur le cation tétra-*n*-butylammonium (Schéma 56).<sup>82</sup>

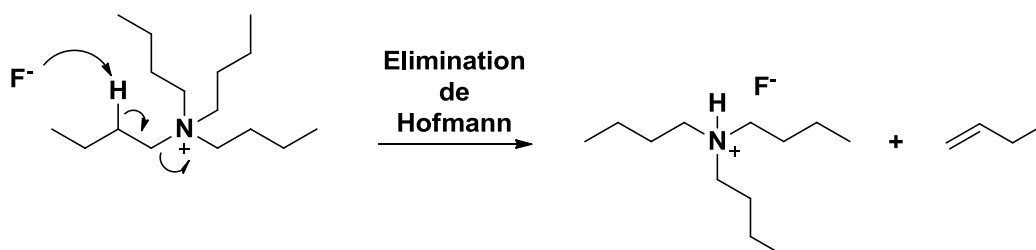


Schéma 56

Il est possible ici que l'ion fluorure soit suffisamment basique pour arracher le proton en  $\alpha$  de l'imine et provoquer ainsi l'élimination du silanol (Schéma 57).

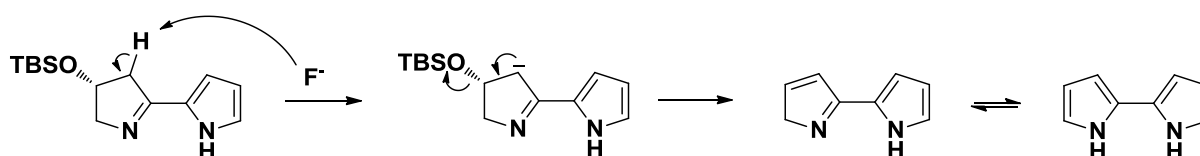


Schéma 57 : Mécanisme supposé pour l'élimination du silanol

D'autres conditions de déprotection ont été testées, telles que l'utilisation de HCl dans le méthanol ou encore de HF•pyridine. Dans ces conditions, nous n'observons que la dégradation du milieu réactionnel.

Nous avons alors envisagé de former la cétone avant l'imine. Pour cela, nous devons traiter l'hydroxylamine par le TBAF pour déprotéger l'alcool puis oxyder ce dernier en cétone, et ce, en présence de la *N*-hydroxylamine (Schéma 58).

<sup>82</sup> Sharma, R. K.; Fry, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112-2114.

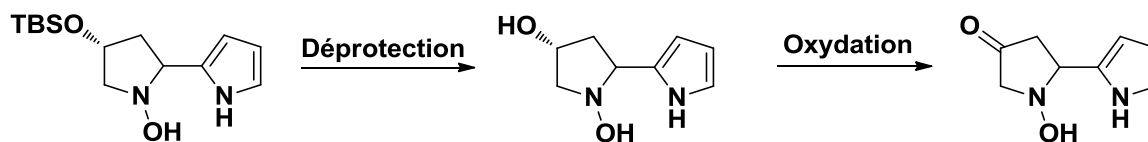


Schéma 58

La déprotection avec le TBAF s'effectue très bien dans ce cas et conduit à l'alcool **78** avec un rendement de 90 % (Schéma 59). Bien qu'une oxydation sélective de l'alcool vis-à-vis de la *N*-hydroxylamine semblait très difficile, quelques oxydants ont été testés (Swern, DMP, PCC, TEMPO, TPAP, IBX). Malheureusement, dans ces conditions, nous obtenons au mieux la nitrone **79** comme produit secondaire, au pire la dégradation du substrat de départ.

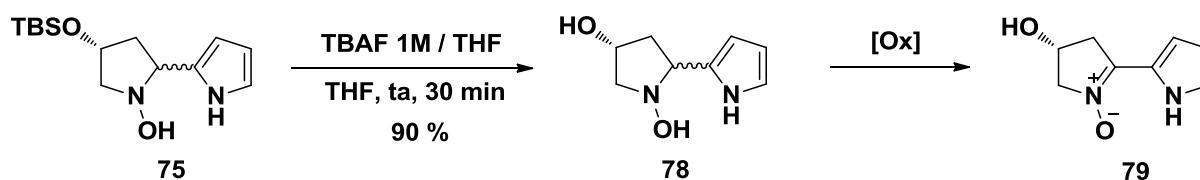


Schéma 59

Afin d'éviter la formation de la nitrone **79**, la séquence suivante a été imaginée : déprotection de l'alcool par le TBAF, formation de l'imine avec  $\text{TiCl}_3$  puis oxydation pour former la cétone.

Une fois la fonction alcool déprotégée, nous avons traité le produit **78** par une solution de  $\text{TiCl}_3$  anhydre dans le THF. L'imine **80** est alors obtenue avec 56 % de rendement (Schéma 60). Cependant, les essais d'oxydation n'ont pas été couronnés de succès puisque seule la dégradation du milieu réactionnel est observée.

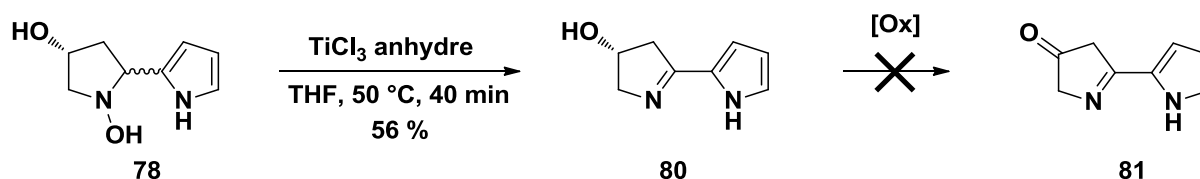


Schéma 60

Une autre possibilité d'accès au produit visé serait de protéger l'hydroxylamine, de réaliser la déprotection de l'alcool puis de l'oxyder (Schéma 61).

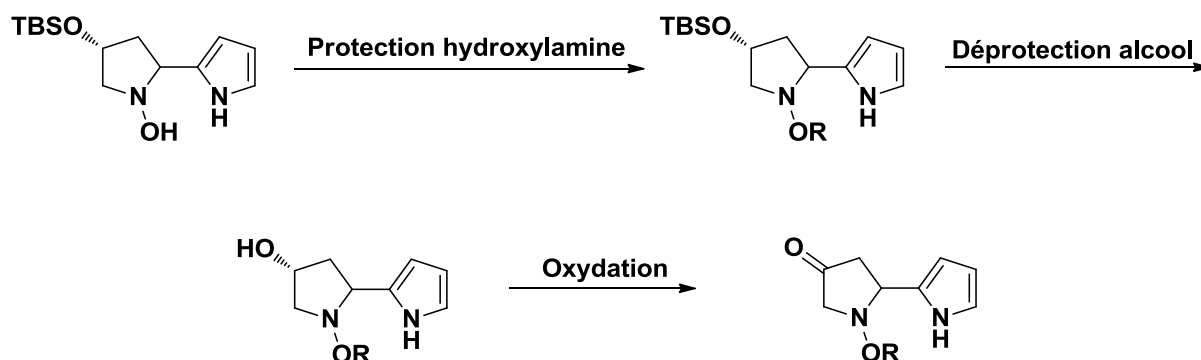


Schéma 61

#### 1.6.2.3.3. Protection de la *N*-hydroxylamine et formation de la cétone

Nous avons recherché un groupement protecteur qui puisse également nous servir de bon groupe partant pour la formation de l'imine, au moment opportun.

Nous avons retenu pour cela le groupement mésylate. On peut ainsi protéger l'hydroxylamine **75** dans un premier temps, puis déprotéger l'alcool avec 50 % de rendement global sur deux étapes (Schéma 62).

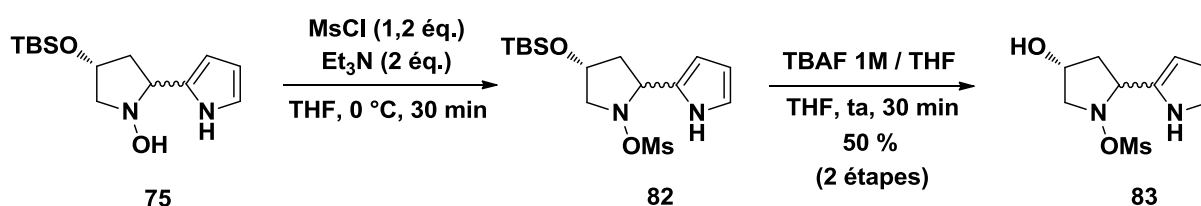
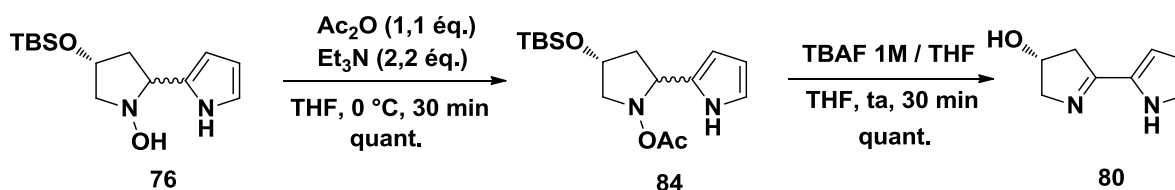


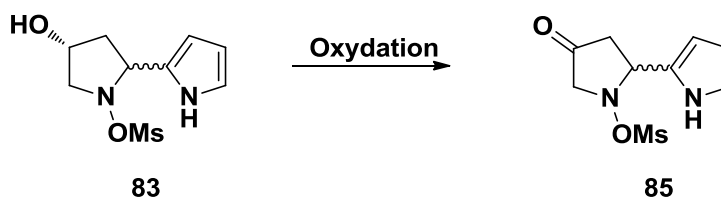
Schéma 62

D'autres groupements protecteurs ont été envisagés. L'hydroxylamine ne s'additionne pas sur le chlorure de *p*-toluènesulfonyle ou le chlorure de benzènesulfonyle, nous récupérons le substrat intact et ce, quelles que soient les conditions testées. La protection par un groupement acétate s'effectue très bien car elle fournit de façon quantitative l'hydroxylamine protégée **84** (Schéma 63). Par contre, lorsque cette dernière est traitée par

le TBAF, l'alcool est bien déprotégé mais le groupement acétate est éliminé pour donner l'imine **80** correspondante.



Nous avons ensuite tenté d'oxyder l'alcool **83** en vue d'obtenir la cétone **85**. Nous avons pour cela testé une série d'agents d'oxydation (Tableau 8).



| Entrée | Oxydant   | Conditions   | Résultats                                    |
|--------|---|--|--|
| 1      | Swern   | DMSO, (COCl) <sub>2</sub> , DIPEA, DCM -78 °C                      | Problème de solubilité                       |
| 2      | Swern   | DMSO, TFAA, DIPEA, MeCN, -40 °C                                    | Apparition d'un produit <b>A</b> / non isolé |
| 3      | Dess-Martin   | DCM, ta, 24 h  | Apparition d'un produit <b>A</b> / non isolé |
| 4      | Oppenauer modifié   | AlMe <sub>3</sub> (0,1 éq.), 3-nitrobenzaldéhyde, toluène, ta, 4 j | Réactif de départ                            |
| 5      | TEMPO   | NaOCl ou PhIO  | Dégradation                                  |
| 6      | PCC   | DCM, ta, 18 h  | Apparition d'un produit <b>A</b> / non isolé |
| 7      | Ph <sub>3</sub> C <sup>+</sup> , BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>               | DCM, ta, 24 h  | Dégradation                                  |
| 8      | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>   | toluène, reflux, 24 h  | Réactif de départ                            |
| 9      | ( <i>n</i> -Bu) <sub>4</sub> N <sup>+</sup> , MnO <sub>4</sub> <sup>-</sup> | <i>tert</i> -butanol, ta, 18 h                                     | Réactif de départ                            |
| 10     | IBX   | AcOEt, 80 °C, 18 h   | Dégradation                                  |
| 11     | IBX   | DMSO, ta, 48 h   | Produit désiré dans le brut                  |
| 12     | IBX   | DMSO, 80 °C, 20 min  | 50 %   |

Tableau 8



Nous avons d'abord repris les conditions de Swern utilisées par Lubell (entrée 1),<sup>53</sup> mais face à des problèmes de solubilité à basse température, nous nous sommes repliés sur d'autres conditions décrites par Swern.<sup>83</sup> L'utilisation d'anhydride trifluoroacétique dans l'acétonitrile à -40°C laisse apparaître des traces d'un produit appelé **A** que nous ne sommes pas parvenus à identifier (entrée 2). La formation de ce même produit est observée lors de l'utilisation du periodinane de Dess-Martin et du PCC (entrées 3 et 6).<sup>84</sup>

Le groupe de Nguyen a développé une méthode d'oxydation en modifiant les conditions d'Oppenauer (entrée 4),<sup>85</sup> mais sans effet sur notre substrat, de même que les conditions de Fétizon<sup>86</sup> ou encore le permanganate de tétra-*n*-butylammonium (entrées 8 et 9). L'utilisation de TEMPO (entrée 5) en présence d'un co-oxydant (NaOCl,<sup>87</sup> PhIO<sup>88</sup>), et le tétrafluoroborate de triphénylcarbénium (entrée 7) ne conduisent qu'à la dégradation du milieu réactionnel.<sup>89</sup>

L'utilisation de l'IBX à reflux dans l'acétate d'éthyle conduit à la dégradation du substrat (entrée 10). La sensibilité à la chaleur du substrat sur une longue période couplée à la mauvaise solubilité de l'IBX peuvent expliquer cette dégradation. L'utilisation du DMSO à température ambiante fournit des traces de la cétone désirée **85** (entrée 11). En réalisant la même réaction à 80°C pendant 20 minutes, nous avons pu isoler 50 % de la cétone **85** (entrée 13) (Schéma 64).

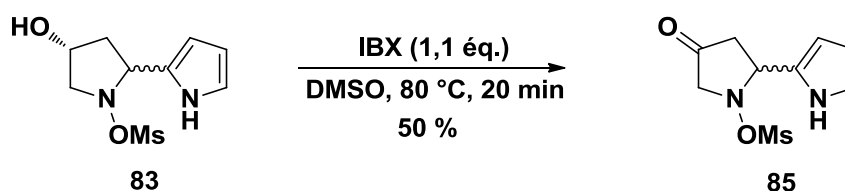


Schéma 64

A ce stade, il est intéressant de noter que, selon la nature du solvant dans lequel nous dissolvions la cétone obtenue, nous avons pu observer un déplacement de l'équilibre céto-

<sup>83</sup> Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

<sup>84</sup> Chang, M.-Y.; Pai, C.-L.; Chen, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7705-7709.

<sup>85</sup> Graves, C. R.; Zeng, B.-S.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12596-12597.

<sup>86</sup> Fetizon, M.; Golfier, M.; Mourgues, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4445-4448.

<sup>87</sup> Robert Leanna, M.; Sowin, T. J.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5029-5032.

<sup>88</sup> Barnych, B.; Vatèle, J.-M. *Synlett* **2011**, 2048-2052.

<sup>89</sup> Jung, M. E.; Brown, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2771-2774.

énolique dans un sens ou dans l'autre. Il est possible d'observer les deux formes tautomères par RMN  $^1\text{H}$  en changeant de solvant deutérié.

Ainsi, dans le THF- $d_8$  et le  $\text{CDCl}_3$  on observe exclusivement la présence de la forme cétone (C). Sur le premier spectre dans le méthanol perdeutéié, les deux formes tautomères cétone (C) et énol (E) sont visibles. Puis en laissant évoluer cet équilibre, seule la présence de la forme énol (E) est observée dans le dernier spectre (Figure 15).

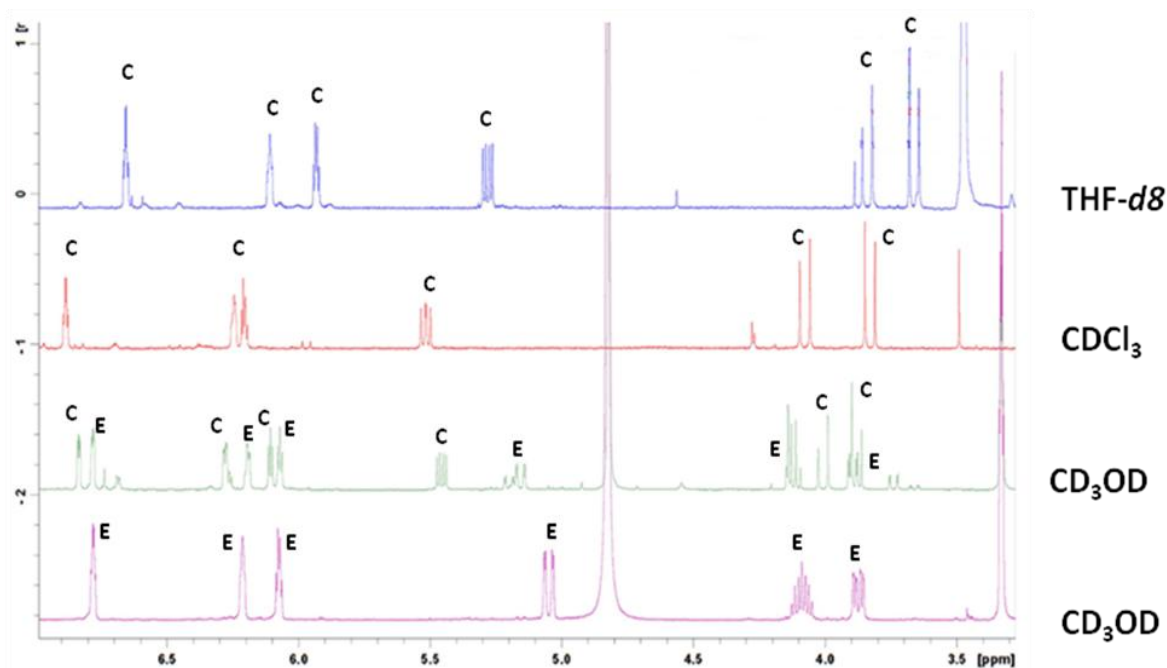


Figure 15 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  de la cétone 85 dans différents solvants deutériés.

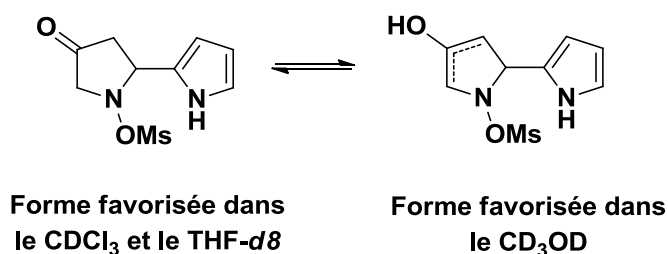


Figure 16 : Prédominance des formes tautomères en fonction des solvants utilisés.

Cette tautomérie en fonction des solvants utilisés a déjà été étudiée par le groupe de McNab et les mêmes constatations avaient été faites sur des hydroxypyrrroles (Figure 17).<sup>90</sup>

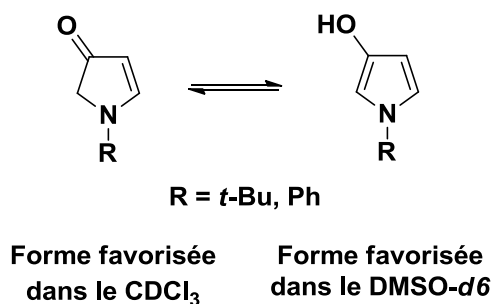
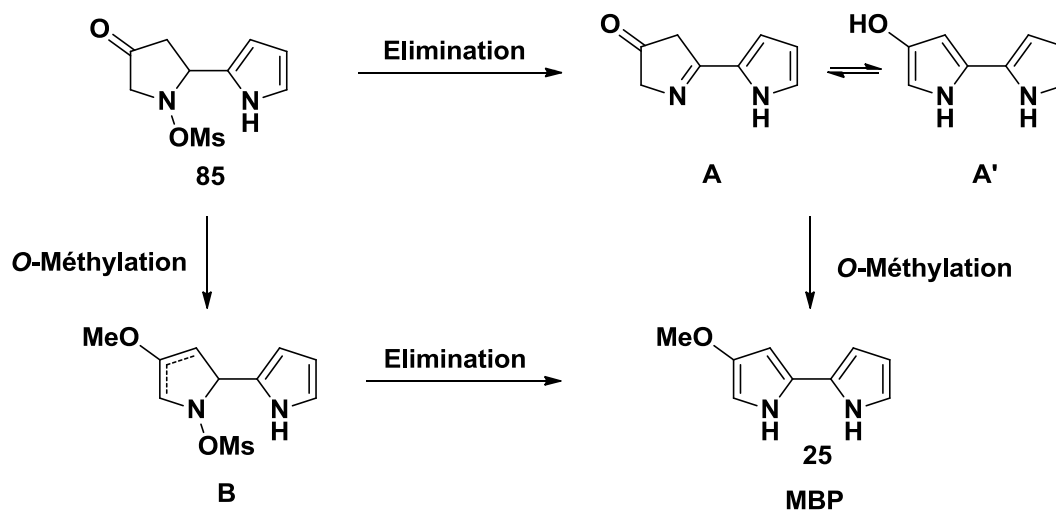


Figure 17 : Formes tautomères sur un hydroxypyrrrole.

Deux voies de synthèse étaient maintenant possibles :

- Soit le groupement mésylate est éliminé, pour former l'imine **A** en équilibre avec le 4-hydroxybipyrrole **A'**, puis l'alcool subit une *O*-méthylation pour conduire au MBP **25**.
- soit la *O*-méthylation est d'abord réalisée pour former l'éther d'énol **B**, puis l'élimination du groupement mésylate qui conduirait au MBP **25** (Schéma 65).



<sup>90</sup> (a) McNab, H.; Monahan, L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 213-214, (b) McNab, H.; Monahan, L. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 863-868.

La question principale est de savoir si l'hydroxybipyrrole **A'** est stable. En effet, de nombreux pyrroles et bipyrroles sont sensibles à l'air, à la lumière et aux conditions acides. On trouve cependant des exemples d'hydroxypyrroles stables.

Le groupe de McNab a étudié la stabilité de 3-hydroxypyrroles *N*-alkylés ou *N*-arylés et, d'après ses observations, ces composés sont relativement stables.<sup>90a</sup>

Le groupe de Davis a pour sa part synthétisé une série d'hydroxypyrroles, avec d'excellents rendements, en exposant des 3-oxopyrrolidines à l'air en milieu acide (Schéma 66).<sup>91</sup>

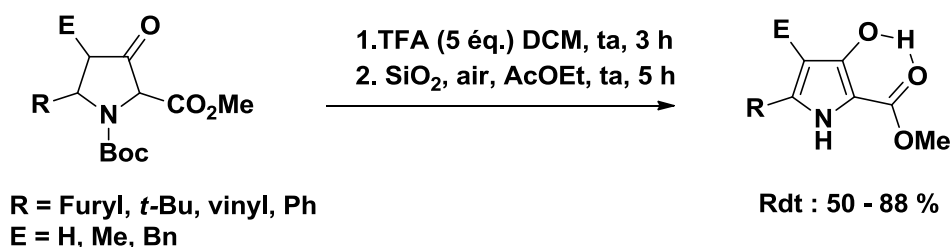


Schéma 66

Il faut noter que, dans cette publication, les pyrroles sont substitués en positions 2 et 5. De plus, la présence du groupement ester en C-2 aide fortement à la stabilisation du pyrrole, en particulier par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire.

Wasserman a quant à lui préparé des hydroxypyrroles avec un ester en  $\alpha$  pour stabiliser le pyrrole.<sup>92</sup> Par la suite, la *O*-méthylation a été menée avec succès (Schéma 67).



Schéma 67

<sup>91</sup> Davis, F. A.; Bowen, K. A.; Xu, H.; Velvadapu, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4174-4182.

<sup>92</sup> Wasserman, H. H.; Cook, J. D.; Fukuyama, J. M.; Rotello, V. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1721-1724.

Très récemment, le groupe de Arakawa a obtenu des 4-hydroxypyrroles à partir de 4-oxopyrrolidines par élimination d'un groupement tosyloxy sur l'azote (Schéma 68).<sup>93</sup>

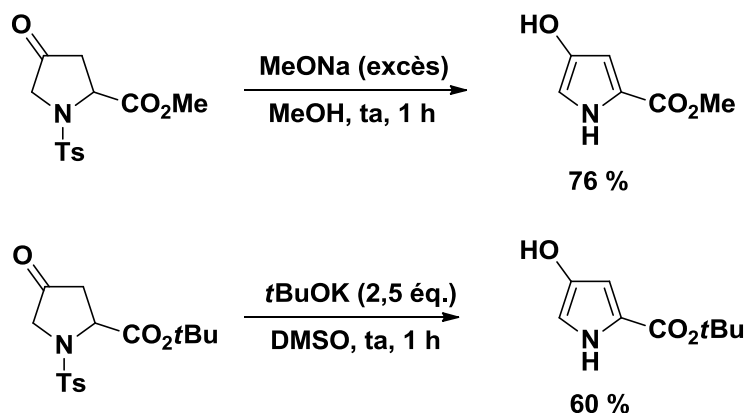


Schéma 68

On peut encore citer les travaux de Würthwein, au cours desquels est formé un hydroxybipyrrole **87** à partir d'une oxime et d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, via une cyclisation intramoléculaire en catalyse acide. Ce dernier est acétylé *in situ* (Schéma 69).<sup>94</sup>

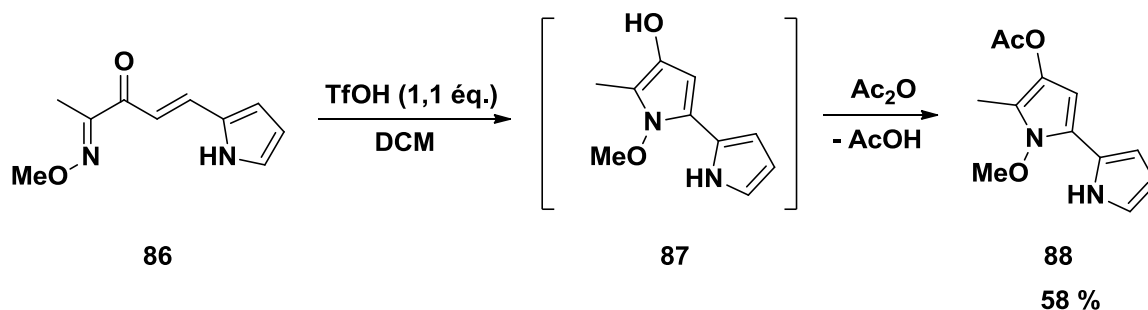


Schéma 69

Bien que la structure de l'intermédiaire-clé **85** ne présente pas de groupement ester proche de la fonction alcool, nous pouvons raisonnablement espérer que l'intermédiaire hydroxybipyrrole envisagé soit suffisamment stable pour pouvoir être rapidement transformé en MBP.

<sup>93</sup> Arakawa, Y.; Yagi, N.; Arakawa, Y.; Tanaka, K.-i.; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 167-176.

<sup>94</sup> Dieker, J.; Fröhlich, R.; Würthwein, E.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5339-5356.

Un autre problème de sélectivité concerne l'étape de *O*-méthylation de la cétone. En général, il suffit de former l'énol ou l'énolate qui réagit ensuite avec l'agent méthylant. Malheureusement, notre substrat comporte de nombreuses positions acides pouvant être déprotonées (Figure 18).

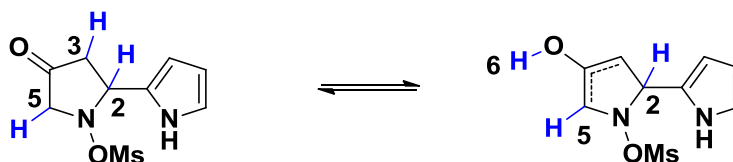


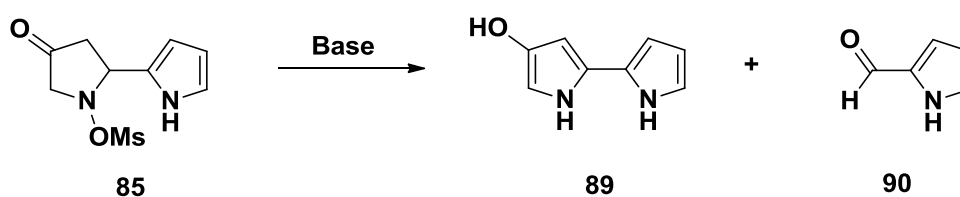
Figure 18 : Positions des différents protons labiles.

La figure 18 représente pour deux formes tautomères, les différentes positions possédant un proton labile. Sous la forme cétone, les positions 2, 3 et 5 sont susceptibles d'être facilement déprotonées. En effet, elles sont soit en  $\alpha$  du carbonyle (positions 3 et 5) soit en position benzylique (position 2). Sous une forme énol, les hydrogènes pouvant faire l'objet d'une déprotonation sont en positions 2 et/ou 5 et 6.

La présence de ces nombreuses positions déprotonables impose qu'une méthode particulièrement sélective soit mise au point.

#### 1.6.2.3.4. Formation de l'hydroxybipyrrole

A partir de ces observations, nous avons décidé de tenter la séquence élimination-méthylation. Nous avons donc traité la cétone **85** par une base (Tableau 9).



| Entrée | Base                | Solvant | Température | Temps  | Résultats                                 |
|--------|---------------------|---------|-------------|--------|---|
| 1      | Et <sub>3</sub> N   | DCM     | ta          | 1,5 h  | aldéhyde <b>90</b>                        |
| 2      | DBU                 | THF     | ta          | 10 min | aldéhyde <b>90</b>                        |
| 3      | DBU                 | THF     | 0 °C        | 5 min  | aldéhyde <b>90</b>                        |
| 4      | NH <sub>3</sub> aq. | THF     | ta          | 18 h   | réactif de départ +<br>aldéhyde <b>90</b> |

Tableau 9

Après avoir traité la cétone **85** par différentes bases dans différentes conditions expérimentales, nous n'obtenons pas le bipyrrrole **89** attendu mais un aldéhyde (entrées 1 à 3) dont les caractéristiques spectroscopiques semblent indiquer qu'il s'agit du pyrrole-2-carboxaldéhyde **90**. En utilisant une base plus faible mais en laissant la réaction un temps plus long, nous isolons la cétone de départ mais également l'aldéhyde **90** (entrée 4).<sup>95</sup>

Nous avons postulé le mécanisme suivant pour tenter d'expliquer la formation de cet aldéhyde (Schéma 70).

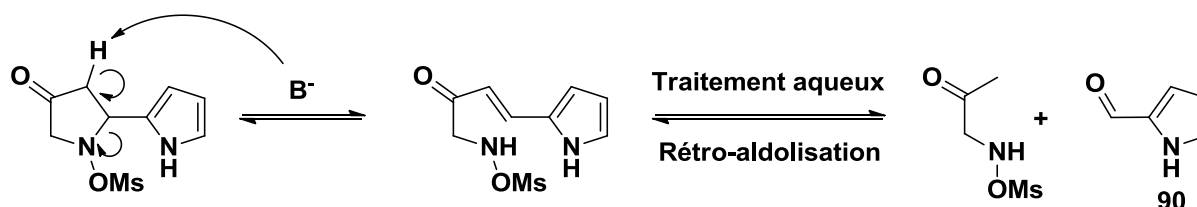


Schéma 70

La base viendrait déprotoner en  $\alpha$  du carbonyle, provoquant le départ de l'azote et la formation d'un système  $\alpha,\beta$ -insaturé. Une réaction de rétro-aldolisation, par un traitement aqueux, peut alors rompre la liaison carbone-carbone générant ainsi le pyrrole-2-carboxaldéhyde.

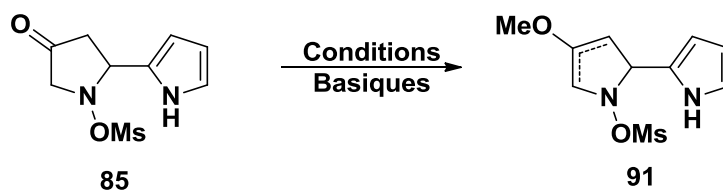
Ces résultats soulèvent un problème pour la suite. Il semblerait que la séquence mettant en jeu l'élimination en milieu basique, puis la *O*-méthylation ne soit pas réalisable.

<sup>95</sup> Marcotte, F.-A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2601-2603.

Cependant, pour effectuer en premier lieu la *O*-méthylation il est nécessaire de traiter la cétone **85** par une base.

#### 1.6.2.3.5. Essais de *O*-méthylation

Nous avons donc testé la *O*-méthylation de la cétone **85** dans différentes conditions, basiques ou non (Tableau 10).



| Entrée   | Base                           | Agent Méthylant   | Solvant | Température | Temps  | Résultats                              |
|----------|--------------------------------|---|---------|-------------|--------|--|
| <b>1</b> | <i>t</i> BuOK, 18-c-6          | MeI   | THF     | ta          | 2 h    | aldéhyde <b>90</b>                     |
| <b>2</b> | Eponge à proton                | Me <sub>3</sub> O <sup>+</sup> , BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> | DCM     | ta          | 5 h    | dégradation                            |
| <b>3</b> | DIPEA                          | Me <sub>3</sub> O <sup>+</sup> , BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> | DCM     | ta          | 30 min | dégradation                            |
| <b>4</b> | AcONa                          | MeI   | MeOH    | ta          | 1,5 h  | réactif de départ                      |
| <b>5</b> | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | MeI   | MeOH    | ta          | 1,5 h  | dégradation + produit inconnu          |
| <b>6</b> | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | MeI   | DMF     | ta          | 24 h   | dégradation + produit inconnu          |
| <b>7</b> | CsF                            | MeI   | DMF     | ta          | 24 h   | dégradation + produit inconnu          |
| <b>8</b> | -                              | CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>                                | MeCN    | ta          | 5 h    | réactif de départ + aldéhyde <b>90</b> |

Tableau 10



De nombreuses conditions ont été testées mais toujours sans succès. L'utilisation des conditions décrits par Lubell (entrée 1), ne conduit ici qu'à la formation de l'aldéhyde **90**.<sup>53</sup> L'utilisation de bases un peu plus encombrées tels la DIPEA et le bis(diméthylamino)naphtalène en présence de tétrafluoroborate de triméthylxonium (entrées 2 et 3) ne mène qu'à la dégradation du réactif.<sup>96</sup>

Nous avons alors tenté de favoriser la formation de l'énol en travaillant dans des solvants plus polaires (entrées 5 à 7). En effet, ceci devrait nous permettre d'utiliser des bases plus faibles, capable de déprotoner l'énol, sans toucher aux autres protons labiles. L'utilisation de l'acétate de sodium est sans effet sur notre substrat (entrée 4). Des bases telles que le carbonate de potassium ou de fluorure de césium conduisent à la formation d'un produit que nous n'avons pas réussi à identifier mais qui ne correspond pas au produit attendu (entrées 5 à 7). Nous avons également testé l'utilisation de diazométhane (entrée 8).<sup>97</sup> Cette méthode présente l'intérêt de ne pas nécessiter la présence d'une base. Néanmoins, dans ce cas, nous n'isolons que l'aldéhyde **90** et la cétone **85**.

L'emploi de conditions basiques ne donnant aucun résultat concluant, nous nous sommes tournés vers des méthodes de *O*-méthylation indirectes en conditions acides. Nous nous sommes en particulier inspirés d'une méthode utilisée par Nicolaou pour former un éther d'énol à partir d'une cétone.<sup>98</sup> Dans un premier temps, le diméthylacétal est formé. Dans un second temps, l'emploi des conditions développées préalablement par Gassman induit l'élimination finale de méthanol pour conduire au composé désiré (Schéma 71).<sup>99</sup>

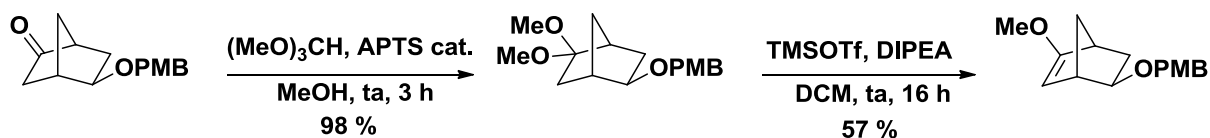


Schéma 71

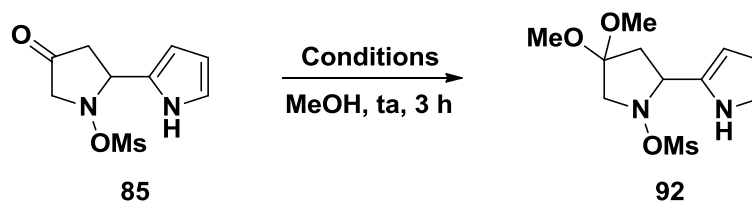
<sup>96</sup> (a) Paterson, I.; Findlay, A. D.; Florence, G. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2131-2134, (b) Pettit, G. R.; Grealish, M.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2534-2542.

<sup>97</sup> (a) Rapoport, H.; Willson, C. D. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1102-1104, (b) Inami, K.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 352-360.

<sup>98</sup> Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Monenschein, H.; Guntupalli, P.; Follmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3637-3642.

<sup>99</sup> Gassman, P. G.; Burns, S. J.; Pfister, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449-1457.

Nous avons donc tenté d'appliquer cette méthode. Dans un premier temps, nous avons étudié la formation de l'acétal **92** dans diverses conditions (Tableau 11).



| Entrée | Conditions                              | Résultats                                 |
|--------|---|---|
| 1      | (MeO) <sub>3</sub> CH, APTS cat.        | réactif de départ +<br>dégradation        |
| 2      | (MeO) <sub>3</sub> CH, APTS cat., TM 4Å | réactif de départ +<br>aldéhyde <b>90</b> |
| 3      | HCl 2M / Et <sub>2</sub> O              | dégradation                               |

Tableau 11

Nos tentatives n'ont cependant pas permis de former le diméthylacétal désiré **92**. Par manque de temps, il n'a pas été possible de tester plus de conditions. Néanmoins, il serait intéressant d'approfondir cette voie d'accès qui présente l'avantage de permettre une fonctionnalisation plus facile du groupement alkoxy mais également de simplifier la synthèse. En effet, une fois l'acétal formé, le traitement basique éliminerait en une étape un des groupements alkoxy et le mésylate.

Les dérivés *O*-alkylés ne pouvant être préparés pour le moment, nous avons tenté de former un dérivé de type énamine **93**. Nous avons pour cela utilisé les conditions développées par Lubell, mais une fois encore sans résultats (Schéma 72).<sup>54</sup>

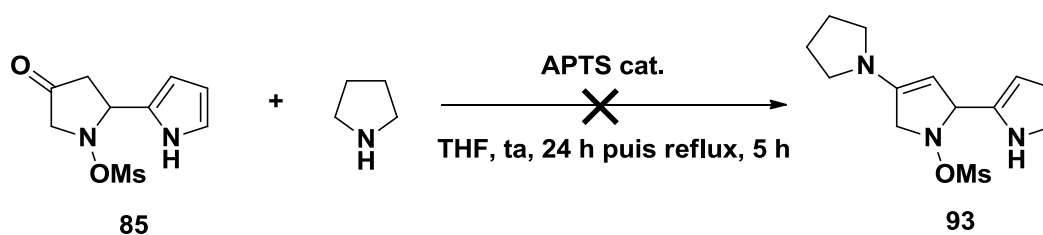


Schéma 72

### 1.7. Conclusion

Nous avons cherché à développer une méthode rapide d'accès au motif MBP **25**. Malheureusement, nous n'avons pas pu, à l'heure actuelle, mener la synthèse à son terme. Nous avons néanmoins mis au point une séquence réactionnelle menant à un intermédiaire relativement avancé à partir de la 4-*trans*-hydroxy-L-proline (Schéma 73).

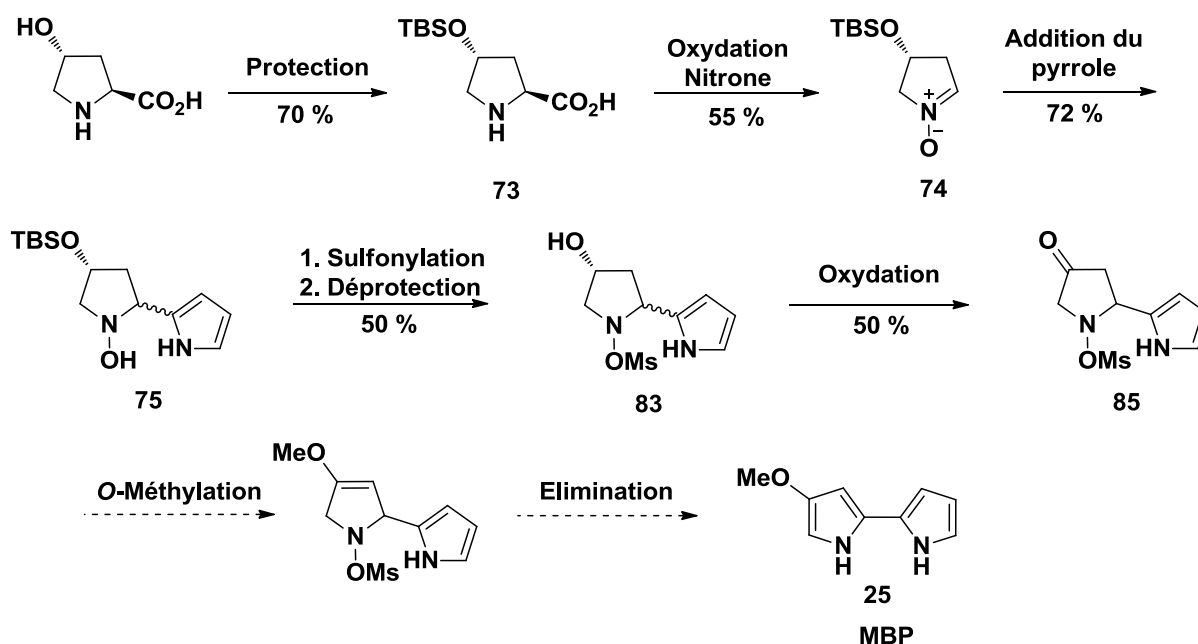


Schéma 73

### 1.8. Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine

Bien que nous n'ayons pas réussi à synthétiser le MBP par la précédente stratégie, nous avons tout de même tenté de réaliser la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Pour cela nous avons, en parallèle de nos recherches, reproduit la synthèse du MBP décrite par Lubell.<sup>53</sup> En effet, comme nous l'avons fait remarquer précédemment, au moment où ces travaux ont débuté, il n'existait que cette voie d'accès pour la préparation du MBP. Nous avons donc synthétisé le MBP selon cette voie et l'avons utilisé afin d'obtenir des analogues de la Prodigiosine.

La stratégie envisagée consiste en la réaction entre le MBP et une *N*-hydroxylamine pyrrolique en présence d'un agent d'activation (TMSCl) suivant les conditions développées dans la première partie de ce travail. Cette étape devrait conduire au pyrrolyldipyrrométhane, qui pourrait ensuite être oxydé en pyrrolyldipyrrométhène par action de la DDQ (Schéma 74).

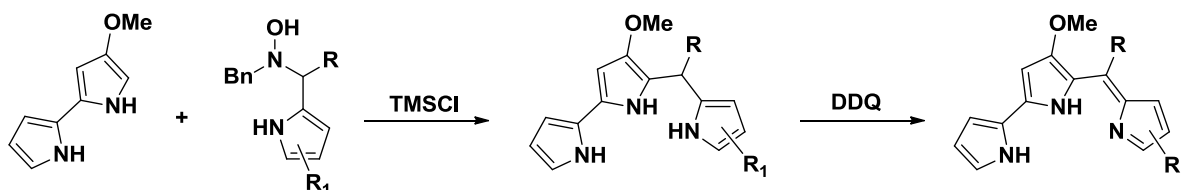
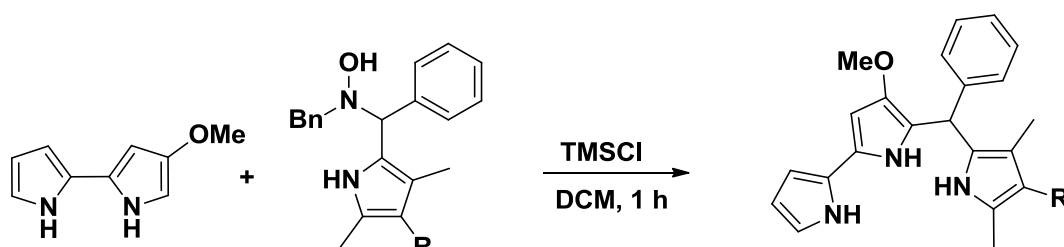


Schéma 74

L'utilisation du MBP impose une limite dans la synthèse d'analogues structuraux. Néanmoins, elle peut nous permettre de valider notre voie de synthèse et de former une première série d'analogues possédant un groupement en position *méso*.

### 1.8.1. Addition du méthoxybipyrrole sur les *N*-hydroxylamines

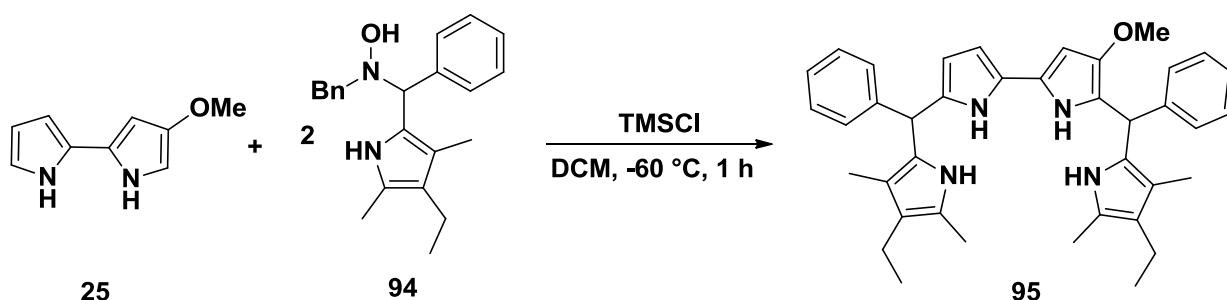
Nous avons tout d'abord mis le MBP **25** dans les conditions de couplage développées lors des tests préliminaires (Tableau 12). Seule la température a été quelque peu abaissée pour pallier une éventuelle dégradation du MBP **25**. En effet, ce dernier est sujet à une polymérisation plus facile car il ne possède aucun substituant en positions 5 et 5' et est, de plus, très activé par la présence du groupement méthoxy.



| Entrée | R  | Hydroxylamine (éq.) | TMSCl (éq.) | Température   | Résultats  |
|--------|----|---------------------|-------------|---------------|--|
| 1      | Et | 1,05                | 1           | -20 °C        | Dégradation                                      |
| 2      | Et | 1,05                | 1           | -40 °C        | Trace d'un nouveau produit <b>Z</b> dans le brut |
| 3      | Et | 1,05                | 1           | -60 °C        | Produit dans le brut                             |
| 4      | Et | 1,05                | 1           | -78 °C        | Pas de réaction                                  |
| 5      | Et | 1,5                 | 1,4         | -60 °C        | Trace du produit <b>95</b> dans le brut          |
| 6      | Et | 1,2                 | 1,15        | -60 °C        | Produit <b>A</b> dans le brut                    |
| 7      | Ac | 1,2                 | 1,15        | -60 °C – 0 °C | Réactifs de départ                               |
| 8      | Ac | 1,2                 | 1,15        | 0 °C - ta     | Dégradation                                      |

Tableau 12

Bien que nous ayons fait varier un certain nombre de paramètres, nous n'avons jamais pu isoler le produit désiré. On peut toutefois noter que des traces ont été observées en RMN  $^1\text{H}$  dans un brut réactionnel (entrée 6). Par ailleurs, on suppose que l'augmentation de la quantité d'hydroxylamine **94** a conduit, d'après les signaux observés en RMN  $^1\text{H}$ , à la formation du produit **95** par double addition (entrée 5) (Schéma 75).



Plusieurs raisons peuvent expliquer ces résultats. Le MBP étant sensible aux conditions acides, ces dernières peuvent entraîner rapidement sa polymérisation et sa dégradation. Les

basses températures utilisées durant la réaction sont nécessaires pour éviter une altération du MBP, mais elles peuvent également ralentir la réaction et donc entraîner la dégradation du MBP.

Cependant, le groupe de Lubell réalise le couplage entre le MBP **25** et le pyrrole-2-carboxaldéhyde **20** à 50 °C, en présence d'une quantité catalytique d'acide bromhydrique. Ces conditions permettent d'obtenir le squelette prodiginine (Schéma 76).

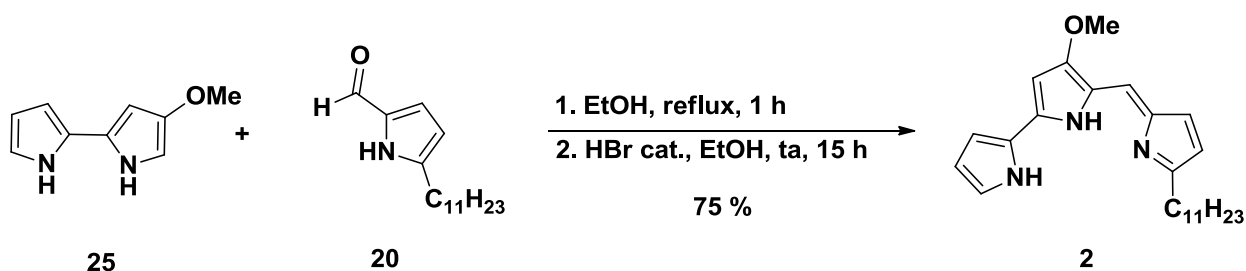


Schéma 76

Dans ce cas, le MBP s'additionne sur l'aldéhyde pour former le carbinol intermédiaire (Schéma 77). Ce dernier réagit avec l'acide bromhydrique pour éliminer une molécule d'eau et former le dérivé prodiginine avec un rendement de 75 %.

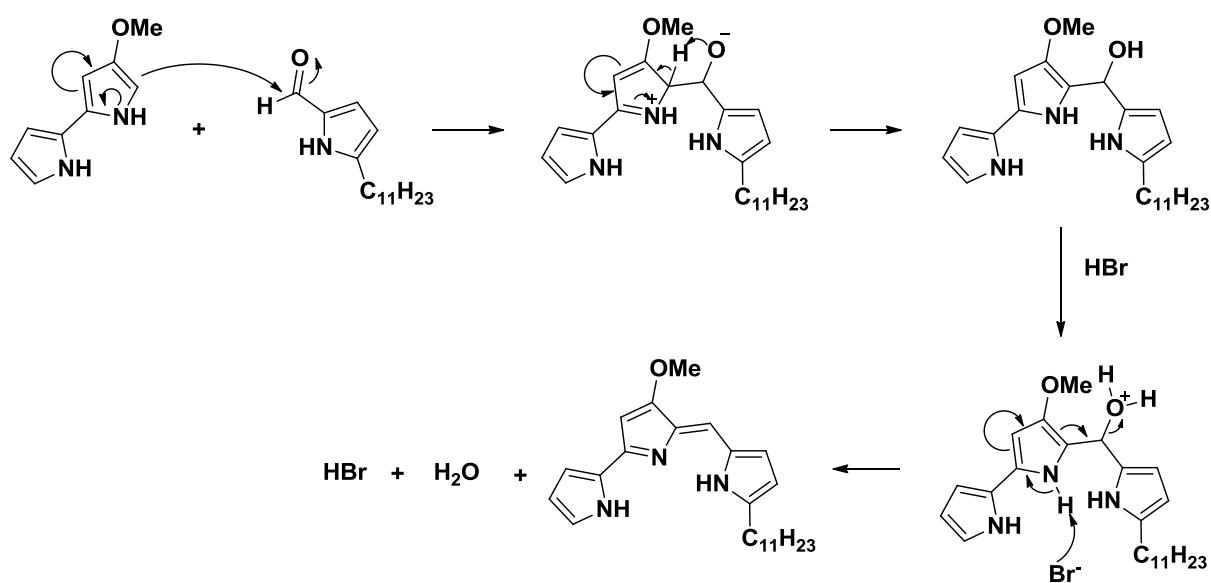


Schéma 77

Afin de comprendre le comportement du MBP dans ces conditions, nous avons reproduit cette étape avec le pyrrole-2-carboxaldéhyde **90**. Nous avons alors obtenu le squelette prodiginine **96** avec un rendement modeste de 48 % (Schéma 78).

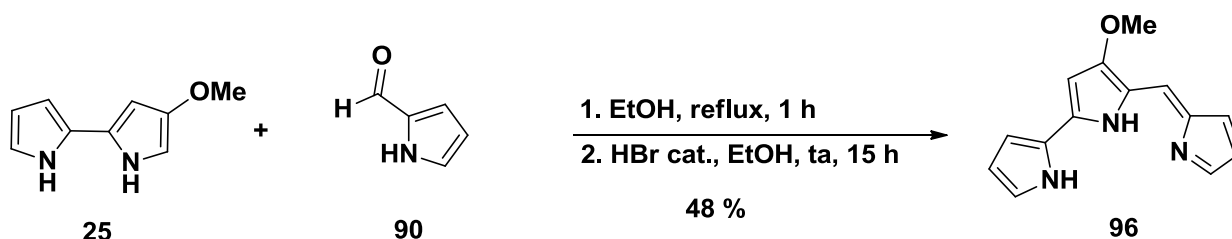


Schéma 78

Néanmoins, l'observation la plus surprenante n'a pas été la formation du produit, mais plutôt une observation faite en CCM, durant la réaction. Pour cela nous avons déposé comme références le MBP, l'aldéhyde (Ald), le mélange réactionnel (MR) et un dépôt combiné des trois (Co-S).

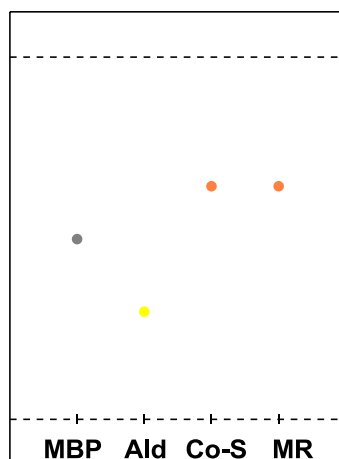


Figure 19 : Représentation de la plaque CCM après élution.

Le mélange réactionnel ne montrait qu'une tâche orangée. Lors du dépôt combiné du MBP et de l'aldéhyde, la tâche formée sur la ligne de base est devenue instantanément orangée. Nous avons ensuite co-déposé le mélange réactionnel et élué la plaque (Figure 19).

Le dépôt combiné et le mélange réactionnel ne montraient alors que la tâche orangée avec le même rapport frontal, laissant supposer qu'il s'agissait du même produit.

Cela signifie que la réaction entre le MBP et l'aldéhyde est si rapide qu'elle se fait même sur la plaque CCM. Nous avons attribué cela au caractère très nucléophile du MBP, grâce à la présence du groupement méthoxy.

Nous avons alors envisagé que le MBP soit suffisamment nucléophile pour réagir avec la *N*-hydroxylamine **44** sans activation préalable. Nous nous sommes donc placés dans les conditions de Lubell, et nous avons pu alors observer la formation du pyrrolyldipyrrométhane souhaité **97** (Schéma 79).

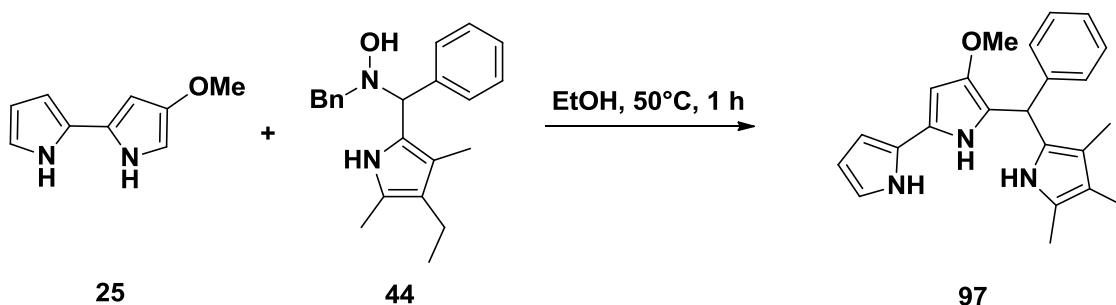
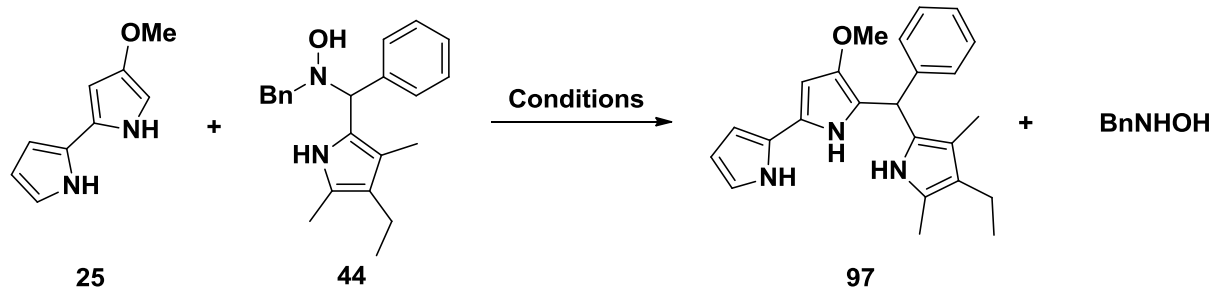


Schéma 79

### 1.8.2. Optimisation de l'étape d'addition

Ainsi, la réaction ne nécessite pas la présence d'un promoteur tel que TMSCl ou HCl. Le MBP, de part sa structure, est tellement nucléophile en position 5 qu'il s'additionne sur la *N*-hydroxylamine par simple substitution nucléophile. Nous avons ensuite cherché à optimiser les conditions de réaction (Tableau 13).





| Entrée | Hydroxylamine (éq.) | Solvant                     | Température | Temps  | Conversion* |
|--------|---------------------|-----------------------------|-------------|--------|-------------|
| 1      | 1,1                 | EtOH                        | 50 °C       | 1 h    | 100 %       |
| 2      | 1,1                 | DCM                         | reflux      | 3 h    | 100 %       |
| 3      | 1,1                 | DCE                         | 50 °C       | 2 h    | 100 %       |
| 5      | 1                   | CD <sub>3</sub> OD          | 50 °C       | 15 min | 100 %       |
| 7      | 1                   | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 60 °C       | 18 h   | 66 %        |

\*Basée sur la disparition du MBP et estimée en RMN <sup>1</sup>H.

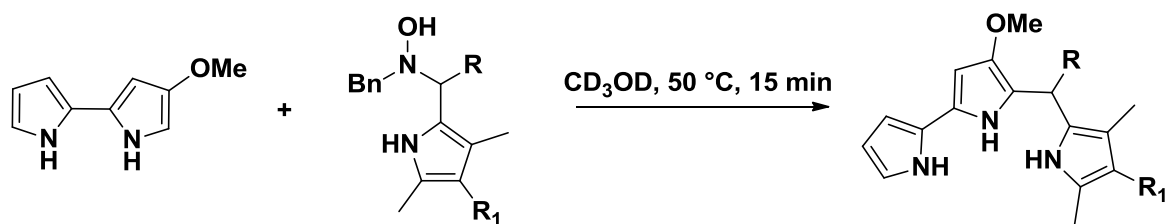
Tableau 13

Après avoir effectué la réaction dans l'éthanol (entrée 1), nous avons testé d'autres solvants. La réaction donne de bons résultats dans le DCM et le DCE, mais pour des temps de réaction plus longs (entrées 2 et 3).

Il est à noter qu'à partir de ce moment, et sauf mention contraire, toutes les réactions de couplage entre le MBP et une *N*-hydroxylamine ont été effectuées en tube RMN. En effet, le coût en temps et en argent consacré à la synthèse du MBP nous obligeait à restreindre les quantités utilisées pour ces réactions. Nous travaillions alors avec 2,5 mg de MBP par réaction (environ 15 µmol).

Nous avons ensuite utilisé le méthanol perdeutérié (entrée 5) qui s'est avéré très performant. En effet, à 50 °C, la conversion est complète en seulement 15 minutes. L'utilisation de DMSO deutérié (entrée 6) n'est pas plus efficace.

Nous avons ensuite testé différents substrats en appliquant ces conditions réactionnelles (Tableau 14).



| Entrée | Hydroxylamine | Pyrrolyldipyrrométhane | Conversion* |
|--------|---------------|------------------------|-------------|
| 1      |               |                        | 100 %       |
| 2      |               |                        | 100 %       |
| 3      |               |                        | 100 %       |
| 4      |               |                        | 100 %       |
| 5      |               |                        | 0 %         |

\*Basée sur la disparition du MBP et estimée en RMN <sup>1</sup>H.

Tableau 14

Nous avons obtenu quatre pyrrolyldipyrrométhanés avec des conversions quantitatives et à chaque fois sous la forme d'un seul régioisomère et sans traces notables de produits de double condensation (entrées 1 à 4). Il est à noter que la *N*-hydroxylamine pyrrolique **106** portant un groupement acétyle n'a pas réagi dans ces conditions, les réactifs étant récupérés intacts (entrée 5). Ce résultat n'est pas surprenant car nous avons déjà remarqué au laboratoire que l'utilisation de la *N*-hydroxylamine **106** nécessitait l'emploi de conditions expérimentales plus drastiques que celles utilisées habituellement.<sup>58</sup>

Nous avons tenté à plusieurs reprises de purifier les bruts réactionnels mais nous n'avons jamais réussi à obtenir le pyrrolyldipyrrométhane pur, ce dernier se dégradant quelles que soient les conditions utilisées.

### 1.8.3. Etude de stabilité

Pour comprendre cette dégradation, nous avons alors étudié sa stabilité par RMN <sup>1</sup>H. Nous avons donc mis en réaction le MBP et l'hydroxylamine dans un tube RMN dans les conditions développées précédemment dans le méthanol perdeutérié. Nous avons alors testé la stabilité du pyrrolylpyrrométhane formé dans différentes conditions, les observations étant consignées dans le tableau ci-dessous.

| Entrée | Conditions                            | Résultats        |
|--------|---------------------------------------|------------------|
| 1      | 1,5 h à 50 °C                         | Aucun changement |
| 2      | 15 min sous lumière visible P = 500 W | Aucun changement |
| 3      | air ambiant, 10 min, ta               | Aucun changement |
| 4      | ajout de silice, 10 min, ta           | Aucun changement |
| 5      | silice + air ambiant, 18 h, ta        | Dégradation      |

Tableau 15

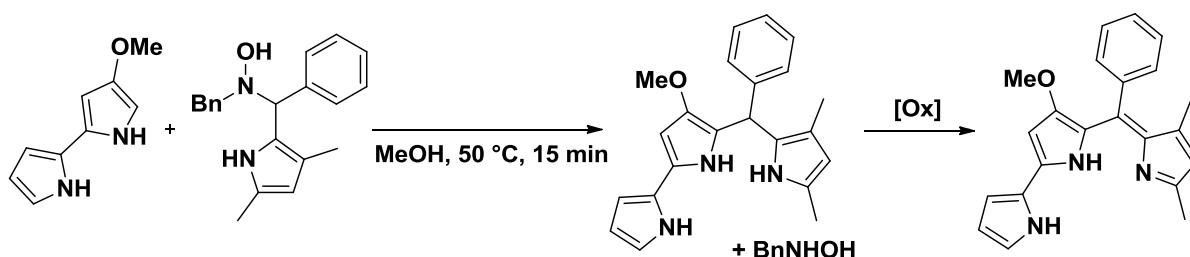
L'analyse de ces résultats montre que le produit formé est relativement stable. Un chauffage à 50 °C (entrée 1) ou une exposition à la lumière (entrée 2) n'induisent pas de dégradation. La mise à l'air libre de façon répétée ne cause pas non plus de modifications (entrée 3). L'ajout de silice ne semble également pas être une source de dégradation directe (entrée 4). Ces résultats laissent donc à penser que la purification de ce produit ne devrait normalement poser aucun problème contrairement à ce que nous avons pu observer jusque là. D'autres techniques de purification ont alors été envisagées (silice traitée à la triéthylamine, alumine neutre ou basique, lavages), mais sans succès.

Nous avons alors envisagé que la purification de ce composé n'était pas forcément nécessaire. En effet, dans les études portant sur la synthèse de dipyrrométhènes pour former des BODIPYs, les auteurs n'isolent généralement pas le dipyrrométhane intermédiaire.<sup>100</sup>

#### 1.8.4. Essais d'oxydation

---

Nous avons donc effectué les deux étapes séquentiellement, à savoir le couplage dans le méthanol, puis l'oxydation pour former le squelette prodiginine (Tableau 16).



<sup>100</sup> Qin, W.; Baruah, M.; Van der Auweraer, M.; De Schryver, F. C.; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7371-7384.

| Entrée | Oxydant   | Conditions  | Résultats   |
|--------|---|---|---|
| 1      | DDQ (1 éq.)   | DCM, ta   | Dégradation   |
| 2      | DDQ (1 éq.)   | DCE, ta   | Dégradation   |
| 3      | DDQ (1 éq.)   | THF, ta   | Dégradation   |
| 4      | DDQ (1 éq.)   | CD <sub>3</sub> OD, ta  | Dégradation   |
| 5      | Chloranil (1éq.)  | DCM, ta   | Dégradation   |
| 6      | IBX (1 éq.)   | CD <sub>3</sub> OD, 50 °C, 1 h                                  | Réactif de départ +<br>Dégradation                                    |
| 7      | IBX (1 éq.) puis<br>(1 éq.)                                   | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ta                                | Oxydation de la <i>N</i> -<br>benzylhydroxylamine puis<br>dégradation |
| 8      | IBX (3 éq.)   | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ta                                | Dégradation   |
| 9      | DDQ (1 éq.)   | CD <sub>3</sub> OD + 2 éq CD <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D, ta | Dégradation   |
| 10     | MnO <sub>2</sub> (2 éq.)                                      | CD <sub>3</sub> OD, 18 h, ta                                    | Dégradation   |
| 11     | Ultrasons   | CD <sub>3</sub> OD, 18 h, ta                                    | Réactif de départ +<br>Dégradation                                    |
| 12     | Solution aq. de<br>FeCl <sub>3</sub> 0,1 %                    | DCM, 30 min, ta   | Dégradation   |
| 13     | Ph <sub>3</sub> C <sup>+</sup> , BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> | CD <sub>3</sub> OD, ta  | Dégradation   |

Tableau 16

Malheureusement, quelles que soient les conditions d'oxydation testées, nous n'avons pas obtenu le produit désiré. En utilisant la DDQ dans différents solvants (entrées 1 à 4), nous n'observons que la dégradation du substrat. L'utilisation du chloranil réputé plus « doux » (entrée 5), entraîne elle aussi la dégradation du milieu réactionnel. L'utilisation d'IBX (entrées 6 à 8) a fourni quelques informations. Après une heure à 50 °C (entrée 6), on observe encore la présence du pyrrolyldipyrrométhane et la présence de sous-produits de dégradation. En utilisant un premier équivalent molaire d'IBX dans le DMSO (entrée 7), on observe l'oxydation de la *N*-benzylhydroxylamine, présente dans le mélange réactionnel, en benzaldoxime. L'addition d'un second équivalent d'IBX entraîne la dégradation totale du

substrat. Nous avons envisagé de piéger le pyrrolyldipyrrométhène éventuellement formé sous la forme d'un sel. En effet, les prodiginines étant connues comme des transporteurs transmembranaires de  $H^+/Cl^-$ , on pouvait imaginer que les sels dérivés de nos produits seraient stables. Nous avons pour cela ajouté deux équivalents molaires d'acide acétique deutérié dans le milieu avant de traiter par la DDQ (entrée 9), mais sans succès. Nous avons ensuite testé d'autres types d'oxydants mais ces essais n'ont mené qu'à la dégradation de notre brut réactionnel dans notre cas (entrées 10 à 13).<sup>101</sup>

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ces dégradations. Premièrement, la présence de la *N*-benzylhydroxylamine provenant de la première étape pourrait avoir une influence importante. En effet, sous l'effet d'oxydants tels que la DDQ ou l'IBX, on peut aisément former la benzaldoxime,<sup>102</sup> ce que nous avons observé avec un équivalent molaire d'IBX (Tableau 16, entrée 7). Cette dernière peut subir également une oxydation pour former l'oxyde de benzonitrile (Schéma 80),<sup>103</sup> qui pourrait réagir dans des cycloadditions 1,3-dipolaires avec les noyaux pyrroliques, entraînant ainsi la dégradation des réactifs.

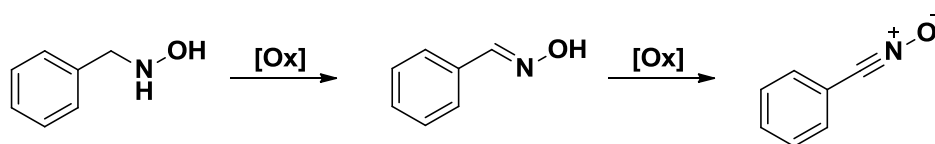


Schéma 80

Deuxièmement, le squelette prodiginine résiste très bien aux conditions acides et à la lumière, mais à l'heure actuelle, aucune synthèse de ces composés n'a été conclue par une étape d'oxydation. La stabilité de la prodiginine formée en conditions oxydantes n'est donc pas garantie.

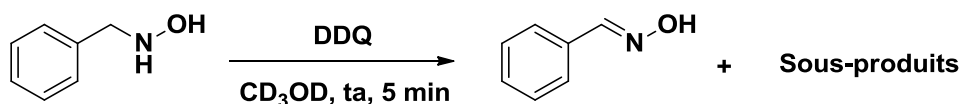
Afin de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses, nous avons réalisé une série de tests. Nous avons d'abord traité un équivalent molaire de *N*-benzylhydroxylamine par un

<sup>101</sup> Richter, D. T.; Lash, T. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8842-8850.

<sup>102</sup> Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192-5201.

<sup>103</sup> Grundmann, C.; Richter, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 476-478.

équivalent molaire de DDQ (Schéma 81). Nous avons pu observer la formation de l'oxime mais également d'autres produits non identifiés. Il est possible qu'une petite quantité d'oxime soit transformée en oxyde de benzonitrile.



Pour pallier ce problème, nous avons donc tenté de retirer la *N*-benzylhydroxylamine des bruts réactionnels avant l'étape d'oxydation. Comme nous l'avons mentionné précédemment, les purifications par chromatographie sur colonne (silice ou alumine) ne permettent pas d'obtenir le produit pur et les fractions de pyrrolyldipyrrométhane que nous pouvons récupérer contiennent la *N*-benzylhydroxylamine. Des tentatives de lavage avec des solutions aqueuses acides ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., HCl 1M, tampon pH 4), afin de protoner la *N*-benzylhydroxylamine n'ont pas non plus permis de la séparer. La précipitation avec une solution de HCl dans l'éther n'a également donné aucun résultat satisfaisant.

Néanmoins, lors d'un essai effectué à plus grande échelle (50 mg de MBP), nous avons réussi à isoler une petite fraction de produit pur que nous avons tout de suite mis en réaction avec la DDQ. Malheureusement, nous avons une nouvelle fois observé la dégradation instantanée du milieu réactionnel. On ne peut pas conclure que la présence de la *N*-benzylhydroxylamine est sans effet lors de l'étape d'oxydation, mais son absence, n'empêche pas non plus la dégradation des produits.

D'autre part, nous avons mis en réaction le motif prodiginine obtenu par réaction entre le MBP et le pyrrole 2-carboxaldéhyde selon la méthode de Lubell, en présence d'un équivalent molaire de DDQ (Schéma 82). Nous avons observé l'évolution de ce mélange par RMN  $^1\text{H}$  afin de voir si le milieu oxydant pouvait avoir une influence sur le squelette prodiginine. Nous n'observons pas d'effet significatif avant une heure de réaction. Cependant, contrairement à nos composés, ce squelette prodiginine n'est pas substitué en

position *méso*. Néanmoins, on peut espérer que les produits finaux obtenus soient suffisamment stables dans ces conditions.

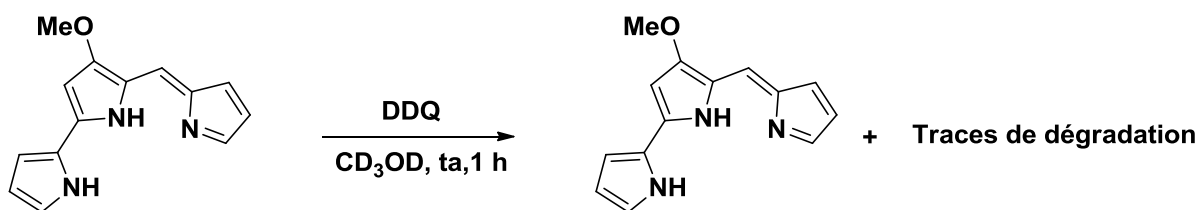


Schéma 82

Nous nous sommes également intéressés à la nature des substituants présents sur le dipyrrométhane. Nous avons essayé de faire varier la nature du bipyrrrole afin de voir si le groupement méthoxy avait une influence.

En effet, lors de nos tests préliminaires, nous avons pu oxyder le pyrrolyldipyrrométhane **45** issu du couplage avec le bipyrrrole **37** portant un groupement ester. Nous avons donc tenter de réaliser des couplages avec le 3,3',4,4'-tétraméthyl-2,2'-bipyrrrole **108** et le 2,2'-bipyrrrole **77** (Schéma 83).<sup>104</sup>

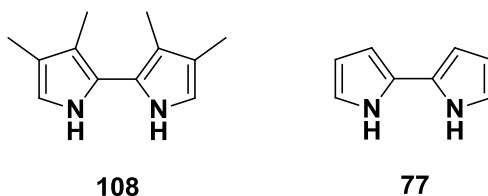


Schéma 83

Dans un premier temps, nous avons utilisé le 3,3',4,4'-tétraméthylbipyrrrole **108** dans les conditions invariables de couplage à savoir dans le CD<sub>3</sub>OD à 50 °C. Après une heure de réaction, on observe exclusivement la dégradation de la *N*-hydroxylamine **100**. Contrairement au MBP, le tétraméthylbipyrrrole **108** n'est pas suffisamment nucléophile pour réaliser l'addition sur l'hydroxylamine sans promoteur additionnel. Malgré la sensibilité de ce bipyrrrole en milieu acide, l'utilisation d'un agent d'activation s'avère nécessaire. Nous

<sup>104</sup> Ces deux bipyrrroles nous ont été fournis par le Dr. Christophe BUCHER, ENS Lyon.



avons donc utilisé TMSCl et, après quelques tentatives, nous avons pu observer dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut, des signaux pouvant correspondre au pyrrolyldipyrrométhane attendu à l'état de traces (Schéma 84).

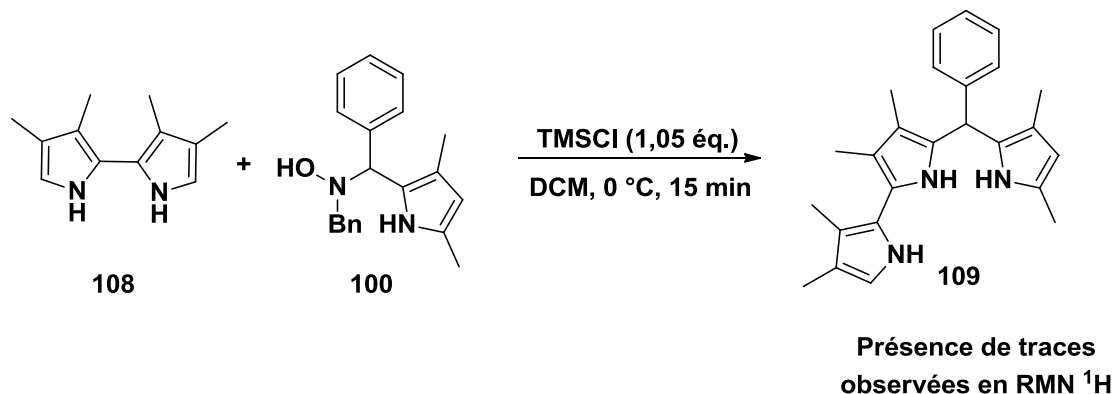


Schéma 84

Malgré plusieurs tentatives de purification, nous n'avons pas pu obtenir de produit pur. En effet, quels que soient les supports de chromatographie employés (silice ou alumine), nous n'observons que la dégradation du mélange brut.

Nous avons aussi tenté d'oxyder directement ce composé dès sa formation, par addition de la DDQ, mais nous n'avons observé que sa dégradation.

L'utilisation du 2,2'-bipyrrole non substitué **77** n'apporte quant à elle aucune information supplémentaire. En effet, ce dernier est beaucoup plus sensible aux conditions acides et se dégrade instantanément dès la mise en présence de TMSCl.

### 1.8.5. Nouvelle approche par élimination

Au vu des essais d'oxydation, nous avons tenté une autre approche afin de former le pyrrolyldipyrrométhène. Cette approche est similaire à celle imaginée par Lubell. Elle consiste à faire réagir le MBP sur un substrat permettant une élimination dans la foulée de l'addition du bipyrrrole. L'addition du MBP sur la cétonitrone conduirait à la formation de l'hydroxylamine. Cette dernière pourrait alors éliminer la *N*-benzylhydroxylamine et fournir ainsi le squelette pyrrolyldipyrrométhène désiré (Schéma 85).

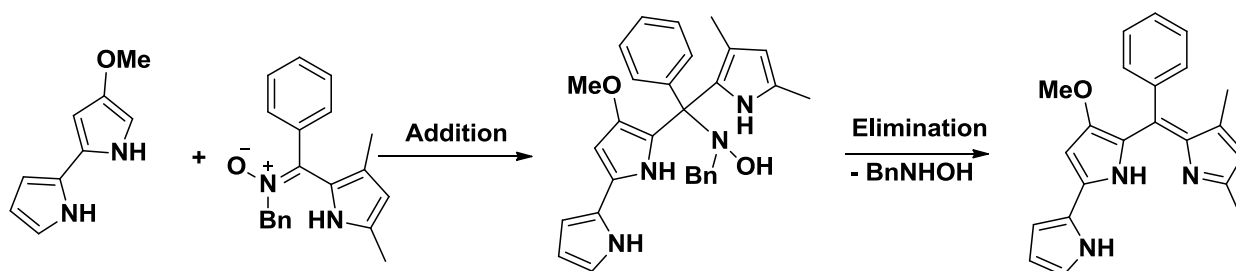


Schéma 85

La cétonitronne **110** pourrait être obtenue par l'oxydation de la *N*-hydroxylamine pyrroloïque **100** en présence de dioxyde de manganèse (Schéma 86).



Schéma 86

Dans ces conditions, on observe la formation de la nitronne sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut. Cependant, les cétonitrones sont connues pour être moins stables que les aldonitrones et à chaque tentative de purification, nous avons observé la dégradation de la nitronne.<sup>105</sup>

Nous avons alors tenté de former la nitronne, puis de la faire réagir directement avec le MBP. Nous n'avons cependant pas réussi à additionner le MBP sur la nitronne malgré les différentes conditions expérimentales testées. En effet, la réaction entre les deux réactifs ne se fait pas sans promoteur additionnel et l'ajout d'un agent d'activation (TMSCl) n'entraîne que la dégradation des réactifs.

<sup>105</sup> (a) Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8381-8383, (b) Hood, T. S.; Bryan Huehls, C.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4679-4682.

## 1.9. Conclusion

---

Grâce à cette étude, et bien que nous n'ayons pas réussi à préparer les prodiginines désirées, nous avons obtenu des informations importantes quant à la réactivité du MBP et la formation de pyrrolyldipyrrométhanés.

Nous avons en effet montré que le MBP est suffisamment nucléophile pour effectuer des réactions d'addition et de substitution sur différents substrats (aldéhydes et *N*-benzylhydroxylamines pyrroliques) et ce, sans agent d'activation. Nous avons utilisé cette propriété pour préparer des pyrrolyldipyrrométhanés avec une méthode très simple (Schéma 87).

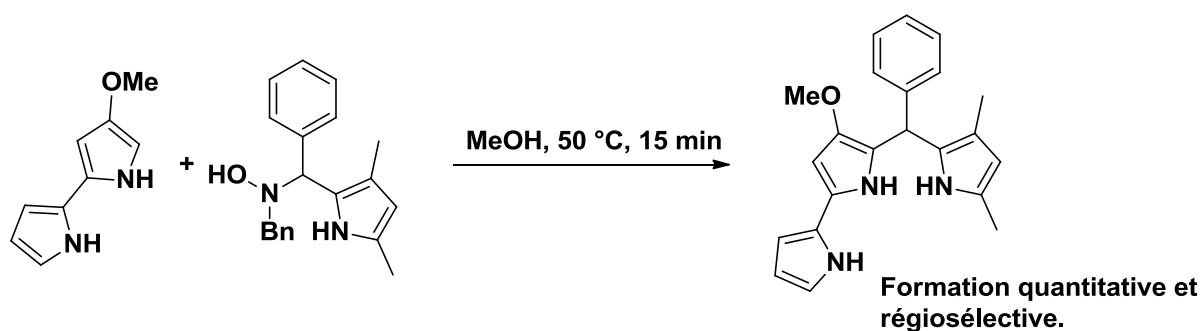


Schéma 87

Cependant, malgré de nombreuses tentatives, nous ne sommes, pour l'instant, pas parvenus à accéder efficacement aux pyrrolyldipyrrométhènes. Afin d'expliquer ces difficultés, nous avons proposé quelques hypothèses que nous avons testé de valider par diverses expériences (présence de *N*-benzylhydroxylamine, stabilité du produit final en conditions oxydantes).

## **Chapitre 2 : Synthèse de 2,2'-bipyrroles dissymétriques.**



## 2. Les Bipyrroles

Voilà bientôt deux siècles que le pyrrole a été découvert.<sup>106</sup> Cet hétérocycle est très connu en chimie et en biologie. On ne compte plus le nombre de molécules naturelles ou synthétiques comportant un ou plusieurs noyaux pyrroles. Citons à titre d'exemples la famille des porphyrines et leurs analogues (Hème, Chlorophylle, vitamine B12) et l'Atorvastatine (un hypocholestérolémiant) commercialisé sous le nom de Lipitor® (Figure 20). Il en va de même de la synthèse de cet hétérocycle. Ces dernières années, de nombreuses méthodes permettant d'obtenir un noyau pyrrole plus ou moins substitué ont été rapportées dans la littérature.<sup>107</sup>

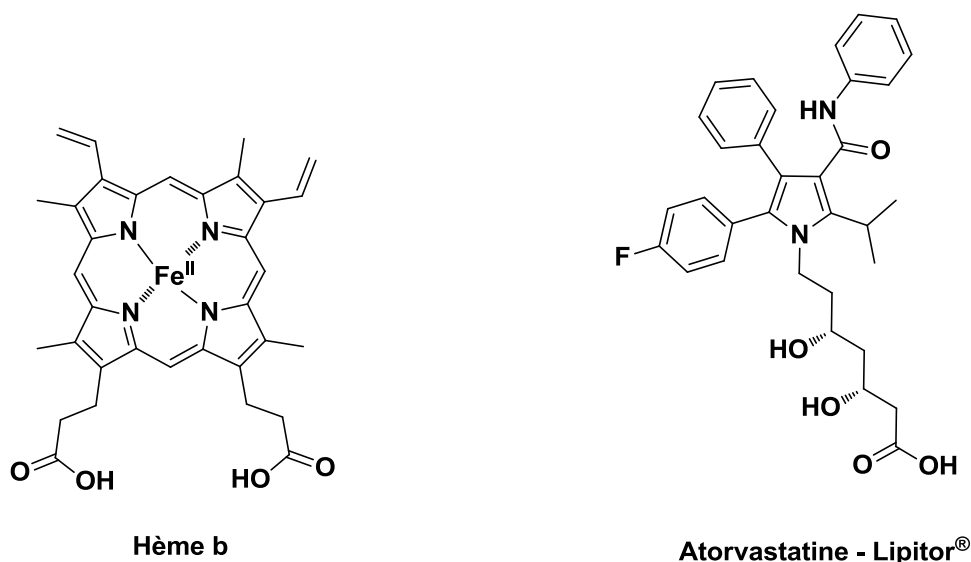


Figure 20 : Exemples de molécules contenant un noyau pyrrole

Cette dernière n'est malheureusement pas aussi fournie dans le cas des oligopyrroles. Ces structures contenant deux, trois, quatre, voire plus, noyaux pyrroliques adjacents, sont difficiles d'accès. Pourtant, ces enchainements de plusieurs noyaux pyrroles fournissent des composés très intéressants dont les applications couvrent de nombreux domaines.

<sup>106</sup> Runge, F. *Pogg. Ann.* **1834**, *31*, 65.

<sup>107</sup> Exemples non exhaustifs de synthèses de pyrrole récentes (a) Chen, F.; Shen, T.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4926-4929, (b) Li, B.; Wang, N.; Liang, Y.; Xu, S.; Wang, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 136-139, (c) Rakshit, S.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585-9587.

## 2.1. Les bipyrroles dans les composés d'origine naturelle

---

Le motif bipyrrole se retrouve dans quelques familles de composés naturels. Dans le premier chapitre, nous avons largement abordé les prodiginines et le motif MBP **25**, c'est pourquoi nous ne l'aborderons pas à nouveau ici.

### 2.1.1. Les tambjamines

---

Les tambjamines possèdent un motif bipyrrolique analogue au MBP **25**.<sup>108</sup> Elles sont issues des *Tambjas*, un genre de mollusques gastéropodes appartenant à l'ordre des nudibranches (sorte de limace marine). Les variations de structures portent essentiellement sur la chaîne latérale et les substituants du pyrrole A (Figure 21).

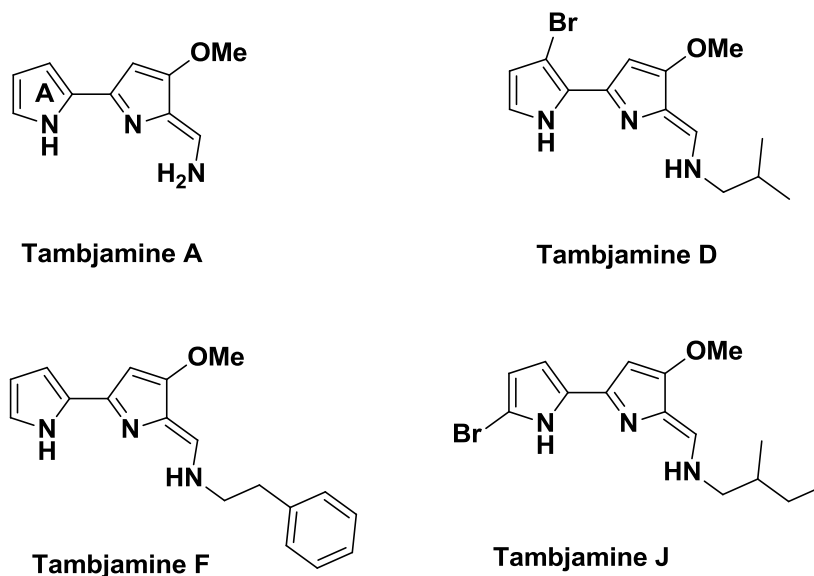
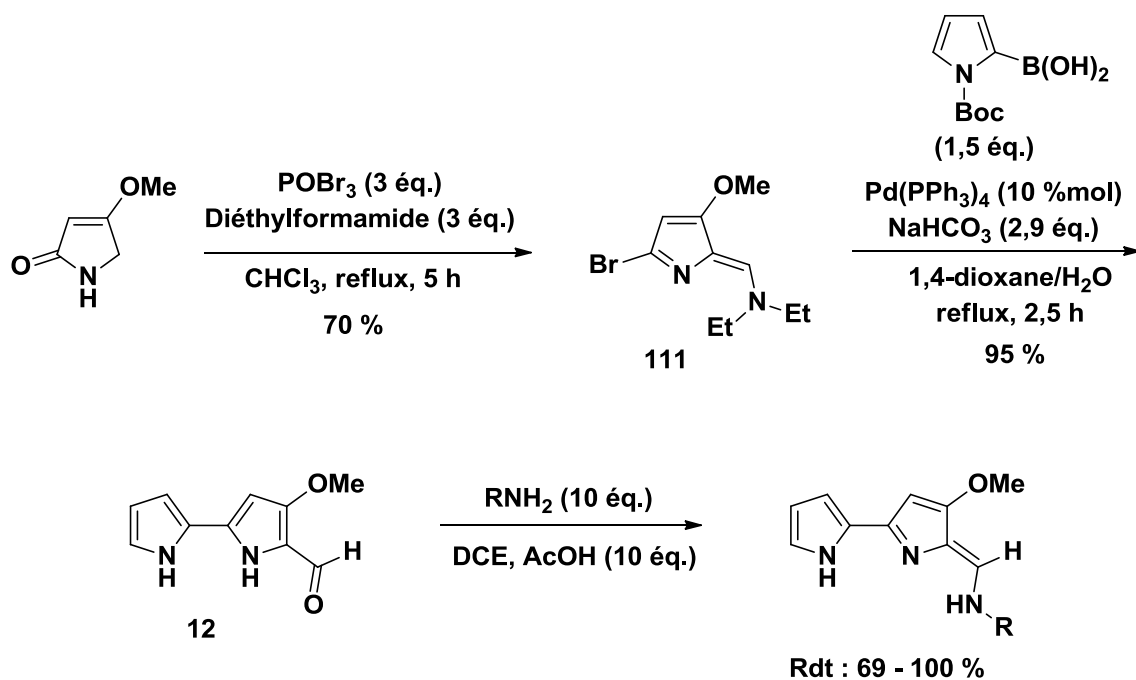


Figure 21 : Quelques tambjamines.

<sup>108</sup> (a) Carte, B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2314-2318, (b) Lindquist, N.; Fenical, W. *Experientia* **1991**, *47*, 504-506.

L'accès aux tambjamines est, du point de vue synthétique, relativement simple. La voie la plus directe repose sur les travaux du groupe de Lavallée avec la formation du 4-méthoxy-2,2'-bipyrrole-5-carboxaldéhyde **12** (MBC) en deux étapes.<sup>13</sup> La condensation avec une amine, dans les conditions développées par l'équipe de Banwell, conduit à la formation de tambjamines et d'analogues (Schéma 8).<sup>109</sup>



Outre leurs structures très proches des prodiginines, les tambjamines présentent des activités similaires. Ainsi, la tambjamine D possède une activité cytotoxique sur différentes lignées tumorales (leucémie, poumon, colon) avec des  $IC_{50}$  de l'ordre de 6,7 à 13,2  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>110</sup>

La tambjamine BE-18591 a, quant à elle, été isolée d'une bactérie du genre *Streptomyces* sp. (Figure 22).<sup>111</sup> Elle a montré des activités antitumorales avec des  $IC_{50} = 0,29 - 0,52 \mu\text{g/mL}$  sur des cellules tumorales d'Ehrlich, ainsi que des activités antibactériennes avec des CMI's de l'ordre du micromolaire sur des souches à Gram-positif et à Gram-négatif.

<sup>109</sup> Pinkerton, D. M.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5127-5130.

<sup>110</sup> Granato, A. C.; Oliveira, J. H. H. L. d.; Selegim, M. H. R.; Berlinck, R. G. S.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Rocha, R. M. d.; Hajdu, E.; Peixinho, S.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Cavalcanti, B. C. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 192-198.

<sup>111</sup> Nakajima, S.; Kojiri, K.; Suda, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1894-1896.



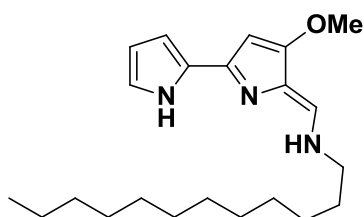


Figure 22 : Tambjamine BE-18591.

Il a été récemment mis en évidence que les tambjamines ne provenaient pas précisément des *tambjas* mais plutôt de bactéries épibiotiques<sup>112</sup> présentes sur ces dernières.<sup>113</sup> La bactérie *Pseudoalteromonas tunicata*, présente sur les *tambjas*, produirait la tambjamine YP1, présentant un groupement méthyle en position 4 à la place du groupement méthoxy (Figure 23).<sup>114</sup>

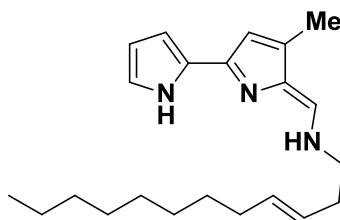


Figure 23 : Tambjamine YP1.

### 2.1.2. Les marinéosines

Une classe très récente de molécules, dérivées de prodiginines, les marinéosines comporte un motif bipyrrole légèrement modifié. Les marinéosines sont issues d'une bactérie marine du genre *Streptomyces*, et possèdent des activités cytotoxiques sur des cellules cancéreuses du colon humain avec une IC<sub>50</sub> de 0,5 μM pour la marinéosine A et de 46 μM pour la marinéosine B (Figure 24).<sup>115,116</sup>

<sup>112</sup> Epibiotique : espèce qui vit à la surface d'un autre organisme.

<sup>113</sup> (a) König, G. M.; Kehraus, S.; Seibert, S. F.; Abdel-Lateff, A.; Müller, D. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 229-238, (b) Burke, C.; Thomas, T.; Egan, S.; Kjelleberg, S. *Environ. Microbiol.* **2007**, *9*, 814-818.

<sup>114</sup> Ballestrero, F.; Thomas, T.; Burke, C.; Egan, S.; Kjelleberg, S. *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, *76*, 5710-5717.

<sup>115</sup> Boonlarpradab, C.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5505-5508.

<sup>116</sup> A notre connaissance, ces molécules n'ont pour l'heure fait l'objet d'aucune synthèse totale.

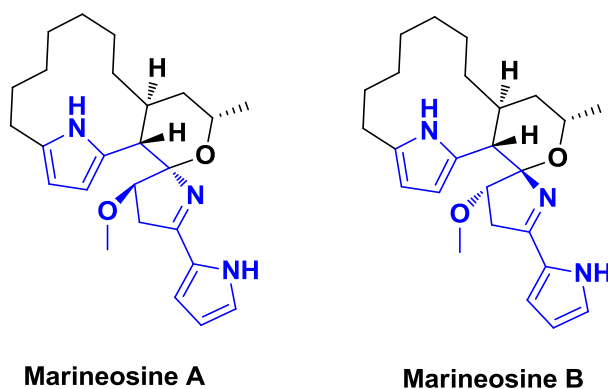


Figure 24 : Structures des Marinéosines.

## 2.2. Les bipyrroles dans les composés synthétiques

---

Parmi les composés macrocycliques, les porphyrines sont certainement les plus connues et les plus étudiées. Leurs intérêts biologiques et leur excellente aptitude à complexer les métaux en ont fait et en font encore la base de très nombreuses études.

Le champ d'intérêt des porphyrines s'est récemment élargi avec la découverte des porphyrines étendues. La notion de porphyrine étendue s'applique à toute structure analogue aux porphyrines comportant au minimum 17 atomes dans le macrocycle (16 dans les porphyrines). La plupart des porphyrines étendues contient plus de quatre noyaux pyrroles.

Nous n'allons pas ici traiter de l'ensemble des porphyrines simples ou étendues mais seulement présenter quelques exemples de structures et d'applications de porphyrines contenant un ou plusieurs motifs bipyrroles.<sup>117</sup> La figure 25 illustre quelques unes des structures générales de porphyrines étendues comportant ce motif.

<sup>117</sup> Pour plus d'informations sur les porphyrines et les porphyrines étendues voir (a) Stępień, M.; Sprutta, N.; Latos-Grażyński, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4288-4340, (b) Saito, S.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4342-4373, (c) Misra, R.; Chandrashekar, T. K. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 265-279, (d) Sessler, J. L.; Seidel, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5134-5175.

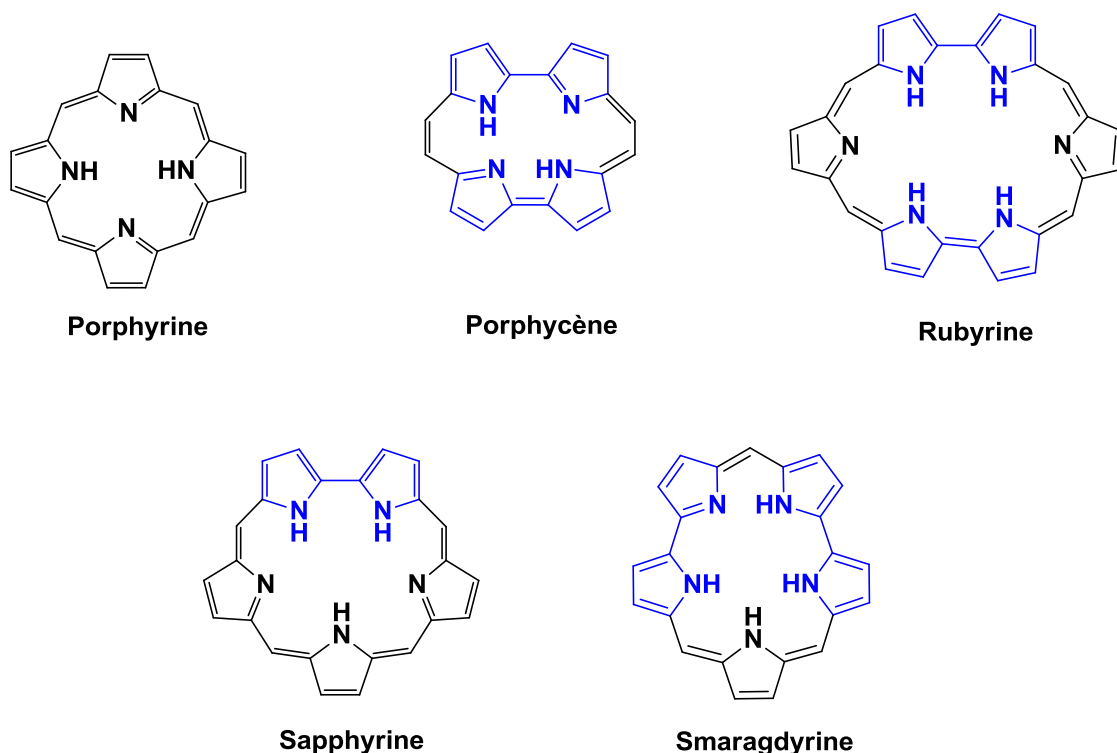


Figure 25 : Structures de porphyrines étendues.

### 2.2.1. Le cas de la sapphyrine

---

La sapphyrine est la première porphyrine étendue à avoir été synthétisée par le groupe de Woodward lors de ses travaux sur la synthèse de la vitamine B12. Elle est mentionnée pour la première fois lors d'une conférence à Sheffield en 1966. Ces travaux furent publiés à partir du moment où une quantité suffisante en fût synthétisée.<sup>118</sup> Les synthèses de sapphyrines se sont par la suite affinées et améliorées afin de former des analogues ciblant des applications définies.

Complexer un cation est une chose assez aisée de part l'abondance des molécules et des structures le permettant. Malheureusement, cette abondance de motif n'est pas présente dans le cas de la complexation des anions. Les sapphyrines, et plus particulièrement leur forme doublement protonée, ont montré une grande capacité à complexer des anions,

<sup>118</sup> Bauer, V. J.; Clive, D. L. J.; Dolphin, D.; Paine, J. B.; Harris, F. L.; King, M. M.; Loder, J.; Wang, S. W. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6429-6436.

notamment les ions fluorures.<sup>119</sup> Cette propriété fait que les sapphyrines ont commencé à être exploitée comme détecteurs pour la reconnaissance d'anions, ou encore comme transporteurs transmembranaires.<sup>120</sup>

Les sapphyrines ont également montré de très bonnes propriétés en thérapie photodynamique (PDT) (Figure 26). Le principe de la PDT est le suivant : on injecte à un sujet atteint d'un cancer une substance photosensibilisante véhiculée par un vecteur ciblant les cellules cancéreuses afin que cette substance s'accumule préférentiellement au niveau des tumeurs. On expose ensuite la tumeur contenant le photosensibilisateur à une lumière de longueur d'onde appropriée. Cette combinaison lumière-photosensibilisateur va agir sur l'oxygène moléculaire, en le faisant passer de l'état triplet inerte à l'état singulet réactif, permettant par la même de provoquer d'importants dégâts dans la cellule cancéreuse. La sapphyrine a montré des résultats bien supérieurs à la substance de référence (une porphyrine) dans le cas des carcinomes pancréatiques.<sup>121</sup>

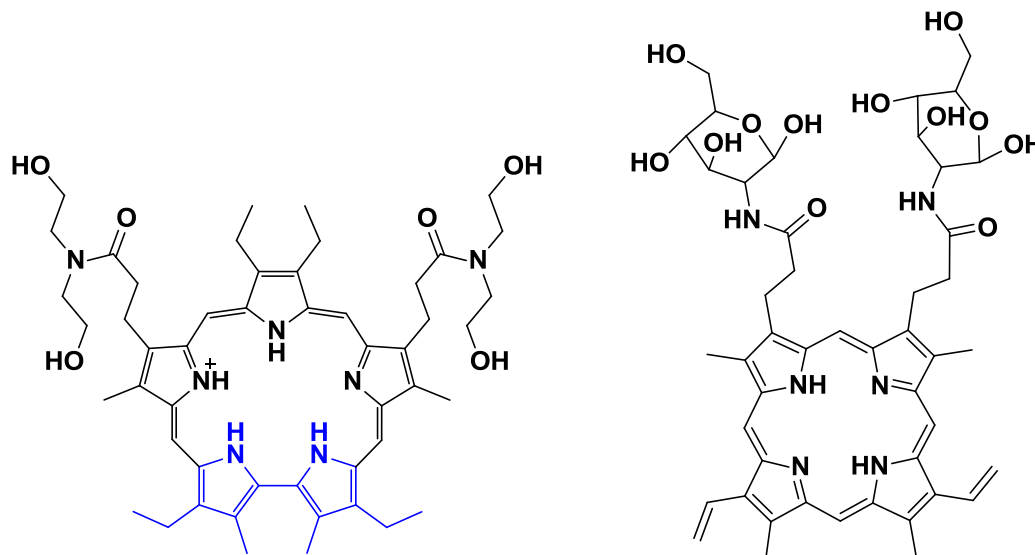


Figure 26 : Sapphyrine utilisée en PDT et porphyrine de référence.

<sup>119</sup> Sessler, J. L.; Cyr, M. J.; Lynch, V.; McGhee, E.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2810-2813.

<sup>120</sup> Sessler, J. L.; Davis, J. M.; Kral, V.; Kimbrough, T.; Lynch, V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4113-4123.

<sup>121</sup> Král, V.; Davis, J.; Andrievsky, A.; Kralová, J.; Synytsya, A.; Poucková, P.; Sessler, J. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1073-1078.

Certaines saphyrines (Figure 27) possèdent des activités anticancéreuses intéressantes sur des lignées de cancers du poumon, de la prostate, les lymphomes ou encore les leucémies. Les activités relevées donnent des  $IC_{50}$  de l'ordre du micromolaire.<sup>122</sup> Dans certains cas le motif bipyrrole constitue l'un des groupements pharmacophores les plus importants pour l'activité.<sup>123</sup>

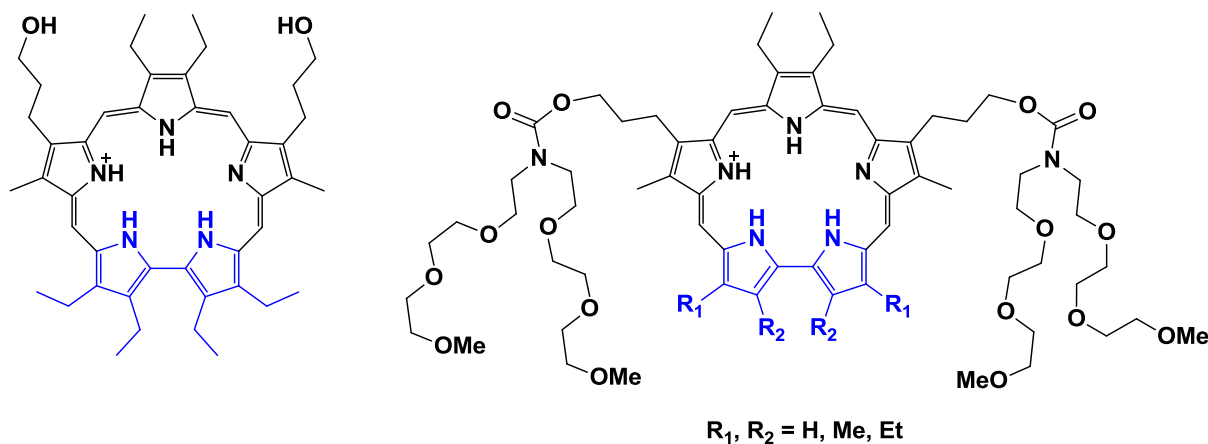


Figure 27 : Saphyrines utilisées en tant qu'anticancéreux.

### 2.2.2. Complexation des déchets radioactifs

L'utilisation de porphyrines étendues a été envisagée dans le traitement des déchets radioactifs (Figure 28).<sup>124</sup> En effet, des macrocycles à 4, 5 ou 6 noyaux pyrroliques ont montré de très bonnes affinités avec des cations plutonium ( $PuO_2^{2+}$ ) ou uranium ( $UO_2^{2+}$ ). L'utilisation de telles structures peut s'avérer utile pour la détection mais également pour la décontamination.

<sup>122</sup> (a) Naumovski, L.; Ramos, J.; Sirisawad, M.; Chen, J.; Thiemann, P.; Lecane, P.; Magda, D.; Wang, Z.; Cortez, C.; Boswell, G.; Gyu Cho, D.; Sessler, J.; Miller, R. *Mol. Canc. Therapeut.* **2005**, *4*, 968-976, (b) Wang, Z.; Lecane, P.; Thiemann, P.; Fan, Q.; Cortez, C.; Ma, X.; Tonev, D.; Miles, D.; Naumovski, L.; Miller, R.; Magda, D.; Cho, D.-G.; Sessler, J.; Pike, B.; Yeligar, S.; Karaman, M.; Hacia, J. *Molecular Cancer* **2007**, *6*, 9-21.

<sup>123</sup> Naumovski, L.; Sirisawad, M.; Lecane, P.; Chen, J.; Ramos, J.; Wang, Z.; Cortez, C.; Magda, D.; Thiemann, P.; Boswell, G.; Miles, D.; Cho, D. G.; Sessler, J. L.; Miller, R. *Mol. Canc. Therapeut.* **2006**, *5*, 2798-2805.

<sup>124</sup> Sessler, J. L.; Gorden, A. E. V.; Seidel, D.; Hannah, S.; Lynch, V.; Gordon, P. L.; Donohoe, R. J.; Drew Tait, C.; Webster Keogh, D. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *341*, 54-70.

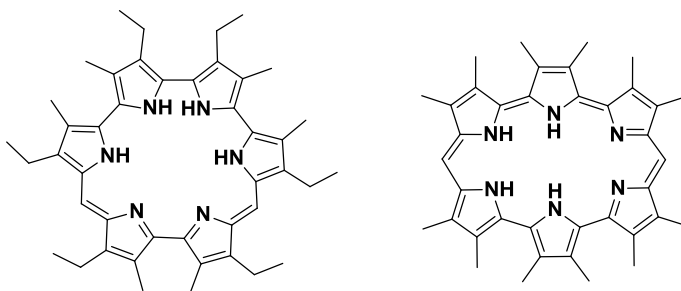


Figure 28 : Structures de porphyrines étendues.

### 2.2.3. Utilisation dans les matériaux

Nous nous bornerons ici à mentionner quelques domaines d'applications et à renvoyer le lecteur intéressé à la bibliographie. Les bipyrroles ont été utilisées dans les polymères conducteurs,<sup>125</sup> les cristaux liquides<sup>126</sup> ou encore l'optique non linéaire (Figure 29).<sup>127</sup>

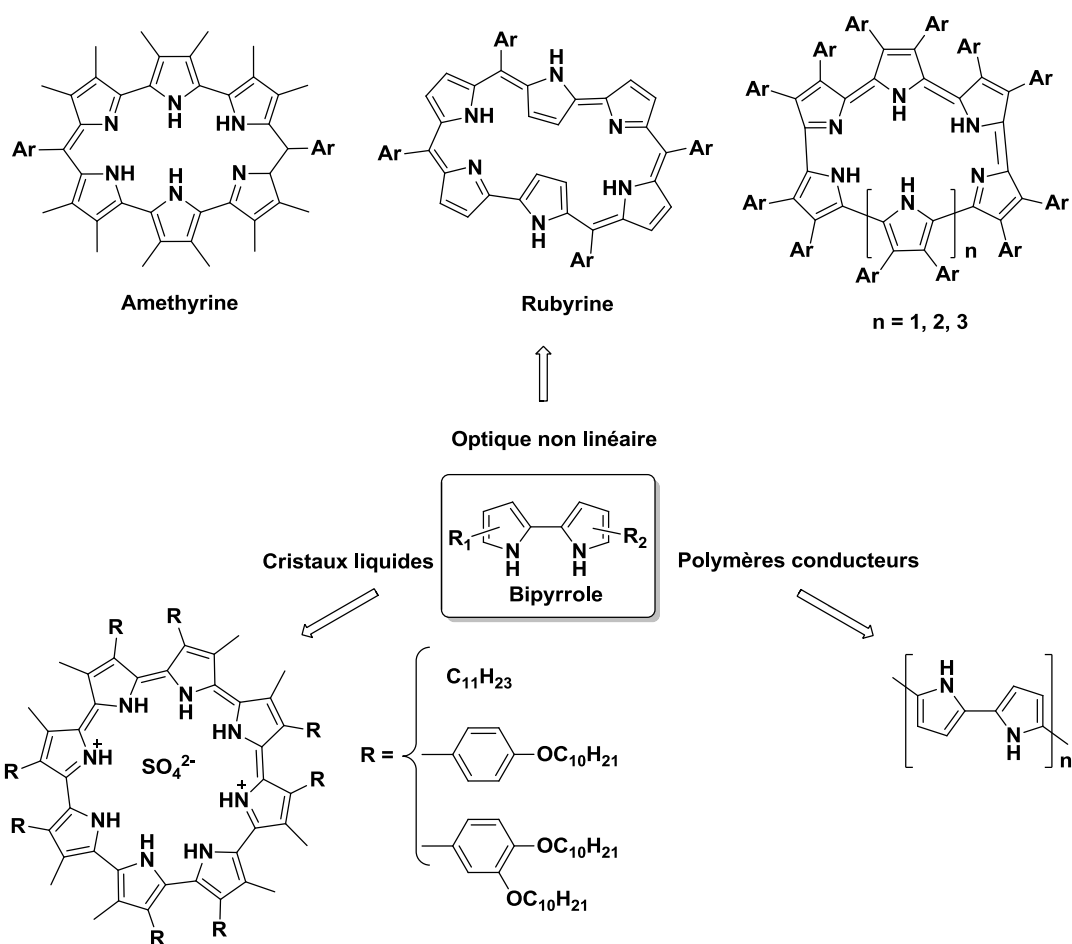


Figure 29 : Différentes porphyrines étendues et leurs domaines d'applications.

<sup>125</sup> Abidian, M. R.; Corey, J. M.; Kipke, D. R.; Martin, D. C. *Small* **2010**, *6*, 421-429.

<sup>126</sup> Stępień, M.; Donnio, B.; Sessler, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1431-1435.

<sup>127</sup> Yoon, Z. S.; Kwon, J. H.; Yoon, M.-C.; Koh, M. K.; Noh, S. B.; Sessler, J. L.; Lee, J. T.; Seidel, D.; Aguilar, A.; Shimizu, S.; Suzuki, M.; Osuka, A.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14128-14134.

### 2.3. Synthèse de bipyrroles

Comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants, la chimie des bipyrroles reste encore une chimie peu développée. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette faible représentation :

- 1) la diversité restreinte des substrats de départ (généralement des pyrroles),
- 2) les conditions réactionnelles souvent très dures (ce qui limite encore le choix des substrats),
- 3) le manque de stabilité des produits obtenus (sensibilité à la chaleur, à la lumière, à l'air, aux conditions acides).

Pendant une cinquantaine d'années, les méthodes de synthèse des bipyrroles se sont développées autour de quatre grandes thématiques (Figure 30) : les méthodes oxydantes, les couplages d'Ullmann, les condensations pyrrole-pyrrolidinone/pyrrolinone et des couplages pallado-catalysés.

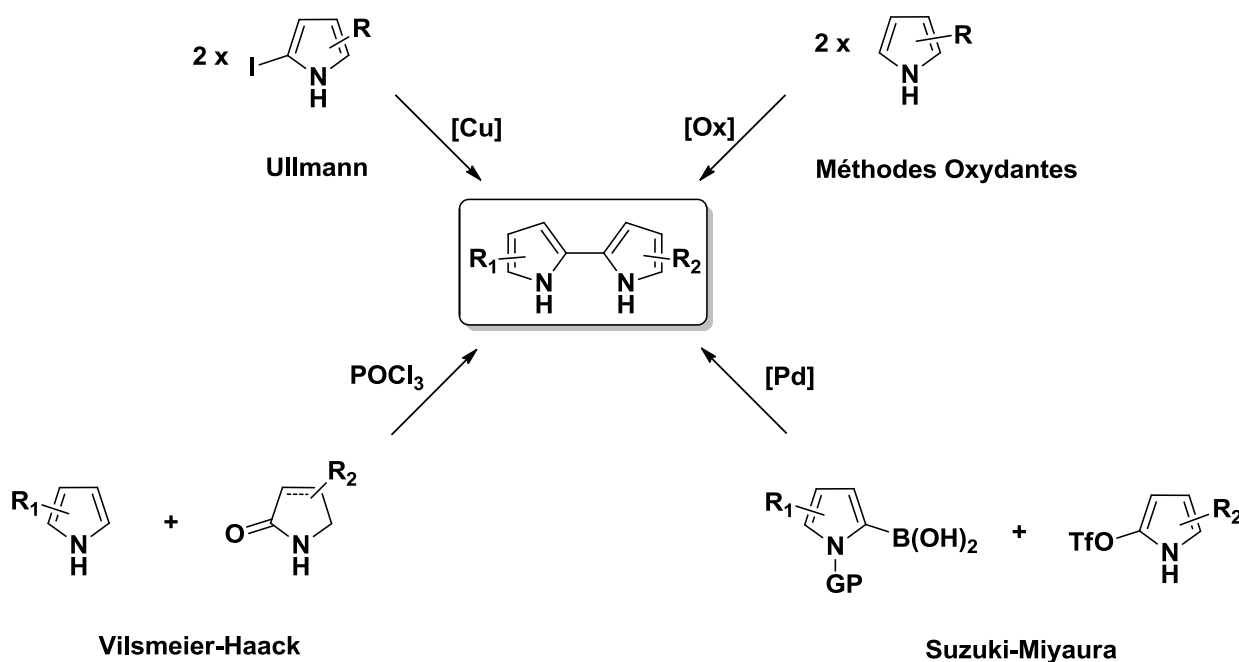


Figure 30 : Schéma général des synthèses de bipyrroles.

Il est aisé de constater que les méthodes impliquant les conditions oxydantes et la méthode d'Ullmann ne permettent que la synthèse de bipyrroles symétriques, alors que les deux autres méthodes ne souffrent pas de cette limitation.

### 2.3.1. Conditions de Ullmann

Les premières synthèses de bipyrroles se limitaient à la formation de produits symétriques. A partir d'un seul motif pyrrole **112**, qui réagissait dans les conditions d'Ullmann, Threlkeld a pu préparer des dimères du pyrrole **113** (Schéma 89).<sup>128</sup>

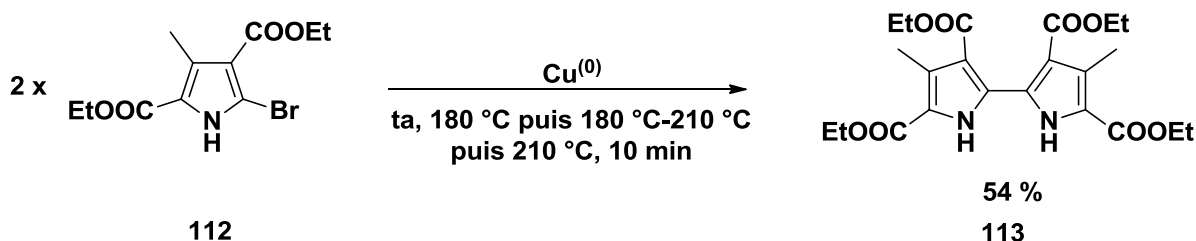


Schéma 89

Dix ans plus tard, Johnson a utilisé des conditions d'Ullmann similaires pour former une série de bipyrroles symétriques (Schéma 90).<sup>129</sup>

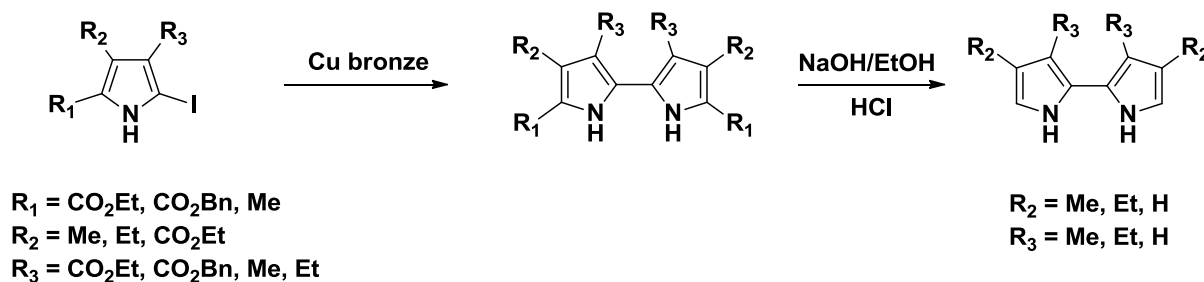


Schéma 90

Le groupe de Sessler a tiré profit de cette réaction pour préparer le motif bipyrrole **117** nécessaire à la synthèse d'une saphyrine (Schéma 91).<sup>69</sup>

<sup>128</sup> Webb, J. L. A.; Threlkeld, R. R. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1406-1412.

<sup>129</sup> Grigg, R.; Johnson, A.; Wasley, J. J. *Chem. Soc.* **1963**, 359-366.



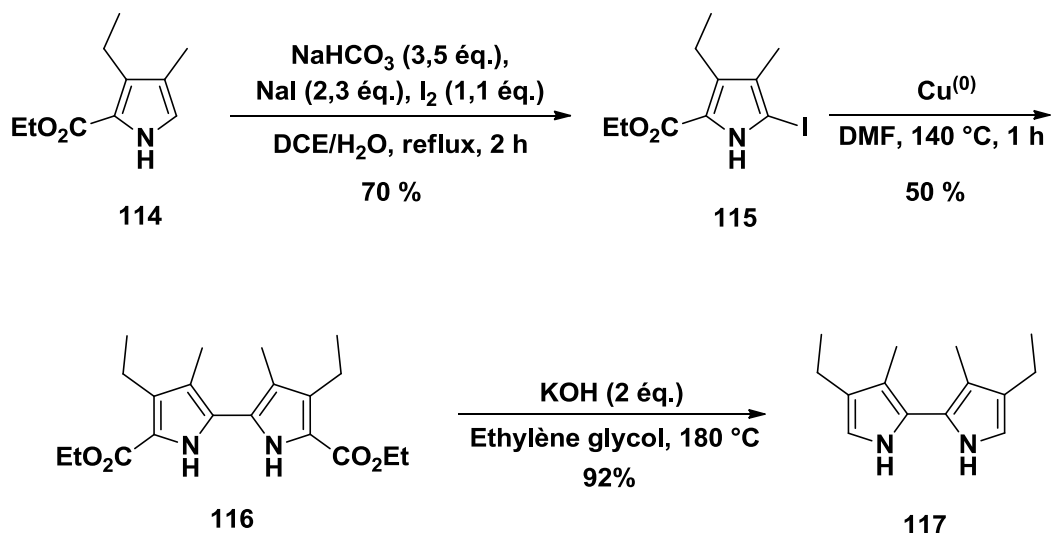


Schéma 91

En 1995, Nonell a construit le motif bipyrrole **119** en utilisant la réaction de Ullmann pour ensuite synthétiser un analogue du porphycène (Schéma 92).<sup>130</sup>

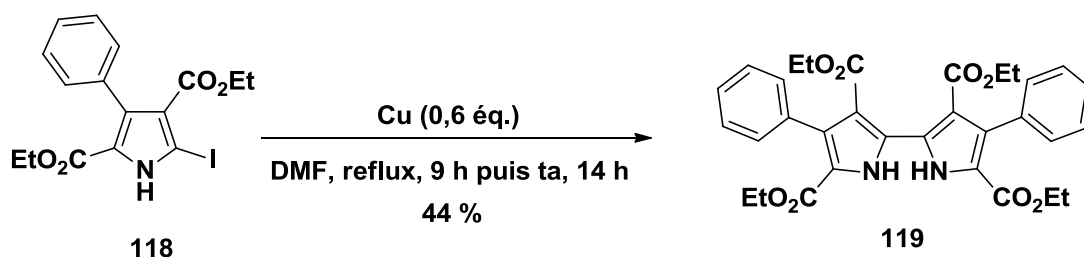


Schéma 92

Cette méthodologie de synthèse montre rapidement ses limites. En effet, les quatre synthèses présentées ci-dessus s'échelonnent sur une quarantaine d'années. Durant cette période, aucune amélioration significative ne semble avoir été apportée, et les rendements de formation des bipyrroles plafonnent à environ 50 %. Outre le fait que seuls les bipyrroles symétriques peuvent être synthétisés, il est également nécessaire d'utiliser des pyrroles tétrasubstitués pour contrôler la régiosélectivité. Les voies d'accès menant à ces derniers comportent souvent plusieurs étapes, et nécessitent du temps. Il faut enfin noter que cette

<sup>130</sup> Nonell, S.; Bou, N.; Borrell, J.; Teixidó, J.; Villanueva, A.; Juarranz, A.; Cañete, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3405-3408.

méthode n'est compatible qu'avec un nombre limité de groupements fonctionnels sur les noyaux pyrroliques (ester, aryle, chaîne alkyle).

### 2.3.2. Méthodes oxydantes

Wasserman a développé une méthode de synthèse de bipyrroles reposant sur un intermédiaire hydroperoxyde par réaction entre le 3-méthoxy-2-pyrrolecarboxylate de *tert*-butyle **122** et de l'oxygène singulet.<sup>131</sup> Cet intermédiaire réagit ensuite avec un nucléophile comme le pyrrole pour former le produit désiré (Schéma 93).<sup>132</sup>

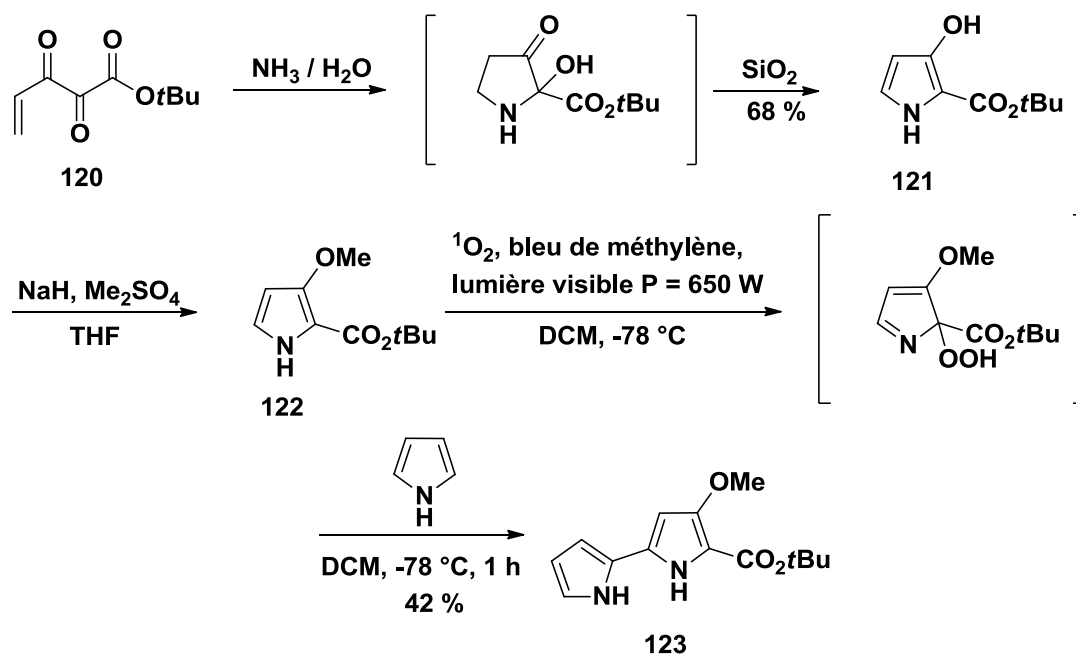


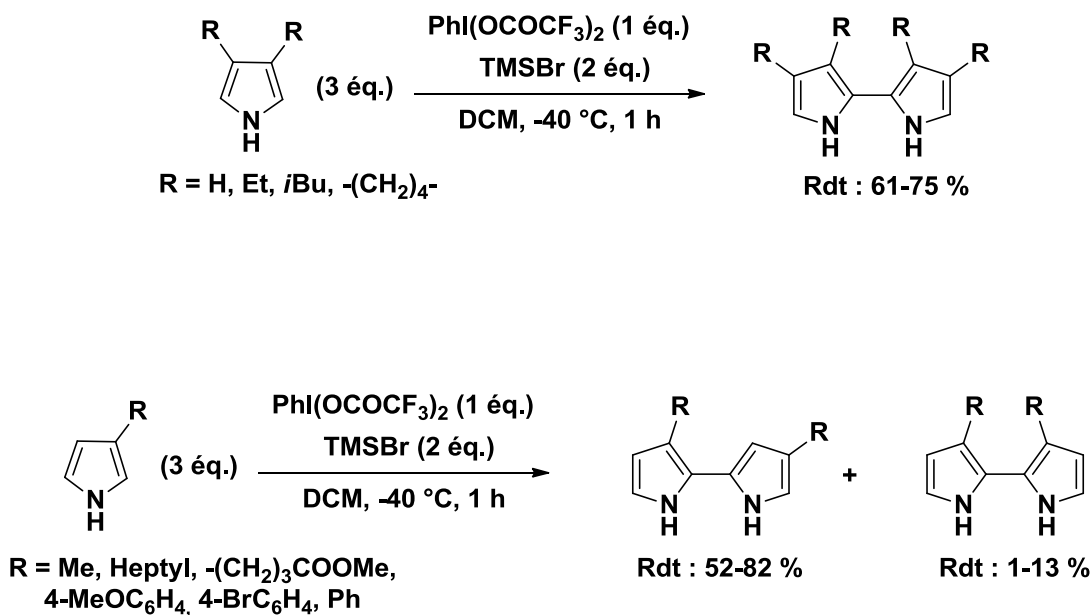
Schéma 93

Plus récemment, le groupe de Kita a employé le PIFA, un réactif de l'iode hypervalent, comme oxydant, en présence de bromure de triméthylsilyle, pour former des bipyrroles (Schéma 94).<sup>133</sup>

<sup>131</sup> (a) Wasserman, H. H.; Power, P.; Petersen, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6657-6660, (b) Wasserman, H. H.; Xia, M.; Wang, J.; Petersen, A. K.; Jorgensen, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6145-6148.

<sup>132</sup> Wasserman, H. H.; Petersen, A. K.; Xia, M.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7587-7589.

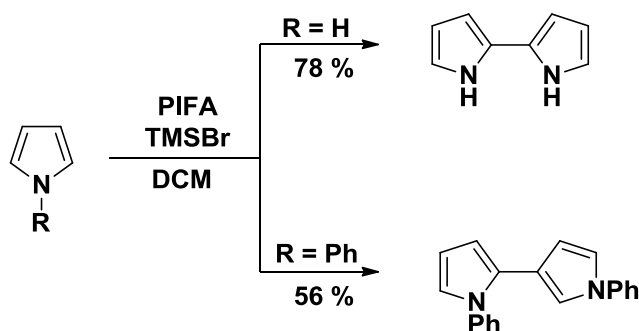
<sup>133</sup> Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007-2010.



Sch\u00e9ma 94

Cette m\u00e9thode est int\u00e9ressante car elle est rapide et produit des bipyrroles avec de bons rendements \u00e0 partir de substrats facilement accessibles. N\u00e9anmoins, il reste difficile de contr\u00f4ler la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action lors de l'utilisation de pyrroles monosubstitu\u00e9s en position 3 (Sch\u00e9ma 90). Il est ainsi courant d'obtenir des m\u00e9langes de 2,2' et 2,5'-bipyrroles.

Ces travaux ont notamment mis en \u00e9vidence l'influence que peut avoir un groupement protecteur port\u00e9 par l'atome d'azote sur la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action (Sch\u00e9ma 95).



Sch\u00e9ma 95

L'absence de groupement sur l'azote m\u00e8ne \u00e0 la formation du 2,2'-bipyrrole avec un rendement de 78 % alors que la pr\u00e9sence d'un groupement ph\u00e9nyle conduit au 2,3'-bipyrrole avec un rendement de 56 %.



Cette réaction, bien que plus rapide et plus efficace, nécessite néanmoins un travail de synthèse des substrats plus important. Elle est un bon complément à la méthode précédente en apportant une alternative à la synthèse de bipyrroles mais également en ouvrant l'éventail des substitutions possibles.

### 2.3.4. Couplages pallado-catalysés

Un très bel exemple de couplage au palladium a déjà été présenté lors de l'exposé des travaux de D'Alessio sur la prodigiosine avec une réaction de Suzuki-Miyaura pour former le motif bipyrrole. On peut également noter les travaux de Janssen qui mettent en jeu un couplage de Stille pour synthétiser un oligomère du pyrrole **127** (Schéma 98).<sup>134</sup>

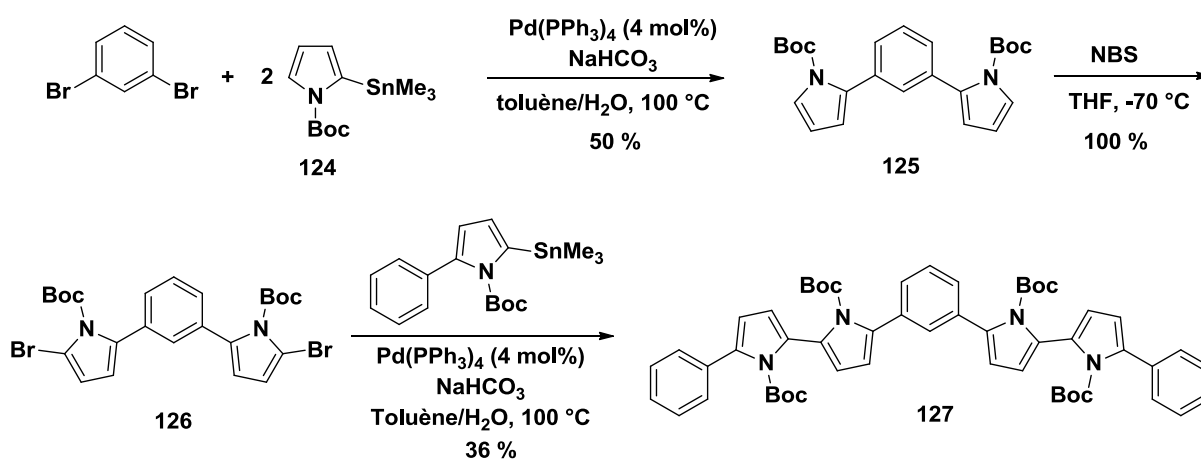


Schéma 98

Cette méthode est réservée à un usage assez confidentiel. Les rendements des étapes de couplage sont moyens et la possibilité d'utiliser d'autres substrats ne semble pas évidente.

Les couplages au palladium ont apporté de la flexibilité dans la synthèse des bipyrroles. Ils ont permis l'utilisation de nouveaux substrats, permettant la synthèse de bipyrroles dissymétriques et facilitant le contrôle de la régiosélectivité. Malheureusement, l'accès aux précurseurs pyrroliques (dérivés boroniques, dérivés d'étain) reste problématique.

<sup>134</sup> van Haare, J. A. E. H.; van Boxtel, M.; Janssen, R. A. J. *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1166-1175.

Les méthodes qui viennent d'être présentées, bien qu'elles restent les plus utilisées à l'heure actuelle, présentent des limitations importantes. Elles restent dans l'ensemble relativement simples à mettre en application mais souffrent d'une faible diversité structurale.

#### 2.4. Autres approches pour la synthèse de bipyrrole

Les méthodologies suivantes illustrent des synthèses parfois plus longues mais elles donnent accès à une plus grande diversité structurale et elles s'effectuent avec une plus grande efficacité.

##### 2.4.1. Synthèse multi-étapes

Comme nous l'avons vu précédemment, Lubell a publié la première synthèse du MBP. Il s'est aussi servi de cette approche pour synthétiser des 4-amino-2,2'-bipyrroles (Schéma 99).<sup>6</sup>

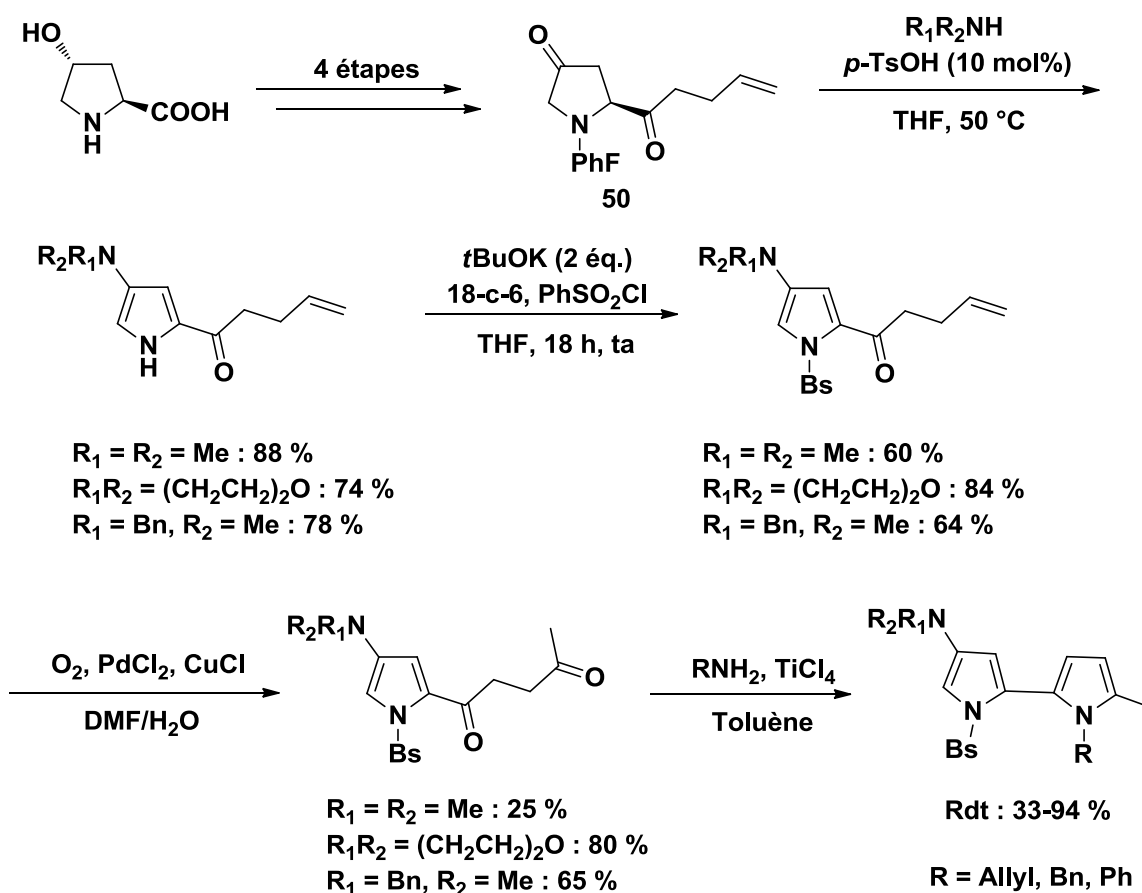


Schéma 99

Comme décrit précédemment, la 4-*trans*-hydroxy-L-proline est transformée en quatre étapes en cétone **50**. Le traitement de cette dernière par des amines secondaires, en présence d'acide *p*-toluènesulfonique en quantité catalytique, conduit à la formation des aminopyrroles, par formation des énamines et élimination du groupement 9-phénylfluorényle, avec de bons rendements. L'azote du pyrrole est protégé et une oxydation dans les conditions de Tsuji-Wacker conduit aux cétones. Pour terminer, la condensation de Paal-Knorr avec des amines primaires conduit aux bipyrroles désirés.

Cette méthode introduit une nouvelle palette de substituants et conduit à la synthèse d'aminobipyrroles à partir d'un intermédiaire commun, la cétone **50**. Cette diversité se fait cependant aux dépens du temps de synthèse, avec ici une séquence en huit étapes contre trois ou quatre pour les méthodes présentées précédemment.

#### 2.4.2. Synthèses monotopes

Les travaux développés par le groupe de Sanchez-Garcia permettent un accès aux bipyrroles, en une séquence réactionnelle, à partir d'acrylates et d'isonitrile de *p*-toluènesulfonylméthyle (TosMIC) (Schéma 100).<sup>135</sup>

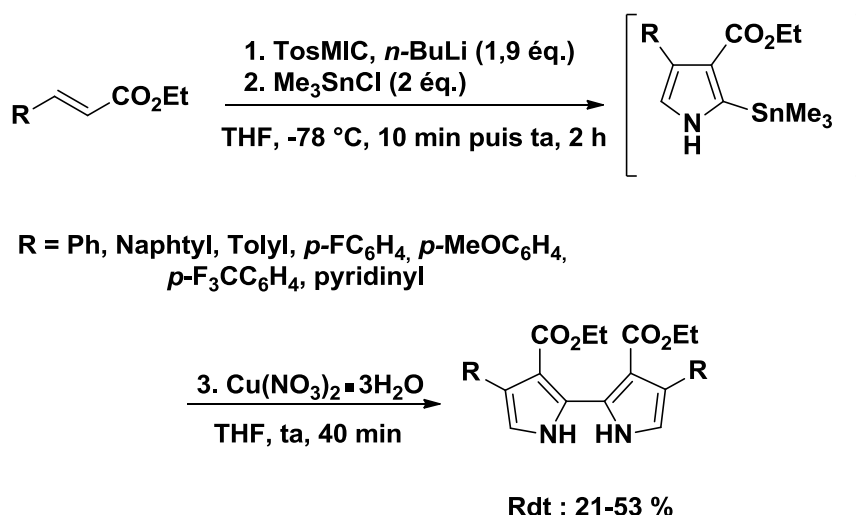


Schéma 100

<sup>135</sup> Sánchez-García, D.; Borrell, J. I.; Nonell, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 77-79.

Le TosMIC est déprotoné par le *n*-BuLi pour former une espèce lithiée qui réagit avec l'acrylate pour donner le noyau pyrrole. Ce dernier donne l'intermédiaire stannylé en présence d'un excès de chlorure de triméthylétain. L'ajout de nitrate de cuivre (II) permet la réaction de couplage et la formation d'un 2,2'-bipyrrole symétrique.

Bien que les rendements soient moyens et que les substituants se limitent à des noyaux aromatiques, cette méthode a le mérite de fournir très rapidement un bipyrrole en une séquence monotope et à partir de réactifs simples.

Le groupe de Jaisankar a également développé une méthode monotope permettant d'obtenir cette fois-ci des 3,3-bipyrroles.<sup>136</sup> Ce motif n'est pas présent à l'état naturel mais il est un précurseur de synthèse intéressant pour d'autres composés (Schéma 101).<sup>137</sup>

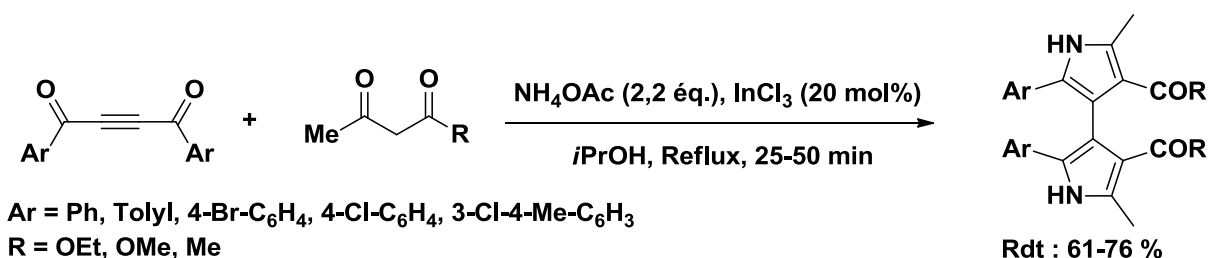


Schéma 101

Ces bipyrroles sont obtenus en une étape par une double addition de Michael catalysée par le trichlorure d'indium entre des diaroyle acétylènes et des 1,3-dicarbonyles. Cette méthode est très efficace car elle donne accès aux 3,3'-bipyrroles de manière très rapide et avec de très bons rendements. Les auteurs soulignent également que les 3,3'-bipyrroles obtenus possèdent un axe de chiralité et existent sous la forme de deux atropoisomères. Ces derniers ont pu être séparés par HPLC chirale.

<sup>136</sup> Dey, S.; Pal, C.; Nandi, D.; Giri, V. S.; Zaidlewicz, M.; Krzeminski, M.; Smentek, L.; Hess, B. A.; Gawronski, J.; Kwit, M.; Babu, N. J.; Nangia, A.; Jaisankar, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1373-1376.

<sup>137</sup> (a) Wasserman, H. H.; Rotello, V. M.; Frechette, R.; DeSimone, R. W.; Yoo, J. U.; Baldino, C. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8731-8738, (b) Carter, P.; Fitzjohn, S.; Halazy, S.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2711-2717.



## 2.4.3. Cyclopropanes donneur-accepteur

Le groupe de Pagenkopf a mis en réaction des cyclopropanes à la fois donneurs et accepteurs avec des 2-cyanopyrroles. Cette méthode permet d'accéder en une étape à des bipyrroles dissymétriques fonctionnalisés de façon variée (Schéma 102).<sup>138</sup>

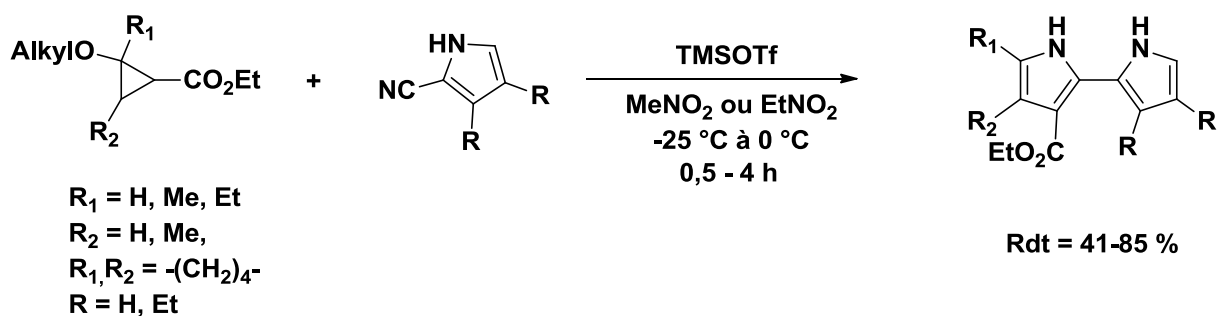


Schéma 102

Cette méthode est efficace et rapide. En utilisant des éthers cycliques, cette méthodologie permet l'introduction d'une fonction hydroxyle (Schéma 103). Cette dernière pourra faire l'objet de modifications dans des étapes ultérieures ou servir de support pour greffer un substrat sur le bipyrrole.

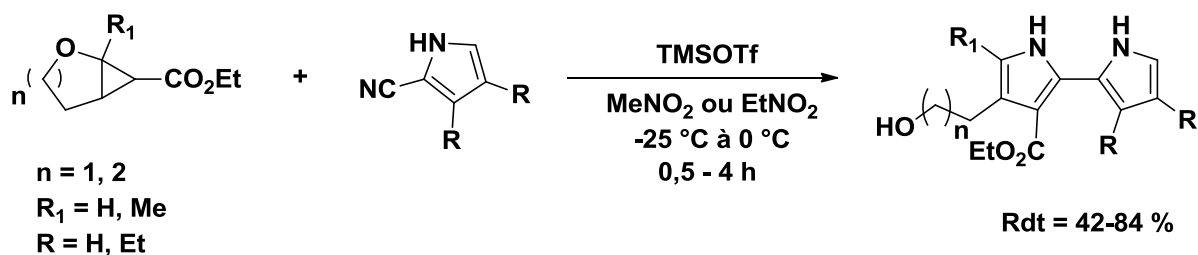


Schéma 103

Néanmoins, cette méthode souffre de quelques lacunes. Le groupement ester, dont la présence est nécessaire pour l'ouverture du cyclopropane, doit être enlevé en fin de

<sup>138</sup> Yu, M.; Pantos, G. D.; Sessler, J. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1057-1059.

synthèse dans des conditions assez dures (soude, température élevée). De plus, l'accès à des cyclopropanes de structures variés n'est pas simple non plus. Ces derniers sont synthétisés à partir d'un éther d'énol et d'un diazoacétate en présence d'un catalyseur au cuivre (Schéma 104).

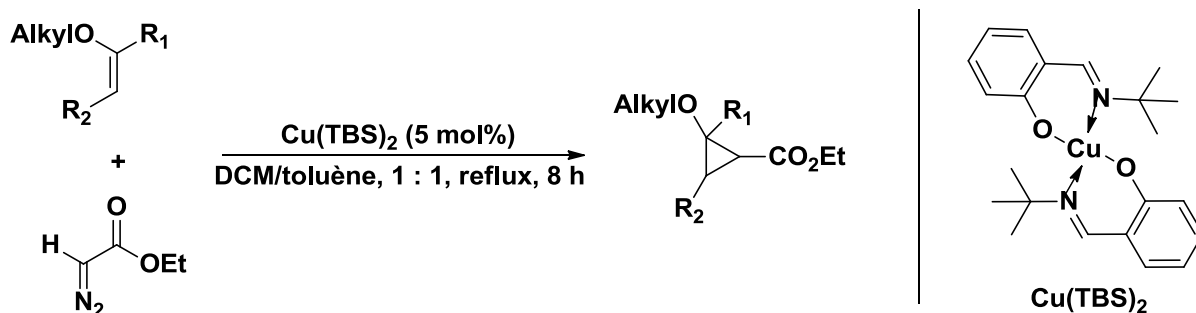


Schéma 104

Cependant, cette méthode est une alternative efficace aux synthèses classiques, d'une part au vu des meilleurs rendements obtenus et, d'autre part, car elle permet l'introduction de nouveaux groupements fonctionnels dans le profil de substitution.

En utilisant la même approche, le groupe de Werz a synthétisé une série de 3,3'-bipyrroles (Schéma 105).<sup>139</sup>

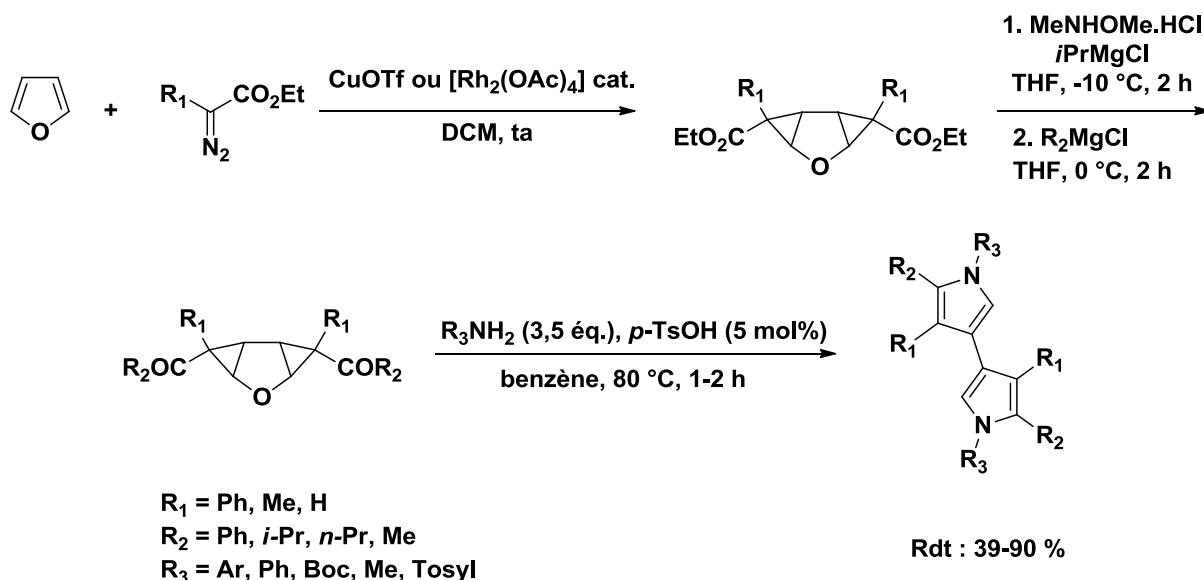


Schéma 105

<sup>139</sup> Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11153-11156.

Le furane réagit avec le diazoacétate en présence du catalyseur métallique pour former le dérivé biscyclopropane. La transformation de l'ester en amide de Weinreb puis son traitement par un organomagnésien conduit à la formation de la dicétone. Cette dernière est traitée en milieu acide par une amine primaire en excès pour fournir le 3,3'-bipyrrole désiré.

Malheureusement, il n'est pas possible de former des bipyrroles dissymétriques par cette méthode.

#### 2.4.4. Cycloaddition 1,3-dipolaire

Une autre approche, développée par Carretero, donne un accès rapide à des bipyrroles, terpyrroles et autres oligopyrroles. Elle consiste à faire réagir un ylure d'azométhine avec le bis(sulfonyl)éthylène dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (Schéma 106).<sup>140</sup>

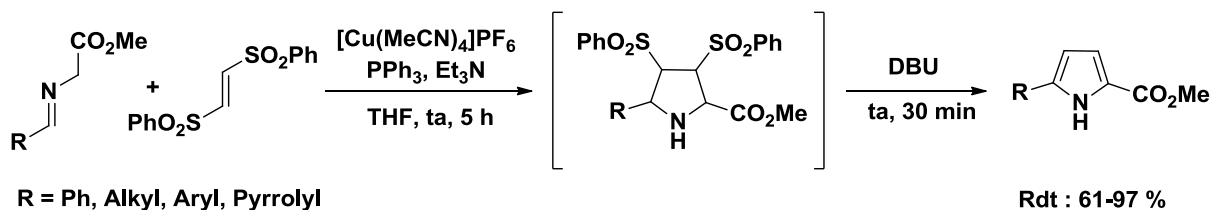
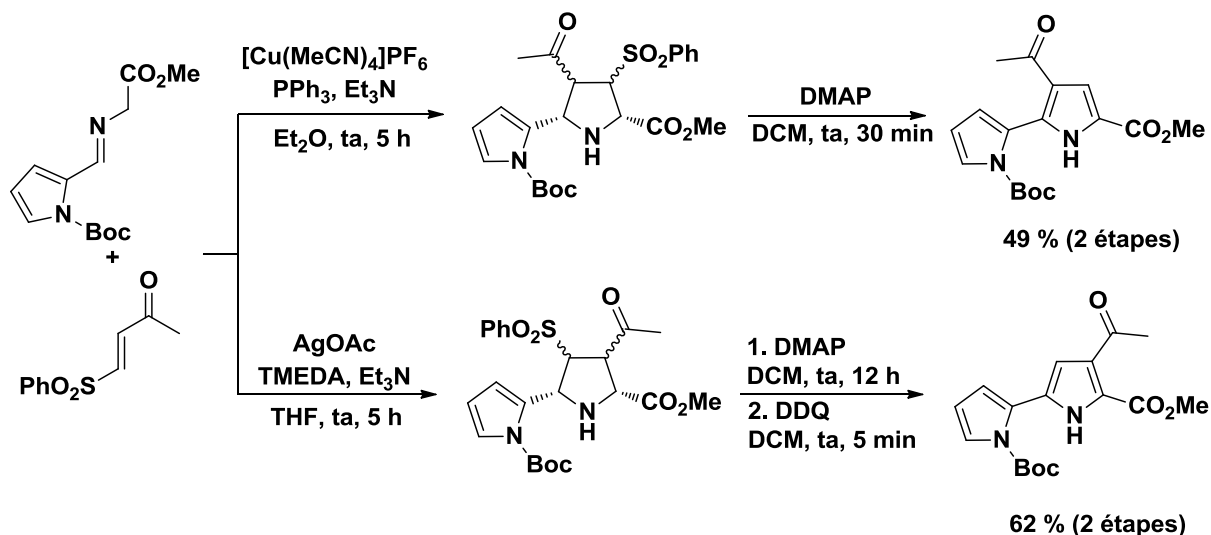


Schéma 106

La réaction débute par l'activation de l'imine en présence d'hexafluorophosphate de tétrakis(acétonitrile)cuivre (I). Après déprotonation en  $\alpha$  de l'ester, le catalyseur génère le dipôle qui réagit sur l'alcène pour former la pyrrolidine. Cette dernière est traitée *in situ* par le DBU pour faire une double élimination des groupements benzènesulfonyle et former le pyrrole avec un très bon rendement. En choisissant judicieusement le groupement R, par exemple un noyau pyrrole, on peut former rapidement les bipyrroles.

<sup>140</sup> (a) López-Pérez, A.; Robles-Machín, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9261-9264, (b) Robles-Machín, R.; López-Pérez, A.; González-Esguevillas, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9864-9873.

Par la suite, l'utilisation de  $\beta$ -sulfonylénones, et la modification des conditions réactionnelles ont conduit à la formation de bipyrroles comportant un groupement acétyle en position 3 (Schéma 107).



Cette méthode est extrêmement performante et rapide pour la synthèse de bipyrroles.

## 2.5. Les terpyrroles et autres oligopyrroles

Le terme terpyrrole désigne une structure composée de trois noyaux pyrroles contigus. Ce type de structure n'existe pas à l'état naturel, mais on la retrouve dans les oligopyrroles et les porphyrines étendues.

Comme dans le cas des bipyrroles, les recherches sur les terpyrroles sont peu documentées et leur utilisation reste très fondamentale. La plupart des travaux les concernant se concentrent sur leur utilisation pour la synthèse de porphyrines étendues et, dans quelques cas, à l'optimisation de leur synthèse, qui s'avère encore plus difficile que celles des bipyrroles.

## 2.5.1. Synthèse de terpyrroles et d'oligopyrroles

## 2.5.1.1. Réaction de Vilsmeier-Haack

La manière la plus simple d'obtenir un terpyrrole, est de débiter par un traitement du pyrrole en milieu acide aqueux. En stoppant dès le départ la polymérisation, on forme le trimère du pyrrole **128**. Ce dernier conduit à la formation du terpyrrole **129** par déshydrogénéation avec du palladium sur charbon à reflux du *p*-cymène (Schéma 108).

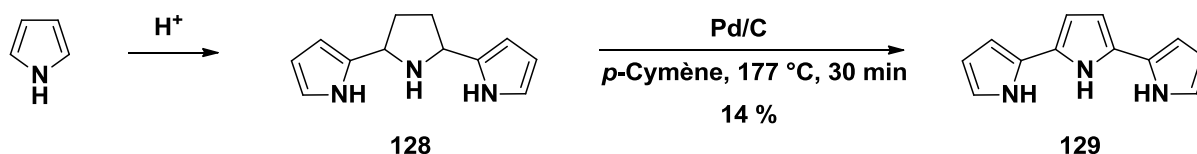


Schéma 108

Néanmoins, le rendement reste très bas et les possibilités de substitutions sont inexistantes.

La formation d'un terpyrrole a également été observée de manière fortuite par Rapoport lors de ces travaux sur la synthèse de bipyrrole.<sup>70</sup> Une des pyrrolinones utilisées ne conduit pas à la formation du bipyrrole mais à une structure identifiée comme un terpyrrole **132** (Schéma 109).

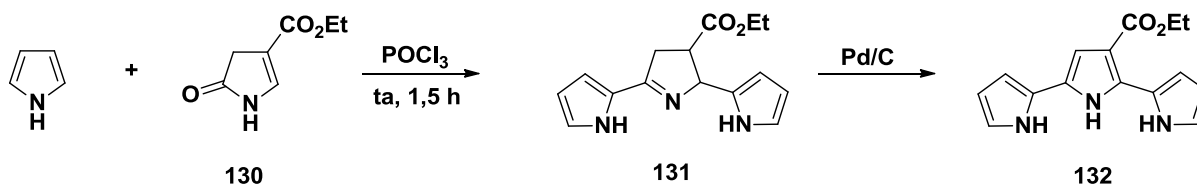


Schéma 109

Les conditions de Vilsmeier-Haack permettent l'addition du pyrrole sur la pyrrolidin-2-one **130** mais également en position 5 de la pyrrolidin-2-one **130** du fait de la présence du système  $\alpha,\beta$ -insaturé. Cette addition forme l'imine **131** qui est ensuite déshydrogénée pour former le terpyrrole **132**.

Rapoport a ensuite tenté de développer une méthode conduisant au terpyrrole de façon plus contrôlée (Schéma 110).<sup>141</sup> Il a d'abord synthétisé le bipyrrole **37** selon la méthodologie déjà présentée dans la première partie.

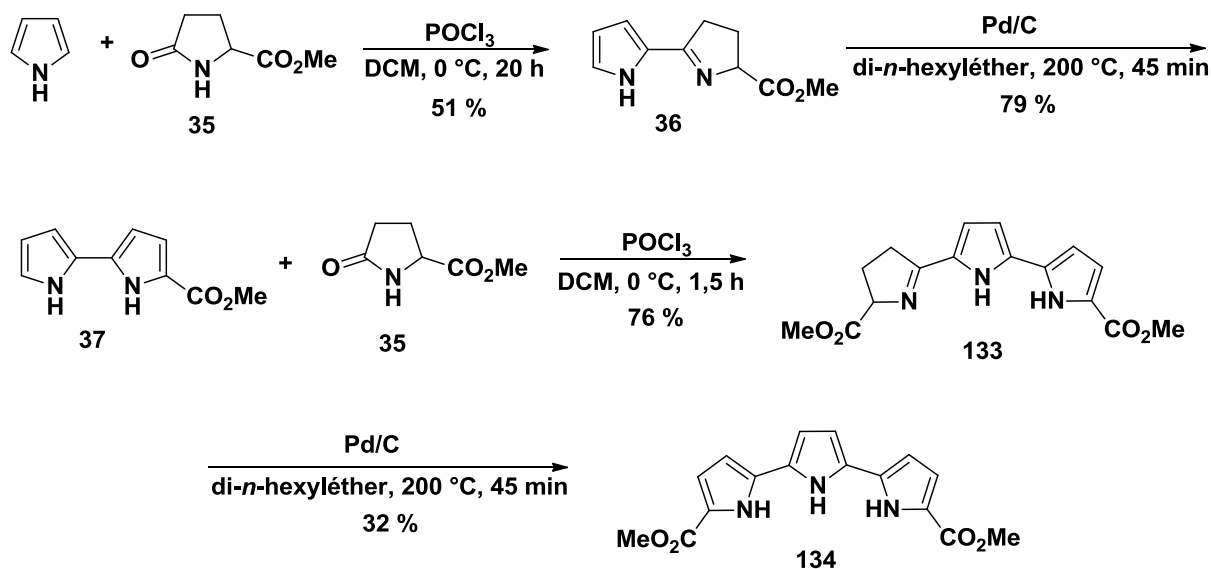


Schéma 110

Le bipyrrole est ensuite remis en réaction avec une pyrrolidin-2-one **35** dans les conditions de Vilsmeier-Haack pour conduire à l'imine **133** avec un rendement de 76 %. Une dernière étape d'oxydation conduit à la formation du terpyrrole **134**.

Cette séquence réactionnelle constitue la première synthèse contrôlée visant à former un terpyrrole.

<sup>141</sup> Rapoport, H.; Castagnoli, N.; Holden, K. G. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 883-885.

## 2.5.1.2. Réaction de Paal-Knoor

Les équipes de LeGoff puis de Sessler ont utilisé la réaction de Paal-Knoor pour synthétiser des terpyrroles à partir de 1,4-dicétones substituées par des pyrroles (Schéma 111).<sup>142</sup>

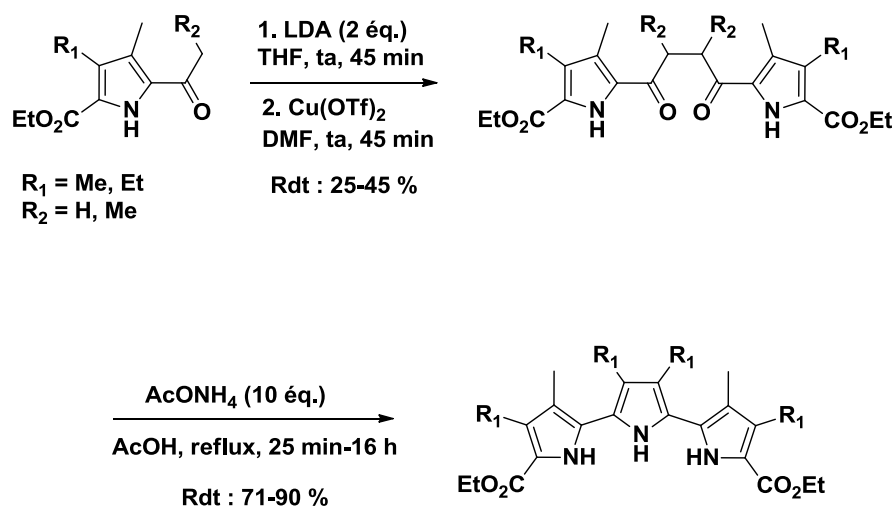


Schéma 111

Cette méthodologie, bien que limitée à quelques exemples simples, s'avère efficace avec des rendements globaux de l'ordre de 30 % sur trois étapes. Les terpyrroles obtenus ont ensuite été utilisés pour préparer des porphyrines étendues.

## 2.5.1.3. Couplages oxydants

Sessler a également développé une méthode permettant d'accéder à des oligomères de pyrrole avec quatre, cinq ou six noyaux pyrroliques en réalisant l'oxydation de bipyrroles ou de terpyrroles (Schéma 112).<sup>143</sup>

<sup>142</sup> (a) Merrill, B. A.; LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2904-2908, (b) Sessler, J. L.; Weghorn, S. J.; Hiseada, Y.; Lynch, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 56-67.

<sup>143</sup> Sessler, J. L.; Aguilar, A.; Sanchez-Garcia, D.; Seidel, D.; Köhler, T.; Arp, F.; Lynch, V. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1887-1890.

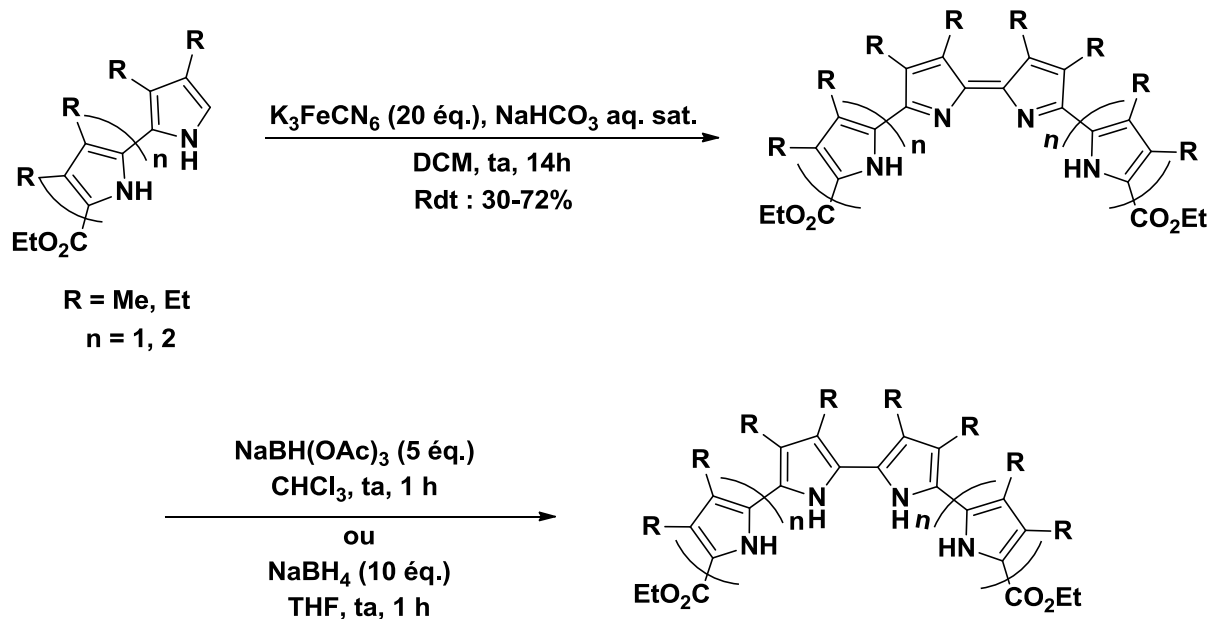


Schéma 112

Ces oxydations permettent en particulier d'obtenir un quaterpyrrole et un sexipyrrole avec de bons rendements lors de la première étape. La stabilité de ces produits est très bonne, ce qui n'est par contre pas le cas des produits obtenus après réduction avec les borohydrures. Ces derniers se dégradent très rapidement.

#### 2.5.1.4. Cycloaddition 1,3-dipolaire

Nous avons exposé précédemment les travaux du groupe de Carretero sur la formation de bipyrroles par cycloaddition 1,3-dipolaire.<sup>140b</sup> Cette méthodologie peut également s'appliquer à la synthèse d'oligopyrroles dont un exemple est décrit dans le Schéma 113.



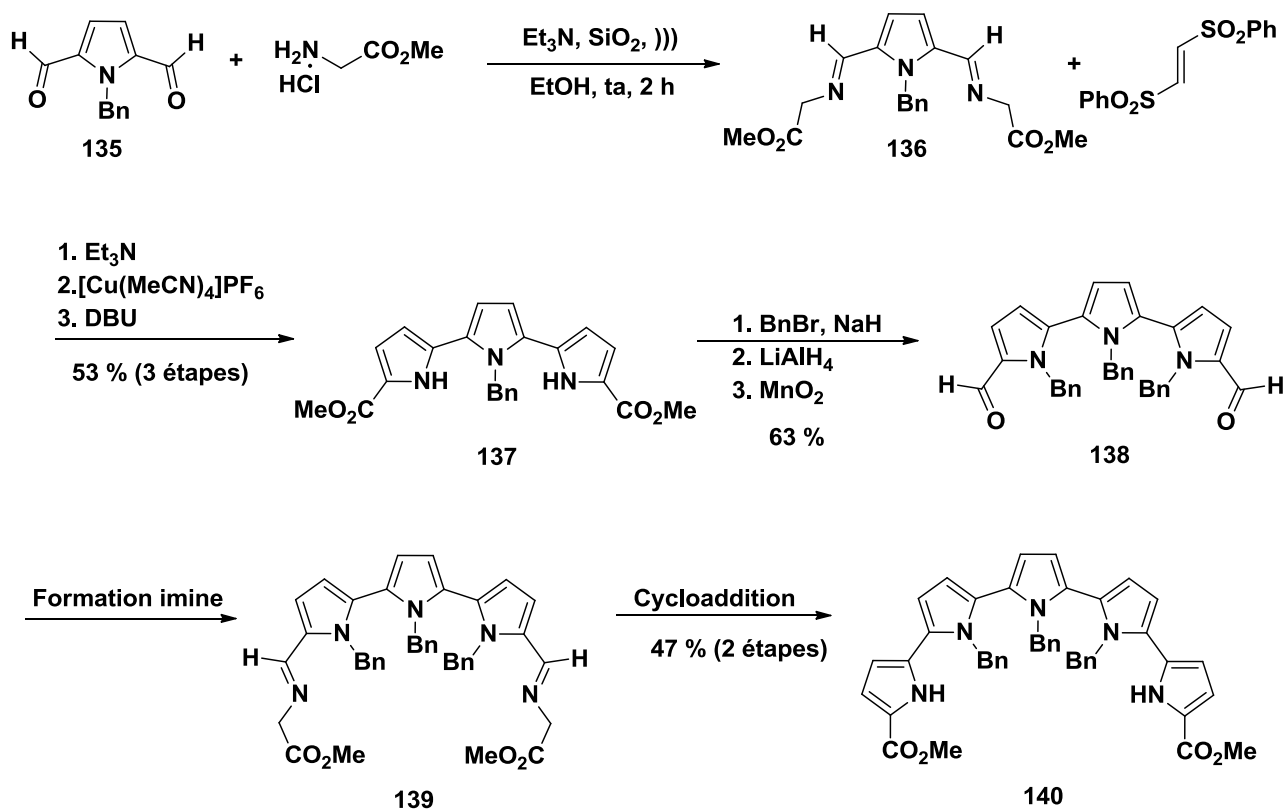


Schéma 113

### 2.5.1.5. Cyclopropanes donneurs-accepteurs

Nous pouvons encore mentionner les travaux de Werz, cités précédemment, sur la synthèse de 3,3'-bipyrroles à partir de cyclopropanes donneurs-accepteurs.<sup>139</sup> Dans ce cas également, la méthodologie développée permet la préparation de terpyrroles et de quaterpyrroles mais cette fois-ci avec un enchainement 3,3'-3',3'' (Schéma 114).

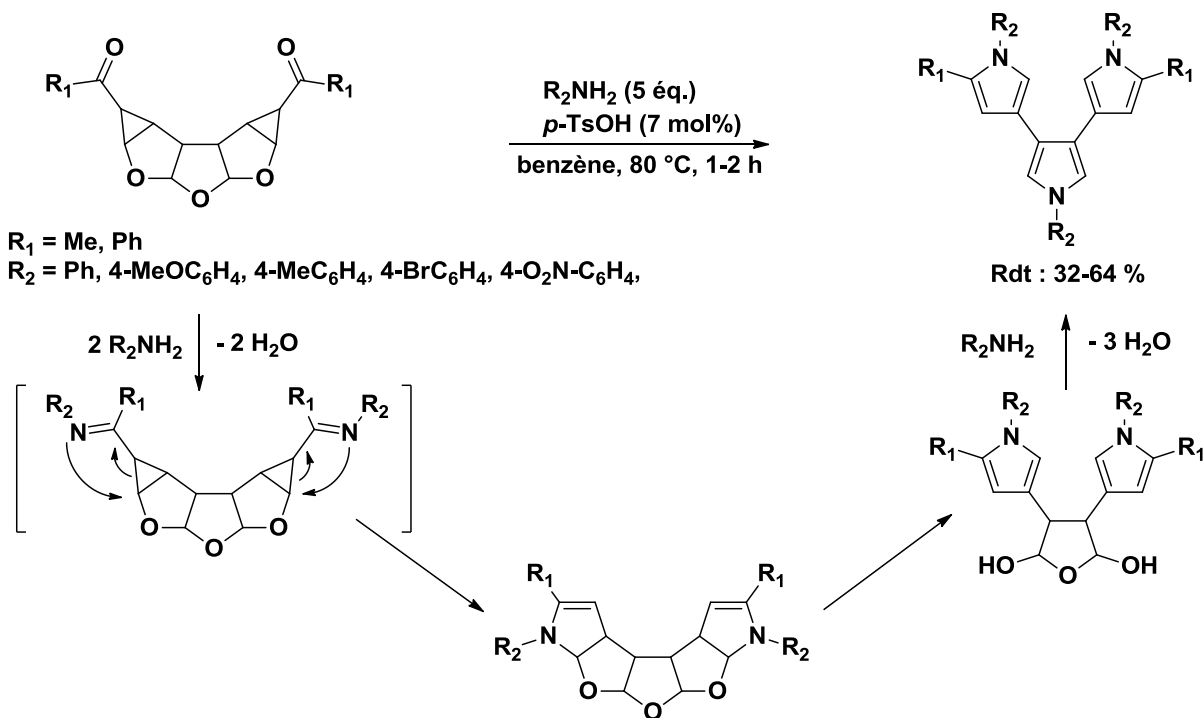


Schéma 114

Le traitement du diacétal par une amine primaire en milieu acide conduit au terpyrrole. Le mécanisme proposé est le suivant : deux équivalents molaires d'amine primaire réagissent tout d'abord avec la dicétone pour former une diimine. Il y a ensuite attaque de l'azote et ouverture du cyclopropane pour former la diénamine. Une double élimination conduit à la formation du bishémicétal qui réagit avec un nouvel équivalent molaire d'amine pour donner le terpyrrole.

Il a été possible de synthétiser le quaterpyrrole **146** en appliquant la même procédure à partir de la dicétone **145** et de l'aniline (Schéma 115).

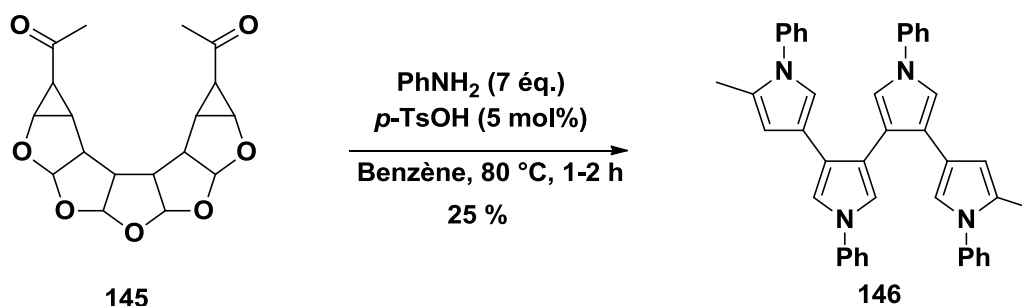


Schéma 115

Comme nous venons de le voir, les synthèses de terpyrroles et autres oligopyrroles sont très limitées. Ce sont pourtant des briques élémentaires nécessaires à la chimie des porphyrines étendues. Il serait donc intéressant de développer de nouvelles voies d'accès à ces produits qui soient rapides, simples à mettre en œuvre et conduisent à des composés aux profils de substitution variés.

## 2.6. Résultats et discussions

### 2.6.1. Approche envisagée

L'approche que nous envisageons pour la synthèse des 2,2'-bipyrroles repose sur la méthodologie que nous avons développée dans la première partie. En effet, la réaction d'addition d'un pyrrole sur une nitroène cyclique à cinq chaînons peut être une voie d'accès rapide aux bipyrroles. La stratégie proposée est la suivante (Schéma 116) :

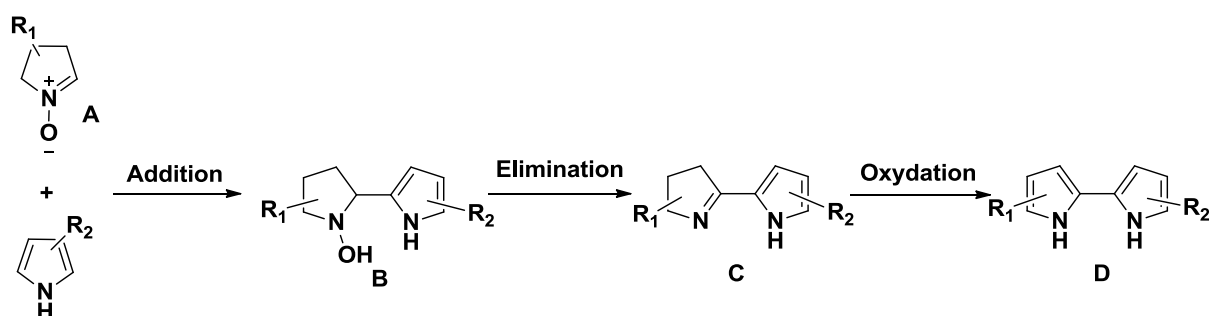


Schéma 116

Après avoir synthétisé la nitroène désirée **A**, nous effectuerions l'addition d'un pyrrole en présence d'un promoteur pour former la *N*-hydroxylamine **B**. Après élimination d'une molécule d'eau pour donner l'imine **C** puis oxydation, on obtiendrait le bipyrrole **D** souhaité.

A première vue, cette séquence réactionnelle est concise (trois étapes depuis la nitroène) et semble pouvoir tolérer un profil de substitution variée en changeant la nature de la nitroène et/ou du pyrrole.

Une deuxième voie d'accès est possible pour préparer l'imine intermédiaire à partir de la *N*-hydroxylamine. Il s'agit d'effectuer l'oxydation de la *N*-hydroxylamine en nitronne puis de désoxygéner cette dernière suivant le schéma réactionnel décrit ci-dessous (Schéma 117).

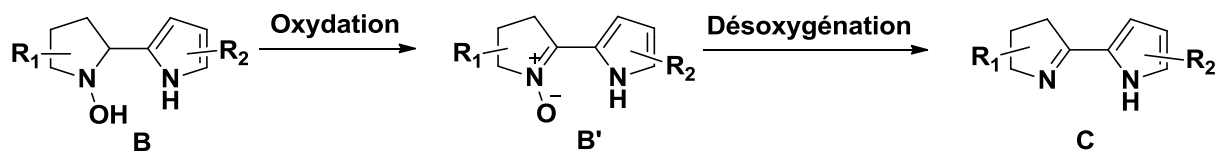


Schéma 117

Bien que cette seconde voie soit un peu plus longue et moins élégante, nous verrons par la suite qu'elle s'avérera plus efficace que la première voie envisagée.

Il est important de remarquer que la nitronne de départ et la *N*-hydroxylamine obtenue se présenteront sous la forme de mélanges de stéréoisomères. Cependant, nous ne prendrons pas en compte la stéréochimie des molécules, étant donné que la voie de synthèse envisagée aboutira à une molécule totalement dépourvue de centres stéréogènes.

Notre objectif est donc de synthétiser de façon rapide et flexible des 2,2'-bipyrroles, en particulier des bipyrroles libres sur les positions 5 et 5'. En effet, ces composés seraient directement utilisables pour la synthèse de molécules plus complexes telles que les porphyrines étendues.

Le groupe de Christophe Bucher a réalisé des synthèses électrochimiques de porphyrines étendues à partir de ces bipyrroles libres en positions 5 et 5' (Schéma 118).<sup>144</sup>

<sup>144</sup> Bucher, C.; Devillers, C. H.; Moutet, J.-C.; Pecaut, J.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.* **2006**, 3891-3893.

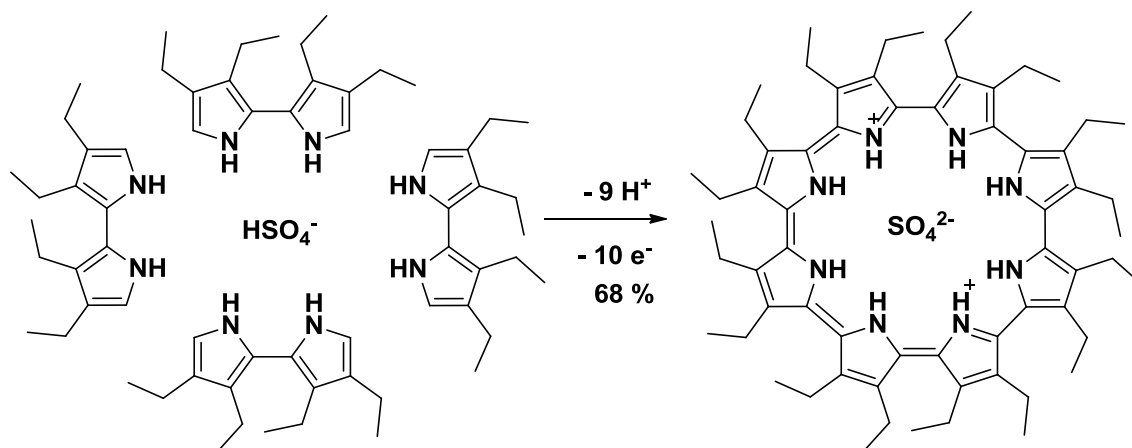


Schéma 118

A partir de quatre équivalents molaires de bipyrrole et d'un « template » anionique ( $\text{HSO}_4^-$ ), il a ainsi obtenu le cyclo[8]pyrrole par électrochimie avec un très bon rendement de 68 %. Le produit obtenu peut trouver des applications dans différents domaines et notamment dans celui des cristaux liquides.<sup>119</sup>

### 2.6.2. Etudes préliminaires

Nous avons tout d'abord cherché à valider notre stratégie avec un exemple simple. Notre choix s'est porté sur la plus simple des nitrones cycliques à cinq chaînons, en l'occurrence le *N*-oxyde de pyrrolidine **147**.

La méthode développée par Sandrine Py et Pierre-Yves Chavant au DCM permettant la préparation de cette nitrone s'avère très performante.<sup>145</sup> L'utilisation d'une quantité catalytique de méthyltrioxorhénium en présence d'un complexe urée-péroxyde d'hydrogène donne la nitrone **147** de façon quantitative (Schéma 119).

<sup>145</sup> Burchak, O. N.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3021-3023.



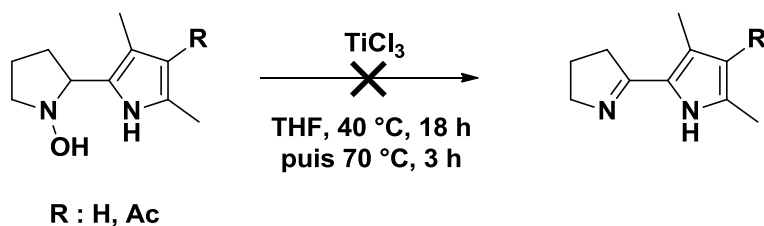


Schéma 121

Nous avons alors décidé d'activer la *N*-hydroxylamine **149**, en vue d'une étape d'élimination, en la transformant en un meilleur nucléofuge, soit avec un groupement mésylate **150**, soit avec un groupement acétate **151** (Schéma 122).

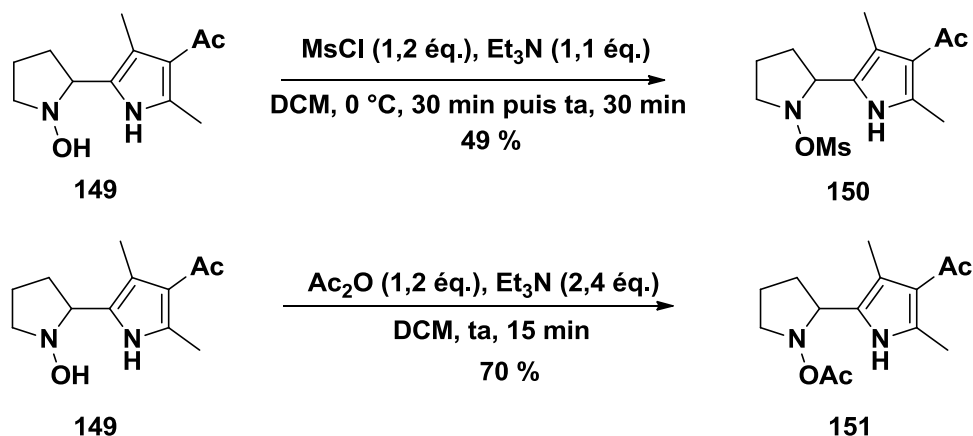


Schéma 122

La formation de l'acétate **151** s'avère plus efficace et plus rapide que celle du mésylate **150**. Nous notons cependant que, dans les deux cas, la présence de triéthylamine n'est pas suffisante pour permettre l'élimination des groupes partants.

Par contre, le traitement de l'hydroxylamine *O*-acétylée **151** par le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium donne l'imine désirée **152** avec un rendement de 21 % (Schéma 123).

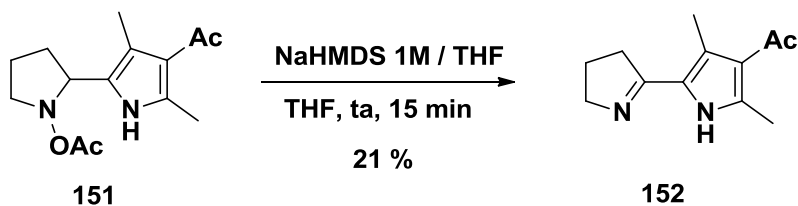


Schéma 123

Le rendement sur cette étape est très faible, mais il pourra être ultérieurement amélioré une fois la voie de synthèse validée.

Une fois cette imine obtenue, il était ensuite nécessaire de l'oxyder pour former le bipyrrole. Le traitement de l'imine par le palladium sur charbon à reflux du 1,4-dioxane ne mène qu'à la dégradation du substrat (Schéma 124).

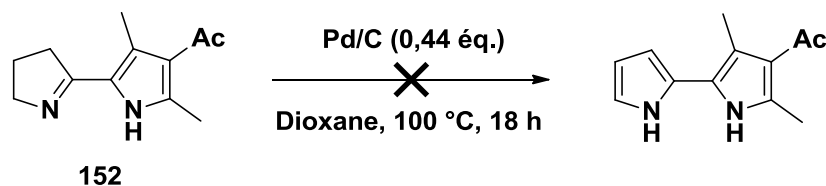


Schéma 124

Il est possible d'expliquer le manque de réactivité observé par l'absence d'un groupement activant sur le cycle pyrroline.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, Rapoport avait obtenu de meilleurs résultats, lors de l'étape d'oxydation avec le palladium sur charbon, lorsque le cycle imine portait un groupement ester (Schéma 125).<sup>63</sup>

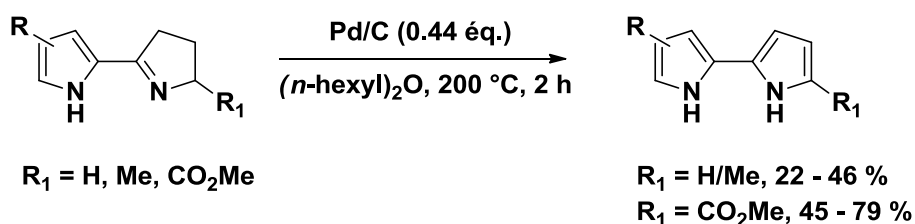


Schéma 125

Nous avons alors recherché d'autres conditions expérimentales qui permettraient d'effectuer cette oxydation. Ainsi, nous pouvons citer les travaux de Ezquerra et Vaquero,<sup>146</sup> pour lesquels les structures des composés oxydés comportent elles aussi un groupement ester rendant probablement l'hydrogène en  $\alpha$  plus labile (Schéma 126).

<sup>146</sup> Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Valenciano, J.; Navio, J. L. G.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6317-6320.



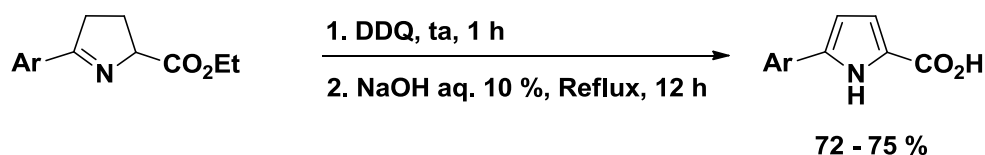


Schéma 126

Les pyrroles ont ainsi été obtenus avec de bons rendements et dans des conditions douces. En effet, dans ces cas, l'utilisation d'un équivalent de DDQ à température ambiante suffit pour réaliser l'oxydation.

Le groupe de Laude utilise quant à lui le *p*-chloranil pour oxyder le même type de composés.<sup>147</sup> Ces auteurs obtiennent les pyrroles désirés, en chauffant à reflux du xylène pendant 16 heures, avec des rendements allant de 44 à 66 %.

Nous pouvons enfin citer les travaux de Carretero.<sup>132b</sup> Après élimination du groupement sulfonyle, l'oxydation en pyrrole se fait avec la DDQ en un temps très court (Schéma 127).

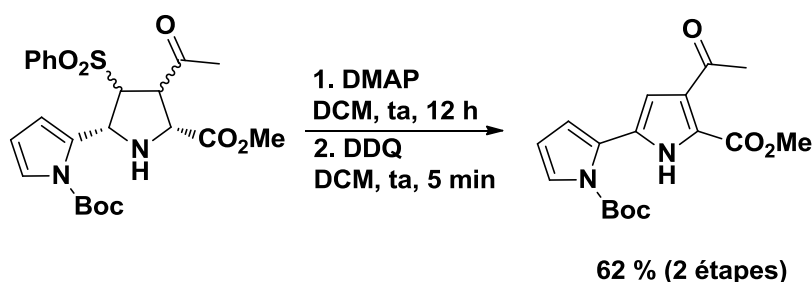


Schéma 127

La présence concomitante du groupement ester et du groupement acétyle rend cette oxydation beaucoup plus rapide.

En 1957, Washburn a observé que la présence de deux groupements aromatiques sur le cycle pyrroline facilitait l'oxydation pour conduire au pyrrole souhaité.<sup>148</sup> L'existence d'une position benzylique va activer le cycle pyrroline vis-à-vis de l'oxydation (Schéma 128).

<sup>147</sup> Lakhli, T.; Sedqui, A.; Fathi, T.; Laude, B.; Robert, J.-F. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1417-1423.

<sup>148</sup> Kloetzel, M. C.; Pinkus, J. L.; Washburn, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4222-4225.

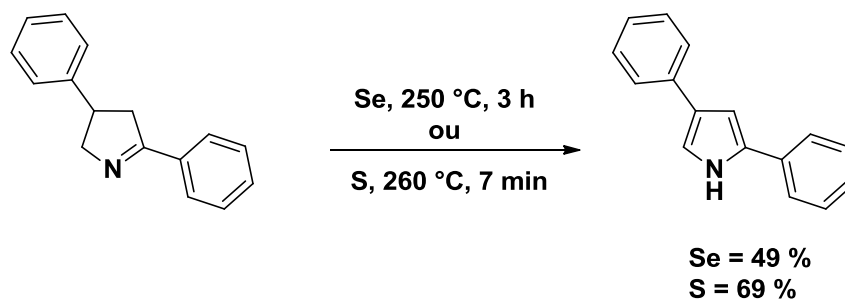


Schéma 128

Les conditions réactionnelles pour cette réaction restent cependant particulièrement drastiques et le produit souhaité n'est obtenu qu'à des températures élevées.

En 1980, le groupe de Döpp a montré également que la présence d'un groupement aromatique sur le cycle pyrroline des nitrones cycliques facilitait l'oxydation (Schéma 129).<sup>149</sup>

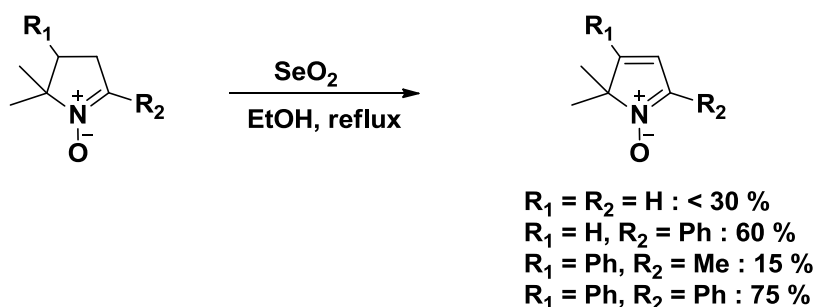


Schéma 129

Il faut noter que les substrats utilisés par Döpp ne sont pas rigoureusement les mêmes que les nôtres. Néanmoins, dans ces conditions, un rendement de 75 % est obtenu avec un groupement phényle sur les positions 2 et 4. Le substrat portant deux hydrogènes en positions 2 et 4 ne donne quant à lui le produit désiré qu'avec un rendement inférieur à 30 %.

Ces exemples montrent que la présence de substituants aromatiques ou électroattracteurs semble faciliter l'oxydation. Néanmoins, dans de nombreux cas, des conditions dures doivent être utilisées pour parvenir aux produits désirés.

<sup>149</sup> Bender, H.; Döpp, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1833-1836.

## 2.6.3. Utilisation de nitrones substituées

Afin de faciliter l'oxydation de nos imines cycliques intermédiaires, nous avons décidé de repenser la structure des nitrones de départ en introduisant des groupements esters ou aromatiques (Figure 32).

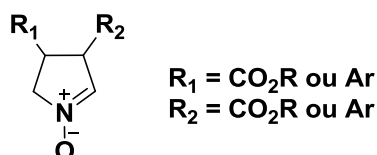


Figure 32 : Structure générale des nitrones.

Pour effectuer la synthèse de ce type de nitrones, nous nous sommes basés sur une étude du groupe de Merino portant sur la synthèse de nitrones cycliques chirales.<sup>150</sup> Les auteurs décrivent une séquence mettant en jeu une addition 1,4 d'aldéhydes sur des  $\beta$ -nitrostyrènes en présence d'un catalyseur organique, suivie d'une étape de cyclisation réductrice *in situ* pour conduire aux nitrones désirées (Schéma 130).

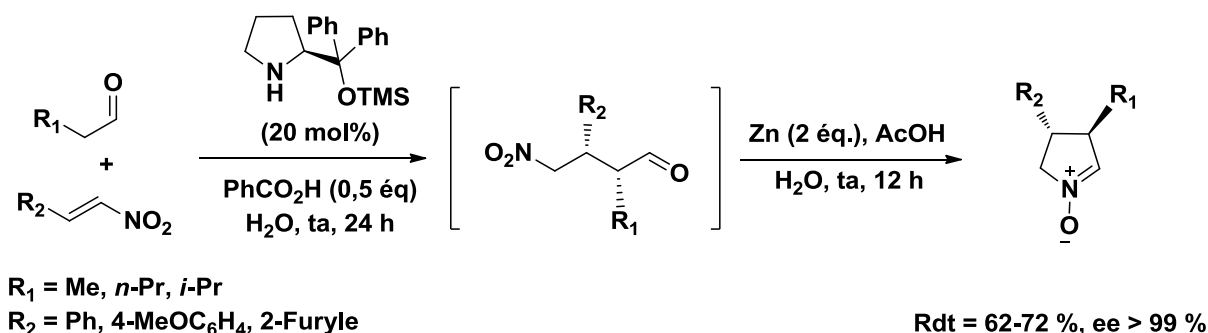


Schéma 130

Lors de la première étape, l'aldéhyde réagit avec le catalyseur de Hayashi-Jorgensen pour former l'énamine chirale (Schéma 131). Cette dernière attaque le nitroalcène par une addition de Michael pour mener finalement à l'aldéhyde intermédiaire qui n'est pas isolé. La réduction ménagée du groupement nitro en hydroxylamine conduit à la condensation de

<sup>150</sup> Sádaba, D.; Delso, I.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5976-5979.

cette dernière sur l'aldéhyde pour fournir la nitronne chirale avec un bon rendement et un excellent excès énantiomérique.

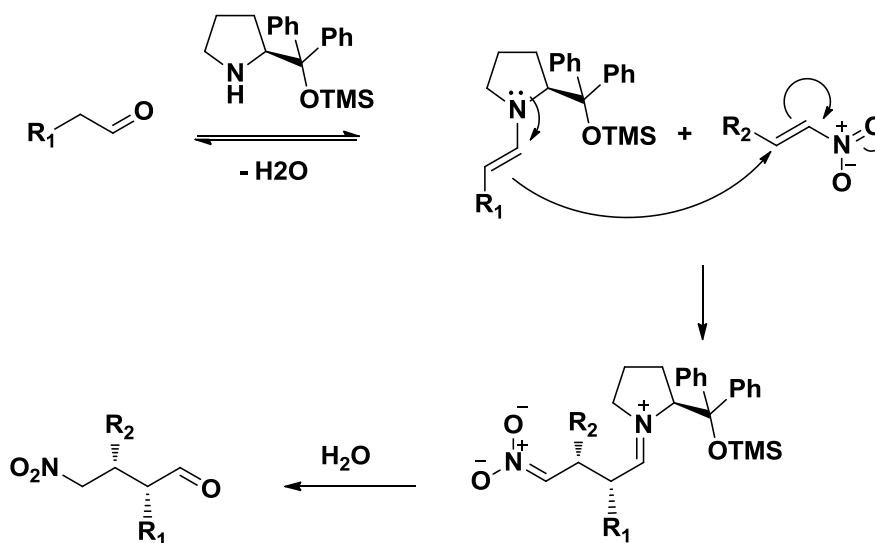


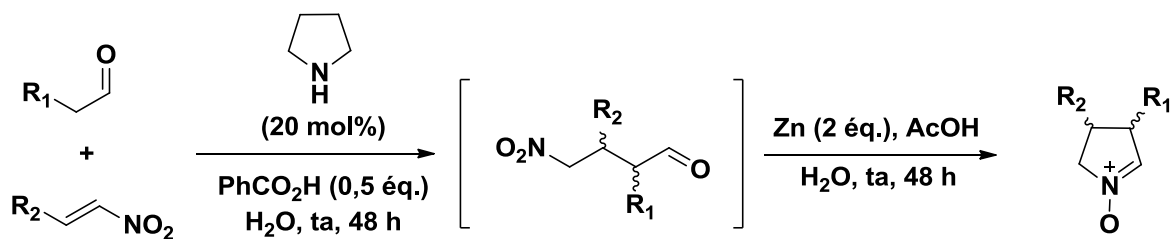
Schéma 131

Cette méthode présente l'avantage de conduire rapidement à des nitrones fonctionnalisées et ce, à partir de réactifs simples et facilement accessibles. Les nitrones obtenues présentent tous les avantages que nous cherchons, à savoir des groupements aromatiques en positions 3 et/ou 4 et un potentiel de variation structurale important.

Les auteurs mentionnent également qu'il est possible de réaliser la synthèse des nitrones en version racémique en utilisant la pyrrolidine comme catalyseur. Comme dans notre cas la stéréochimie des molécules obtenues ne nous intéressaient pas et que le dérivé diphenylprolinol chiral est relativement couteux, nous avons décidé d'utiliser la pyrrolidine pour synthétiser les nitrones désirées.

### 2.6.3.1. Synthèse des nitrones

Nous avons donc utilisé les conditions décrites par Merino, mettant en jeu la pyrrolidine, pour synthétiser une première série de nitrones. (Tableau 17).



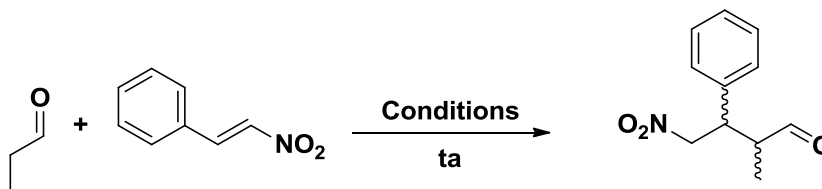
| Entrée | R <sub>1</sub>                                   | R <sub>2</sub> | Nitron | Rendement | rd      |
|--------|--|----------------|--------|-----------|---------|
| 1      | CH <sub>3</sub>                                  | Ph             |        | 36 %      | 60 / 40 |
| 2      | CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | Ph             |        | 37 %      | 69 / 31 |
| 3      | PhCH <sub>2</sub>                                | Ph             |        | 44 %      | 75 / 25 |

Tableau 17

Nous avons ainsi obtenu trois nitrones **153**, **154** et **155** sous forme de mélanges de diastéréoisomères, mais avec des rendements très modestes. Plusieurs problèmes ont été rencontrés lors de ces synthèses. Les temps de réaction ont dû être rallongés, passant ainsi de 24 à 48 h pour la première étape, et de 12 à 48 h pour la seconde, sans quoi les rendements sont plus faibles. Nous avons constaté qu'étant donné que les réactions se déroulaient en milieu hétérogène, le contact entre les réactifs n'était pas optimal, rendant alors la synthèse moins efficace. Enfin, les réactions se sont avérées peu reproductibles.

Nous avons donc décidé de conserver cette séquence réactionnelle mais de trouver des conditions plus appropriées à nos substrats. La littérature comporte de nombreuses études sur les réactions organocatalysées entre les aldéhydes et les nitroalcènes.<sup>151</sup>

Nous avons donc d'abord cherché à optimiser la première étape (Tableau 18).



| Entrée | Catalyseur               | Additif                          | Solvant | Temps | Résultats                                  |
|--------|--------------------------|----------------------------------|---------|-------|--|
| 1      | Pyrrolidine<br>(20 mol%) | PhCO <sub>2</sub> H<br>(0,5 éq.) | MeOH    | 48 h  | Conversion incomplète / Produit secondaire |
| 2      | L-Proline<br>(15 mol%)   | -                                | DMSO    | 18 h  | Conversion 100 %                           |
| 3      | L-Proline<br>(15 mol%)   | Et <sub>3</sub> N<br>(1 éq.)     | THF     | 4 h   | Conversion 100 %                           |

Tableau 18

Dans un premier temps, nous avons repris les conditions développées par Merino mais en remplaçant le solvant par le méthanol (entrée 1). Nous constatons qu'après 48 h la réaction n'est pas terminée et que des produits secondaires sont formés. En utilisant les travaux du groupe de List (entrée 2),<sup>152</sup> mettant en jeu la L-proline dans le DMSO, le composé désiré se forme de façon très propre et sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le groupe de Choudary propose, quant à lui, l'utilisation de la L-proline en présence d'un équivalent de triéthylamine (entrée 3).<sup>153</sup> Il a été montré que dans ce type de réaction la triéthylamine accélérât la réaction. Dans notre cas, après 4 h, nous observons une réaction

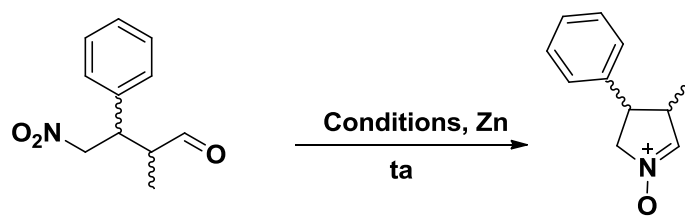
<sup>151</sup> Roca-Lopez, D.; Sadaba, D.; Delso, I.; Herrera, R. P.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561-2601.

<sup>152</sup> List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.

<sup>153</sup> Choudary, B. M.; Rajasekhar, C. V.; Gopi Krishna, G.; Rajender Reddy, K. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 91-98.

complète et propre, ne nécessitant aucune purification et avec la formation d'un seul diastéréoisomère. Ce sont ces conditions que nous avons utilisées par la suite.

Nous avons ensuite étudié la seconde étape de la séquence, à savoir la réduction suivie de la cyclisation en nitrone (Tableau 19).



| Entrée | éq. de Zn | Acide (éq.)              | Solvant              | Temps  | Résultats                              |
|--------|-----------|--------------------------|----------------------|--------|--|
| 1      | 2         | AcOH (excès)             | MeOH                 | 2 h    | Rdt : 30 % de nitrone /<br>Dégradation |
| 2      | 5         | NH <sub>4</sub> Cl (3)   | THF/H <sub>2</sub> O | 2 h    | Dégradation                            |
| 3      | 2         | HCOONH <sub>4</sub> (15) | THF                  | 18 h   | Traces de nitrone                      |
| 4      | 2         | AcOH (excès)             | THF                  | 48 h   | Traces de nitrone                      |
| 5      | 2         | AcOH (excès)             | DCM                  | 18 h   | Rdt : 30 % de nitrone / Aldéhyde       |
| 6      | 2         | HCOOH (excès)            | DCM                  | 18 h   | Rdt : 30 % de nitrone / Aldéhyde       |
| 7      | 2         | AcOH (excès)             | MeOH                 | 30 min | Rdt : 45 % de nitrone / rd* 3 : 1      |

\*Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

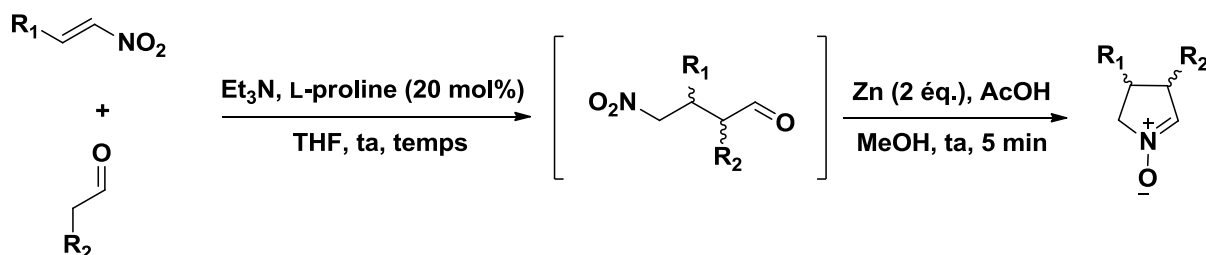
Tableau 19

En modifiant légèrement les conditions réductrices employées par Merino (entrée 1), nous obtenons 30 % de la nitrone désirée. Nous avons ensuite testé des conditions décrites par le groupe de Lindsey.<sup>154</sup> L'augmentation du nombre d'équivalents de zinc et l'utilisation du chlorure d'ammonium entraîne la dégradation de nos réactifs (entrée 2). L'utilisation du formiate d'ammonium ne permet d'obtenir la nitrone qu'à l'état de traces (entrée 3). L'utilisation du THF comme solvant à la place du méthanol (entrée 4) permettrait de réaliser la synthèse de la nitrone (addition de Michael puis cyclisation) en une séquence. Malheureusement, nous n'obtenons ici que des traces de nitrone. L'utilisation du DCM, en présence d'acide acétique ou d'acide formique (entrées 5 et 6) conduit, après 18 h, à 30% de nitrone mais la réaction est très lente dans ces conditions. Enfin, lorsque nous remplaçons le

<sup>154</sup> Ptaszek, M.; Bhaumik, J.; Kim, H.-J.; Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. *Org. Process Res. Dev* **2005**, *9*, 651-659.

solvant à nouveau par le méthanol, mais que nous réduisons le temps de réaction, nous obtenons le produit désiré avec 45 % de rendement isolé sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 3 : 1 (entrée 7).

L'utilisation des conditions décrites précédemment nous ont permis d'effectuer la synthèse de trois nitrones cycliques **154**, **155** et **156** (Tableau 20).



| Entrée | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                  | temps | Nitrone | Rendement | rd*     |
|--------|----------------|---|-------|---------|-----------|---------|
| 1      | Ph             | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 18 h  |         | 56 %      | 80 / 20 |
| 2      | Ph             | PhCH <sub>2</sub>                               | 24 h  |         | 47 %      | 75 / 25 |
| 3      | Ph             | Ph  | 48 h  |         | 33 %      | 54 / 46 |

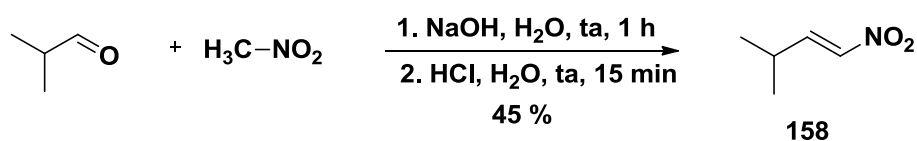
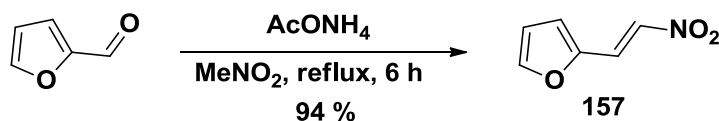
\*Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Tableau 20

Nous avons ensuite réalisé la synthèse d'une autre série de nitrones pour laquelle il a été nécessaire d'effectuer la préparation des nitroalcènes précurseurs suivant des méthodes déjà décrites. Ainsi, nous avons utilisé les travaux de Tu pour préparer le dérivé



nitrovinylfuran **157** (Schéma 132)<sup>155</sup> et les travaux développés par le groupe de Trost pour synthétiser le dérivé nitrobutène **158** (Schéma 133).<sup>156</sup>



Les nitrones cycliques **159**, **160** et **161** ont été préparées selon la procédure décrite précédemment (Tableau 21).

| Entrée | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>                                  | temps | Nitronne | Rendement | rd*     |
|--------|------------------------------------|---|-------|----------|-----------|---------|
| 4      | furyl                              | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 18 h  | <br>159  | 20 %      | 63 / 37 |
| 5      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH | Ph  | 24 h  | <br>160  | 35 %      | 64 / 36 |
| 6      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 48 h  | <br>161  | 30 %      | 85 / 15 |

\*Déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel.

Tableau 21

<sup>155</sup> Gao, S.; Tu, Y. Q.; Hu, X.; Wang, S.; Hua, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fan, X.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2373-2376.

<sup>156</sup> Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438-2439.

Bien que les rendements isolés soient en général moyens, nous avons ainsi pu préparer six nitrones avec des profils de substitutions variés comportant de deux groupements aromatiques, à deux groupements aliphatiques.

### 2.6.3.2. Formation des *N*-hydroxylamines

Nous avons ensuite effectué l'addition de pyrrole sur la nitrone **153** dans les conditions habituelles en présence du TMSCl comme promoteur (Schéma 134).

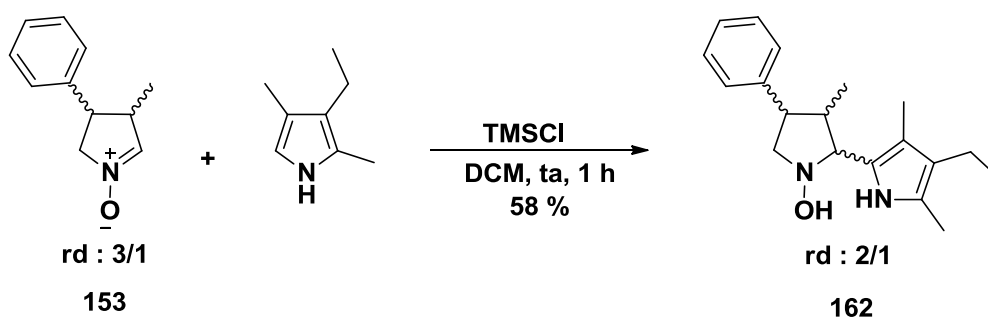
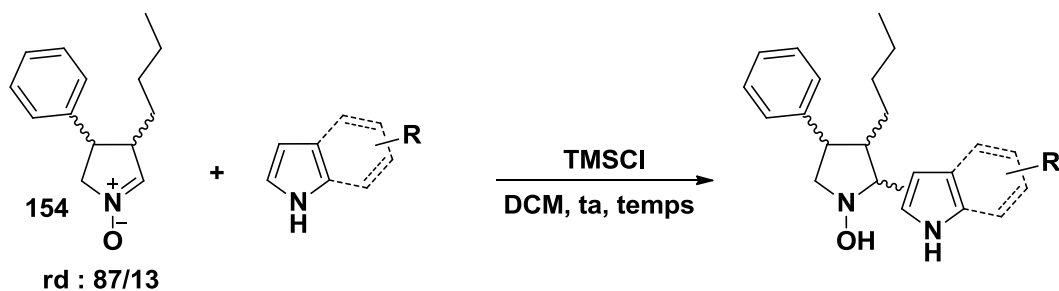


Schéma 134

Ainsi, en partant d'un mélange de deux diastéréoisomères (rd : 3/1), nous obtenons la *N*-hydroxylamine **162** désirée avec un rendement de 58 % et sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 2 : 1. Ces deux diastéréoisomères peuvent être séparés à ce stade par chromatographie sur colonne de gel silice.

L'utilisation de ces conditions expérimentales à d'autres couples nitronne / hétéroaromatique conduit à la synthèse d'une série de quinze *N*-hydroxylamines.

Dans un premier temps, nous avons utilisé comme substrat de départ la nitrone **154** et nous avons fait varier la nature des noyaux hétéroaromatiques s'additionnant sur elle (Tableau 22).



| Entrée | Hétéroaromatique | Temps | N-hydroxylamine<br>Obtenue | Rendement | rd*     |
|--------|------------------|-------|----------------------------|-----------|---------|
| 1      |                  | 1 h   |                            | 69 %      | nd      |
| 2      |                  | 18 h  |                            | 62 %      | 91 : 9  |
| 3      |                  | 18 h  |                            | 72 %      | 94 : 6  |
| 4      |                  | 8 h   |                            | 73 %      | 96 : 4  |
| 5      |                  | 8 h   |                            | 74 %      | 81 : 19 |

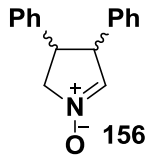
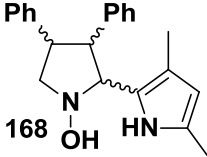
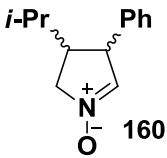
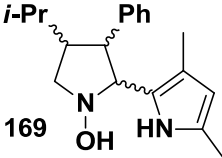
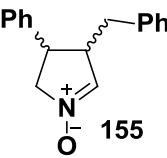
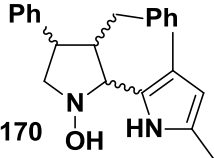
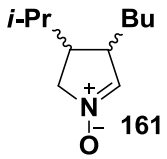
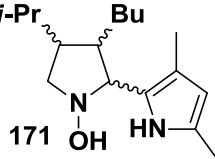
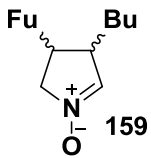
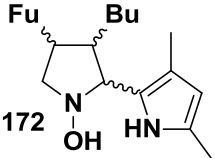
\*Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Tableau 22

L'analyse des résultats montre que les *N*-hydroxylamines sont obtenues avec des rendements satisfaisants. Nous constatons que lorsque le pyrrole est très nucléophile (entrée 1), la réaction s'effectue très rapidement. L'utilisation de pyrroles moins nucléophiles (entrées 2 et 3) nécessite des temps de réaction plus longs. Enfin, l'indole (entrée 4), et le 1,2,5-triméthylpyrrole (entrée 5) réagissent également très bien en position 3 pour conduire respectivement aux adduits **166** et **167**.

Nous avons également fait réagir chacune des nitrones préalablement obtenues avec le 2,4-diméthylpyrrole, en utilisant les mêmes conditions réactionnelles. Nous avons obtenu cinq nouvelles hydroxylamines dont les structures sont décrites ci-dessous. (Tableau 23).



| Entrée | Nitrone   | rd de la nitrone | N-Hydroxylamine obtenue   | Rendement | rd*     |
|--------|---|------------------|---|-----------|---------|
| 6      |  156   | 54 : 46          |  168   | 34 %      | 87 : 13 |
| 7      |  160  | 64 : 36          |  169  | 36 %      | 98 : 2  |
| 8      |  155 | 75 : 25          |  170 | 78 %      | 86 : 14 |
| 9      |  161 | 86 : 14          |  171 | 74 %      | 65 : 35 |
| 10     |  159 | 63 : 37          |  172 | 47 %      | 78 : 22 |

\*Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

Tableau 23

L'analyse des résultats montre que les rendements sont variables en fonction des rapports des diastéréoisomères des nitrones. Ainsi, les nitrones **156**, **160** et **159** ayant des rapports de l'ordre de 1 : 1 ou 2 : 1 (entrées 6, 7 et 10) conduisent aux adduits avec de faibles rendements. Nous supposons que l'addition des hétéroaromatiques est défavorisée

sur un des diastéréoisomères de la nitroène entraînant ainsi une diminution du rendement. En effet, on note dans la plupart des cas un enrichissement en faveur d'un des diastéréoisomères des *N*-hydroxylamines obtenues (rapports > 2 :1).

En faisant réagir le pyrrole « nu » sur chacune des nitroènes, nous obtenons les résultats suivants (Tableau 24).



| Entrée | Nitroène<br>rd | rd de la<br>nitroène | <i>N</i> -<br>Hydroxylamine<br>obtenue | Rendement | rd*     |
|--------|----------------|----------------------|--|-----------|---------|
| 11     | <br>156        | 54 : 46              | <br>173                                | 41 %      | 86 : 14 |
| 12     | <br>160        | 64 : 36              | <br>174                                | 42 %      | 87 : 13 |
| 13     | <br>155        | 75 : 25              | <br>175                                | 77 %      | 83 : 17 |
| 14     | <br>161        | 86 : 14              | <br>176                                | 64 %      | 72 : 28 |
| 15     | <br>159        | 63 : 37              | <br>177                                | 54 %      | nd      |

\*Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Tableau 24

Les rendements obtenus sont moyens dans l'ensemble. Le même phénomène d'enrichissement en faveur d'un des diastéréoisomères des *N*-hydroxylamines est observé

(entrées 11 à 13). Les nitrones **156** et **161** (entrées 13 et 14) conduisent aux hydroxylamines avec des rendements corrects. Enfin, la nitronne **159** substituée par le groupement furane (entrée 15) mène au composé désiré avec un rendement moyen.

Nous pouvons également déduire de ces résultats une remarque d'ordre générale. Dans chaque réaction, les nitrones utilisées sous la forme de deux diastéréoisomères, conduisent aux *N*-hydroxylamines non pas sous la forme d'un mélange complexe de stéréoisomères, mais uniquement d'un mélange de deux diastéréoisomères. Cette observation laisse supposer que la réaction d'addition du noyau hétéroaromatique sur la nitronne est hautement stéréosélective.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons décidé d'élucider la stéréochimie des *N*-hydroxylamines obtenues.

### 2.6.3.3. Détermination de la stéréochimie des *N*-hydroxylamines

Lors de la première étape, les nitrones sont obtenues sous la forme de deux diastéréoisomères dont les configurations relatives sont *trans* ou *cis* (Figure 33).

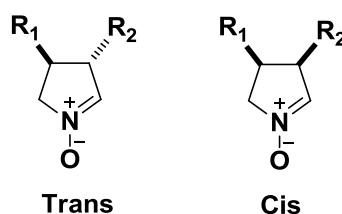


Figure 33 : Diastéréoisomères de la nitronne.

Lorsque ces nitrones réagissent avec un pyrrole, nous obtenons un mélange de *N*-hydroxylamines également sous la forme de deux diastéréoisomères. Or, dans le cas des *N*-hydroxylamines **168a** et **168b**, nous avons séparé les deux diastéréoisomères sur colonne de gel de silice. Nous avons donc pu effectuer une analyse RMN nOeSY sur chacun d'entre eux et déduire les relations stéréochimiques entre les différents protons (Figure 34).

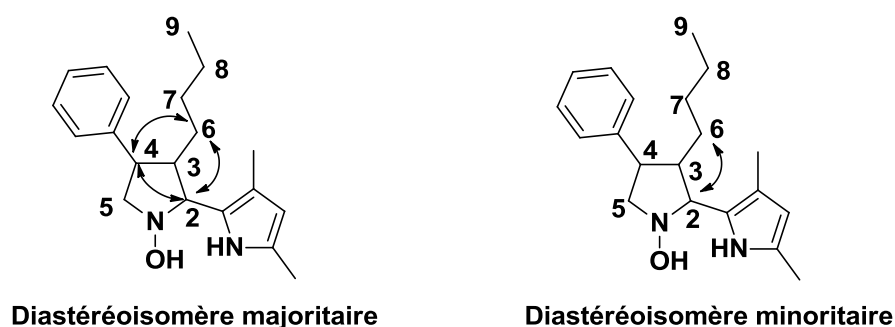
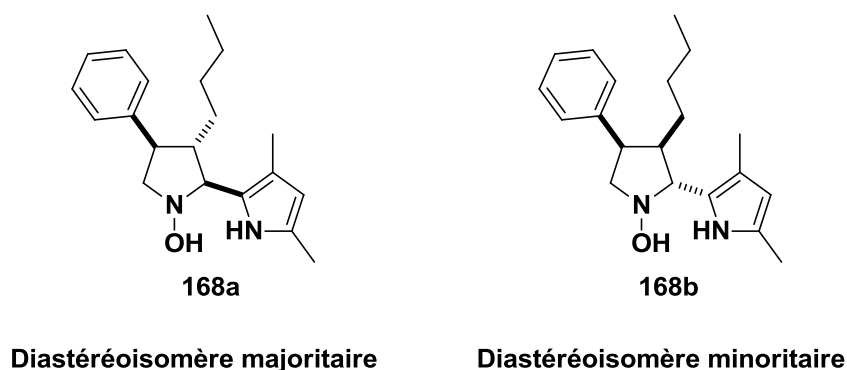


Figure 34 : Corrélations déduites de l'analyse nOeSY.

Dans le cas du diastéréoisomère majoritaire **168a**, l'analyse nOeSY montre des corrélations entre les hydrogènes H-2 et H-6, entre H-2 et H-4, et entre H-4 et H-6. Ces résultats permettent de penser que tous ces protons sont situés sur la même face. Dans le cas du diastéréoisomère minoritaire **168b**, on note seulement la présence d'une corrélation entre les hydrogènes H-2 et H-6. Nous pouvons en déduire que l'hydrogène H-4 ne se situe pas sur la même face que les deux autres. L'analyse de ces résultats laisse supposer que les configurations relatives des deux diastéréoisomères sont les suivantes : *trans-trans* pour le diastéréoisomère majoritaire **168a** et par déduction *cis-trans* pour le diastéréoisomère minoritaire **168b** (Figure 35).

Figure 35 : Structures des diastéréoisomères des *N*-hydroxylamines.

Nous avons également réussi à cristalliser le diastéréoisomère majoritaire de l'hydroxylamine **162**, et l'analyse par diffraction des rayons X montre que sa configuration relative est *trans-trans*, en parfait accord avec celle déduite de l'analyse nOeSY (Figure 36).





## 2.6.3.4. Formation de l'imine

L'étape suivante de notre synthèse consiste à former l'imine cyclique à partir de la *N*-hydroxylamine **162**. Dans un premier temps, nous avons envisagé l'utilisation des conditions décrites par Murahashi,<sup>72</sup> permettant d'obtenir l'imine par un traitement avec le chlorure de titane (III) anhydre (Schéma 136).

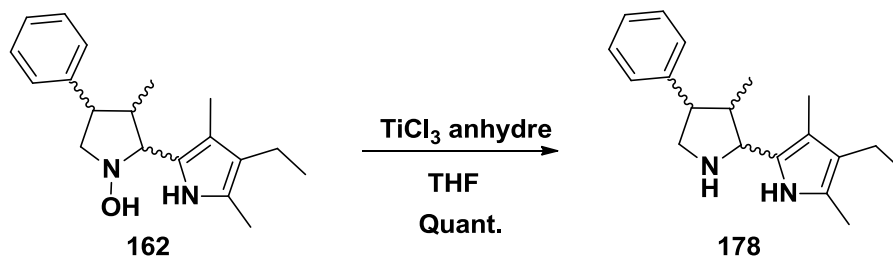


Schéma 136

Cependant, quelles que soient les conditions (température, source de  $\text{TiCl}_3$ ), nous n'observons que la formation de l'amine **178** de façon quantitative.

En *O*-acétylant la *N*-hydroxylamine **162**, puis en traitant le produit obtenu **179** par une base nous espérons éliminer le groupe partant et ainsi former l'imine (Schéma 137).

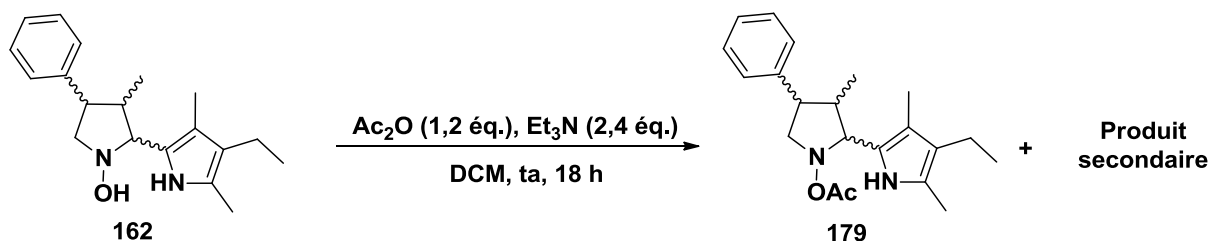


Schéma 137

Dans ces conditions, nous formons des traces de produit *O*-acétylé **179** et un produit secondaire que nous n'avons pas réussi à identifier mais qui n'est pas l'imine désirée. L'utilisation d'anhydride trifluoroacétique a également été testée mais conduit exclusivement à la dégradation du réactif.

Il semblerait que les méthodes classiques d'élimination des *N*-hydroxylamines ne s'appliquent pas dans notre cas. Nous avons envisagé que nos substrats ne possèdent pas la structure optimale pour favoriser l'élimination. En effet, pour qu'une réaction d'élimination ait lieu, il est nécessaire, la plupart du temps, que les groupements engagés dans cette réaction soient disposés de façon anti-périplanaire.

En analysant le cliché obtenu par diffraction aux rayons X du diastéréoisomère majoritaire, nous observons que le groupement hydroxyle de l'hydroxylamine et le proton le plus acide en  $\alpha$  (position 2) sont situés du même côté du plan moyen du cycle à cinq chaînons (Figure 33). On pourrait alors penser que, soit l'élimination pourrait se faire avec le proton en position 5, soit que les méthodes de *syn*-élimination devraient être employées.

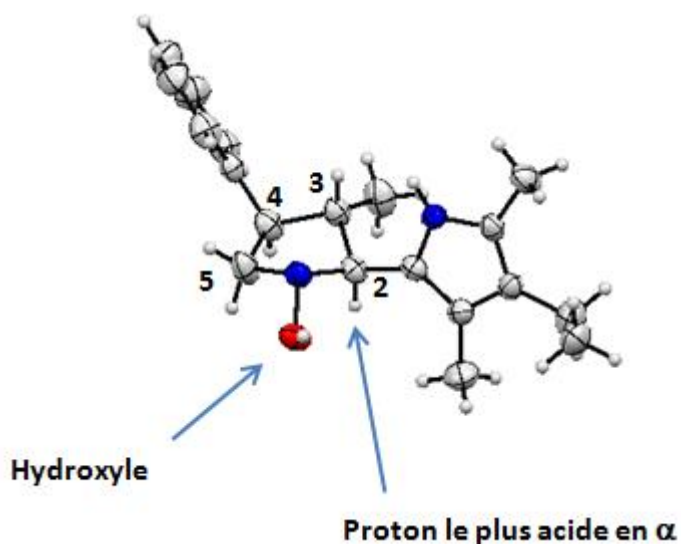


Figure 37 : Position des groupements lors de l'élimination.

#### 2.6.3.5. Essais de *syn*-élimination

Le choix des réactifs pour une *syn*-élimination est assez restreint. L'utilisation du sulfurane de Martin n'est pas adéquate car le groupe de Maulide a montré que le sulfurane pouvait s'additionner sur des pyrroles (Schéma 138).<sup>157</sup>

<sup>157</sup> Huang, X.; Goddard, R.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8979-8983.

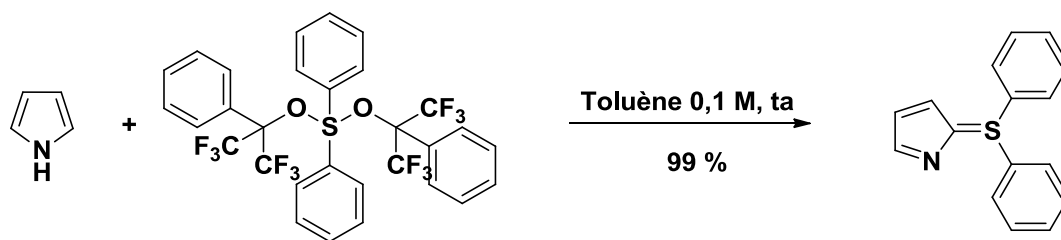


Schéma 138

L'utilisation du réactif de Burgess **180** semble plus adéquate.<sup>158</sup> Ce carbamate permet par exemple d'effectuer la *syn*-élimination d'alcools tertiaires dans des conditions douces et de façon sélective (Schéma 139).

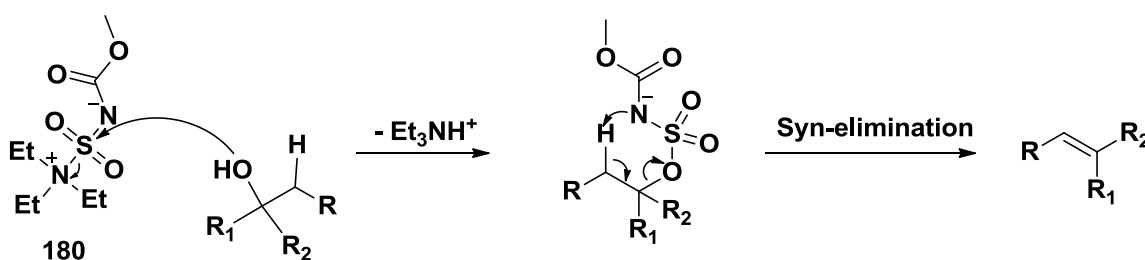
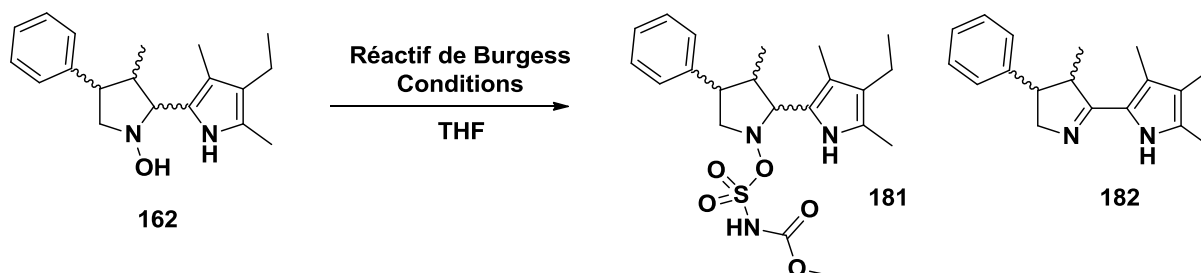


Schéma 139

Le réactif de Burgess est un composé zwitterionique comportant un cation ammonium et un anion amidure. Il réagit de la façon suivante : l'alcool attaque le groupement sulfonyle par substitution nucléophile au soufre. Cette attaque est rendue possible par le départ de triéthylamine. L'amidure vient ensuite arracher l'hydrogène en  $\beta$  de l'alcool sulfonaté pour permettre l'élimination du groupement aminosulfonyle et la formation de la double liaison. En se liant à l'alcool, le réactif de Burgess impose ainsi la *syn*-élimination.

<sup>158</sup> Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31.

L'utilisation du réactif de Burgess a donc été réalisée sur la *N*-hydroxylamine **162** prise comme modèle dans différentes conditions (Tableau 25).



| Entrée | Réactif de Burgess (éq.) | Conditions             | Température | Temps  | Résultat   |
|--------|--------------------------|------------------------|-------------|--------|------------|
| 1      | 1,5                      | -                      | 0 °C        | 30 min | <b>181</b> |
| 2      | 1,1                      | -                      | 0 °C        | 30 min | <b>181</b> |
| 3      | 1,5                      | -                      | ta          | 1 h    | <b>181</b> |
| 4      | 1,5                      | <i>t</i> -BuOK (2 éq.) | ta          | 2 h    | <b>181</b> |
| 5      | 1,5                      | DIPEA (1 éq.)          | ta          | 1 h    | <b>181</b> |
| 6      | 1,5                      | DBU (1 éq.)            | ta          | 2 h    | <b>181</b> |
| 7      | 1,5                      | NaH (1,1 éq.)          | ta          | 2 h    | <b>181</b> |

Tableau 25

Quelles que soient les conditions employées, nous avons observé la formation du produit sulfonylé **181**. Le passage de 0 °C à température ambiante conduit toujours à la formation du même dérivé (entrées 1 à 3). L'ajout de bases additionnelles, afin de faciliter l'étape de déprotonation, n'apporte aucune amélioration (entrées 4 à 7).

Au vu de ces résultats et devant les difficultés à former cette imine par élimination, nous avons décidé de changer la stratégie d'accès aux bipyrroles. Nous avons choisi d'explorer la deuxième voie proposée initialement, consistant en une étape d'oxydation puis une étape de désoxygénation pour conduire à l'imine cyclique à partir de la *N*-hydroxylamine (Schéma 140).

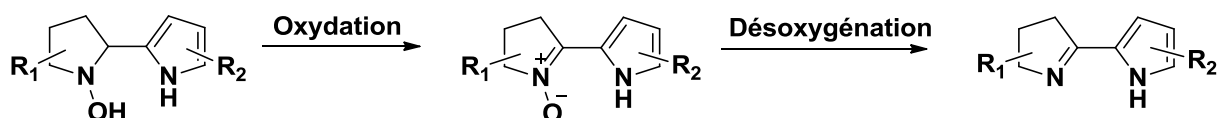


Schéma 140

### 2.6.3.6. Séquence oxydation – désoxygénation

#### 2.6.3.6.1. Oxydation en nitronne

La formation d'une imine peut se faire de diverses manières, la plus classique étant la condensation d'une amine avec un aldéhyde ou une cétone. Dans notre cas, étant donné que nous ne parvenions pas à obtenir l'imine par élimination à partir de la *N*-hydroxylamine, nous avons décidé d'oxyder cette dernière en nitronne, puis de désoxygéner la nitronne en imine. Cette méthode n'est certes pas la plus directe ni la plus esthétique mais nous allons voir qu'elle s'est révélée relativement efficace.

Nous avons donc débuté le développement de cette séquence de synthèse par l'oxydation de la *N*-hydroxylamine **163**. Ainsi, nous avons traité le diastéréoisomère minoritaire **163b** par deux équivalents de dioxyde de manganèse (Schéma 141).

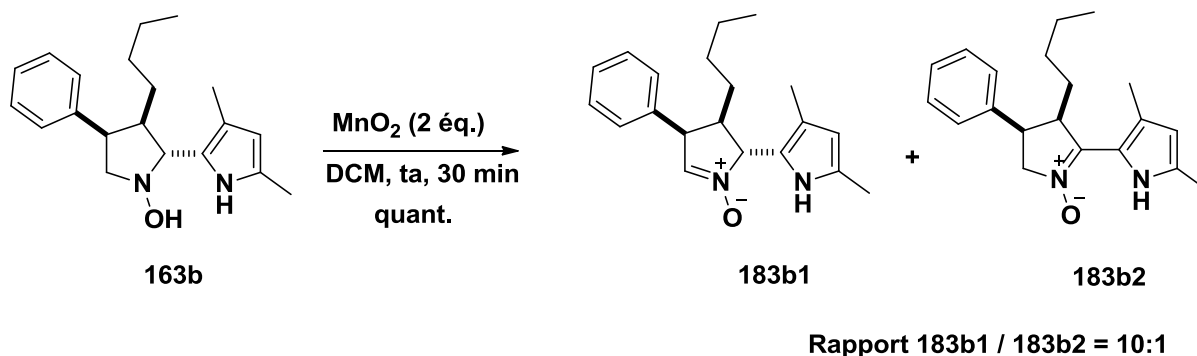


Schéma 141

Après simple filtration sur célite et évaporation du solvant, nous obtenons de façon quantitative et très propre un mélange de nitronnes régioisomères dans un rapport de 10 : 1

en faveur de la nitrone **183b1**. Ce résultat est assez surprenant car dans la plupart des cas, l'oxydation d'une *N*-hydroxylamine en nitrone se fait préférentiellement en position benzylique.

Nous avons alors effectué cette réaction dans les mêmes conditions à partir du diastéréoisomère majoritaire **163a** (Schéma 142).

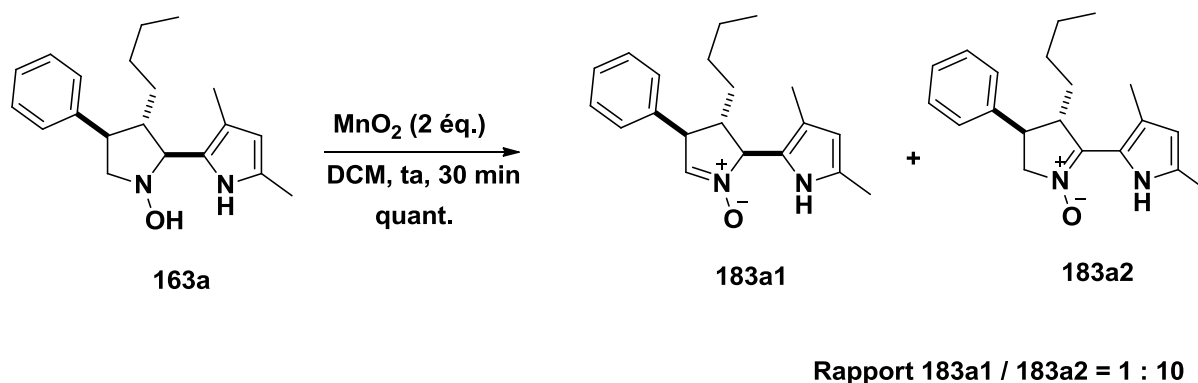


Schéma 142

Cette fois encore, un mélange de nitrones est obtenu quantitativement. Cette fois-ci un rapport de 10 : 1 est observé en faveur du régioisomère **183a2**.

La formation de ces régioisomères peut être expliquée à partir de la structure des *N*-hydroxylamines.

Le dioxyde de manganèse n'étant pas soluble dans les solvants organiques, l'oxydation se fait en surface des particules d'oxyde. La face d'approche de l'hydroxylamine est en effet déterminante pour la régiosélectivité de la réaction d'oxydation.

Dans le cas du diastéréoisomère majoritaire **163a**, nous pouvons supposer qu'une fois que l'oxygène de l'hydroxylamine est coordonné au manganèse, celui-ci peut arracher l'hydrogène le plus labile qui se situe en position benzylique (position 2) (Figure 38). Nous formerions ainsi majoritairement la nitrone **183a2**.

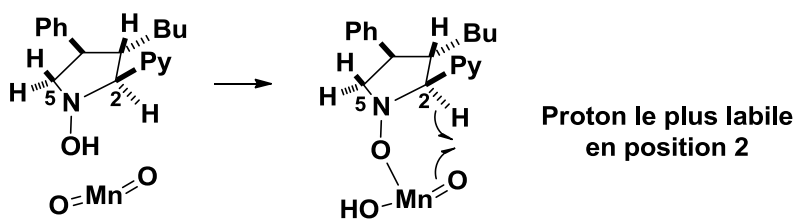


Figure 38 : Oxydation régiosélective du dioxyde de manganèse sur le diastéréoisomère majoritaire.

Par contre, dans le cas du diastéréoisomère minoritaire **163b**, cet hydrogène en position 2 est moins accessible (Figure 39). Dans ce cas, c'est l'arrachement d'un hydrogène en position 5 qui s'effectue et qui permet de former majoritairement la nitrone **183b1**.

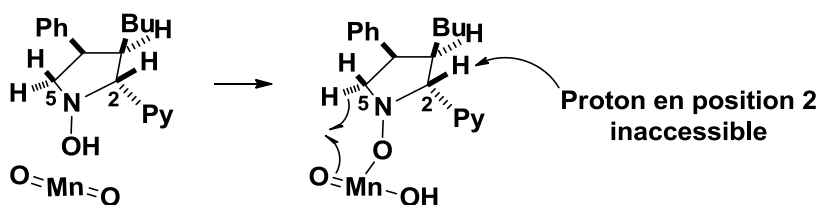


Figure 39 : Oxydation régiosélective du dioxyde de manganèse sur le diastéréoisomère minoritaire.

Les groupes de Morozov et Goti ont fait des observations similaires.<sup>159</sup> Le traitement d'une *N*-hydroxylamine chirale par le dioxyde de manganèse conduit dans leur cas à la formation de deux nitrones régioisomères dans un rapport de 8 : 1 (Schéma 143).

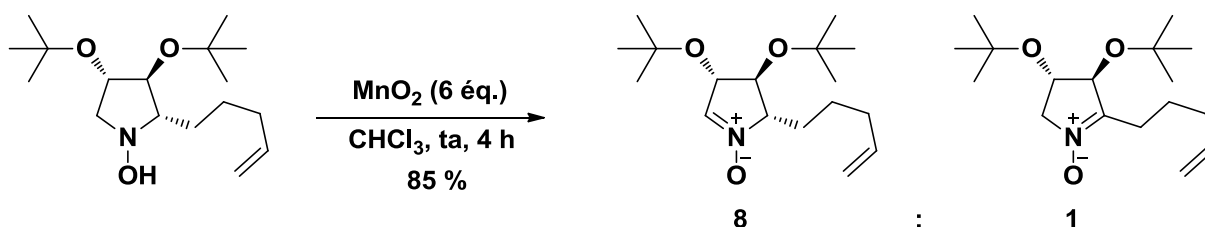


Schéma 143

<sup>159</sup> Morozov, D. A.; Kirilyuk, I. A.; Komarov, D. A.; Goti, A.; Bagryanskaya, I. Y.; Kuratieva, N. V.; Grigor'ev, I. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10688-10698.

Dans le cadre de notre travail, la régiosélectivité n'a pas une grande importance pour la suite de la synthèse des bipyrroles. En effet, l'étape de désoxygénation devrait fournir une imine qui sera déshydrogénée en pyrrole lors de la dernière étape.

Les conditions mises au point permettent une oxydation rapide, simple de mise en œuvre et ne nécessitent qu'une simple filtration pour fournir la nitronne de façon quantitative et pure. Avant d'appliquer cette étape à l'ensemble de nos substrats, nous avons tenté de développer les conditions expérimentales de l'étape de désoxygénation. Si ces conditions le permettent, nous pourrions alors éventuellement enchaîner les deux étapes (Schéma 144).

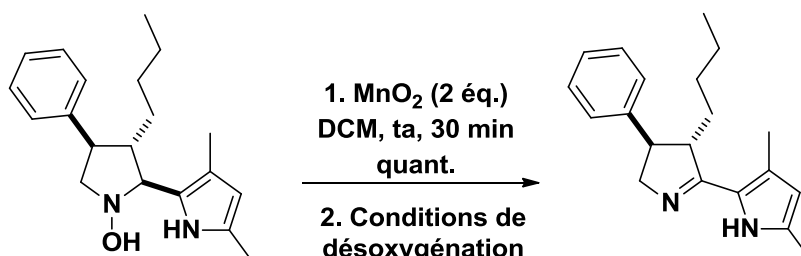
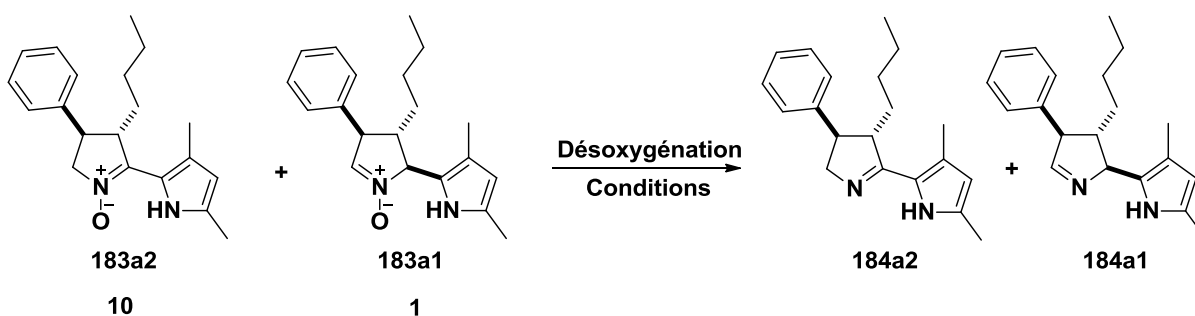


Schéma 144

#### 2.6.3.6.2. Désoxygénation en imine

Nous avons étudié les conditions permettant l'accès à l'imine par désoxygénation des nitrones **183a2** et **183a1**. Les résultats sont décrits dans le Tableau 26.





| Entrée | Conditions réductrices                           | Solvant              | Température | Temps | Résultats   |
|--------|--|----------------------|-------------|-------|---|
| 1      | PBu <sub>3</sub> , HBF <sub>4</sub> (2 éq.)+ TEA | THF                  | reflux      | 18 h  | Dégradation   |
| 2      | CuI (2 éq.), Zn (2 éq.)                          | EtOH                 | reflux      | 18 h  | Réactifs  |
| 3      | InCl <sub>3</sub> (1 éq.)                        | MeCN                 | reflux      | 2 h   | Réactifs  |
| 4      | Zn (15 éq.) +<br>HCOONH <sub>4</sub> (15 éq.)    | THF                  | ta          | 18 h  | Nitrone <b>183a2</b> +<br>Disparition de la<br>nitrone <b>183a1</b> |
| 5      | Zn (5 éq.), NH <sub>4</sub> Cl (3 éq.)           | THF/H <sub>2</sub> O | ta          | 2 h   | Nitrone mais signaux<br>RMN <sup>1</sup> H différents               |
| 6      | Zn (5 éq.), NH <sub>4</sub> Cl (3 éq.)           | THF/H <sub>2</sub> O | ta          | 24 h  | 50 % de conversion*   |
| 7      | Zn (5 éq.), NH <sub>4</sub> Cl (5 éq.)           | THF/H <sub>2</sub> O | ta          | 60 h  | 50 % de conversion*   |
| 8      | Zn (5 éq.), NH <sub>4</sub> Cl (5 éq.)           | THF/H <sub>2</sub> O | reflux      | 18 h  | Rdt : 100 %   |

\*Conversion basée sur la RMN <sup>1</sup>H du brut entre la nitrone et l'imine

Tableau 26

Lorsque les nitrones **183a2** et **183a1** sont traitées par un excès de tributylphosphine (sous la forme de tétrafluoroborate de tributylphosphine) en présence de triéthylamine à reflux du THF (entrée 1),<sup>160</sup> seule la dégradation du milieu est observée. L'utilisation des conditions développées par le groupe de Singh impliquant un mélange de cuivre (I) et de zinc sont sans effet sur le mélange de nitrones (entrée 2).<sup>161</sup> Nous avons ensuite testé les conditions décrites par Sandhu (entrée 3) à base de trichlorure d'indium,<sup>162</sup> une fois encore sans effet sur les nitrones. L'utilisation de zinc en présence de formate d'ammonium a été décrite par Lindsey (entrée 4).<sup>125</sup> Dans ce cas, on observe la disparition de la nitrone **183a1** et on récupère exclusivement la nitrone **183a2**. En changeant la source d'acide (NH<sub>4</sub>Cl dans l'eau) (entrée 5), on observe, après 2 h, par RMN <sup>1</sup>H, uniquement les signaux de la nitrone **183a2** mais avec un décalage de quelques centièmes de ppm.

<sup>160</sup> Cividino, P.; Dheu-Andries, M.-L.; Ou, J.; Milet, A.; Py, S.; Toy, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7038-7042.

<sup>161</sup> Singh, S. K.; Srinivasa Reddy, M.; Mangle, M.; Ravi Ganesh, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 126-130.

<sup>162</sup> Ilias, M.; Barman, D. C.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1877-1879.

Dans les mêmes conditions, mais en laissant la réaction agir plus longtemps (entrée 6) la même observation est faite. La CCM du brut réactionnel ne montre qu'une seule tâche, présentant le même rapport frontal que la nitrone **183a2** mais l'analyse par spectroscopie de masse fournit la masse de la nitrone **183** et la masse de l'imine **184**.

Il semblerait que l'imine se forme pendant la réaction, mais que nous soyons incapables de la distinguer de la nitrone ni par CCM ni par RMN  $^1\text{H}$ . En ajoutant quelques microlitres d'acide acétique deutérié dans le tube RMN du brut réactionnel nous espérons discriminer les deux espèces par protonation.

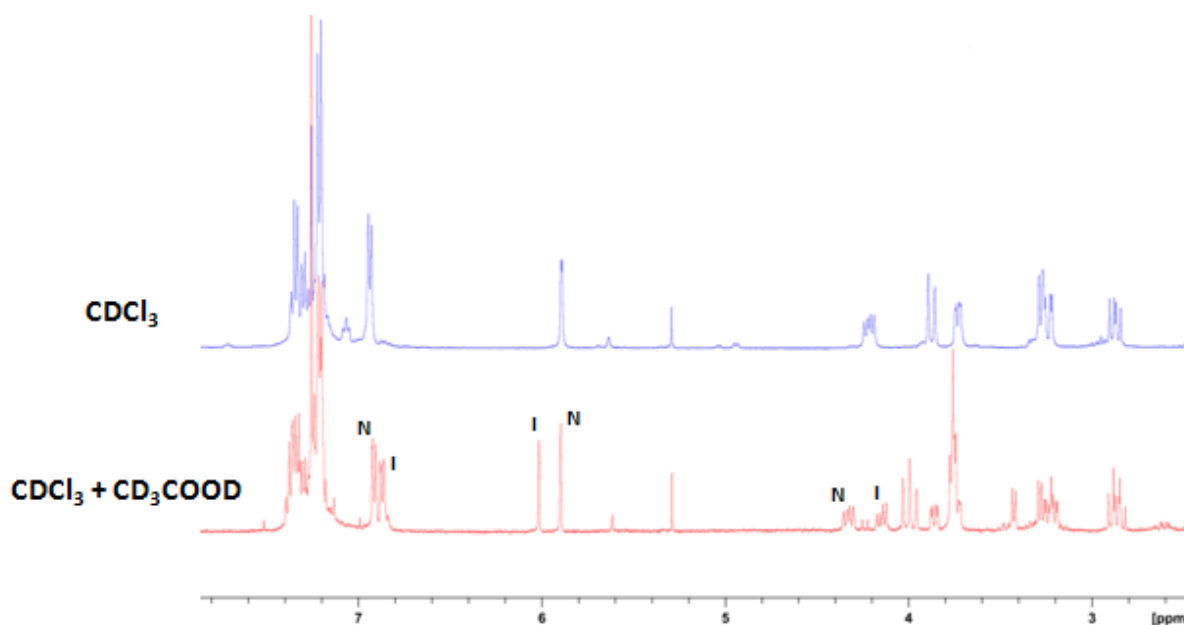


Figure 40 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  en absence et en présence de  $\text{CD}_3\text{COOD}$ .

La figure 40 montre deux spectres RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel. En bleu, le spectre correspond à la réaction de réduction par le zinc, en présence de chlorure d'ammonium. Il présente des caractéristiques spectrales similaires à celles de la nitrone de départ. En rouge, le spectre du même mélange mais après addition de quelques microlitres d'acide acétique deutérié montre la présence d'un second produit. Le dédoublement des signaux en présence

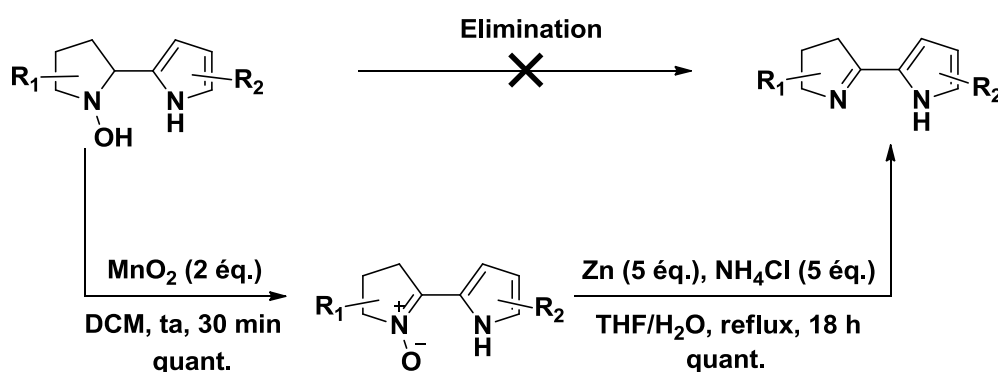
d'acide correspond aux signaux des deux espèces dans le mélange, la nitroxe (N) et l'imine (I).<sup>163</sup>

Aussi surprenant que cela puisse paraître, les imines formées présentent exactement les mêmes déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> et les mêmes rapports frontaux en CCM que les nitrones correspondantes.

Nous pouvons donc conclure que l'utilisation de zinc et de chlorure d'ammonium permet d'obtenir l'imine **184a2** avec environ 50 % de conversion (entrée 6).

En augmentant le nombre d'équivalents de NH<sub>4</sub>Cl et le temps de réaction (entrée 7), la conversion plafonne à 50 %. Le chauffage à reflux de la réaction sur 18 h (entrée 8) conduit à l'imine **184a2** de façon quantitative. Une simple filtration sur célite suivie d'une extraction permet d'obtenir l'imine souhaitée de façon propre et quantitative.

Ainsi, l'objectif initial était de transformer les *N*-hydroxylamines en imines cycliques. L'élimination était la première voie envisagée car objectivement la plus rapide. Cette dernière n'ayant pas donnée les résultats escomptés, nous avons choisi la seconde voie consistant à oxyder la *N*-hydroxylamine en nitroxe puis de désoxygéner cette dernière pour former l'imine. Cette voie moins attrayante s'est avérée au final plus efficace. L'imine est obtenue quantitativement, à partir de l'hydroxylamine, après deux étapes ne nécessitant aucune purification (Schéma 145).



<sup>163</sup> Les vérifications nécessaires ont été faites pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'un mélange nitroxe/nitroxe H<sup>+</sup> ou imine/iminium.

Une fois encore, nous n'avons pas directement soumis tous nos substrats à cette séquence. En effet, l'enchaînement oxydation-désoxygénation conduit à la formation de l'imine de façon quantitative et pure. Nous avons donc choisi de développer les conditions réactionnelles de la dernière étape menant au bipyrrole afin de pouvoir éventuellement réaliser les trois dernières étapes en une seule séquence.

### 2.6.3.7. Oxydation en 2,2'-Bipyrrole

Nous avons ici cherché des conditions permettant l'oxydation des imines cycliques en 2,2'-bipyrroles (Tableaux 27 à 30), réaction qui devrait être facilitée par la présence du noyau aromatique sur le motif pyrroline (Figure 41).

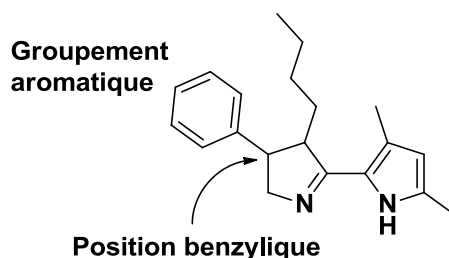
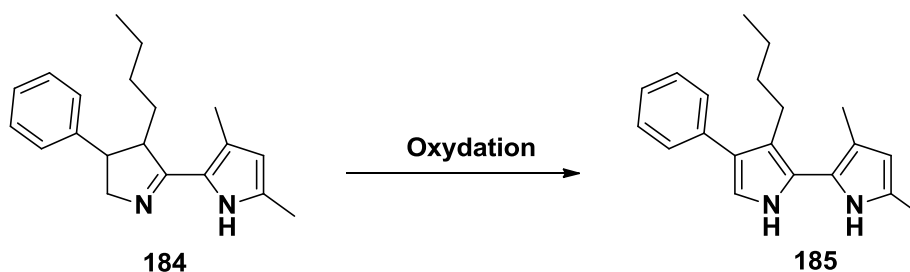


Figure 41 : Structure de l'imine cyclique **184**.



| Entrée | Oxydant             | Solvant | Température | Temps | Résultats                      |
|--------|---------------------|---------|-------------|-------|--------------------------------|
| 1      | DDQ                 | DCM     | ta          | 18 h  | Imine <b>184</b>               |
| 2      | DDQ                 | DCM     | reflux      | 6 h   | Imine <b>184</b> + dégradation |
| 3      | <i>p</i> -Chloranil | DCM     | reflux      | 6 h   | Imine <b>184</b> + dégradation |
| 4      | MnO <sub>2</sub>    | Toluène | reflux      | 18 h  | Imine <b>184</b>               |
| 5      | IBX                 | DMSO    | 40 °C       | 18 h  | Imine <b>184</b>               |
| 6      | IBX                 | DMSO    | reflux      | 48 h  | Imine <b>184</b> + dégradation |

Tableau 27

L'utilisation de la DDQ (entrées 1 et 2) conduit à une récupération partielle du réactif de départ combinée à sa dégradation. L'utilisation de *p*-chloranil (entrée 3) conduit à un résultat similaire. Le groupe de Katritzky a montré l'utilisation de différents oxydants pour ce type de transformation, notamment le dioxyde de manganèse.<sup>164</sup> Dans notre cas, l'utilisation de ce dernier ne donne aucune réaction (entrée 4). Nous avons également utilisé l'IBX (entrées 5 et 6), mais là encore nous n'observons que la dégradation des substrats de départ.

| Entrée | Oxydant    | Solvant     | Température | Temps | Résultats   |
|--------|------------|-------------|-------------|-------|---|
| 7      | Pd/C       | 1,4-Dioxane | reflux      | 18 h  | Imine <b>184</b> + dégradation                    |
| 8      | Pd/C       | 1,4-Dioxane | reflux      | 60 h  | Imine <b>184</b> + dégradation                    |
| 9      | Rh/C       | 1,4-Dioxane | reflux      | 96 h  | Dégradation                                       |
| 10     | Noir de Pd | 1,4-Dioxane | reflux      | 96 h  | Dégradation                                       |
| 11     | Pd/C       | 1,4-Diglyme | reflux      | 36 h  | Imine <b>184</b> + 4 % de<br>Bipyrrole <b>185</b> |

Tableau 28

L'utilisation de Pd/C à reflux du dioxane ne mène qu'à de la dégradation (entrée 7). En augmentant le temps de réaction à 60 h (entrée 8), nous n'obtenons aucune amélioration. Le groupe de Crabtree a montré que le rhodium sur charbon permettait de déshydrogéner des hétérocycles azotés.<sup>165</sup> Dans notre cas (entrée 9), nous n'observons que la dégradation de l'imine **184**. L'utilisation du noir de palladium, réputé pour présenter une grande surface d'activation, ne conduit qu'à la dégradation du milieu réactionnel (entrée 10). L'utilisation du diglyme (entrée 11), dont la température d'ébullition est de 162°C, a finalement conduit à la formation d'une petite quantité du 2,2'-bipyrrole **185** désiré.

Il semblerait que le palladium sur charbon permette l'oxydation de l'imine cyclique en bipyrrole. Malheureusement, il a été nécessaire d'ajouter 0,44 équivalent molaire de palladium pour obtenir seulement 4 % de rendement. Il serait très intéressant de diminuer la

<sup>164</sup> Sammes, M. P.; Chung, M. W. L.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1773-1779.

<sup>165</sup> Moores, A.; Poyatos, M.; Luo, Y.; Crabtree, R. H. *New J. Chem.* **2006**, 30, 1675-1678.

quantité de palladium tout en augmentant le rendement de la réaction. Il faut pour cela éviter un « empoisonnement » du palladium par la formation d'hydrures. En effet, nous supposons que le mécanisme de la réaction d'oxydation est le suivant (Schéma 146).

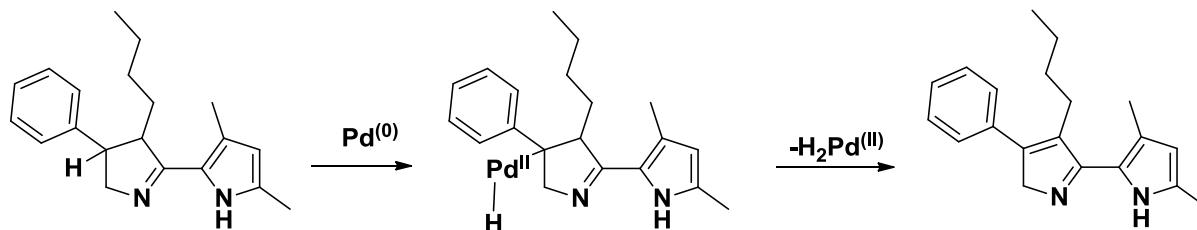


Schéma 146

Le palladium s'insérerait entre l'hydrogène et le carbone de la position benzylique, puis une  $\beta$ -élimination donnerait l'hydrure de palladium et formerait la double liaison. Un réarrangement des doubles liaisons conduirait ensuite au bipyrrole.

Pour que la réaction soit rapide, il est nécessaire de régénérer le palladium à partir de l'hydrure formé. Il existe pour cela différentes méthodes que nous avons tenté d'appliquer.

| Entrée | Oxydant   | Solvant     | Température | Temps | Résultats   |
|--------|---|-------------|-------------|-------|-------------|
| 12     | Pd(OOCCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / O <sub>2</sub> | 1,4-Dioxane | reflux      | 18 h  | Dégradation |
| 13     | Pd/C / O <sub>2</sub>                                 | 1,4-Dioxane | reflux      | 72 h  | Dégradation |
| 14     | Pd/C / O <sub>2</sub>                                 | Diglyme     | reflux      | 5 h   | Dégradation |
| 15     | Pd/C / fumarate de diméthyle                          | Diglyme     | reflux      | 18 h  | Dégradation |

Tableau 29

Le groupe de Labinger utilise pour la déshydrogénation de composés aromatiques une quantité catalytique de trifluoroacétate de palladium (II) en présence de dioxygène.<sup>166</sup> Ce dernier réagit avec l'hydrure de palladium pour former de l'eau et régénérer le catalyseur. Le groupe de Stahl utilise quant à lui une méthode similaire pour l'oxydation de la

<sup>166</sup> Bercaw, J. E.; Hazari, N.; Labinger, J. A. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 8654-8657.

cyclohexanone en phénol.<sup>167</sup> Dans notre cas, l'utilisation de telles conditions n'a conduit qu'à de la dégradation du milieu réactionnel (entrées 12 à 14). Le groupe de Trost utilise quant à lui le fumarate de diméthyle.<sup>168</sup> Ainsi, au cours de la réaction, cet alcène pauvre est réduit pour régénérer le catalyseur. Dans notre cas, l'utilisation d'une telle combinaison n'a apporté aucune amélioration (entrée 15).

Nous avons à nouveau testé le palladium sur charbon mais en utilisant un lot neuf.

| Entrée | Oxydant | Solvant     | Température | Temps | Résultats   |
|--------|---------|-------------|-------------|-------|---|
| 16     | Pd/C    | 1,4-Dioxane | reflux      | 24 h  | Dégradation + traces de 2,2'-bipyrrole <b>185</b> |
| 17     | Pd/C    | Diglyme     | reflux      | 6 h   | Dégradation + traces de 2,2'-bipyrrole <b>185</b> |
| 18     | Pd/C    | Diglyme     | reflux      | 48 h  | Dégradation + traces de 2,2'-bipyrrole <b>185</b> |

Tableau 30

Dans ces trois essais nous observons bien la formation du 2,2'-bipyrrole **185**. Cependant, l'utilisation d'une source de palladium sur charbon fraîchement ouverte n'apporte pas de d'amélioration.

La conclusion que nous pouvons tirer de ces essais d'oxydation est la suivante : le seul paramètre ayant une influence sur l'oxydation de l'imine en 2,2'-bipyrrole est la température. En effet, la formation de bipyrrole **185** a été observée quasi uniquement lors d'essais effectués lors de réaction à reflux du diglyme (162°C). Il serait donc intéressant d'augmenter encore la température de la réaction.

<sup>167</sup> Izawa, Y.; Pun, D.; Stahl, S. S. *Science* **2011**, 333, 209-213.

<sup>168</sup> Trost, B. M.; Metzner, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3572-3577.

Deux choix s'offraient alors à nous :

- soit l'utilisation de solvants à hauts points d'ébullition (décane 189°C, éthylène glycol 197°C, triglyme 216°C) et dont l'utilisation aurait pu nécessiter des traitements ultérieurs compliqués.
- Soit des réactions en milieu fermé ce qui permettrait d'augmenter la température avec des solvants plus simples à traiter en fin de réaction.

Nous avons fait le choix de la seconde option en testant les réactions d'oxydation par le palladium sur charbon sous irradiation micro-ondes.

#### 2.6.3.8. Oxydations au four micro-ondes

Bien que de nombreuses réactions réalisées sous irradiations micro-ondes donnent des résultats exceptionnels, il n'y a à ce jour aucune preuve scientifique d'un « effet micro-ondes ». Nous renvoyons pour cela à un récent article de Kappe,<sup>169</sup> qui étudie avec son groupe les réactions activées par les micro-ondes depuis plus de dix ans.

Le chauffage au four micro-ondes permet d'atteindre rapidement des températures très élevées. L'emploi de ces dernières permet d'accélérer les réactions. En aucun cas, les « ondes » à proprement parler sont à l'origine des réactions chimiques. Elles ne sont pas suffisamment énergétiques pour engendrer des coupures ou des formations de liaisons chimiques.

Afin de comprendre les résultats qui vont suivre, il est nécessaire de donner quelques informations pratiques sur l'utilisation du four micro-ondes. Les réactions sont effectuées dans des tubes en verre d'environ 10 mL, fermés par un septum en caoutchouc cerclé de plastique. Une fois dans l'appareil, le tube est scellé de tous les côtés afin de permettre la montée en pression (Figure 42).

---

<sup>169</sup> Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.



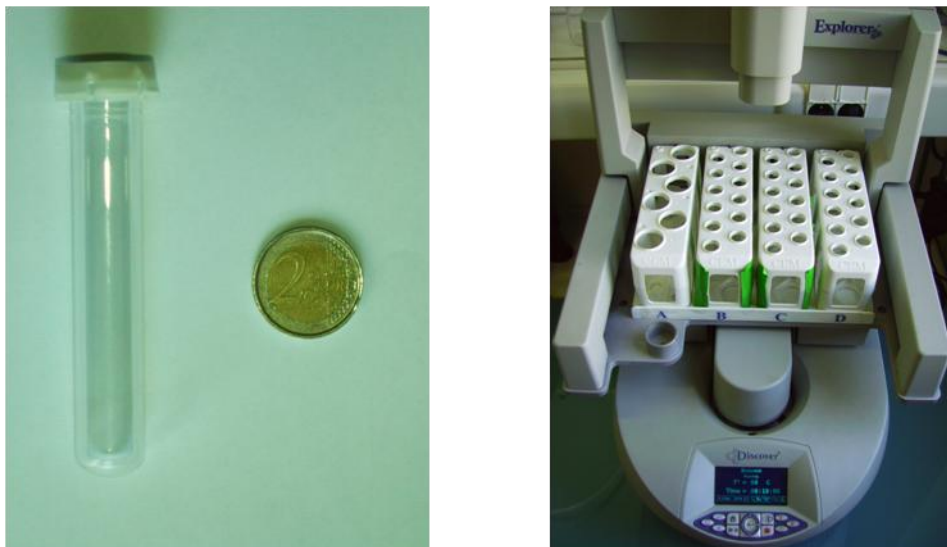
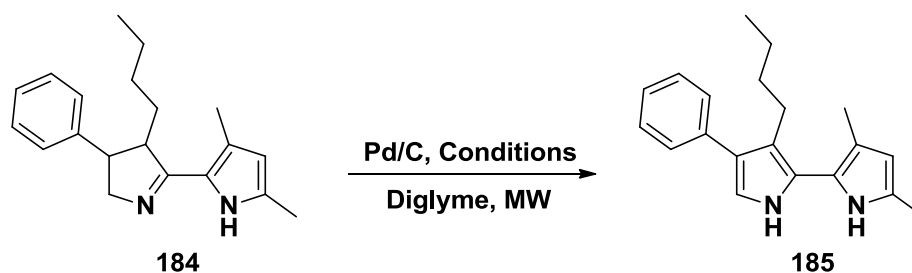


Figure 42 : à gauche : Tube en verre pour micro-ondes, à droite : four micro-ondes.

Il existe plusieurs paramètres de programmation sur lesquels nous pouvons jouer. Dans notre cas, nous avons toujours fixé une température de réaction à atteindre et à maintenir durant un temps déterminé. Ainsi, si il est demandé à l'appareil une température de 180 °C pendant 20 minutes, ce dernier va tout d'abord chauffer jusqu'à cette température de 180 °C puis, il maintiendra la température pendant 20 minutes et refroidira finalement le tube jusqu'à température ambiante avant sa libération.

Selon la nature du solvant utilisé, la présence ou non de particules métalliques, la nature et la quantité des réactifs, la mélange absorbera plus ou moins bien les ondes et montera donc plus ou moins vite en température. Il arrive parfois que la température de consigne ne soit pas atteinte. Dans tous les cas, si cette dernière n'est pas atteinte au bout de 10 minutes de chauffage, le four commence le cycle désiré.

Les résultats obtenus lors des essais d'oxydation au four micro-ondes de l'imine cyclique **184** en bipyrrole sont décrits dans le tableau 31.



| Entrée | Pd/C (éq.) | Consignes       | Température après 10 min <sup>a</sup> | Remarques                                    | Résultats <sup>b</sup>    |
|--------|------------|-----------------|---------------------------------------|--|---------------------------|
| 1      | 0,5        | 5 min / 200 °C  | OK                                    | -  | 10 %                      |
| 2      | 0,5        | 15 min / 200 °C | OK                                    | -  | 30 %                      |
| 3      | 0,5        | 15 min / 220 °C | 218 °C                                | -  | 100 %                     |
| 4      | 0,5        | 15 min / 220 °C | 155 °C                                | Utilisation de 1,4-Dioxane                   | 0 %                       |
| 5      | 0,1        | 20 min / 220 °C | 195 °C                                | après 10 min, 210 °C<br>après 20 min, 214 °C | 100 %                     |
| 6      | 0,05       | 20 min / 220 °C | 185 °C                                | T <sub>Max</sub> 208 °C                      | 0 %                       |
| 7      | 0,1        | 20 min / 220 °C | OK                                    | Quantité X 2                                 | 100 % (60 %) <sup>c</sup> |

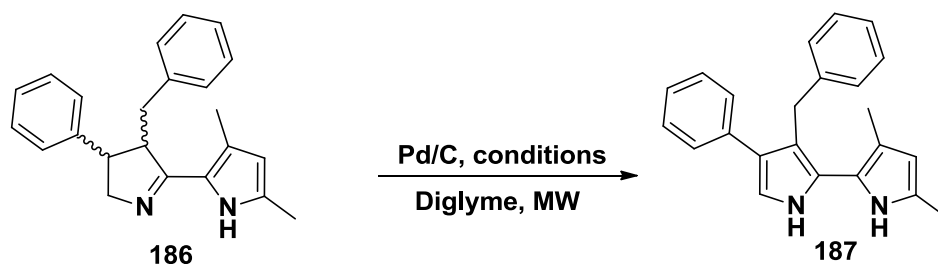
<sup>a</sup> Température obtenue au bout des 10 premières minutes de chauffage permettant d'atteindre la consigne fixée ; <sup>b</sup> Conversion estimée en RMN <sup>1</sup>H du brut par rapport à l'imine; <sup>c</sup> Rendement isolé.

Tableau 31

Un premier essai avec un cycle de 5 minutes à 200 °C conduit à la formation du bipyrrole **185** à hauteur de 10 % de conversion (entrée 1). En allongeant le temps de réaction, la conversion passe à 30 % (entrée 2). En augmentant la température à 220 °C, la température de consigne est presque atteinte après 10 minutes mais surtout la conversion est complète (entrée 3). L'utilisation du 1,4-dioxane, en vue de faciliter le traitement de la réaction est caractérisée par un plafonnement de la température à 155 °C, ce qui ne produit pas le bipyrrole **185** (entrée 4). En diminuant la quantité de palladium et en allongeant un peu le temps de réaction la conversion est à nouveau totale (entrée 5). Néanmoins, la température n'atteint jamais la valeur consigne, même après les 20 minutes de cycle programmé. En diminuant encore la quantité de palladium, le maximum de température est de 208 °C (entrée 6). Cependant, la quantité de palladium à cette température n'est pas suffisante

pour permettre la formation du bipyrrole **185**. Le dernier essai a été effectué à partir d'une quantité d'imine plus importante (entrée 7). Nous avons donc placé plus de solvant, plus de réactif et plus de palladium sur charbon dans le tube. Cette augmentation de matière facilite l'absorption des ondes et permet une montée en température très efficace en comparaison de l'essai de l'entrée 5. Nous avons alors observé 100 % de conversion et avons isolé, après chromatographie sur alumine, 60 % de 2,2'-bipyrrole **185**.

Cependant, lorsque nous appliquons cette séquence de réaction sur les nouvelles imines obtenues à partir des *N*-hydroxylamines **168**, **170** et **172**, nous ne formons que des traces de bipyrroles. De nouvelles conditions ont dès lors été mises au point pour être utilisables sur tous les substrats. L'optimisation de ces conditions expérimentales pour transformer l'imine cyclique **186**, issue de la *N*-hydroxylamine **170**, en bipyrrole **187** est décrite dans le tableau 32.



| Entrée | Pd/C (éq.) | Consignes       | Température après 10 min <sup>a</sup> | Remarques                  | Résultats <sup>b</sup> |
|--------|------------|-----------------|---------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 1      | 0,1        | 20 min / 220 °C | 205 °C                                | T max 215 °C pendant 3 min | < 5 %                  |
| 2      | 0,2        | 20 min / 200 °C | 210 °C                                | T max 220 °C pendant 8 min | < 5 %                  |
| 3      | 0,1        | 30 min / 220 °C | 205 °C                                | T max 215 °C pendant 8 min | 30 %                   |
| 4      | 0,2        | 30 min / 220 °C | OK                                    | 50 % de solvant en plus    | 100 %                  |

<sup>a</sup>Température obtenue au bout des 10 premières minutes de chauffage permettant d'atteindre la consigne fixée, <sup>b</sup>Conversion estimée en RMN <sup>1</sup>H du brut par rapport à l'imine

Tableau 32

L'utilisation des conditions expérimentales développées précédemment (entrée 1) fournit le 2,2'-bipyrrole **187** avec moins de 5 % de conversion. En augmentant la quantité de palladium sur charbon (entrée 2) le système parvient à la température de consigne, mais seulement pour les 8 dernières minutes du cycle. L'augmentation du temps de réaction conduit à l'obtention de 30 % de conversion (entrée 3). Cependant, la température de consigne n'est pas atteinte. Afin d'obtenir cette valeur, nous avons introduit 0,2 équivalent de palladium sur charbon et 50 % de solvant supplémentaire. Dans ces conditions, une conversion de 100 % a été observée (entrée 4). L'utilisation de ces conditions a pu être généralisée par la suite à tous les substrats.

### 2.6.3.9. Synthèse des 2,2'-bipyrroles

La voie de synthèse permettant d'obtenir les bipyrroles à partir des *N*-hydroxylamines étant mise au point, il ne restait plus qu'à appliquer la séquence réactionnelle, décrite dans le schéma suivant, aux quinze *N*-hydroxylamines que nous avons synthétisées pour obtenir les bipyrroles souhaités (Schéma 147).

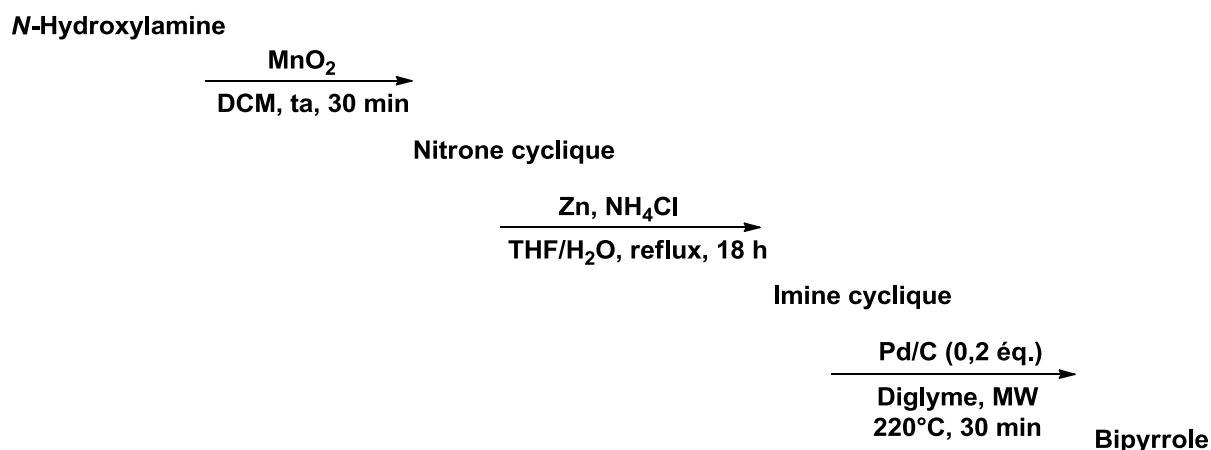


Schéma 147

Les résultats obtenus sont détaillés dans les trois tableaux qui suivent (Tableaux 33 à 35):

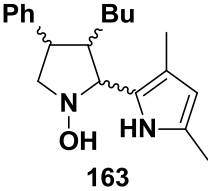
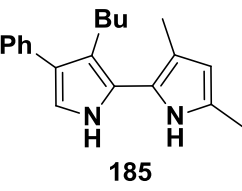
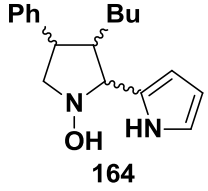
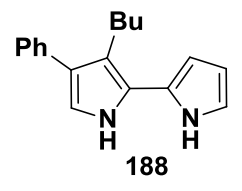
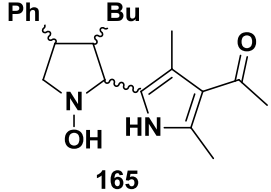
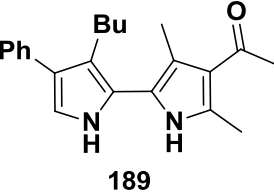
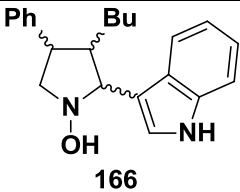
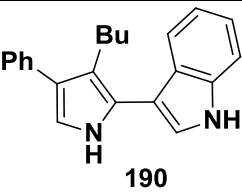
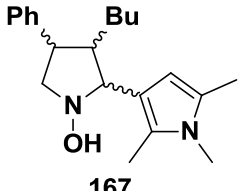
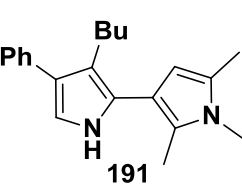
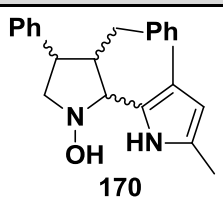
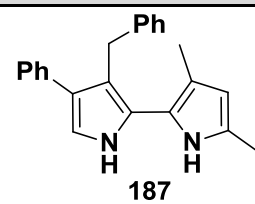
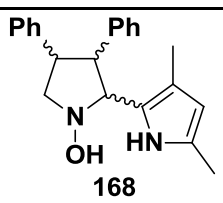
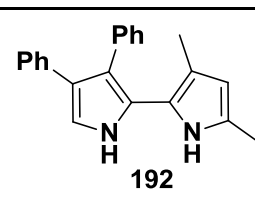
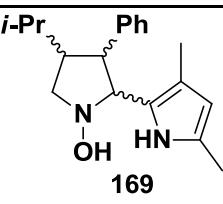
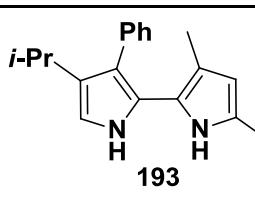
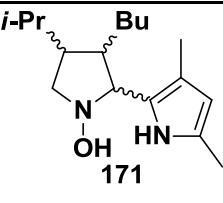
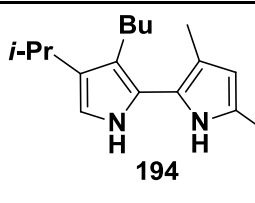
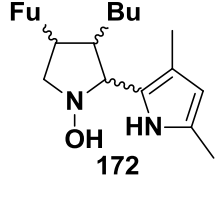
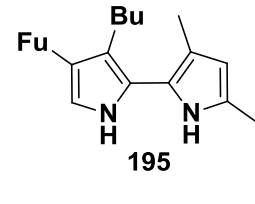
| Entrée | Hydroxylamine   | Bipyrrole   | Rendement sur 3 étapes |
|--------|---|---|------------------------|
| 1      |    |    | 50 %                   |
| 2      |    |    | 43 %                   |
| 3      |   |   | 16 %                   |
| 4      |  |  | 45 %                   |
| 5      |  |  | 16 %                   |

Tableau 33

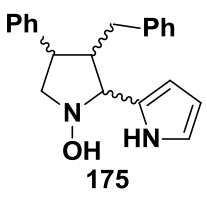
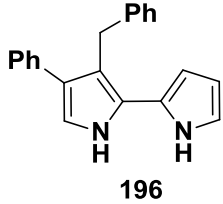
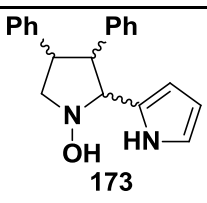
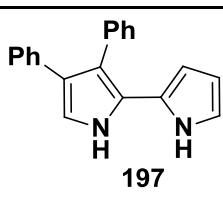
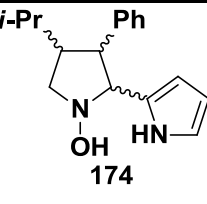
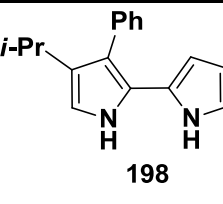
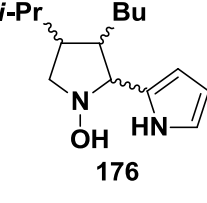
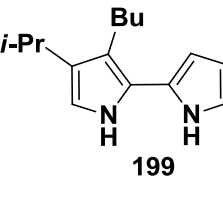
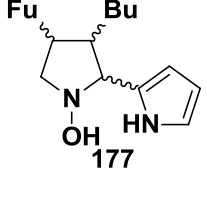
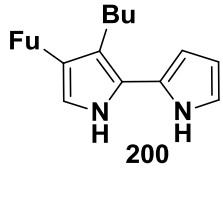
Dans cette série, les bipyrroles **185**, **188** et **190**, sont obtenus avec des rendements corrects sur trois étapes (entrées 1, 2 et 4). Ils correspondent à une moyenne de 75 % de rendement par étape. Nous pouvons expliquer le faible rendement en bipyrrole **189** par la présence de la fonction cétone (entrée 3). Dans les conditions expérimentales utilisées dans la dernière étape, celle-ci est susceptible de donner des réactions secondaires et d'entraîner une dégradation partielle des produits. Le 2,3'-bipyrrole **191** est également obtenu avec un faible rendement (entrée 5).

| Entrée | Hydroxylamine  | Bipyrrole  | Rendement sur 3 étapes |
|--------|--|--|------------------------|
| 6      | <br>170   | <br>187   | 26 %                   |
| 7      | <br>168   | <br>192   | 25 %                   |
| 8      | <br>169   | <br>193   | 37 %                   |
| 9      | <br>171  | <br>194  | 29 % <sup>a</sup>      |
| 10     | <br>172 | <br>195 | 14 %                   |

<sup>a</sup> Pd/C (0,5 éq.), 240 °C, 20 min.

Tableau 34

Les rendements globaux en bipyrroles sont plus faibles pour cette série d'hydroxylamines. Le bipyrrole **194** est obtenu en utilisant 0,5 équivalent molaire de palladium sur charbon et en chauffant la réaction à 240 °C pendant 20 minutes (entrée 9). Des conditions de réaction plus drastiques se sont avérées nécessaires pour obtenir ce composé. En effet, ce dernier ne possède aucun substituant aromatique facilitant l'oxydation. Le bipyrrole est cependant obtenu avec un rendement de 29 % sur les trois étapes.

| Entrée | Hydroxylamine  | Bipyrrole  | Rendement sur 3 étapes |
|--------|--|--|------------------------|
| 11     | <br>175   | <br>196   | 35 %                   |
| 12     | <br>173   | <br>197   | 21 %                   |
| 13     | <br>174   | <br>198   | 42 %                   |
| 14     | <br>176  | <br>199  | 29 % <sup>a</sup>      |
| 15     | <br>177 | <br>200 | 13 %                   |

<sup>a</sup> Pd/C (0,5 éq.), 240 °C, 20 min.

Tableau 35

Les rendements globaux dans cette série sont corrects dans l'ensemble mais améliorables. Par manque de temps nous n'avons pas pu optimiser la séquences. Les bipyrroles obtenus ici ne comprennent pas de substituants sur les positions 5 et 5'.

#### 2.6.4. Application à la synthèse de terpyrroles

Comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, il n'existe que peu de méthodes permettant d'accéder aux terpyrroles, et en particulier aucune à des terpyrroles dissymétriques.

Nous avons donc envisagé d'appliquer la stratégie d'accès aux bipyrroles que nous venons de décrire à la synthèse de terpyrroles. Il suffit pour cela d'ajouter non pas un pyrrole mais un bipyrrole sur une nitroène cyclique.

Dans cette optique, nous avons choisi les bipyrroles **185** et **188** comme substrat de départ (Figure 43). L'intérêt de choisir le bipyrrole **188** réside dans le fait d'obtenir un terpyrrole avec des positions libres à chaque extrémité.

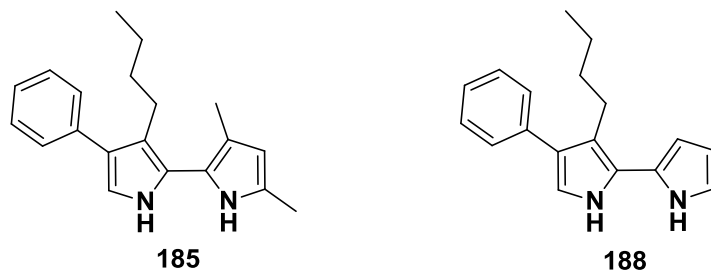


Figure 43 : Structures des bipyrroles.

Dans un premier temps, nous avons donc fait réagir ces deux bipyrroles sur la nitroène **153** en présence du TMSCl dans le DCM à température ambiante (Schéma 148).

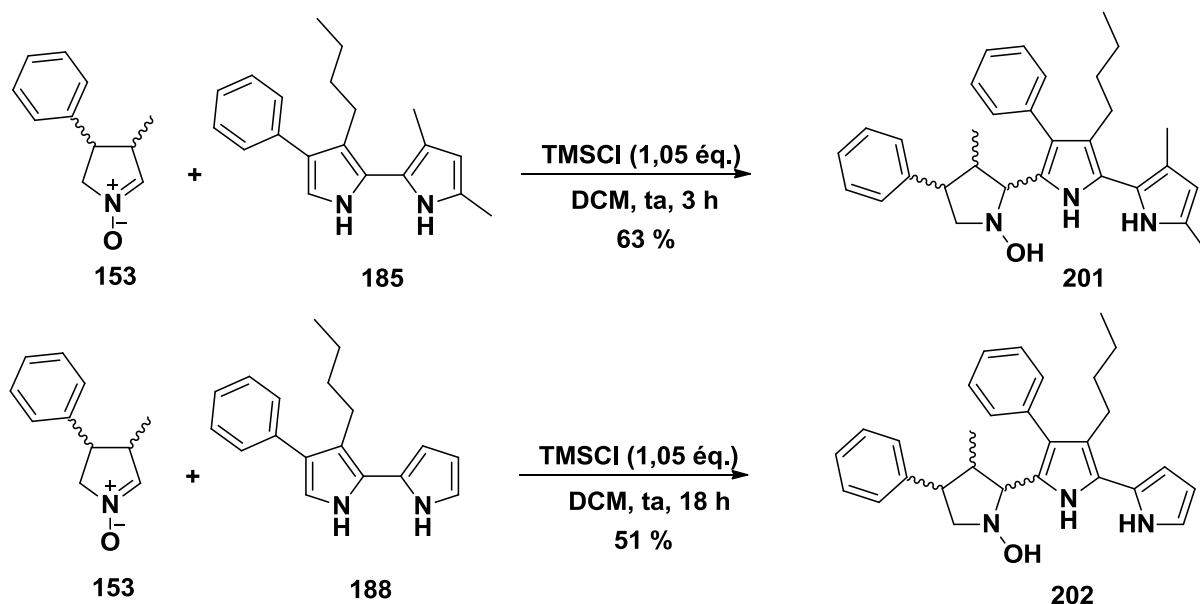
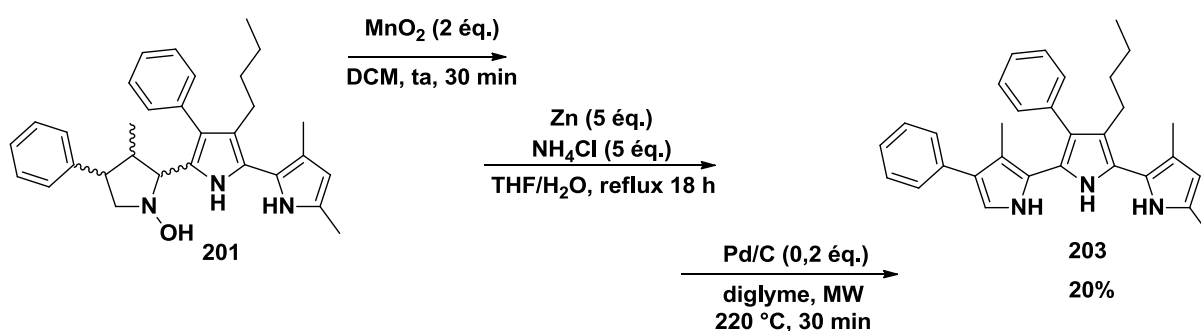


Schéma 148



Nous avons ainsi obtenu les deux *N*-hydroxylamines **201** et **202** avec des rendements de 63 % et 51 % respectivement. Il est à noter que l'hydroxylamine **202** est obtenue sous la forme d'un seul régioisomère.

Nous avons ensuite engagé l'hydroxylamine **201** dans la séquence de réactions précédemment décrite et nous avons obtenu le terpyrrole **203** avec un rendement global de 20 % sur trois étapes (Schéma 149).



Sch\u00e9ma 149

L'application de cette voie de synth\u00e8se \u00e0 l'hydroxylamine **202** ne nous a malheureusement pas permis d'obtenir le terpyrrole correspondant.

## 2.7. Conclusion

---

Dans ce chapitre, nous avons montr\u00e9 que la s\u00e9quence r\u00e9actionnelle d\u00e9velopp\u00e9e permettait un acc\u00e8s aux 2,2'-bipyrroles dissym\u00e9triques (Sch\u00e9ma 150). Il est possible de les synth\u00e9tiser \u00e0 partir de compos\u00e9s simples et commerciaux (ald\u00e9hydes, nitroalc\u00e8nes, pyrroles substitu\u00e9s).

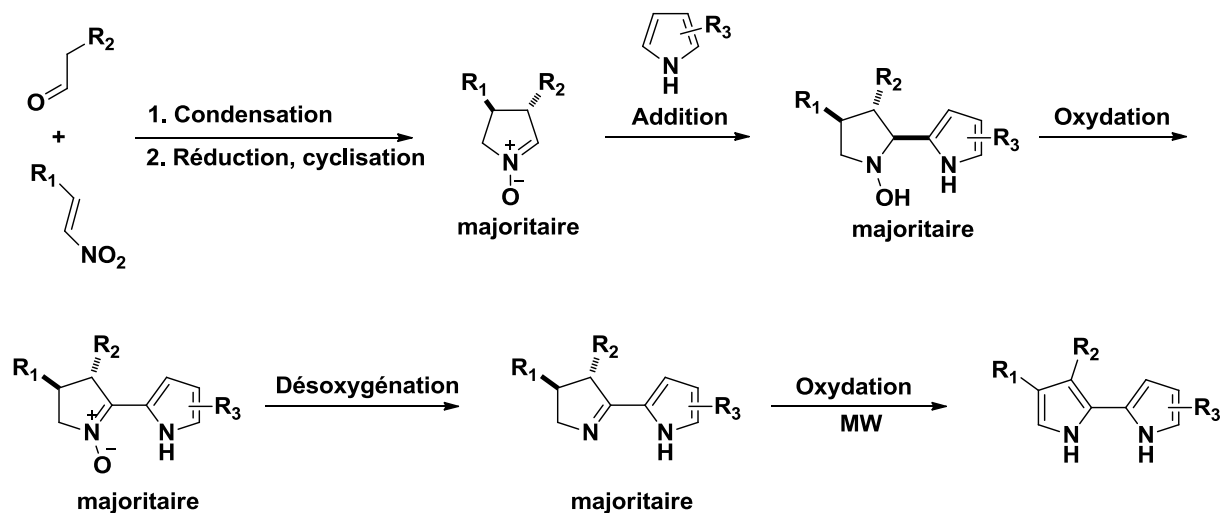


Schéma 150

Nous avons également montré qu'il était possible de faire varier le profil de substitution de manière assez générale.

Cette méthode de synthèse nous a permis d'obtenir notamment des 2,2'-bipyrroles libres sur les positions 5 et 5'. Ces derniers peuvent à leur tour jouer le rôle de briques élémentaires dans la synthèse de structures plus complexes telles les porphyrines étendues.

Enfin, nous avons montré par un exemple que cette stratégie pouvait également être appliquée à la synthèse de terpyrroles dissymétriques de façon efficace et rapide.



## **Conclusions et Perspectives**



### 3. Conclusion générale et Perspectives

#### 3.1. Conclusion

L'objectif de ce travail de thèse était d'une part de réaliser la synthèse de la Prodigiosine et d'analogues substitués en position *méso*, en utilisant une méthodologie précédemment développée au laboratoire, et, d'autre part de développer une voie d'accès au motif bipyrrole, une brique élémentaire pour la chimie de porphyrines étendues.

Une voie d'accès relativement avancée a été développée pour permettre la synthèse du motif 4-méthoxybipyrrole, précurseur de la Prodigiosine, à partir de la 4-*trans*-hydroxy-L-proline. Ainsi, la cétone **85** a été obtenue en six étapes avec un rendement global de 7 % (Schéma 151).

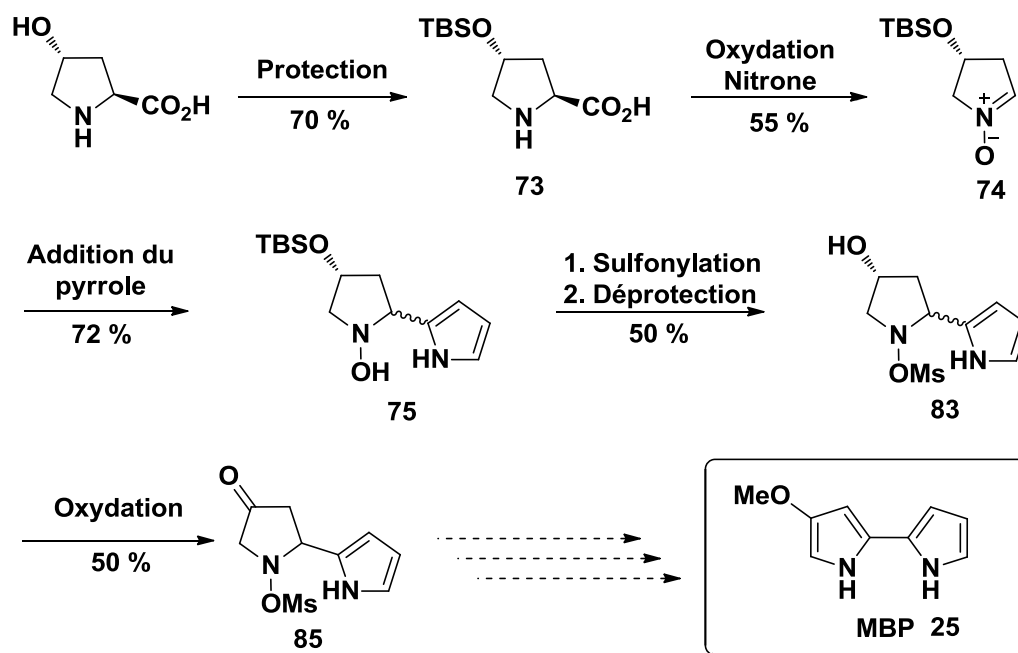


Schéma 151

Les essais que nous avons effectués pour transformer cette cétone **85** en 4-méthoxybipyrrole **25** n'ont pas été couronnés de succès.

Bien que nous n'ayons pas réussi à obtenir par le motif MBP par cette méthode, nous avons poursuivi le travail en testant la réactivité du MBP vis-à-vis des *N*-hydroxylamines afin de former des squelettes de type prodiginine.

Nous avons montré que le MBP était suffisamment nucléophile pour effectuer des réactions d'addition en l'absence de tout agent d'activation. Nous avons utilisé cette propriété pour préparer des pyrrolyldipyrrométhanes de façon efficace. Un exemple est décrit ci-dessous (Schéma 152).

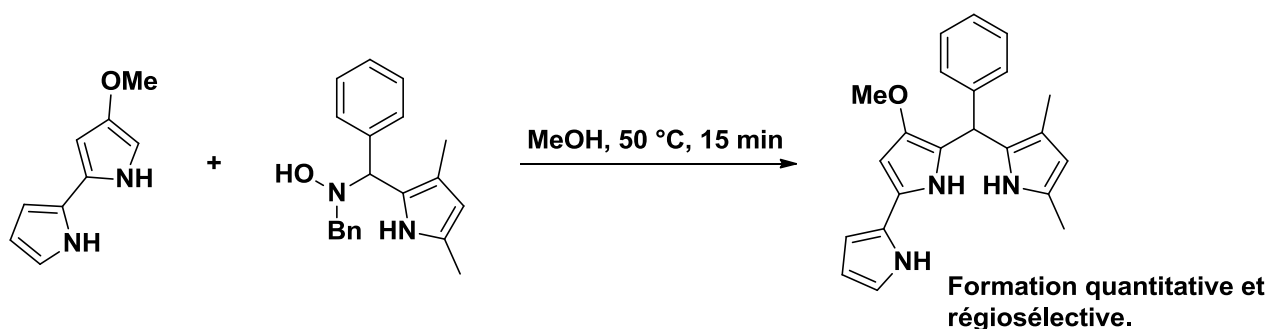


Schéma 152

Enfin, nous avons mis au point un voie d'accès rapide et modulable à des motif 2,2' et 2,3'-bipyrroles dissymétriques à partir de substrats facilement disponibles (Schéma 153). Ces derniers peuvent être utilisés comme briques élémentaires pour la synthèse de porphyrines étendues.

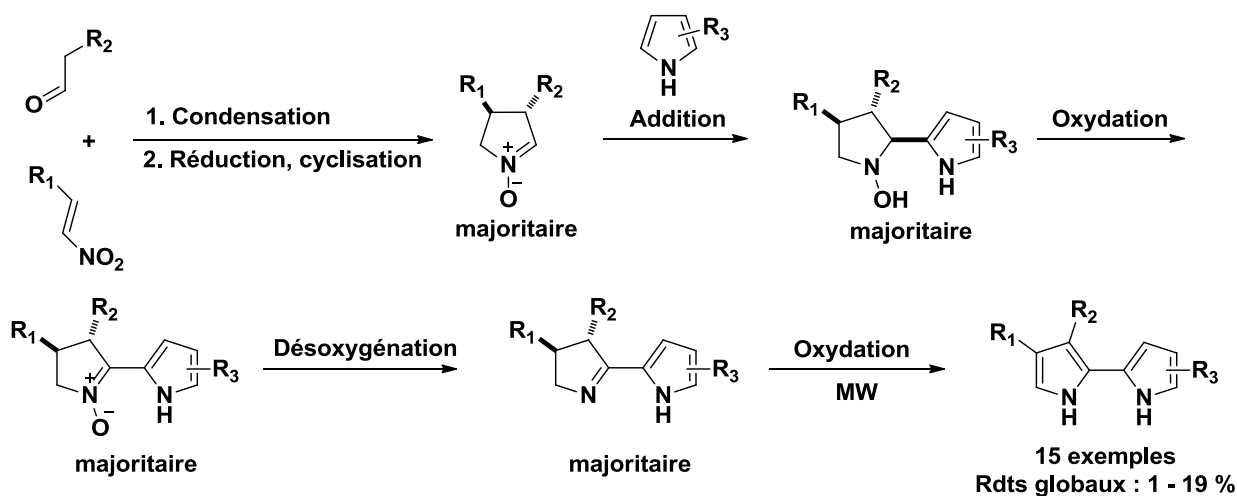


Schéma 153

Nous avons également étendu cette méthode à la préparation d'un terpyrrole dissymétrique **203** (Schéma 154).

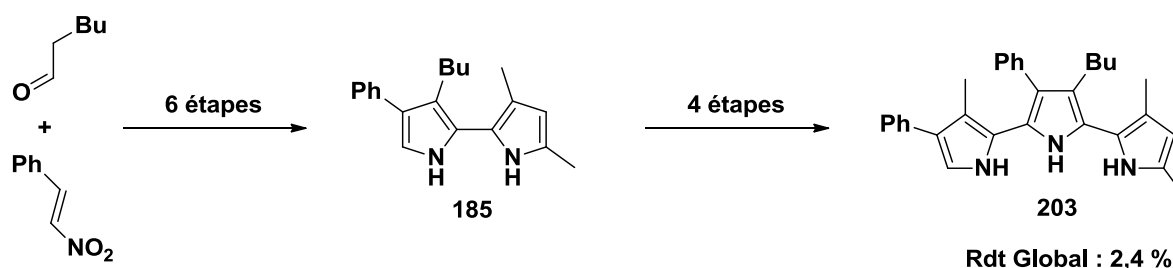


Schéma 154

## 3.2. Perspectives

### 3.2.1. Synthèse du 4-méthoxybipyrrole

Dans l'optique de terminer la synthèse du MBP, il serait intéressant de tester d'autres méthodes de *O*-méthylation. L'utilisation d'agents de méthylation tels que le trifluorométhanesulfonate de méthyle sont à envisager, de même que des bases plus encombrées pour favoriser un arrachement sélectif de l'hydrogène de l'énol, et ce pour limiter la rétro-aldolisation (Schéma 155).

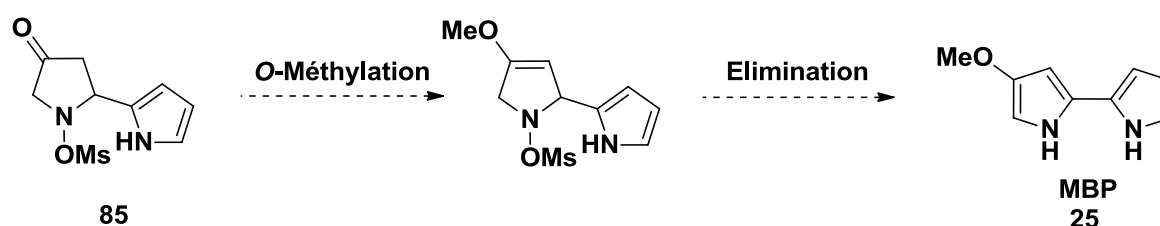


Schéma 155

Enfin, il serait intéressant d'observer les effets provoqués par un changement de substitution sur le noyau pyrrole. En effet, ce dernier exerce probablement une influence sur les étapes de *O*-alkylation de la cétone ou d'élimination menant au MBP **25**.



Afin de valoriser les travaux que nous avons effectués sur la synthèse du MBP, une nouvelle voie d'accès peut être proposée (Schéma 156). Le motif bipyrrrole pourrait être construit par une réaction de Vilsmeier-Haack entre un pyrrole **204** préalablement acylé et la pyrrolidinone **35**, étape qui sera suivie d'une déshydrogénation. Une expansion de Baeyer-Villiger permettrait d'obtenir l'ester **208**.<sup>140b</sup> Ce dernier pourrait être réduit en éther **209** sous certaines conditions.<sup>170</sup>

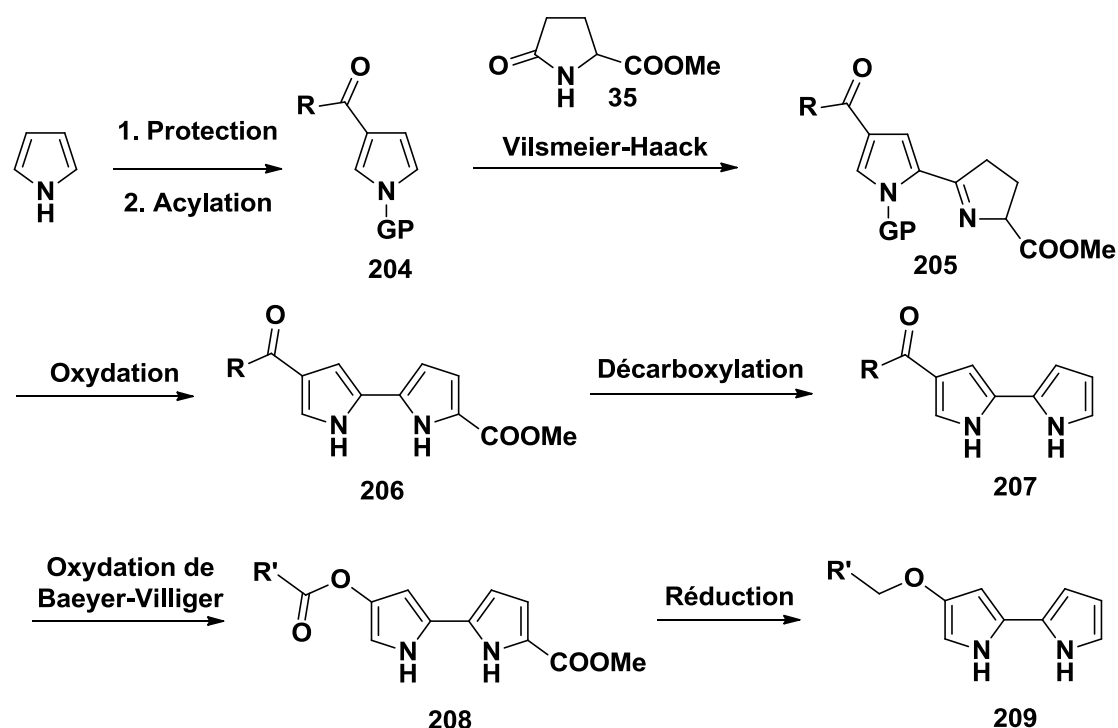


Schéma 156

### 3.2.2. Synthèse d'analogues de la Prodigiosine

Pour la suite des travaux, il serait intéressant de trouver les conditions oxydantes permettant l'accès aux prodiginines (Schéma 157). En effet, grâce à la nouvelle voie de synthèse du MBP très rapide développée par le groupe de Harran,<sup>62</sup> nous pourrions obtenir rapidement une nouvelle famille d'analogues de la Prodigiosine substitués en position *méso*

<sup>170</sup> (a) Das, S.; Li, Y.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10742-10744, (b) Sakai, N.; Moriya, T.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5920-5922.

en deux étapes (addition, oxydation). Ces derniers seraient ensuite testés afin d'évaluer leurs activités biologiques en particulier l'activité immunosuppressive.

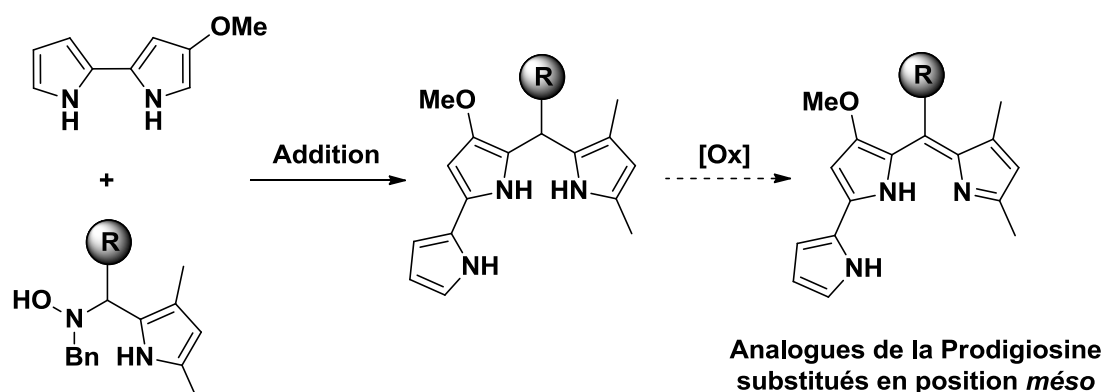


Schéma 157

L'utilisation de *N*-benzylhydroxylamine supportée pourrait également être envisagée.<sup>171</sup> Cette dernière pourrait être plus facilement éliminée après addition du MBP à la *N*-hydroxylamine pyrrolique.

Une autre voie de synthèse consisterait à faire réagir le MBP avec un substrat qui, une fois l'addition effectuée, serait en mesure d'éliminer un groupe partant pour former le pyrrolyldipyrrométhène désiré. Quelques essais ont été réalisés, mais il serait judicieux de développer cette voie d'accès notamment en envisageant des électrophiles plus stables que ne le sont les cétonitrone.

Enfin, un accès aux molécules finales pourrait être envisagé avec une autre méthodologie. Les équipes de Bonnet et de Chan ont mis en réaction des pyrrolylarylcétones avec des pyrroles pour conduire aux BODIPYs.<sup>172</sup>

<sup>171</sup> Kobayashi, S.; Akiyama, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9211-9214.

<sup>172</sup> (a) Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 269-272, (b) Liu, X.; Nan, H.; Sun, W.; Zhang, Q.; Zhan, M.; Zou, L.; Xie, Z.; Li, X.; Lu, C.; Cheng, Y. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10199-10210.

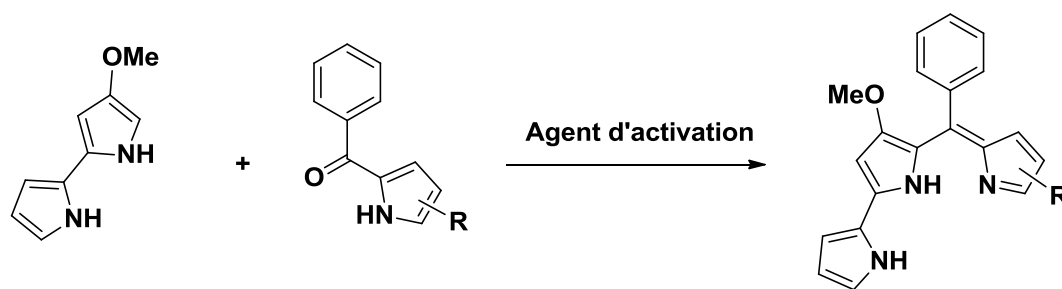


Schéma 158

En utilisant le MBP et un agent d'activation judicieusement sélectionné, nous pourrions obtenir en une étape le squelette prodiginine (Schéma 158).

### 3.2.3. Synthèse de 2,2'-bipyrroles dissymétriques

Dans un premier temps, la synthèse des bipyrroles doit être améliorée. Il est nécessaire d'optimiser les conditions de réactions pour la synthèse des nitrones de départ ainsi que d'améliorer la technique de purification utilisée lors de la dernière étape d'oxydation. La sublimation pourrait être une alternative intéressante. Nos produits étant cristallins et stables sous cette forme, nous pourrions certainement les obtenir avec de meilleurs rendements.

Dans un deuxième temps, il sera nécessaire d'élargir le profil de substitution des bipyrroles, notamment en préparant des composés mixtes pyrrole-furane et pyrrole-thiophène (Figure 44). En effet ces derniers sont également des précurseurs très utilisés en chimie des macrocycles.<sup>173</sup>

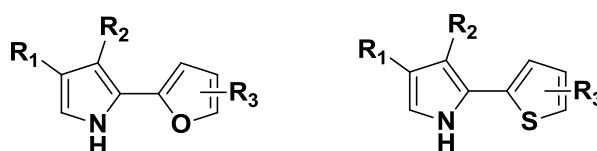


Figure 44 : Structures générales de composés mixtes.

<sup>173</sup> Bui, T.-T.; Iordache, A.; Chen, Z.; Roznyatovskiy, V. V.; Saint-Aman, E.; Lim, J. M.; Lee, B. S.; Ghosh, S.; Moutet, J.-C.; Sessler, J. L.; Kim, D.; Bucher, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5853-5859.

Il serait en outre intéressant d'exploiter la régiosélectivité observée lors de l'étape d'oxydation des *N*-hydroxylamines en nitrones. En effet, en faisant réagir un pyrrole ou un bipyrrrole sur cette nitronne, nous aurions accès plus rapidement à des terpyrroles et des quaterpyrroles dissymétriques (Schéma 159).

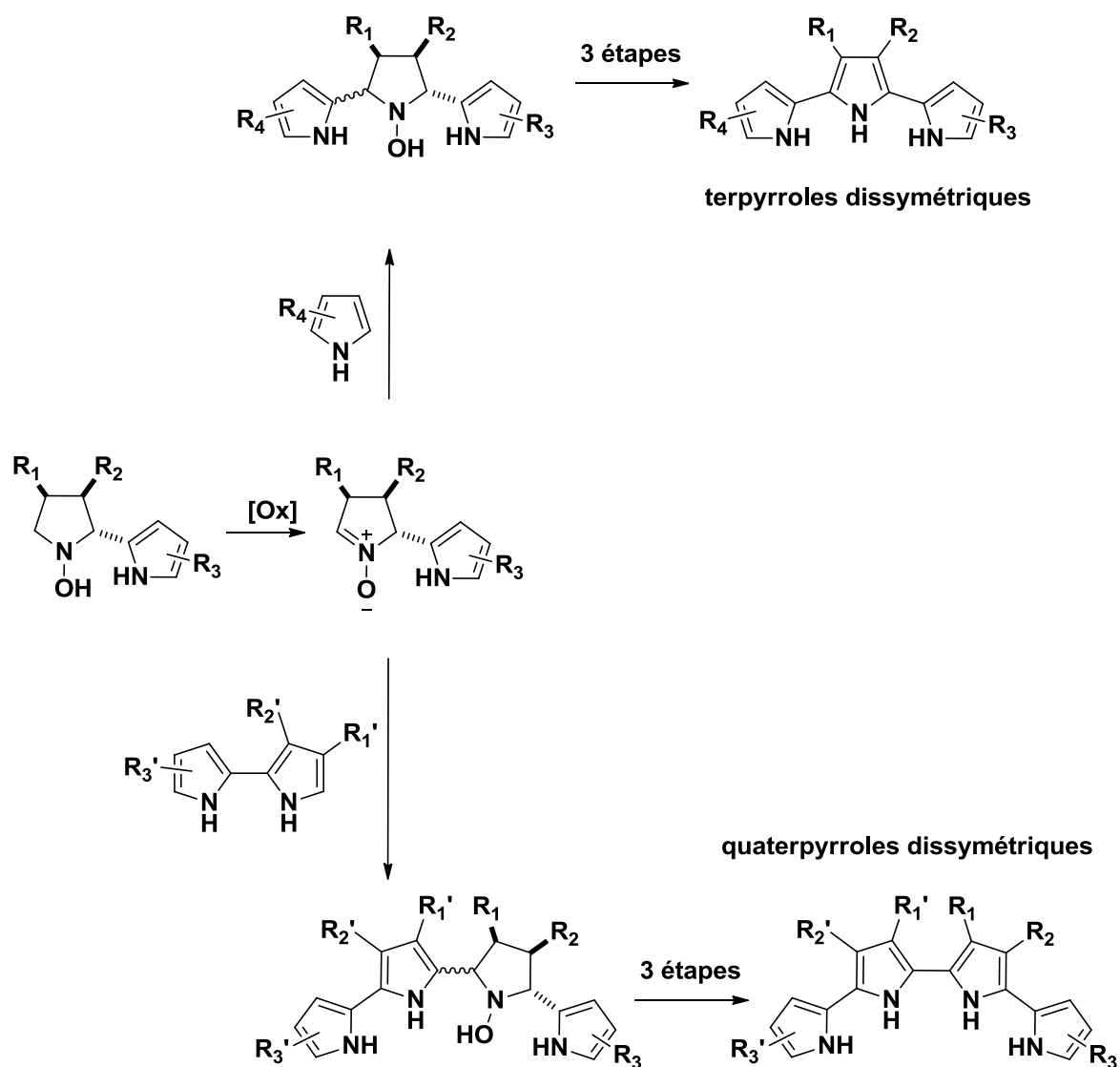


Schéma 159

Pour cela, il serait nécessaire de favoriser la formation des composés *anti* lors de l'addition organocatalysée entre les aldéhydes et les nitroalcène menant aux nitrones *cis* (Schéma 160).

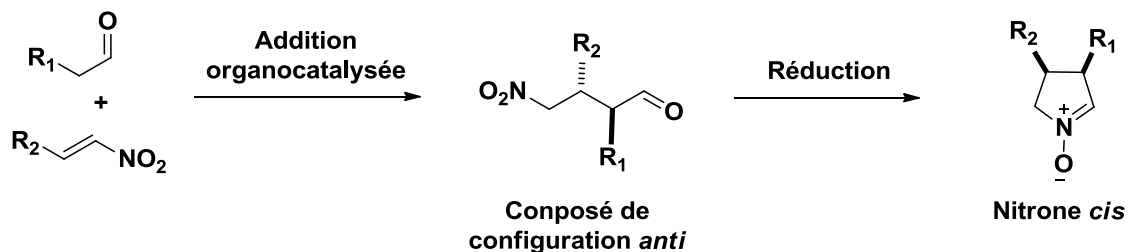


Schéma 160

### 3.2.4. Synthèse de pyrroles substitués en positions 3 et 4

La synthèse de pyrroles dissubstitués en positions 3 et 4 nécessite le plus souvent la présence de groupements esters en position 2 et/ou 5.<sup>174</sup> Ces derniers sont souvent indispensables pour la synthèse de pyrroles mais également pour stabiliser ce dernier vis-à-vis de l'oxydation. Leur présence nécessite donc une étape de décarboxylation ultérieure.

Ainsi, en modifiant les conditions de réduction lors de la synthèse des nitrones, nous pourrions obtenir non pas des nitrones mais des imines (Schéma 161). Ces dernières pourraient être déshydrogénées et donner des pyrroles dissubstitués en position 3 et 4.

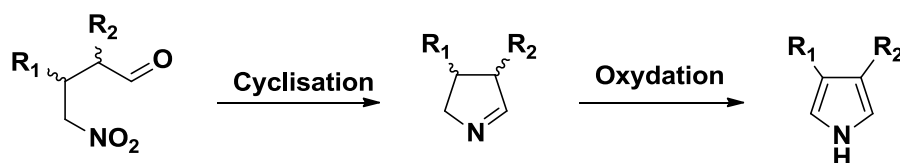


Schéma 161

L'intérêt de cette stratégie réside dans la stabilité de l'intermédiaire imine. Ce dernier pourrait être obtenu rapidement à partir de substrats accessibles et variés, conservé facilement et transformé en pyrrole en fonction des besoins d'utilisation.

<sup>174</sup> Yasui, E.; Wada, M.; Nagumo, S.; Takamura, N. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4325-4330.

## **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 F<sub>254</sub> silica or neutral aluminium oxide 150 F<sub>254</sub>. Plates were visualized under UV light (254 nm), followed by heating after treatment with appropriate revelator (Alkaline KMnO<sub>4</sub>, Alkaline Triphenyl Tetrazolium Chloride, Iodine/silice).

**Solvents and reagents** were purified prior to use by conventional methods. THF and 1,4-dioxane were refluxed over sodium-benzophenone and then distilled. DCM, DCE, Pyrrole, Oxalyl chloride, POCl<sub>3</sub>, MsCl and TMSCl were dried by refluxing over CaH<sub>2</sub> and then distilled. Triethylamine was refluxed over KOH and then distilled. MeOH was dried by refluxing over Mg and then distilled. The aldehydes were distilled prior to use. All other reagent-grade chemicals were used as supplied (analytical or HPLC grade) without prior purification.

**Chomatographic purifications** were performed on Kieselgel 60 silica (40-60 mesh) or on alumuninium oxide Brockmann I (150 mesh) unless as noted.

**InfraRed** were recorded on Fourier transform infrared spectrometer (FTIR) in the ATR mode (Attenuated Total Reflection). Selected characteristic bands are reported in cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR spectra** (400 or 500 MHz) and **<sup>13</sup>C NMR spectra** (100 or 125 MHz) were recorded either on a Bruker Avance III 400 MHz NMR spectrometer equipped with a direct Broadband BBFO probe 5 mm or on a Bruker Avance III 500 MHz NMR spectrometer equipped with a direct Broadband cryo probe Prodigy 5 mm. Chemical shifts are given in ppm ( $\delta$ ) and with reference to the internal solvent signal or to tetramethylsilane used as an internal standard. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using GCOSY, GHMQC and/or DEPT experiments. Multiplicities are declared as follows: s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Coupling constants *J* are given in Hertz.



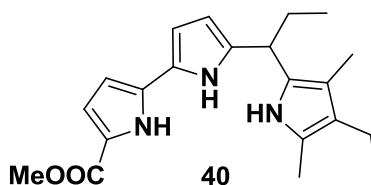
**Low Resolution Mass Spectra (MS)** were recorded on a Bruker Esquire 3000 plus (ESI).

**High Resolution Mass Spectra (HRMS)** were recorder on a Bruker maxis mass spectrometer at the ICOA, UMR 7311, Université d'Orléans.

**Microwave irradiation** experiments were conducted in a CEM Discover S-Class apparatus.

## Chapter 1

## Preliminary Studies:

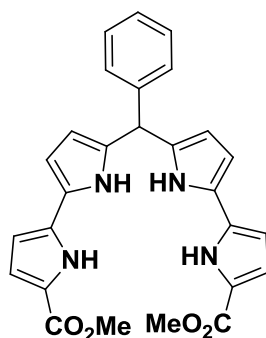
**Methyl-5'-(1-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)propyl)-1*H*,1'*H*-[2,2'-bipyrrole]-5-**

**carboxylate (40):** To a solution of *N*-hydroxylamine **39** (68 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) in THF (5 mL) at -78 °C was added a 1 M solution of HCl in diethyl ether (200  $\mu$ L, 0.21 mmol, 1.1 eq.) and the pyrrole (47 mg, 0.39 mmol, 2 eq.) in THF (1 mL). The solution was warmed at room temperature and stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (Eluent: Pentane / EtOAc: 8/2) to afford a blue gum (20 mg, 30 %).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.93 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.07 (3H, t,  $J$  = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.83-1.87 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.99 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.08 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.38 (2H, q,  $J$  = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.82 (3H, s, COOMe), 3.88 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz, CH), 6.13 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 6.18 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 6.37 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 6.89 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 7.13 (1H, br s, NH), 8.15 (1H, br s, NH), 9.24 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 8.9 (CH<sub>3</sub>), 10.7 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH), 51.2 (CH<sub>3</sub>COOMe), 105.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 105.8 (CH<sub>Pyr</sub>), 106.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 113.7 (C<sub>Pyr</sub>), 116.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 120.0 (C<sub>Pyr</sub>), 121.0 (C<sub>Pyr</sub>), 123.3 (C<sub>Pyr</sub>), 125.6 (C<sub>Pyr</sub>), 129.0 (C<sub>Pyr</sub>), 135.7 (C<sub>Pyr</sub>), 137.0 (C<sub>Pyr</sub>), 161.5 (CO).

**MS (ESI<sup>-</sup>)**  $m/z$  352 ([M-H]<sup>-</sup>).

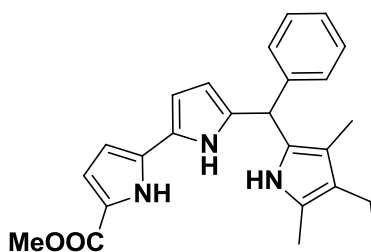


43

**Dimethyl 5',5'''-(phenylmethylene)bis(1H,1'H-[2,2'-bipyrrole]-5-carboxylate) (43):** To a solution of nitrone **42** (453 mg, 2.2 mmol, 0.55 eq.) in DCM (30 mL) was added TMSCl (504  $\mu$ L, 3.9 mmol, 1 eq.) and bipyrrole **37** (750 mg, 3.4 mmol, 1 eq.). The solution was stirred at room temperature for 2h30 quenched with saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (Eluent: Pentane/EtOAc : 80/20) to afford a dark blue solid (540 mg, 59 %).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 3.50 (6H, s, COOMe), 5.60 (1H, s, CH), 5.82 (2H, t,  $J = 2.7$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.14 (2H, q,  $J = 2.3$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.36 (2H, t,  $J = 3.1$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.68 (2H, q,  $J = 2.2$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.22-7.35 (5H, m, H<sub>Ar</sub>), 9.96 (2H, br s, NH), 10.49 (2H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 44.3 (CH), 53.1 (CH<sub>3</sub>COOMe), 106.5 (CH<sub>Pyr</sub>), 107.8 (CH<sub>Pyr</sub>), 110.3 (C<sub>Pyr</sub>), 117.9 (CH<sub>Pyr</sub>), 120.0 (C<sub>Pyr</sub>), 124.4 (C<sub>Pyr</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 131.7 (C<sub>Pyr</sub>), 132.5 (C<sub>Pyr</sub>), 142.4 (C<sub>Ar</sub>), 163.4 (CO).

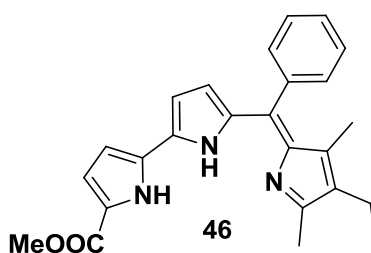


45

**Methyl-5'-((4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-1*H*,1'*H*-[2,2'-bipyrrole]-5-carboxylate (45):** To a solution of *N*-hydroxylamine **44** (97 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq.) in THF at 0°C (3 mL) was added TMSCl (34  $\mu$ L, 0.26 mmol, 1 eq.) then bipyrrole **37** (50 mg, 0.26 mmol, 1 eq.). The solution was stirred for 2 h and quenched with saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (Eluent: Pentane/EtOAc : 85/15) to afford a purple oil (70 mg, 66 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 0.98 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.77 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.99 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.28 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.66 (3H, s, COOMe), 5.72 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 6.10 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 6.27 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 6.80 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 7.08-7.29 (5H, m, H<sub>Ar</sub>), 8.47 (1H, br s, NH), 9.54 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.1 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>), 42.4 (CH), 51.5 (CH<sub>3</sub>COOMe), 105.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 106.5 (CH<sub>Pyr</sub>), 114.1 (C<sub>Pyr</sub>), 117.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 121.2 (C<sub>Pyr</sub>), 121.4 (C<sub>Pyr</sub>), 123.7 (C<sub>Pyr</sub>), 124.2 (C<sub>Pyr</sub>), 126.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 131.3 (C<sub>Pyr</sub>), 134.6 (C<sub>Pyr</sub>), 150.5 (C<sub>Ar</sub>), 162.1 (CO).<sup>175</sup>



**(Z)-Methyl 5'-((4-ethyl-3,5-dimethyl-2*H*-pyrrol-2-ylidene)(phenyl)methyl)-1*H*,1'*H*-[2,2'-bipyrrole]-5-carboxylate (46):** To a solution of pyrrolydipyrromethane **45** (10 mg, 25.4  $\mu$ mol, 1 eq.) in THF (2 mL) was introduced DDQ (5.8 mg, 25.4  $\mu$ mol, 1 eq.). The reaction was stirred for 15 min at room temperature (monitored by TLC: EtOAc/pentane: 3:7). The

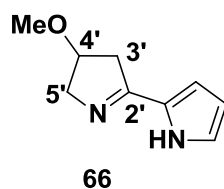
<sup>175</sup> Some carbon signals are missing due to the lack of concentration / accumulation. Complementary analysis are to be done.

solvent was evaporated and the residue was purified by silica gel chromatography (Eluent: EtOAc/pentane: 2:8) to afford a red solid (7 mg, 70 %)

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 1.02 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 (3H, s,  $\text{COOMe}$ ), 6.40 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.61 (2H, d,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.97 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.34-7.36 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.41-7.44 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.35 (2H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 11.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{CH}_3\text{COOMe}$ ), 110.2 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 115.8 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 116.9 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 132.6 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 144.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 148.2 ( $\text{C}_{\text{meso}}$ ), 148.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 161.7 (CO).

#### Synthesis of the 4-methoxybipyrrole:

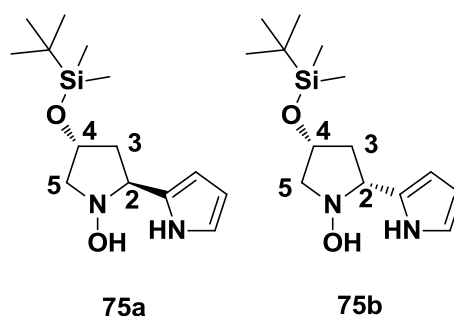


**4'-Methoxy-4',5'-dihydro-1H,3'H-2,2'-bipyrrole (66):** To a solution of pyrrolidinone **65** (550 mg, 4.78 mmol, 1 eq.) in DCE (15 mL) was added pyrrole (3.3 mL, 48 mmol, 10 eq.) and  $\text{POCl}_3$  (534  $\mu\text{L}$ , 5.74 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred at 60 °C overnight. The reaction was quenched with a aqueous solution of AcONa (4M, 15 mL) then an aqueous solution of NaOH (5M) was added until the pH value was 10. The aqueous layer was extracted with DCM/MeOH 95:5 (5 x 20mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 97:3) to afford a beige solid (540 mg, 69 %).

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 3.02 (1H, dd,  $J = 5.9, 17.6$  Hz, 1H of H<sub>3'</sub>), 3.06-3.11 (1H, m, 1H of H<sub>3'</sub>), 3.33 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (1H, dd,  $J = 5.2, 16.4$  Hz, 1H of H<sub>5'</sub>), 4.07 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz, 1H of H<sub>5'</sub>), 4.18-4.22 (1H, m, H<sub>4'</sub>), 6.24-6.26 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.59-6.60 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.99 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 41.1 (C<sub>3'</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 64.5 (C<sub>5'</sub>), 78.8 (C<sub>4'</sub>), 110.0 (CH<sub>Pyr</sub>), 114.8 (CH<sub>Pyr</sub>), 123.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 140.5 (C<sub>Pyr</sub>), 164.6 (C<sub>2'</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  133.1 ([M-OMe]<sup>+</sup>), 165.1 ([M+H]<sup>+</sup>), 187.0 ([M+Na]<sup>+</sup>).



**4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-ol (75):** To a solution of nitrone **74** (400 mg, 1.86 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) at 0 °C was added TMSCl (260  $\mu$ L, 2.05 mmol, 1.1 eq.) then pyrrole (156  $\mu$ L, 2.23 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred for 2 h at room temperature and quenched with saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The aqueous layers was extracted with DCM (3 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The brown residue was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 98.5:1.5) to afford a yellow oil as a mixture of two diastereoisomers (403 mg, 78 %, dr : 60:40 *trans:cis*).

**75a trans:**

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.09 (6H, d,  $J = 0.7$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.92 (9H, s, *t*-Bu), 1.90 (1H, ddd,  $J = 3.2, 7.6$  and 13.7 Hz, 1H of H<sub>3</sub>), 2.61 (1H, dt,  $J = 7.9$  and 13.7 Hz, 1H of H<sub>3</sub>), 3.11 (1H,

dd,  $J = 6.3$  and,  $11.3$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.17 (1H, dd,  $J = 2.4$  and  $11.4$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.99 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.47-4.51 (1H, m, H<sub>2</sub>), 6.12-6.15 (2H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.71-6.72 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 8.90 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -4.6 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C<sub>t-Bu</sub>), 25.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 39.2 (C<sub>3</sub>), 65.5 (C<sub>4</sub>), 66.5 (C<sub>5</sub>), 69.5 (C<sub>2</sub>), 107.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 118.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 130.6 (C<sub>Pyr</sub>).

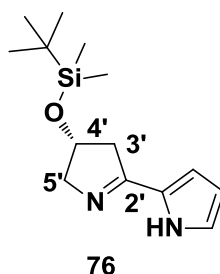
**75b cis:**

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 0.06 (6H, d,  $J = 1.3$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.89 (9H, s, *t*-Bu), 2.02-2.07 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.23-2.25 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.87 (1H, dd,  $J = 5.0$  and  $11.2$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.50 (1H, dd,  $J = 6.2$  and  $11.3$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 4.21 (1H, dd,  $J = 7.4$  and  $10.4$  Hz, H<sub>4</sub>), 4.42 (1H, br s, H<sub>2</sub>), 6.06-6.08 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.12-6.15 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.74-6.75 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 8.89 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -4.5 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C<sub>t-Bu</sub>), 25.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 39.2 (C<sub>3</sub>), 64.5 (C<sub>4</sub>), 66.5 (C<sub>5</sub>), 69.5 (C<sub>2</sub>), 107.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.9 (CH<sub>Pyr</sub>), 130.6 (C<sub>Pyr</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  283.0 ([M+H]<sup>+</sup>), 265.0 ([M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>).

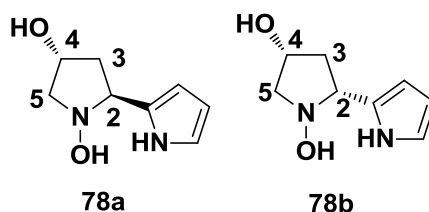
IR (ATR) : 3370, 3200, 2925, 2950, 2855, 1470, 1250, 1105, 835, 810, 775 cm<sup>-1</sup>.



**4'-((Tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4',5'-dihydro-1*H*,3'*H*-2,2'-bipyrrole (76):** To a suspension of anhydrous TiCl<sub>3</sub> (134 mg, 0.87 mmol, 1 eq.) in THF (20 mL) at 40 °C was added dropwise a solution of *N*-hydroxylamine **75** (245 mg, 0.87 mmol, 1 eq.) in THF (5 mL). The suspension was stirred at 40 °C for 30 min. The reaction was quenched with a 1 molar solution of NaOH (20 mL), then stirred for 5 min and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 95:5) to afford the desired imine as a beige solid (118 mg, 81 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.08 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 2.89 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, 1H of H<sub>3'</sub>), 3.03 (1H, dd, *J* = 6.5 and 17.2 Hz, 1H of H<sub>3'</sub>), 3.92 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, 1H of H<sub>4'</sub>), 4.05 (1H, dd, *J* = 5.3 and 16.0 Hz, 1H of H<sub>4'</sub>), 4.59-4.62 (1H, m, H<sub>3'</sub>), 6.23-6.24 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.53-6.55 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.93-6.94 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -4.6 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C<sub>*t*-Bu</sub>), 25.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 45.0 (C<sub>3</sub>), 69.3 (C<sub>5</sub>), 70.9 (C<sub>4</sub>), 109.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 113.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 122.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 127.5 (C<sub>Pyr</sub>), 164.5 (C<sub>2</sub>).



**5-(1*H*-pyrrol-2-yl)pyrrolidine-1,3-diol (78):** To a solution of *N*-hydroxylamine **75** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) in THF (4 mL) was added a 1 molar solution of TBAF in THF (532 μL, 0.53 mmol, 1.5 eq.). The solution was stirred for 30 min at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude oil was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 95:5) to afford a yellow oil as a mixture of two diastereoisomers (60 mg, 99 %, dr : 65:35 *trans*:*cis*).



**78a trans:**

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 1.92-1.98 (1H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 2.68 (1H, dt,  $J = 8.2$  and 14.3 Hz, 1H of  $\text{H}_3$ ), 2.97-3.02 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.21-3.27 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.85 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 4.38-4.42 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 6.13-6.14 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.74-6.75 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 8.85 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 39.3 ( $\text{C}_3$ ), 65.3 ( $\text{C}_4$ ), 65.5 ( $\text{C}_2$ ), 66.2 ( $\text{C}_5$ ), 108.1 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 118.6 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ).

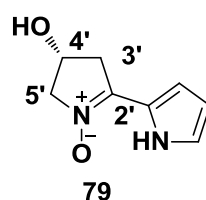
**78b cis:**

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 2.14-2.19 (1H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 2.33-2.38 (1H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 2.95-2.97 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.43-3.47 (1H, dd,  $J = 6.1$  and 12.4 Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 4.33-4.38 (1H, m,  $\text{H}_2$ ), 4.46-4.50 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 6.05 (1H, br s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.13-6.14 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ) 6.74-6.75 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 8.78 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 38.9 ( $\text{C}_3$ ), 39.8 ( $\text{C}_5$ ), 68.1 ( $\text{C}_4$ ), 70.2 ( $\text{C}_2$ ), 107.8 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 118.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ).

**MS (ESI $^-$ )**  $m/z$  166.9 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

**IR (ATR)** : 3300, 2940, 2855, 1430, 1345, 1095, 1025, 800, 720  $\text{cm}^{-1}$ .



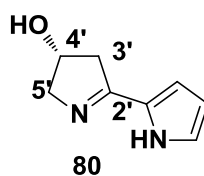
**4'-hydroxy-4',5'-dihydro-1H,3'H-[2,2'-bipyrrole] 1'-oxide (79):** To a solution of alcohol **78** (300 mg, 1.78 mmol, 1 eq.) in EtOAc (15 mL) was added IBX (1.5 g, 5.35 mmol, 3 eq.) and the solution was stirred for 15 min at 80 °C. The mixture was filtered over celite, concentrated

under reduced pressure en purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 95:5) to afford the nitrone as a yellow gum (120 mg, 40 %).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 3.03 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz, 1H of  $\text{H}_{3'}$ ), 3.33 (1H, dd,  $J = 6.6$  and 17.7 Hz, 1H of  $\text{H}_{3'}$ ), 4.03 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz, 1H of  $\text{H}_{5'}$ ), 4.37 (1H, dd,  $J = 5.7$  and 14.5 Hz, 1H of  $\text{H}_{5'}$ ), 4.66-4.69 (1H, m,  $\text{H}_{4'}$ ), 6.29-6.30 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.45-6.46 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.98-6.99 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 11.81 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 39.8 ( $\text{C}_{3'}$ ), 64.5 ( $\text{C}_{5'}$ ), 70.1 ( $\text{C}_{4'}$ ), 110.2 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 113.4 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 121.6 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 136.6 ( $\text{C}_{2'}$ ).

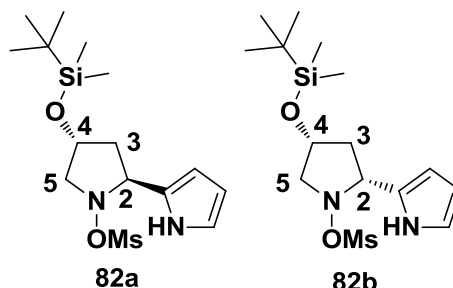
**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  167.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 189.0 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).



**4',5'-dihydro-1H,3'H-[2,2'-bipyrrol]-4'-ol (80)**: To a suspension of anhydrous  $\text{TiCl}_3$  (46 mg, 0.3 mmol, 1 eq.) in THF (4 mL) at 50 °C was added dropwise a solution of Alcohol **78** (50 mg, 0.3 mmol, 1 eq.) in THF (1 mL). The suspension was stirred at 50 °C for 40 min. The reaction was quenched with a 1 molar solution NaOH (5 mL), then stirred for 5 min and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 9 1) to afford the imine as a brown solid (25 mg, 56 %).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 3.01 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz, 1H of  $\text{H}_{3'}$ ), 3.08 (1H, dd,  $J = 5.6$  and 17.7 Hz, 1H of  $\text{H}_{3'}$ ), 3.98 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz, 1H of  $\text{H}_{5'}$ ), 4.04 (1H, dd,  $J = 4.4$  and 16.1 Hz, 1H of  $\text{H}_{5'}$ ), 4.62-4.65 (1H, m,  $\text{H}_{4'}$ ), 6.23-6.25 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.59-6.61 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.00-7.01 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 44.4 ( $\text{C}_3$ ), 67.3 ( $\text{C}_5$ ), 69.7 ( $\text{C}_4$ ), 110.4 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 116.2 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 124.4 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 165.3 ( $\text{C}_2$ ).



**4-((Tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-yl methanesulfonate (82):** To a solution of *N*-hydroxylamine **75** (750 mg, 2.7 mmol, 1 eq.) in THF (31 mL) at 0 °C was added MsCl (247  $\mu\text{L}$ , 3.2 mmol, 1.2 eq.) and triethylamine (394  $\mu\text{L}$ , 2.9 mmol, 1.1 eq.). The mixture was stirred for 20 min at 0 °C. Water was added (30 mL), and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford a brown oil. The product was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: Pentane/EtOAc: 9:1) to afford a yellow oil as a mixture of two diastereoisomers (382 mg, 40 %, dr : 64:34 *trans:cis*)

**82a** *trans*:

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.12 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (9H, s, *t*-Bu), 1.91-2.01 (1H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 2.31-2.37 (1H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 2.84 (1H, dd,  $J = 9.0$  and  $11.2$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 2.88 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{Ms}$ ), 3.80 (1H, ddd,  $J = 0.8$  and  $4.9$  and  $11.4$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 4.16-4.23 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 5.10 (1H, dd,  $J = 2.7$  and  $10.7$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 6.16-6.18 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.25 (1H, br s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.81-6.82 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 8.82 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -4.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}_{t\text{-Bu}}$ ), 25.9 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 33.7 ( $\text{CH}_3\text{Ms}$ ), 38.1 ( $\text{C}_3$ ), 54.0 ( $\text{C}_5$ ), 65.9 ( $\text{C}_4$ ), 75.3 ( $\text{C}_2$ ) 108.0 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.4 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 119.2 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ).

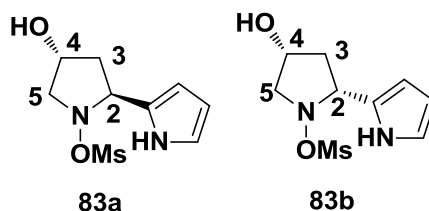
**82b cis:**

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.10 (6H, d,  $J = 2.3$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.90 (9H, s, *t*-Bu), 1.99-2.03 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.24-2.28 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.94 (3H, s, CH<sub>3Ms</sub>), 3.29 (1H, dd,  $J = 5.6$  and 11.5 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.38 (1H, dd,  $J = 3.2$  and 11.5 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 4.22-4.28 (1H, m, H<sub>4</sub>), 5.49 (1H, dd,  $J = 3.5$  and 7.2 Hz, H<sub>2</sub>), 6.11 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 6.16-6.18 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.81-6.82 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 8.69 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) -4.6 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C<sub>*t*-Bu</sub>), 25.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 33.5 (CH<sub>3Ms</sub>), 36.5 (C<sub>3</sub>), 54.3 (C<sub>5</sub>), 63.3 (C<sub>4</sub>), 73.8 (C<sub>2</sub>) 106.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 119.0 (CH<sub>Pyr</sub>), 128.9 (C<sub>Pyr</sub>).

**MS (ESI<sup>-</sup>)**  $m/z$  358.9 ([M-H]<sup>-</sup>).

**IR (ATR):** 3365, 2955, 2930, 2855, 1470, 1330, 1155, 1095, 1080, 805, 770 cm<sup>-1</sup>



**4-Hydroxy-2-(1*H*-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-yl methanesulfonate (83):** To a solution of *O*-sulfonyl- *N*-hydroxylamine **82** (726 mg, 2.0 mmol, 1 eq.) in THF (20 mL) was added a 1 molar solution of TBAF in THF (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.5 eq.). The solution was stirred for 30 min at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude oil was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: Pentane/AE: 1:1 then AE) to afford a yellow solid as a mixture of diastereoisomers (289 mg, 58 %, dr : 51:49 *trans:cis*).

**83a trans:**

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)**  $\delta$  (ppm) 1.96-2.02 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.22-2.29 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.99 (3H, s, CH<sub>3Ms</sub>), 3.22 (1H, dd,  $J = 2.2$  and 12.0 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.62 (1H, ddd,  $J = 1.6, 3.0$  and

12.0 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 4.26-4.29 (1H, m, H<sub>4</sub>), 5.40 (1H, dd, *J* = 2.4 and 11.5 Hz, H<sub>2</sub>), 6.03-6.06 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.16 (1H, dd, *J* = 1.2 and 3.3 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.75-6.76 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 33.8 (CH<sub>3Ms</sub>), 36.5 (C<sub>3</sub>), 53.9 (C<sub>5</sub>), 63.9 (C<sub>4</sub>), 74.4 (C<sub>2</sub>), 108.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 120.0 (CH<sub>Pyr</sub>), 128.1 (C<sub>Pyr</sub>).

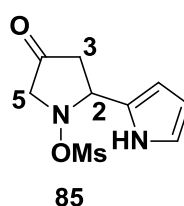
**83b** *cis*:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 1.88-1.96 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.27-2.31 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.70 (1H, t, *J* = 10.5 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 2.99 (3H, s, CH<sub>3Ms</sub>), 3.84 (1H, ddd, *J* = 1.3, 4.9 and 10.9 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 4.03-4.10 (1H, m, H<sub>4</sub>), 5.03 (1H, dd, *J* = 2.1 and 11.9 Hz, H<sub>2</sub>), 6.03-6.06 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.18 (1H, dd, *J* = 1.3 and 3.4 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.75-6.76 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 33.8 (CH<sub>3Ms</sub>), 39.2 (C<sub>3</sub>), 54.5 (C<sub>5</sub>), 66.4 (C<sub>4</sub>), 77.1 (C<sub>2</sub>), 108.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 120.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 128.1 (C<sub>Pyr</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 244.8 ([M-H]<sup>-</sup>).

IR (ATR) : 3380, 3015, 2930, 1720, 1585, 1320, 1155, 1030, 735 cm<sup>-1</sup>.



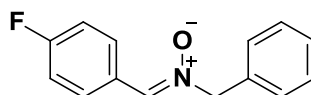
**4-Oxo-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-yl methanesulfonat (85)**: To a solution of alcohol **83** (70 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) in DMSO (5 mL) was added IBX (239 mg, 0.85 mmol, 3 eq.) and the mixture was heated for 20 min at 80 °C. Water (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 5 mL), the organic layer were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: Pentane/EtOAc: 8:2) to afford a yellow solid (35 mg, 50 %).

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 2.94 (3H, s,  $\text{CH}_{3\text{Ms}}$ ), 3.01-3.05 (2H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 3.82 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 4.08 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 5.51 (1H, dd,  $J = 5.7$  and  $8.5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 6.19-6.20 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.24 (1H, br s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.87 (1H, br s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 8.78 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 33.7 ( $\text{CH}_{3\text{Ms}}$ ), 42.8 ( $\text{C}_3$ ), 58.3 ( $\text{C}_5$ ), 75.1 ( $\text{C}_2$ ), 108.7 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.9 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 120.4 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 198.9 (CO).

**MS (ESI $^-$ )**  $m/z$  243.1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

### Synthesis of Prodigiosin's analogues:



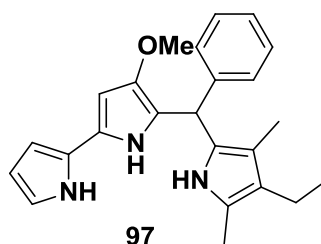
**(Z)-N-(4-Fluorobenzylidene)-1-phenylmethanamine oxide:** To a solution of *N*-benzylhydroxylamine (2.16 g, 17.5 mmol, 1 eq.) in DCM (30 mL) was added *p*-fluorobenzaldehyde (2.06 mL, 19.3 mmol, 1.1 eq.) and anhydrous  $\text{MgSO}_4$  (10.7g, 89.2 mmol, 5.1 eq.). The mixture was stirred overnight at room temperature. The solid was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The solid was taken up in pentane and stirred for 15 min. The suspension was filtered to afford the nitron as a solid (3.44 g, 86 %).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 5.05 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.08 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (1H, s,  $\text{H}_{\text{nitron}}$ ), 7.39-7.42 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.46-7.49 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.22-8.27 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 71.2 ( $\text{CH}_2$ ), 115.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{nitron}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 161.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 165.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  230.0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 252.0 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

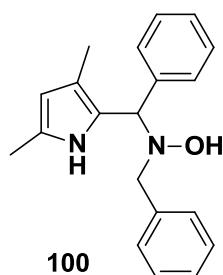
**IR (ATR):** 2990, 2920, 2360, 2355, 1145, 855, 700  $\text{cm}^{-1}$ .



**5-((4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-4-methoxy-1H,1'H-2,2'-bipyrrole**

**(97):** A solution of bipyrrole **25** (2.5 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) and *N*-hydroxylamine (5.1 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 1eq.) in MeOH was heated at 50 °C for 15 min to afford the desired pyrrolyldipyrromethane (conv : 100%)

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )**  $\delta$  (ppm) 1.07 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.93 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.51 (1H, s, CH), 6.06-6.07 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.08 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.16-6.17 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.65-6.67 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.06-7.33 (5H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

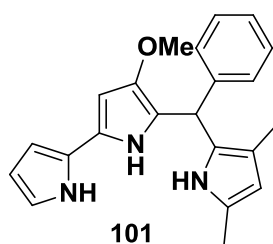


***N*-Benzyl-*N*-((3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)hydroxylamine (100):** To a solution of nitrone **42** (466 mg, 2.21 mmol, 1.05 eq.) in MeOH (9 mL) at -78 °C was added a solution of HCl in diethylether 2 molar (1.07 mL, 2.11 mmol, 1 eq.) and 2,4-dimethylpyrrole (200 mg, 2.11 mmol, 1 eq.) in MeOH (1 mL). The solution was stirred 2 h at -78 °C. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (8 mL) and extracted with DCM (3x 10 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: Pentane/EtOAc: 9:1) to afford a beige solid (584 mg, 90 %).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 1.99 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz, 1H of  $\text{CH}_2$ ), 3.95 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz, 1H of  $\text{CH}_2$ ), 4.65 (1H, br s, OH), 5.01 (1H, s, CH), 5.71 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.27-7.40 (10H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.20 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 11.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 65.3 (CH), 107.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 118.1 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 123.3 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 141.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 150.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS (ESI $^-$ )**  $m/z$  305.0 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

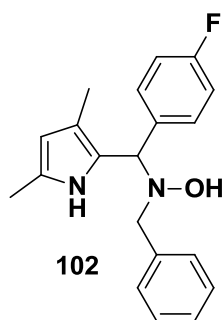


**5-((3,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methyl)-4-methoxy-1H,1'H-2,2'-bipyrrole (101):** A solution of bipyrrole **25** (2.5 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) and *N*-hydroxylamine **102** (4.7 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 1eq.) in MeOH was heated at 50  $^\circ\text{C}$  for 15 min to afford the desired pyrrolyldipyrromethane (conv : 100%).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )**  $\delta$  (ppm) 1.96 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.66 (3H, s, O  $\text{CH}_3$ ), 5.49 (1H, s, CH), 5.56 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.04 (1H, dd,  $J = 2.8, 3.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.07 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.15 (1H, dd,  $J = 1.5$  and 3.4 Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.64 (1H, q,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.06-7.33 (5H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )**  $\delta$  (ppm) 11.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 39.2 (CH), 59.8 ( $\text{CH}_3\text{OCH}_3$ ), 93.2 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 103.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 107.9 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 109.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 115.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 117.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 117.8 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.1 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 138.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 145.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).





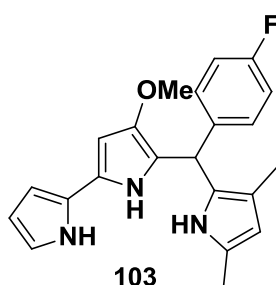
***N*-Benzyl-*N*-((3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)(4-fluorophenyl)methyl)hydroxylamine (102):** To a solution of nitron (506 mg, 2.21 mmol, 1.05 eq.) in MeOH (9 mL) at -78 °C was added a solution of HCl in diethyl ether 2M (1.07 mL, 2.1 mmol, 1 eq.) and 2,4-dimethylpyrrole (200 mg, 2.1 mmol, 1 eq.) in MeOH (1 mL). The mixture was stirred for 3 h at -78 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (8 mL) and extracted with DCM (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: Pentane/EtOAc: 8:2) to afford a beige solid (477 mg, 77 %).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 1.97 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.82 (1H, d, *J* = 13.4 Hz, 1H of CH<sub>2</sub>), 3.94 (1H, d, *J* = 13.3 Hz, 1H of CH<sub>2</sub>), 4.62 (1H, s, OH), 4.97 (1H, s, CH), 5.71 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.99 (2H, t, *J* = 8.7 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.27-7.39 (7H, m, H<sub>Ar</sub>), 8.18 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 11.0 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 65.3 (CH), 107.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.3 (C<sub>Pyr</sub>), 127.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>), 137.4 (C<sub>Pyr</sub>), 137.5 (C<sub>Pyr</sub>), 138.0 (C<sub>Ar</sub>), 160.3 (C<sub>Ar</sub>), 163.5 (C<sub>Ar</sub>).

**MS (ESI<sup>-</sup>)** *m/z* 322.9 ([M-H]<sup>-</sup>), 305.0 ([M-F]<sup>-</sup>).

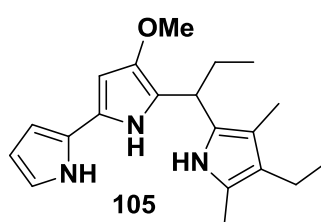
**IR (ATR):** 3445, 2987, 2920, 2355, 2340, 1500 cm<sup>-1</sup>.



**5-((3,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)(4-fluorophenyl)methyl)-4-methoxy-1*H*,1'*H*-2,2'-bipyrrole**

**(103):** A solution of bipyrrole **25** (2.5 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) and *N*-hydroxylamine **102** (5.0 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 1eq.) in MeOH was heated at 50 °C for 15 min to afford the desired pyrrolyldipyrromethane (conv : 100%).

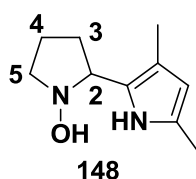
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)**  $\delta$ (ppm) 1.95 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.66 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.46 (1H, s, CH), 5.57 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 6.04-6.06 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.07 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 6.15-6.16 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.63-6.64 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.91-6.96 (2H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.05-7.09 (2H, m, H<sub>Ar</sub>).



**5-(1-(4-Ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)propyl)-4-methoxy-1*H*,1'*H*-2,2'-bipyrrole (105):** A solution of bipyrrole **25** (2.5 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) and *N*-hydroxylamine (4.4 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ , 1eq.) in MeOH was heated at 50 °C for 15 min to afford the desired pyrrolyldipyrromethane (conv : 100%)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)**  $\delta$ (ppm) 0.85 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.02 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.80-1.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.95 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.12 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.31-2.37 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (1H, t, *J* = 8.1 Hz, CH), 6.02 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 6.05-6.07 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.15-6.17 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.63-6.65 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>).

## Chapter 2

**Synthesis of the 2,2'-Bipyrrole:**

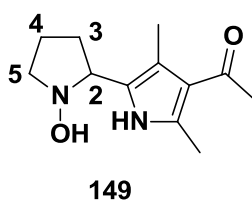
**2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-ol (148):** To a solution of nitrone **147** (300 mg, 3.53 mmol, 1.1 eq.) in DCM (15 mL) at 0 °C was added TMSCl (448  $\mu$ L, 3.53 mmol, 1.1 eq.) and 2,4-dimethylpyrrole (330  $\mu$ L, 3.21 mmol, 1 eq.) in DCM (5 mL). the mixture was stirred for 15 min at 0 °C and for 45 min at room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 95:5) to afford a brown solid (220 mg, 38 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 1.73-1.79 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 1.87-1.91 (2H, m, H<sub>4</sub>), 2.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.07-2.13 (1H, m, 1H of H<sub>3</sub>), 2.20 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.85 (1H, q, *J* = 8.8 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.34-3.33 (1H, m, 1H of H<sub>5</sub>), 3.51 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H<sub>2</sub>), 5.65 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 7.94 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 10.7 (CH<sub>3</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (C<sub>4</sub>), 28.4 (C<sub>3</sub>), 56.9 (C<sub>5</sub>), 64.3 (C<sub>2</sub>), 108.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 116.9 (C<sub>Pyr</sub>), 119.1 (C<sub>Pyr</sub>), 126.3 (C<sub>Pyr</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* 181.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

**IR (ATR):** 2965, 2360, 2340, 1635, 1420, 1060 cm<sup>-1</sup>.



**1-(5-(1-Hydroxypyrrolidin-2-yl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (149):** To a solution of nitrone **147** (320 mg, 3.76 mmol, 1.1 eq.) in DCM (15 mL) at 0 °C was added TMSCl (477  $\mu$ L, 3.76 mmol, 1.1 eq.) and 3-acetyl-2,4-dimethylpyrrole (469  $\mu$ L, 3.42 mmol, 1 eq.) in DCM (5 mL). the mixture was stirred for 15 min at 0 °C and for 45 min at room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) solution was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over

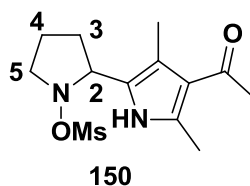
anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 95:5) to afford a brown solid (522 mg, 69 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.66 (1H, br s, 1H of  $\text{H}_3$ ), 1.87-1.94 (2H, m,  $\text{H}_4$ ), 2.09-2.16 (1H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 2.23 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.88 (1H, q,  $J = 9.6$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.36-3.41 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.91 (1H, t,  $J = 9.7$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 8.36 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 11.8 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.0 ( $\text{C}_4$ ), 28.8 ( $\text{C}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 57.4 ( $\text{C}_5$ ), 63.6 ( $\text{C}_2$ ), 117.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 121.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 125.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 134.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 195.5 (CO).

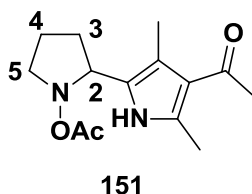
MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  221.0 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

IR (ATR): 3360, 2870, 1630, 1420, 1065, 960  $\text{cm}^{-1}$ .



**2-(4-Acetyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-yl methanesulfonate (150):** To a solution of *N*-hydroxylamine **149** (50 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) in THF (2 mL) at 0 °C was added triethylamine (33  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol, 1.1 eq.) and  $\text{MsCl}$  (21  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred for 30 min at 0 °C and for 30 min at room temperature. Water (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 97.5:2.5) to afford a brown solid (33 mg, 49 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.90-1.96 (2H, m,  $\text{H}_4$ ), 2.02-2.06 (2H, m,  $\text{H}_3$ ), 2.28 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.50 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.00 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{Ms}$ ), 3.07-3.14 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.79 (1H, dt,  $J = 4.2$  and 14.7 Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 5.17 (1H, dd,  $J = 3.9$  and 13.3,  $\text{H}_2$ ), 8.13 (1H, br s, NH).

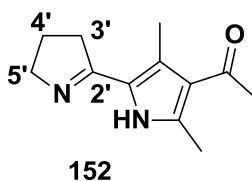


**2-(4-Acetyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-yl acetate (151):** To a solution of *N*-hydroxylamine **149** (50 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) in DCM (4 mL) at 0 °C was added triethylamine (73  $\mu$ L, 0.54 mmol 2.4 eq.) and anhydride acetic (26  $\mu$ L, 0.27 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred for 15 min at room temperature. Water (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 97.5:2.5) to afford the desired product as a solid (39 mg, 66 %).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 1.64-1.70 (1H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 1.91-2.00 (2H, m,  $\text{H}_4$ ), 1.97 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.20 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.21-2.28 (1H, m, 1H of  $\text{H}_3$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.46 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.96 (1H, q,  $J = 9.4$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.54-3.59 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 4.16 (1H, t,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 8.89 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 11.6 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{C}_4$ ), 28.8 ( $\text{C}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{C}_5$ ), 62.4 ( $\text{C}_2$ ), 116.5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 170.6 (CO), 195.3 (CO).

**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  265.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 287.0 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).



**1-(3,5-Dimethyl-4',5'-dihydro-1*H*,3'*H*-[2,2'-bipyrrol]-4-yl)ethanone (152):** To a solution of *O*-acetyl-*N*-hydroxylamine **151** (148 mg, 0.56 mmol, 1 eq.) in THF (14 mL) at 0 °C was added 1 molar solution of NaHMDS in THF (616  $\mu$ L, 0.61 mmol, 1.1 eq.). The solution was stirred for 15 min at room temperature. Water (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 97.5:2.5) to afford the desired product as a brown solid (24 mg, 21 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 2.01-2.09 (2H, m, H<sub>4'</sub>), 2.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.48 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.50 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.93-2.98 (2H, m, H<sub>5'</sub>), 3.85-3.89 (2H, m, H<sub>3'</sub>), 8.89 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 12.7 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (C<sub>4'</sub>), 31.3 (CH<sub>3</sub>), 35.8 (C<sub>5'</sub>), 58.2 (C<sub>3'</sub>), 123.3 (C<sub>Pyr</sub>), 123.4 (C<sub>Pyr</sub>), 125.2 (C<sub>Pyr</sub>), 138.0 (C<sub>Pyr</sub>), 165.9 (C<sub>2'</sub>), 195.3 (CO).

**MS (ESI<sup>-</sup>)** *m/z* 203.1 ([M-H]<sup>-</sup>).

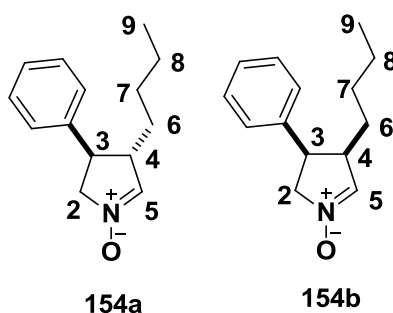
**IR (ATR):** 3190, 2965, 2865, 1685, 1615, 1585, 1415, 1375, 1245, 920 cm<sup>-1</sup>.

#### General procedure for the preparation of nitrones:

To a solution of nitroalkene (1 eq.) in THF was added the aldehyde (1.5 or 2 eq.), triethylamine (1 eq.) and L-proline (0.2 eq.). The solution was stirred at room temperature until completion (monitored by TLC: pentane/EtOAc 9/1). The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc (2x). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil used without purification.

To a solution of this yellow oil in MeOH was added acetic acid (30 eq.) and zinc dust (2.05 eq.). The suspension was stirred until the mixture became clear (5 min). A saturated aqueous solution NaHCO<sub>3</sub> was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3x).

The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/MeOH: 9:1) to afford a yellow oil as a mixture of two diastereoisomers (ratio determined by  $^1\text{H}$  NMR of the crude mixture).



**4-Butyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide (154):** Prepared according to the above general procedure starting from (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (1.0 g, 6.7 mmol) in THF (35 mL), hexanal (1.24 mL, 10.1 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (900  $\mu\text{L}$ , 6.7 mmol) and L-proline (167 mg, 1.34 mmol). The mixture was stirred for 18h. Then MeOH (50 mL), zinc dust (898 mg, 13.7 mmol) and acetic acid (15 mL, 201 mmol) were added to afford a yellow oil after purification (816 mg, 56 %) (*trans/cis*: 80/20).

**154a** *Trans*:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.86 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.10-1.18 (2H, m,  $\text{H}_8$ ), 1.26-1.32 (2H, m,  $\text{H}_7$ ), 1.52-1.64 (2H, m,  $\text{H}_6$ ), 3.01-3.06 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.27-3.35 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 4.06 (1H, ddt,  $J = 1.7$  and 7.7 and 14.1 Hz, 1H of  $\text{H}_2$ ), 4.31-4.38 (1H, m, 1H of  $\text{H}_2$ ), 6.94 (1H, br s,  $\text{H}_5$ ), 7.23-7.36 (5H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 13.8 ( $\text{C}_9$ ), 22.5 ( $\text{C}_8$ ), 29.4 ( $\text{C}_7$ ), 32.7 ( $\text{C}_6$ ), 46.4 ( $\text{C}_4$ ), 51.0 ( $\text{C}_3$ ), 69.1 ( $\text{C}_2$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_5$ ), 141.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**154b** *Cis*:

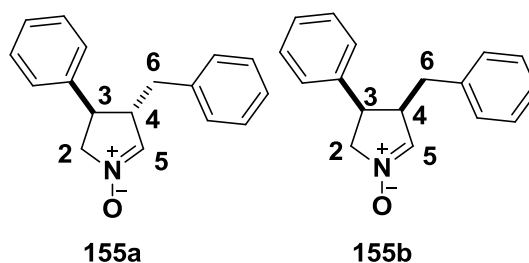
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.76 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.10-1.18 (2H, m,  $\text{H}_8$ ), 1.26-1.32 (2H, m,  $\text{H}_7$ ), 1.52-1.64 (2H, m,  $\text{H}_6$ ), 3.20-3.25 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.85-3.91 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 4.20-4.25 (1H, m, 1H of  $\text{H}_2$ ), 4.28-4.33 (1H, m, 1H of  $\text{H}_2$ ), 6.95 (1H, br s,  $\text{H}_5$ ), 7.23-7.36 (5H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 13.8 ( $\text{C}_9$ ), 22.6 ( $\text{C}_8$ ), 28.6 ( $\text{C}_7$ ), 29.9 ( $\text{C}_6$ ), 43.4 ( $\text{C}_4$ ), 46.2 ( $\text{C}_3$ ), 67.3 ( $\text{C}_2$ ), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_5$ ), 142.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  218.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$  281.1543. Found: 218.1539 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR** (ATR): 2960, 2855, 2320, 1590, 1250, 895  $\text{cm}^{-1}$ .



**4-Benzyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide (155)**: Prepared according to the above general procedure starting from (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (1.0 g, 6.7 mmol) in THF (35 mL) and phenylpropionaldehyde (1.32 mL, 10.1 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (900  $\mu\text{L}$ , 6.7 mmol) and L-proline (167 mg, 1.34 mmol). The mixture was stirred for 24 h. Then MeOH (50 mL), zinc dust (898 mg, 13.7 mmol) and acetic acid (15 mL, 201 mmol) were added to afford a yellow oil after purification (630 mg, 47 %) (*trans/cis*: 75/25).



**155a Trans:**

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 2.79 (1H, dd,  $J = 8.4, 13.6$  Hz, 1 H of  $\text{H}_6$ ), 2.95 (1H, dd,  $J = 5.6$  and  $13.6$  Hz, 1 H of  $\text{H}_6$ ), 3.33-3.36 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.40-3.44 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 4.05-4.10 (1H, m, 1 H of  $\text{H}_2$ ), 4.26-4.32 (1H, m, 1 H of  $\text{H}_2$ ), 6.88 (1H, br s,  $\text{H}_5$ ), 7.11 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.17 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ) 7.28-7.38 (6H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 38.5 ( $\text{C}_6$ ), 45.5 ( $\text{C}_3$ ), 52.6 ( $\text{C}_4$ ), 68.9 ( $\text{C}_2$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_5$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**155b Cis:**

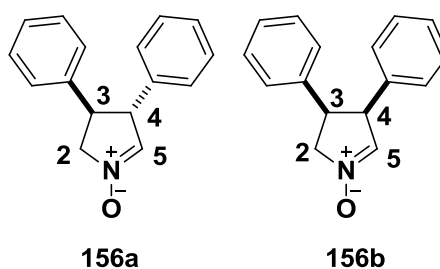
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 2.29 (1H, dd,  $J = 10.9$  and  $13.6$  Hz, 1 H of  $\text{H}_6$ ), 2.39 (1H, dd,  $J = 6.0$  and  $13.7$  Hz, 1 H of  $\text{H}_6$ ), 3.58-3.64 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.94-3.99 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 4.34-4.37 (2H, m,  $\text{H}_2$ ), 6.78 (1H, br s,  $\text{H}_5$ ), 6.97 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.17-7.38 (8H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 35.5 ( $\text{C}_6$ ), 43.2 ( $\text{C}_3$ ), 48.0 ( $\text{C}_4$ ), 67.4 ( $\text{C}_2$ ), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_5$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  252 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 274 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 503 ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS (ESI $^+$ )** Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$  252.1383. Found: 252.1386 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR (ATR):** 3385, 3055, 3030, 2920, 1705, 1580, 1495, 1455, 1245, 760, 695  $\text{cm}^{-1}$ .



**3,4-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide (156):** Prepared according to the above general procedure starting from (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (500 mg, 3.36 mmol) in THF (17 mL) and phenylacetaldehyde (655  $\mu$ L, 5.04 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (450  $\mu$ L, 3.36 mmol) and L-proline (83 mg, 0.67 mmol). The mixture was stirred for 48 h. Then MeOH (50 mL), zinc dust (450 mg, 6.7 mmol) and acetic acid (7.5 mL, 100 mmol) were added to afford a yellow oil after purification (265 mg, 33 %) (*trans/cis*: 54/46).

**156a *Trans*:**

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 3.58-3.65 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 4.22-4.25 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 4.27-4.31 (1H, m, 1H of  $\text{H}_2$ ), 4.45-4.51 (1H, m, 1 H of  $\text{H}_2$ ), 7.08 (1H, s,  $\text{H}_5$ ), 7.09 (2H, dd,  $J = 1.4$  and 3.3 Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (2H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ) 7.30-7.36 (6H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 50.3 ( $\text{C}_4$ ), 56.7 ( $\text{C}_3$ ), 68.6 ( $\text{C}_2$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.1 ( $\text{C}_5$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 139.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**156b *Cis*:**

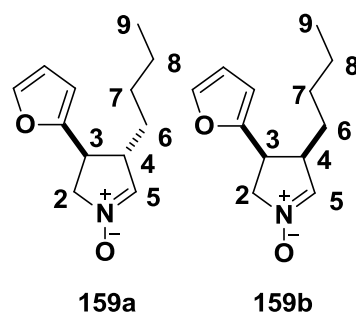
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 4.16-4.22 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 4.37-4.42 (2H, m,  $\text{H}_2$ ), 4.55 (1H, dd,  $J = 1.4$  and 10.5 Hz,  $\text{H}_3$ ), 6.79-6.84 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.06-7.10 (6H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.14 (1H, br s,  $\text{H}_5$ ), 7.30-7.39 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 45.6 ( $\text{C}_4$ ), 52.8 ( $\text{C}_3$ ), 66.6 ( $\text{C}_2$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_5$ ).

**MS (ESI $^-$ )**  $m/z$  236.1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

**HRMS (ESI $^+$ )** Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}$  238.1226. Found: 238.1230 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR (ATR):** 3060, 3025, 2925, 2360, 2330, 1730, 1705, 1600, 1495, 1240, 1045, 760, 695  $\text{cm}^{-1}$ .



**4-Butyl-3-(furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide (159):** Prepared according to the above general procedure starting from (*E*)-2-(2-nitrovinyl)furan **157** (314 mg, 2.47 mmol) in THF (10 mL), hexanal (456  $\mu$ L, 3.7 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (332  $\mu$ L, 2.47 mmol) and *L*-proline (57 mg, 0.50 mmol). The mixture was stirred for 18 h. Then MeOH (18 mL), zinc dust (323 mg, 0.5 mmol) and acetic acid (5.6 mL, 74 mmol) were added to afford a yellow oil after purification (100 mg, 20 %) (*trans/cis*: 63/37).

**159a** *Trans*:

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.89 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.18-1.34 (4H, m,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 1.58-1.64 (2H, m,  $\text{H}_6$ ), 3.13-3.15 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.42-3.48 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 4.12-4.25 (2H, m,  $\text{H}_2$ ), 6.15 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ), 6.31-6.33 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ), 6.90 (1H, br s,  $\text{H}_5$ ), 7.38 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 13.8 ( $\text{C}_9$ ), 22.6 ( $\text{C}_8$ ), 29.3 ( $\text{C}_7$ ), 32.5 ( $\text{C}_6$ ), 39.6 ( $\text{C}_4$ ), 47.7 ( $\text{C}_3$ ), 65.7 ( $\text{C}_2$ ), 106.1 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 110.4 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_5$ ), 142.3 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 152.9 ( $\text{C}_{\text{Fur}}$ ).

**159b** *Cis*:

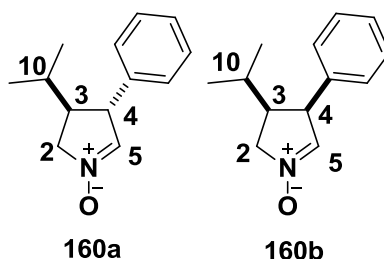
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.83 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.18-1.34 (6H, m,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 3.19-3.20 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 4.12-4.25 (3H, m,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_2$ ), 6.17 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ), 6.33-6.34 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ), 6.93 (1H, br s,  $\text{H}_5$ ), 7.38 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 13.7 ( $\text{C}_9$ ), 22.5 ( $\text{C}_8$ ), 28.5 ( $\text{C}_7$ ), 29.6 ( $\text{C}_6$ ), 37.1 ( $\text{C}_4$ ), 45.9 ( $\text{C}_3$ ), 64.7 ( $\text{C}_2$ ), 107.6 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 110.3 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_5$ ), 142.1 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 153.9 ( $\text{C}_{\text{Fur}}$ ).

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  208 ( $[M+H]^+$ ), 230 ( $[M+Na]^+$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for  $C_{12}H_{18}NO$  208.1332. Found: 208.1337 ( $[M+H]^+$ ).

**IR (ATR):** 2955, 2930, 2855, 2360, 1590, 1505, 1455, 1250  $cm^{-1}$ .



**3-Isopropyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide (160):** Prepared according to the above general procedure starting from (*E*)-3-methyl-1-nitrobut-1-ene **158** (500 mg, 4.35 mmol) in THF (18 mL), phenylacetaldehyde (1.02 mL, 8.7 mmol, 2 eq.), triethylamine (586  $\mu$ L, 4.35 mmol) and L-proline (100 mg, 0.87 mmol). The mixture was stirred for 48 h. Then MeOH (12 mL), zinc dust (569 mg, 8.7 mmol) and acetic acid (9.8 mL, 130 mmol) were added to afford a yellow oil after purification (309 mg, 35 %) (*trans/cis*: 64/36).

**160a** *Trans*:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.90 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{iPr}$ ), 0.97 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $H_{iPr}$ ), 1.85-1.91 (1H, m,  $H_{10}$ ), 2.37-2.45 (1H, m,  $H_3$ ), 3.84-3.92 (2H, m,  $H_2$  and  $H_4$ ), 4.13-4.20 (1H, m, 1H of  $H_2$ ), 6.84 (1H, br s,  $H_5$ ), 7.19-7.21 (2H, m,  $H_{Ar}$ ), 7.28-7.39 (3H, m,  $H_{Ar}$ ).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 19.3 ( $CH_{3iPr}$ ), 20.4 ( $CH_{3iPr}$ ), 31.1 ( $C_{10}$ ), 50.2 ( $C_3$ ), 51.7 ( $C_4$ ), 65.0 ( $C_2$ ) 127.6 ( $CH_{Ar}$ ), 128.8 ( $CH_{Ar}$ ), 129.1 ( $CH_{Ar}$ ), 137.5 ( $C_5$ ), 140.7 ( $C_{Ar}$ ).

**160b** *Cis*:

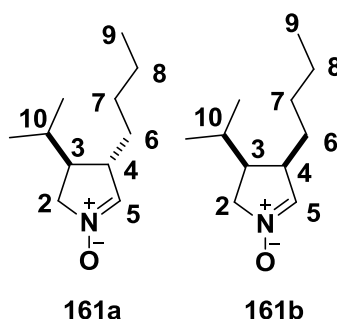
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.78 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{H}_{iPr}$ ), 0.82 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}_{iPr}$ ), 1.30-1.35 (1H, m,  $\text{H}_9$ ), 2.55-2.64 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 3.86-3.88 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.93-3.96 (1H, m,  $\text{H}_2$ ), 4.03-4.10 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 7.00 (1H, br s,  $\text{H}_1$ ), 7.14-7.16 (2H, m,  $\text{H}_{Ar}$ ), 7.28-7.39 (3H, m,  $\text{H}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 20.9 ( $\text{CH}_{3iPr}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_{3iPr}$ ), 27.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 47.0 ( $\text{C}_3$ ), 50.2 ( $\text{C}_4$ ), 65.7 ( $\text{C}_2$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{Ar}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 138.6 ( $\text{C}_5$ ).

$\text{MS (ESI}^+)$   $m/z$  204 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 226 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

$\text{HRMS (ESI}^+)$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$  204.1381. Found: 204.1388 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$\text{IR (ATR)}$ : 3230, 2952, 2870, 1700, 1600, 1495, 1455, 1220, 1060, 700  $\text{cm}^{-1}$ .



**4-Butyl-3-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide (161)**: Prepared according to the above general procedure starting from (*E*)-3-methyl-1-nitrobut-1-ene **158** (500 mg, 4.35 mmol) in THF (18 mL), hexanal (801  $\mu\text{L}$ , 6.5 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (586  $\mu\text{L}$ , 4.35 mmol) and L-proline (100 mg, 0.87 mmol). The mixture was stirred for 36 h. Then MeOH (25 mL), zinc dust (569 mg, 8.7 mmol) and acetic acid (9.8 mL, 130 mmol) were added to afford a yellow oil after purification (240 mg, 30 %) (*trans/cis*: 85/15).

**161a Trans:**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.90-0.95 (9H, m, H<sub>9</sub> and H<sub>iPr</sub>), 1.32-1.35 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.48-1.55 (2H, m, H<sub>6</sub>), 1.70-1.76 (1H, m, H<sub>10</sub>), 1.99-2.03 (1H, m, H<sub>3</sub>), 2.68 (1H, br s, H<sub>4</sub>), 3.68-3.79 (1H, m, 1H of H<sub>2</sub>), 4.01-4.08 (1H, m, 1H of H<sub>2</sub>), 6.82 (1H, br s, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 13.9 (C<sub>9</sub>), 19.2 (CH<sub>3iPr</sub>), 19.9 (CH<sub>3iPr</sub>), 22.6 (C<sub>8</sub>), 29.5 (C<sub>7</sub>), 31.6 (C<sub>10</sub>), 33.9 (C<sub>6</sub>), 45.6 (C<sub>4</sub>), 45.8 (C<sub>3</sub>), 64.8 (C<sub>2</sub>), 138.6 (C<sub>5</sub>).

**161b Cis:**

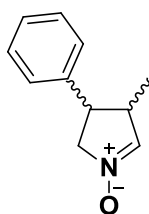
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.90-0.95 (9H, m, H<sub>9</sub> and H<sub>iPr</sub>), 1.32-1.35 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.48-1.55 (2H, m, H<sub>6</sub>), 1.70-1.76 (1H, m, H<sub>10</sub>), 2.25-2.28 (1H, m, H<sub>3</sub>), 2.85 (1H, br s, H<sub>4</sub>), 3.68-3.79 (2H, m, H<sub>2</sub>), 6.99 (1H, br s, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 13.9 (C<sub>9</sub>), 21.0 (CH<sub>3iPr</sub>), 21.1 (CH<sub>3iPr</sub>), 22.8 (C<sub>8</sub>), 26.8 (C<sub>7</sub>), 29.7 (C<sub>10</sub>), 30.9 (C<sub>6</sub>), 43.2 (C<sub>4</sub>), 46.2 (C<sub>3</sub>), 64.7 (C<sub>2</sub>), 139.8 (C<sub>5</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* 183.9 ([M+H]<sup>+</sup>), 206.9 ([M+Na]<sup>+</sup>), 367.3 ([2M+H]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO 184.1696. Found: 184.1701 ([M+H]<sup>+</sup>).

**IR (ATR):** 2960, 2870, 2355, 2160, 1590, 885 cm<sup>-1</sup>.

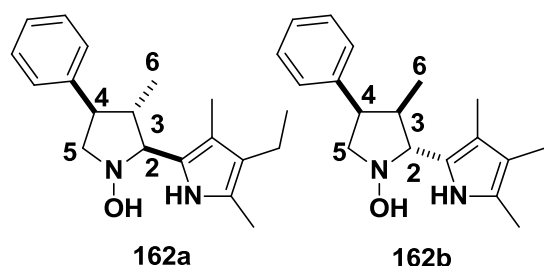
**153**

**4-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide (153):** Prepared according to the above general procedure starting from (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (2.0 g, 13.4 mmol) in THF (60 mL), propanal (1.48 mL, 20.1 mmol, 1.5 eq.), triethylamine (1.80 mL, 13.4 mmol) and L-proline

(335 mg, 2.68 mmol). The mixture was stirred for 18 h. Then MeOH (70 mL), zinc dust (1.79 g, 27.5 mmol) and acetic acid (15 mL, 200 mmol) were added to afford a yellow oil after purification (1.06 g, 45 %) (*trans/cis*: 76/24). Characterizations were in agreement with Merino & *al.*<sup>147</sup>

### General procedure for the preparation of *N*-hydroxylamines:

To a solution of nitron (1 eq.) in DCM was added TMSCl (1.05 eq) at room temperature, then the heteroaromatic compound (1.1 eq.) in DCM. The solution was stirred until completion (monitored by TLC: EtOAc/MeOH: 9:1). The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure. The crude solid was purified by flash chromatography on silica gel (Eluent: Pentane/EtOAc: 8:2) to afford a white solid as a mixture of diastereoisomers.



**2-(4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-methyl-4-phenylpyrrolidin-1-ol (162):** Prepared according to the above general procedure starting from nitron **154** (430 mg, 2.46 mmol) in DCM (16 mL), TMSCl (328  $\mu$ L, 2.58 mmol) and 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole (332 mg, 2.70 mmol) in DCM (3 mL). The solution was stirred for 1 h to afford a white solid after purification (424 mg, 58 %) (*trans-trans/cis-trans*: 67/33).

#### **162a** *Trans-trans*:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 0.98 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H<sub>6</sub>), 1.05 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.00 (4H, s, CH<sub>3</sub> and H<sub>3</sub>), 2.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.35 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.94-2.99 (1H, m, H<sub>4</sub>),

3.40-3.51 (2H, m, H<sub>5</sub>), 3.71 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H<sub>2</sub>), 7.20-7.22 (1H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.31-7.32 (4H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.84 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.1 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (C<sub>6</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (C<sub>3</sub>), 47.6 (C<sub>4</sub>), 63.7 (C<sub>5</sub>), 72.7 (C<sub>2</sub>), 116.4 (C<sub>Pyr</sub>), 120.7 (C<sub>Pyr</sub>), 121.9 (C<sub>Pyr</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 134.9 (C<sub>Pyr</sub>), 144.8 (C<sub>Ar</sub>).

**162b** *Cis-trans*:

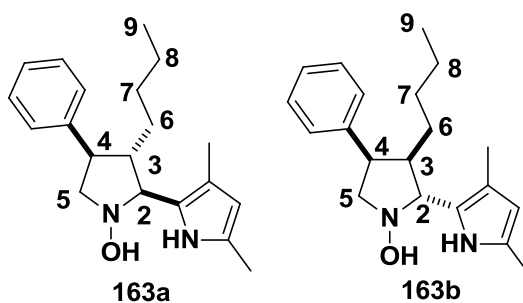
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 0.58 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H<sub>6</sub>), 1.06 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.99 (4H, s, CH<sub>3</sub> and 1H of H<sub>3</sub>), 2.16 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.34-2.40 (3H, m, CH<sub>2</sub> and 1H of H<sub>3</sub>), 3.31 (1H, t, *J* = 10.1 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.53-3.60 (1H, m, H<sub>4</sub>), 3.69-3.73 (2H, m, H<sub>2</sub> and H<sub>5</sub>), 7.21-7.24 (3H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.30-7.34 (2H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.88 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.1 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (C<sub>6</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (C<sub>3</sub>), 41.1 (C<sub>4</sub>), 62.6 (C<sub>5</sub>), 72.3 (C<sub>2</sub>), 116.2 (C<sub>Pyr</sub>), 120.4 (C<sub>Pyr</sub>), 121.9 (C<sub>Pyr</sub>), 126.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 137.2 (C<sub>Pyr</sub>), 140.2 (C<sub>Ar</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 297.4 ([M-2H+H]<sup>+</sup>), 281.3 ([M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O 299.2118. Found: 299.2122 ([M+H]<sup>+</sup>).

IR (ATR): 3405, 2960, 2925, 2855, 1495, 1455, 755, 700 cm<sup>-1</sup>.





**3-Butyl-2-(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-phenylpyrrolidin-1-ol (163):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **154** (500 mg, 2.3 mmol) in DCM (16 mL), TMSCl (307  $\mu$ L, 2.42 mmol) and 2,4-dimethylpyrrole (240 mg, 2.53 mmol) in DCM (2 mL). The solution was stirred for 1 h to afford a white solid after purification (495 mg, 69 %) (*trans-trans/cis-trans*: nd).

**163a** *Trans-trans*:

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.74 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 0.99-1.06 (1H, m, 1H of  $\text{H}_6$ ), 1.10-1.21 (3H, m, 1H of  $\text{H}_6$  and  $\text{H}_8$ ), 1.41-1.52 (2H, m,  $\text{H}_7$ ), 2.01 (1H, br s,  $\text{H}_3$ ), 2.06 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.22 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.02-3.06 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.35 (1H, t,  $J = 9.7$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.44 (1H, dd,  $J = 3.1$  and  $10.2$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.68 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5.66 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.21 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.37 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.83 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 11.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{C}_9$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{C}_8$ ), 29.2 ( $\text{C}_6$ ), 32.9 ( $\text{C}_7$ ), 43.4 ( $\text{C}_4$ ), 52.0 ( $\text{C}_3$ ), 64.3 ( $\text{C}_5$ ), 71.3 ( $\text{C}_2$ ), 106.9 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 146.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**163b** *Cis-trans*:

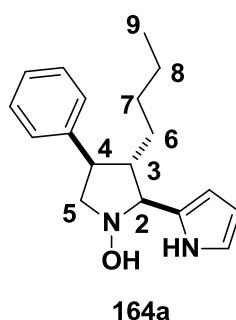
**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.55 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 0.73-1.12 (6H, m,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 2.06 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (4H, s,  $\text{CH}_3$  and  $\text{H}_3$ ), 3.23 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.56 (1H, q,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.75 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.80 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5.66 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.27-7.33 (5H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.98 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 11.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{C}_9$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{C}_8$ ), 29.0 ( $\text{C}_6$ ), 29.6 ( $\text{C}_7$ ), 43.4 ( $\text{C}_4$ ), 46.2 ( $\text{C}_3$ ), 63.6 ( $\text{C}_5$ ), 70.9 ( $\text{C}_2$ ), 108.1 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 124.6 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  313 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 295.4 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS (ESI $^+$ )** Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$  313.2274. Found: 313.2278 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR (ATR):** 3410, 2960, 2930, 2850, 1605, 1455, 775, 695  $\text{cm}^{-1}$ .



**3-Butyl-4-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-ol (164):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **154** (100 mg, 0.46 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (60  $\mu\text{L}$ , 0.48 mmol) and pyrrole (35  $\mu\text{L}$ , 0.51 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 18 h to afford a white solid after purification (81 mg, 62 %) (*trans-trans/cis-trans*: 91/9).

**164a** *Trans-trans*:

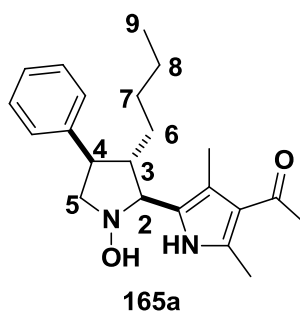
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.76 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.04-1.19 (4H, m,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 1.44-1.62 (2H, m,  $\text{H}_6$ ), 2.19-2.38 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 3.04-3.09 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.33-3.35 (2H, m,  $\text{H}_5$ ), 3.69 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 6.14-6.17 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.75 (1H, br s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.18-7.13 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.38 (4H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.50 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 13.8 ( $\text{C}_9$ ), 22.7 ( $\text{C}_8$ ), 29.3 ( $\text{C}_7$ ), 33.5 ( $\text{C}_6$ ), 47.1 ( $\text{C}_4$ ), 51.0 ( $\text{C}_3$ ), 64.5 ( $\text{C}_5$ ), 72.7 ( $\text{C}_2$ ), 106.9 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.6 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 149.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  285.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS (ESI $^+$ )** Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$  285.1961. **Found:** 285.1967 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR (ATR):** 3360, 2955, 2910, 2870, 2845, 1605, 1495, 1455, 1025, 720, 700  $\text{cm}^{-1}$ .



**1-(5-(3-Butyl-1-hydroxy-4-phenylpyrrolidin-2-yl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone**

**(165a):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **154** (100 mg, 0.46 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (60  $\mu$ L, 0.48 mmol) and 2,4-dimethyl-3-acetylpyrrole (69.5 mg, 0.51 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 18 h to afford a white solid after purification (118 mg, 72 %) (*trans-trans/cis-trans*: 94/6).

**165a** *Trans-trans*:

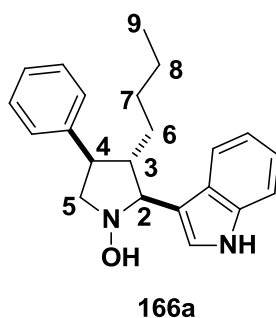
**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.74 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 0.99-1.06 (1H, m, 1H of  $\text{H}_6$ ), 1.08-1.20 (3H, m, 1H of  $\text{H}_6$  and  $\text{H}_8$ ), 1.42-1.52 (2H, m,  $\text{H}_7$ ), 1.96 (1H, br s,  $\text{H}_3$ ), 2.27 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.05-3.09 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.38 (1H, t,  $J = 9.9$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.44 (1H, dd,  $J = 3.2$  and 10.3 Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.75 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 4.95 (1H, br s, OH), 7.21-7.24 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31-7.37 (4H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.20 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 11.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{C}_9$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{C}_8$ ), 29.2 ( $\text{C}_6$ ), 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.7 ( $\text{C}_7$ ), 46.7 ( $\text{C}_4$ ), 52.2 ( $\text{C}_3$ ), 64.4 ( $\text{C}_5$ ), 72.2 ( $\text{C}_2$ ), 118.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 121.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 146.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 195.5 (CO).<sup>175</sup>

**MS (ESI<sup>-</sup>)**  $m/z$  353.3 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$  355.2380. **Found:** 355.2383 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR (ATR):** 3360, 3225, 2955, 2920, 2855, 1600, 1440, 1415, 1075, 975, 760, 700  $\text{cm}^{-1}$ .



**3-Butyl-2-(1H-indol-3-yl)-4-phenylpyrrolidin-1-ol (166)**: Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **154** (100 mg, 0.46 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (60  $\mu$ L, 0.48 mmol) and indole (59.4 mg, 0.51 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 8 h to afford a white solid after purification (113 mg, 73 %) (*trans-trans/cis-trans*: 96/4).

**166a** *Trans-trans*:

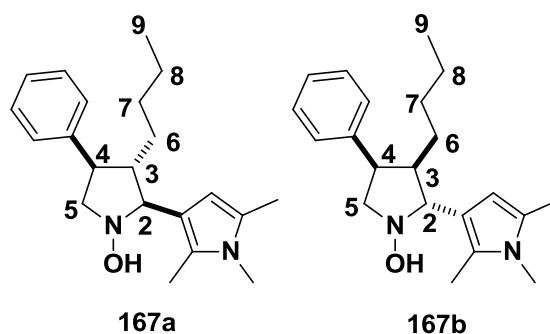
**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.69 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.01-1.09 (3H, m, 1H of  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 1.17-1.23 (1H, m, 1H of  $\text{H}_7$ ), 1.46-1.55 (2H, m,  $\text{H}_6$ ), 2.37-2.43 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 3.08-3.12 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.37 (1H, t,  $J = 10.1$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.45 (1H, dd,  $J = 3.1$  and 10.1 Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.88 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz,  $\text{H}_2$ ) 7.12 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.19-7.24 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.33-7.38 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.45 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.90 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.06 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 13.8 ( $\text{C}_9$ ), 22.8 ( $\text{C}_8$ ), 29.3 ( $\text{C}_7$ ), 33.4 ( $\text{C}_6$ ), 47.0 ( $\text{C}_4$ ), 51.0 ( $\text{C}_3$ ), 64.3 ( $\text{C}_5$ ), 73.1 ( $\text{C}_2$ ), 111.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 146.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  335.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS (ESI $^+$ )** Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$  335.2118. **Found:** 335.2126 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR (ATR):** 3410, 2955, 2925, 2855, 1715, 1600, 1495, 1455, 1230, 1095, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .



**3-Butyl-4-phenyl-2-(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)pyrrolidin-1-ol (167):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **154** (100 mg, 0.46 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (60  $\mu$ L, 0.48 mmol) and 1,2,5-trimethylpyrrole (69  $\mu$ L, 0.51 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 8 h to afford a white solid after purification (112 mg, 74 %) (*trans-trans/cis-trans*: 81/19).

**167a** *Trans-trans*:

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.75 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.02-1.08 (2H, m,  $\text{H}_8$ ), 1.09-1.15 (2H, m,  $\text{H}_7$ ), 1.34-1.42 (1H, m, 1H of  $\text{H}_6$ ), 1.45-1.51 (1H, m, 1H of  $\text{H}_6$ ), 2.06-2.10 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 2.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.22 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.97-3.01 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.27 (1H, t,  $J = 9.7$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.33 (1H, dd,  $J = 2.9$  and 9.7 Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.50 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 4.82 (1H, br s, OH), 5.88 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.17-7.21 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.36 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 10.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.5 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{C}_9$ ), 22.9 ( $\text{C}_8$ ), 29.4 ( $\text{C}_7$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 ( $\text{C}_6$ ), 46.7 ( $\text{C}_4$ ), 52.1 ( $\text{C}_3$ ), 64.4 ( $\text{C}_5$ ), 72.3 ( $\text{C}_2$ ), 103.8 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 147.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 158.5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ).

**167b** *Cis-trans*:

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 0.66 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 0.83-0.89 (2H, m,  $\text{H}_8$ ), 1.09-1.15 (2H, m,  $\text{H}_7$ ), 1.20-1.25 (2H, m,  $\text{H}_6$ ), 2.06-2.10 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 2.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.21 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ),

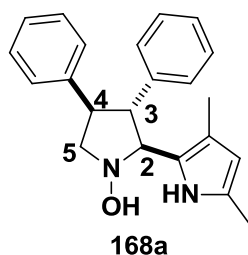
2.97-3.01 (1H, m, H<sub>4</sub>), 3.25-3.29 (1H, m, 1H of H<sub>5</sub>), 3.32-3.34 (1H, m, 1H of H<sub>5</sub>), 3.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.24 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H<sub>2</sub>), 5.81 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 7.28-7.36 (4H, m, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 10.3 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (C<sub>9</sub>), 22.5 (C<sub>8</sub>), 29.7 (C<sub>7</sub>), 30.1 (CH<sub>3</sub>), 33.4 (C<sub>6</sub>), 48.4 (C<sub>4</sub>), 52.1 (C<sub>3</sub>), 65.1 (C<sub>5</sub>), 71.8 (C<sub>2</sub>), 105.8 (CH<sub>Pyr</sub>), 126.2 (CH<sub>Ar</sub>), 126.6 (C<sub>Pyr</sub>), 127.3 (C<sub>Pyr</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 147.5 (C<sub>Ar</sub>), 158.5 (C<sub>Pyr</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 327.4 ([M+H]<sup>+</sup>), 309.4 ([M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O 327.2431. Found: 327.2436 ([M+H]<sup>+</sup>).

IR (ATR): 3400, 2960, 2920, 2870, 1605, 1495, 1455, 1385, 1030, 755, 695 cm<sup>-1</sup>.



**2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,4-diphenylpyrrolidin-1-ol (168)**: Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **156** (100 mg, 0.42 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (56  $\mu$ L, 0.44 mmol) and 2,4-dimethylpyrrole (42 mg, 0.46 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 1 h to afford a white solid after purification (47 mg, 34 %) (*trans-trans/cis-trans*: 87/13).

**168a** *Trans-trans*:

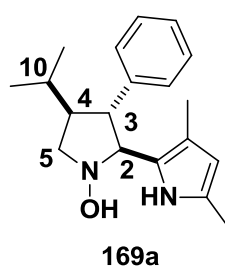
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 1.57 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.20 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.12 (1H, br s, H<sub>3</sub>), 3.59-3.71 (3H, m, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 4.19 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H<sub>2</sub>), 5.03 (1H, br s, OH), 5.54 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.06-7.11 (3H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.15-7.23 (4H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.28-7.30 (3H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.92 (1H, br s, NH);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 13.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 58.8 ( $\text{C}_4$ ), 60.4 ( $\text{C}_5$ ), 73.2 ( $\text{C}_2$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 114.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 117.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.1 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  333.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 315.3 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ).

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$  333.1961. Found: 333.1964 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

IR (ATR): 3410, 3200, 3030, 2880, 1600, 1495, 1450, 765, 695  $\text{cm}^{-1}$ .



**2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-isopropyl-3-phenylpyrrolidin-1-ol (169):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **160** (100 mg, 0.49 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (66  $\mu\text{L}$ , 0.52 mmol) and 2,4-dimethylpyrrole (52 mg, 0.54 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 1 h to afford a white solid after purification (53 mg, 36 %) (*trans-trans/cis-trans*: 98/2).

**169a** *Trans-trans*:

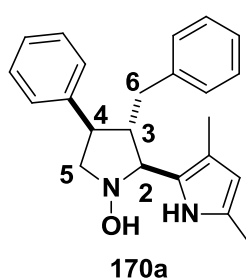
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.80 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_{3\text{iPr}}$ ), 0.91 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_{3\text{iPr}}$ ), 1.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.68-1.74 (1H, m,  $\text{H}_{10}$ ), 2.21 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.24-2.31 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 2.79 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.24 (1H, t,  $J = 10.3$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.42 (1H, dt,  $J = 2.9$  and 10.2 Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.91 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5.53 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.10-7.17 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.21-7.23 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.93 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.3 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CH}_{3\text{iPr}}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_{3\text{iPr}}$ ), 30.9 ( $\text{C}_4$ ), 32.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 53.3 ( $\text{C}_3$ ), 59.8 ( $\text{C}_5$ ), 74.2 ( $\text{C}_2$ ), 108.2 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 142.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  297.4 ( $[M-2H+H]^+$ ), 281.4 ( $[M-H_2O+H]^+$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for  $C_{19}H_{27}N_2O$  299.2118. **Found:** 299.2124 ( $[M+H]^+$ ).

**IR (ATR):** 3400, 3090, 2960, 2920, 1605, 1520, 1465, 1400, 1025, 775, 720, 695  $cm^{-1}$ .



**3-Benzyl-2-(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-phenylpyrrolidin-1-ol (170):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **155** (100 mg, 0.40 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (53  $\mu$ L, 0.42 mmol) and 2,4-dimethylpyrrole (42 mg, 0.44 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 1 h to afford a white solid after purification (108 mg, 78 %) (*trans-trans/cis-trans*: 86/14).

**170a** *Trans-trans*:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm) 2.07 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.17 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.38 (1H, br s, H<sub>3</sub>), 2.36 (1H, dd,  $J = 8.5$  and  $13.7$  Hz, 1H of H<sub>6</sub>), 2.87 (1H, dd,  $J = 5.0$  and  $13.6$  Hz, 1H of H<sub>6</sub>), 3.06-3.11 (1H, m, H<sub>4</sub>), 3.31 (1H, t,  $J = 10.2$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.40 (1H, dd,  $J = 3.0$  and  $10.6$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.74 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>2</sub>), 5.10 (1H, br s, OH), 5.65 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.94-6.97 (2H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.02-7.04 (2H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.10-7.19 (6H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.70 (1H, br s, NH).

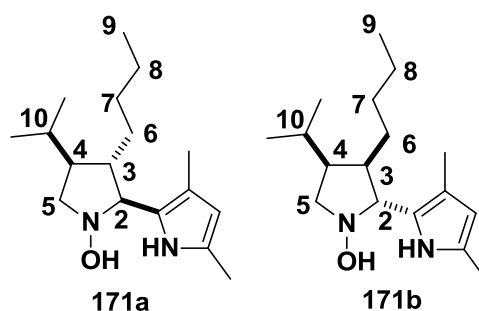
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm) 11.0 (CH<sub>3</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (C<sub>4</sub>), 38.7 (C<sub>6</sub>), 53.2 (C<sub>3</sub>), 63.6 (C<sub>5</sub>), 70.7 (C<sub>2</sub>), 108.2 (CH<sub>Pyr</sub>), 118.2 (C<sub>Pyr</sub>), 125.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.0 (CH<sub>Ar</sub>), 126.7 (C<sub>Pyr</sub>), 127.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>), 139.0 (C<sub>Pyr</sub>), 145.9 (C<sub>Ar</sub>).<sup>175</sup>



**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  345.2 ( $[M-2H+H]^+$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for  $C_{23}H_{27}N_2O$  347.2118. **Found:** 347.2122 ( $[M+H]^+$ ).

**IR (ATR):** 3400, 3025, 2920, 2855, 1600, 1495, 785, 700  $cm^{-1}$ .



**3-Butyl-2-(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-isopropylpyrrolidin-1-ol (171):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **161** (100 mg, 0.55 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (73  $\mu$ L, 0.57 mmol) and 2,4-dimethylpyrrole (57 mg, 0.60 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 1 h to afford a white solid after purification (113 mg, 74 %) (*trans-trans/cis-trans*: 65/35).

**171a** *Trans-trans*:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.81-0.85 (3H, m, H<sub>9</sub>), 0.88-0.93 (6H, m, CH<sub>3*iPr*</sub>), 1.17-1.27 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.31-1.40 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.42-1.49 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.62-1.67 (3H, m, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>10</sub>), 2.03 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.21 (3H, m, CH<sub>3</sub>), 2.83 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.17 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.49 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H<sub>2</sub>), 5.15 (1H, br s, OH), 5.64 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.79 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 10.9 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (C<sub>9</sub>), 19.3 (CH<sub>3*iPr*</sub>), 21.4 (CH<sub>3*iPr*</sub>), 23.1 (C<sub>8</sub>), 29.2 (C<sub>7</sub>), 30.9 (C<sub>10</sub>), 31.7 (C<sub>4</sub>), 33.8 (C<sub>6</sub>), 46.1 (C<sub>3</sub>), 58.1 (C<sub>3</sub>), 71.1 (C<sub>2</sub>), 108.0 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.2 (C<sub>Pyr</sub>), 124.8 (C<sub>Pyr</sub>), 126.2 (C<sub>Pyr</sub>).

**171b** *Cis-trans*:

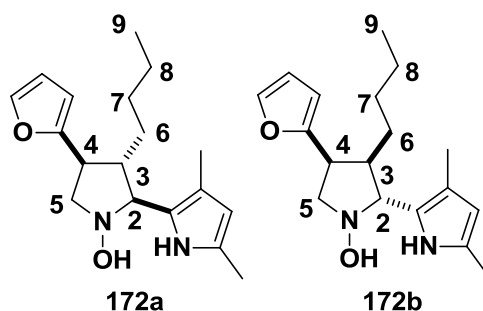
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.81-0.85 (3H, m, H<sub>9</sub>), 0.88-0.93 (6H, m CH<sub>3iPr</sub>), 1.17-1.27 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.31-1.40 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.42-1.49 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.62-1.67 (3H, m, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>10</sub>), 2.03 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.20 (3H, m, CH<sub>3</sub>), 2.74 (1H, t,  $J = 8.9$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.30 (1H, dd,  $J = 5.8$  and  $8.5$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.68 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz, H<sub>2</sub>), 5.15 (1H, br s, OH), 5.62 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H<sub>pyr</sub>), 7.71 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 10.9 (CH<sub>3</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (C<sub>9</sub>), 19.3 (CH<sub>3iPr</sub>), 22.2 (CH<sub>3iPr</sub>), 22.9 (C<sub>8</sub>), 29.5 (C<sub>7</sub>), 30.9 (C<sub>10</sub>), 31.7 (C<sub>4</sub>), 33.8 (C<sub>6</sub>), 45.8 (C<sub>3</sub>), 59.4 (C<sub>5</sub>), 71.1 (C<sub>2</sub>), 108.0 (CH<sub>pyr</sub>), 117.2 (C<sub>pyr</sub>), 124.8 (C<sub>pyr</sub>), 126.2 (C<sub>pyr</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  277.4 ([M-2H+H]<sup>+</sup>), 259.4 ([M-2H-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O 279.2431. Found: 279.2436 ([M+H]<sup>+</sup>).

**IR (ATR):** 3345, 3110, 2955, 2915, 2850, 1575, 1465, 1430, 1280, 1090, 1025, 715 cm<sup>-1</sup>.



**3-Butyl-2-(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-(furan-2-yl)pyrrolidin-1-ol (172):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **159** (100 mg, 0.48 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (64  $\mu$ L, 0.51 mmol) and 2,4-dimethylpyrrole (51 mg, 0.53 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 1 h to afford a white solid after purification (68 mg, 47 %) (*trans-trans/cis-trans*: 78/22).

**172a** *Trans-trans*:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.81 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, H<sub>9</sub>), 1.10-1.27 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.39-1.45 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.53-1.58 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 2.05 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.20 (4H, br s, CH<sub>3</sub> and H<sub>3</sub>), 3.14 (2H, td,  $J = 2.6$  and  $6.3$  Hz, H<sub>4</sub>), 3.20-3.25 (1H, m, 1H of H<sub>5</sub>), 3.48 (1H, dd,  $J = 2.4$  and  $9.9$  Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.63 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz, H<sub>2</sub>), 5.65 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.09 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz, H<sub>Fur</sub>), 6.30-6.31 (1H, m, H<sub>Fur</sub>), 7.35 (1H, s, H<sub>Fur</sub>), 7.92 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 11.0 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (C<sub>9</sub>), 22.9 (C<sub>8</sub>), 29.3 (C<sub>7</sub>), 33.3 (C<sub>6</sub>), 39.7 (C<sub>4</sub>), 48.2 (C<sub>3</sub>), 61.1 (C<sub>5</sub>), 70.0 (C<sub>2</sub>), 104.7 (CH<sub>Fur</sub>), 108.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 110.3 (CH<sub>Fur</sub>), 117.9 (C<sub>Pyr</sub>), 123.9 (C<sub>Pyr</sub>), 126.7 (C<sub>Pyr</sub>), 141.4 (CH<sub>Fur</sub>), 158.3 (C<sub>Fur</sub>).

**172b** *Cis-trans*:

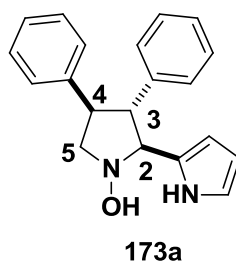
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.67 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, H<sub>9</sub>), 1.10-1.27 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.39-1.45 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.53-1.58 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 2.03 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.20 (4H, br s, CH<sub>3</sub> and H<sub>3</sub>), 3.20-3.25 (1H, m, H<sub>4</sub>), 3.62-3.68 (2H, m, H<sub>5</sub>), 3.78 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz, H<sub>2</sub>), 5.65 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.14 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz, H<sub>Fur</sub>), 6.31-6.32 (1H, m, H<sub>Fur</sub>), 7.37 (1H, s, H<sub>Fur</sub>), 7.92 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 11.1 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (C<sub>9</sub>), 22.8 (C<sub>8</sub>), 29.7 (C<sub>7</sub>), 33.3 (C<sub>6</sub>), 39.7 (C<sub>4</sub>), 48.2 (C<sub>3</sub>), 61.1 (C<sub>5</sub>), 70.8 (C<sub>2</sub>), 107.5 (CH<sub>Fur</sub>), 108.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 110.2 (CH<sub>Fur</sub>), 118.1 (C<sub>Pyr</sub>), 123.9 (C<sub>Pyr</sub>), 126.8 (C<sub>Pyr</sub>), 141.6 (CH<sub>Fur</sub>), 158.3 (C<sub>Fur</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  301.4 ([M-2H+H]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 303.2067. **Found:** 303.2071 ([M+H]<sup>+</sup>).

**IR (ATR)** : 3385, 2955, 2920, 2855, 2360, 2340, 1600, 1455, 1150, 775, 740 cm<sup>-1</sup>.



**3,4-Diphenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-ol (156):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **156** (100 mg, 0.42 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (56  $\mu$ L, 0.44 mmol) and pyrrole (32  $\mu$ L, 0.46 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 18 h to afford a white solid after purification (52 mg, 41 %) (*trans-trans/cis-trans*: 86/14).

**173a Trans-trans:**

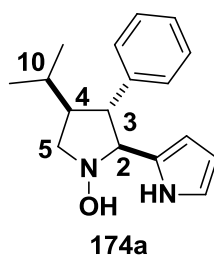
**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 3.36 (1H, br s,  $\text{H}_3$ ), 3.53-3.70 (3H, m,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$ ), 4.29 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 6.00 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.07-6.09 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.69 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.03-7.06 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.08-7.30 (9H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.45 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 47.3 ( $\text{C}_4$ ), 58.1 ( $\text{C}_3$ ), 64.5 ( $\text{C}_5$ ), 73.8 ( $\text{C}_2$ ), 106.9 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.5 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.7 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).<sup>175</sup>

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  305.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 287.3 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$  305.1648. **Found:** 305.1652 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR (ATR):** 3415, 3030, 2925, 2855, 1600, 1495, 1450, 1075, 1030, 760, 725, 695  $\text{cm}^{-1}$ .



**4-Isopropyl-3-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-ol (174):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **160** (100 mg, 0.49 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (66  $\mu$ L, 0.52 mmol) and pyrrole (38  $\mu$ L, 0.54 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 18 h to afford a white solid after purification (56 mg, 42 %) (*trans-trans/cis-trans*: 87/13).

**175a** *Trans-trans*:

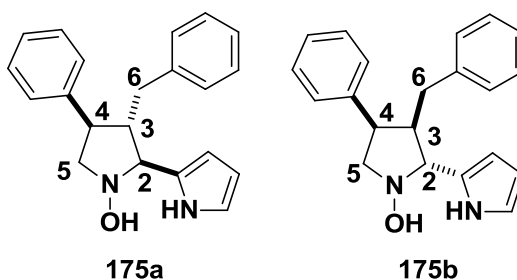
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.81 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_{3\text{IPr}}$ ), 0.91 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_{3\text{IPr}}$ ), 1.70-1.75 (1H, m,  $\text{H}_{10}$ ), 2.22-2.29 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.02 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.23 (1H, td,  $J = 2.7$  and 10.4 Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.33 (1H, dt,  $J = 3.4$  and 10.4 Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.97 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5.95 (1H, br s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.07-6.08 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.65 (1H, br s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.17-7.27 (5H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.41 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 19.9 ( $\text{CH}_{3\text{IPr}}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_{3\text{IPr}}$ ), 30.9 ( $\text{C}_4$ ), 31.8 ( $\text{C}_{10}$ ), 52.9 ( $\text{C}_3$ ), 59.9 ( $\text{C}_5$ ), 74.9 ( $\text{C}_2$ ), 106.5 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 142.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  271.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 253.3 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$  271.1805. Found: 271.1808 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**IR** (ATR): 3375, 2955, 2920, 2905, 2855, 2355, 1595, 1470, 1120, 755, 725, 695  $\text{cm}^{-1}$ .



**3-Benzyl-4-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-ol (175):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrene **155** (100 mg, 0.40 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (53  $\mu$ L, 0.42 mmol) and pyrrole (31  $\mu$ L, 0.44 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 18 h to afford a white solid after purification (98 mg, 77 %) (*trans-trans/cis-trans*: 83/17).

**175a** *Trans-trans*:

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 2.50 (1H, br s,  $\text{H}_3$ ), 2.76 (1H, dd,  $J = 7.9$  and  $13.8$  Hz, 1H of  $\text{H}_6$ ), 2.91 (1H, dd,  $J = 5.6$  and  $13.7$  Hz, 1H of  $\text{H}_6$ ), 3.13-3.17 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.30 (1H, t,  $J = 10.1$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.35 (1H, dd,  $J = 6.5$  and  $10.4$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.79 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5.22 (1H, br s, OH), 6.14-6.16 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.71-6.73 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.05 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.13-7.21 (6H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.32 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 38.6 ( $\text{C}_6$ ), 45.5 ( $\text{C}_4$ ), 52.6 ( $\text{C}_3$ ), 64.0 ( $\text{C}_5$ ), 71.8 ( $\text{C}_2$ ), 106.9 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.7 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**175b** *Cis-trans*:

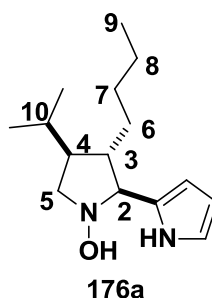
**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 2.33 (1H, dd,  $J = 8.1$  and  $14.1$  Hz, 1H of  $\text{H}_6$ ), 2.45 (1H, dd,  $J = 7.6$  and  $14.2$  Hz, 1H of  $\text{H}_6$ ), 2.73-2.77 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 3.35-3.40 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.58-3.63 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.74 (1H, dd,  $J = 7.2$  and  $9.8$  Hz, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.93 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5.92 (1H, br s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.08-6.09 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.61-6.62 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.75-6.77 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.04-7.21 (8H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.06 (1H, br s, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 35.8 ( $\text{C}_6$ ), 42.8 ( $\text{C}_4$ ), 47.6 ( $\text{C}_3$ ), 64.0 ( $\text{C}_5$ ), 71.7 ( $\text{C}_1$ ), 106.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  319.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 301.3 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O 319.1806. Found: 319.1805 ([M+H]<sup>+</sup>).**

**IR (ATR):** 3315, 3025, 2915, 2850, 2360, 1600, 1495, 1455, 1085, 1025, 756, 700 cm<sup>-1</sup>.



**3-Butyl-4-isopropyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-ol (176):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **161** (100 mg, 0.55 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (73  $\mu$ L, 0.55 mmol) and pyrrole (42  $\mu$ L, 0.60 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 18 h to afford a white solid after purification (88 mg, 64 %) (*trans-trans/cis-trans*: 72/28).

**176a Trans-trans:**

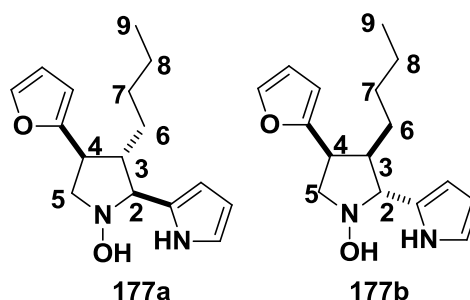
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.84 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz, H<sub>9</sub>), 0.90-0.93 (6H, m, CH<sub>3iPr</sub>), 1.17-1.25 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.39-1.46 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.47-1.56 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.61-1.69 (2H, m, H<sub>3</sub> and H<sub>10</sub>), 1.84-1.86 (1H, m, H<sub>3</sub>), 2.87 (1H, t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.13 (1H, d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.50 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H<sub>2</sub>), 5.43 (1H, br s, OH), 6.08-6.10 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.13-6.16 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.71-6.73 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 8.45 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 13.9 (C<sub>9</sub>), 19.4 (CH<sub>3iPr</sub>), 21.5 (CH<sub>3iPr</sub>), 22.9 (C<sub>8</sub>), 29.5 (C<sub>7</sub>), 30.9 (C<sub>10</sub>), 31.8 (C<sub>4</sub>), 34.7 (C<sub>6</sub>), 45.3 (C<sub>3</sub>), 58.7 (C<sub>5</sub>), 72.5 (C<sub>2</sub>), 106.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.2 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.3 (CH<sub>Pyr</sub>).<sup>175</sup>

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  249.4 ([M-2H+H]<sup>+</sup>), 233.4 ([M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O 251.2123. Found: 251.2117 ([M+H]<sup>+</sup>).**

**IR (ATR):** 3350, 3200, 2955, 2915, 2850, 1570, 1465, 1430, 1120, 1025, 805, 720 cm<sup>-1</sup>.



**3-Butyl-4-(furan-2-yl)-2-(1H-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-1-ol (177):** Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **159** (100 mg, 0.48 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (64  $\mu$ L, 0.51 mmol) and pyrrole (37  $\mu$ L, 0.53 mmol) in DCM (1 mL). The solution was stirred for 18 h to afford a white solid after purification (72 mg, 54 %) (*trans-trans/cis-trans*: nd).

**177a** *Trans-trans*:

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.81 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz, H<sub>9</sub>), 1.14-1.30 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.43-1.53 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 1.56-1.64 (1H, m, 1H of H<sub>6</sub>), 2.30 (1H, br s, H<sub>3</sub>), 3.17-3.24 (2H, m, H<sub>4</sub> and 1H of H<sub>5</sub>), 3.40 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H of H<sub>5</sub>), 3.60-3.65 (1H, m, H<sub>2</sub>), 6.08 (1H, br s, H<sub>Fur</sub>), 6.12-6.16 (2H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.29-6.32 (1H, m, H<sub>Fur</sub>), 6.72-6.74 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 7.34 (1H, s, H<sub>Fur</sub>), 8.53 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 13.9 (C<sub>9</sub>), 22.7 (C<sub>8</sub>), 29.3 (C<sub>7</sub>), 30.9 (C<sub>3</sub>), 33.7 (C<sub>6</sub>), 47.4 (C<sub>4</sub>), 60.2 (C<sub>5</sub>), 71.5 (C<sub>2</sub>), 104.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 107.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.2 (CH<sub>Fur</sub>), 110.2 (CH<sub>Fur</sub>), 117.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 131.0 (C<sub>Pyr</sub>), 141.3 (CH<sub>Fur</sub>), 157.9 (C<sub>Fur</sub>).



**177b** *Cis-trans*:

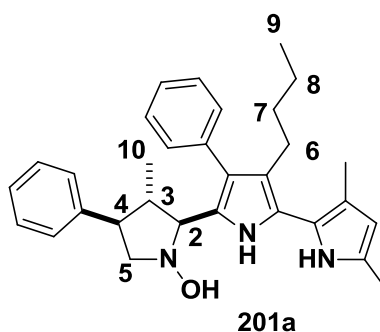
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.68 (3H, t,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.14-1.30 (4H, m,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 1.43-1.53 (1H, m, 1H of  $\text{H}_6$ ), 1.56-1.64 (1H, m, 1H of  $\text{H}_6$ ), 2.30 (1H, br s,  $\text{H}_3$ ), 3.17-3.24 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.60-3.65 (2H, m,  $\text{H}_4$  and 1H of  $\text{H}_5$ ), 7.76 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 6.12-6.16 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ), 6.29-6.32 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ), 6.72-6.74 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.36 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Fur}}$ ), 8.65 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 13.7 ( $\text{C}_9$ ), 22.6 ( $\text{C}_8$ ), 28.8 ( $\text{C}_7$ ), 30.9 ( $\text{C}_3$ ), 33.7 ( $\text{C}_6$ ), 47.4 ( $\text{C}_4$ ), 60.2 ( $\text{C}_5$ ), 72.5 ( $\text{C}_2$ ), 104.6 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 107.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 110.1 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 117.7 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 131.0 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 141.5 ( $\text{CH}_{\text{Fur}}$ ), 157.9 ( $\text{C}_{\text{Fur}}$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  275.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 257.3 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ).

HRMS (ESI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$  275.1754. Found: 275.1759 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

IR (ATR): 3390, 3350, 2990, 2960, 2910, 2855, 2355, 2340, 1065, 715  $\text{cm}^{-1}$ .



**2-(3-Butyl-3',5'-dimethyl-4-phenyl-1*H*,1'*H*-[2,2'-bipyrrol]-5-yl)-3-methyl-4-phenylpyrrolidin-1-ol (201)**: Prepared according to the above general procedure starting from nitron **153** (70 mg, 0.24 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (35  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol) and bipyrrole **185** (50 mg, 0.29 mmol) in DCM (1 mL) to afford a green solid after purification (70 mg, 63 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.68 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 0.78 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 1.07-1.13 (2H, m,  $\text{H}_8$ ), 1.15-1.19 (2H, m,  $\text{H}_7$ ), 2.05 (4H, s,  $\text{H}_3$  and  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ),

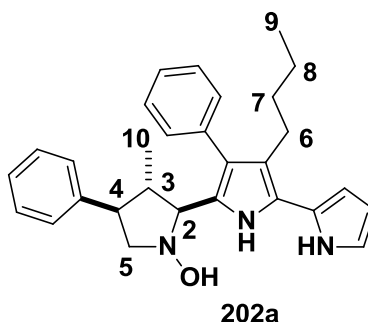
2.33-2.40 (2H, m, H<sub>6</sub>), 2.78-2.83 (1H, m, H<sub>4</sub>), 3.33-3.43 (2H, m, H<sub>5</sub>), 3.72 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H<sub>2</sub>), 5.79 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.19 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.27-7.55 (9H, m, H<sub>Ar</sub>), 8.49 (1H, br s, NH), 8.56 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 11.8 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (C<sub>9</sub>), 15.9 (C<sub>10</sub>), 22.5 (C<sub>8</sub>), 24.6 (C<sub>6</sub>), 33.1 (C<sub>7</sub>), 45.2 (C<sub>3</sub>), 47.7 (C<sub>4</sub>), 63.9 (C<sub>5</sub>), 72.2 (C<sub>2</sub>), 108.5 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.4 (C<sub>Pyr</sub>), 117.5 (C<sub>Pyr</sub>), 119.9 (C<sub>Pyr</sub>), 120.8 (C<sub>Pyr</sub>), 121.1 (C<sub>Pyr</sub>), 125.4 (C<sub>Pyr</sub>), 125.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (C<sub>Pyr</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 136.3 (C<sub>Ar</sub>), 146.9 (C<sub>Ar</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 466.4 ([M-H]<sup>-</sup>), 502.3 ([M+Cl]<sup>-</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O 468.3009. Found: 468.3012 ([M+H]<sup>+</sup>).

IR (ATR): 3420, 2955, 2870, 2360, 1605, 680 cm<sup>-1</sup>.



**2-(3-Butyl-4-phenyl-1*H*,1'*H*-[2,2'-bipyrrol]-5-yl)-3-methyl-4-phenylpyrrolidin-1-ol (202):**

Prepared according to the above general procedure starting from nitrone **153** (66 mg, 0.38 mmol) in DCM (3 mL), TMSCl (45 μL, 0.36 mmol) and bipyrrole **188** (90 mg, 0.34 mmol) in DCM (1 mL) to afford a green solid after purification (77 mg, 51 %).

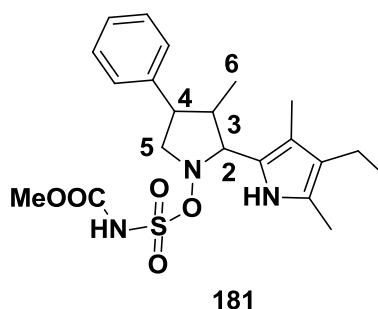
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.71-0.74 (3H, m, H<sub>9</sub>), 0.78 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H<sub>10</sub>), 2.12-2.20 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.28-1.34 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.05 (1H, br s, H<sub>3</sub>), 2.42-2.50 (2H, m, H<sub>6</sub>), 2.82-2.90 (1H, m, H<sub>4</sub>), 3.35-3.44 (1H, m, 1H of H<sub>5</sub>), 3.43-3.47 (1H, m, 1H of H<sub>5</sub>), 3.73 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H<sub>2</sub>), 6.26-6.29 (2H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.78-6.81 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 7.19-7.20 (1H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.28-7.39 (9H, m, H<sub>Ar</sub>), 8.21 (1H, br s, NH), 8.60 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 13.7 ( $\text{C}_9$ ), 15.8 ( $\text{C}_{10}$ ), 22.6 ( $\text{C}_8$ ), 24.6 ( $\text{C}_6$ ), 33.6 ( $\text{C}_7$ ), 45.2 ( $\text{C}_3$ ), 47.4 ( $\text{C}_4$ ), 64.2 ( $\text{C}_5$ ), 72.3 ( $\text{C}_2$ ), 106.2 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 109.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.7 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 121.1 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).<sup>175</sup>

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  440.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 422.3 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ).

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}$  440.2696. Found: 440.2698 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

IR (ATR): 3425, 2950, 2860, 2355, 1605, 1455, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

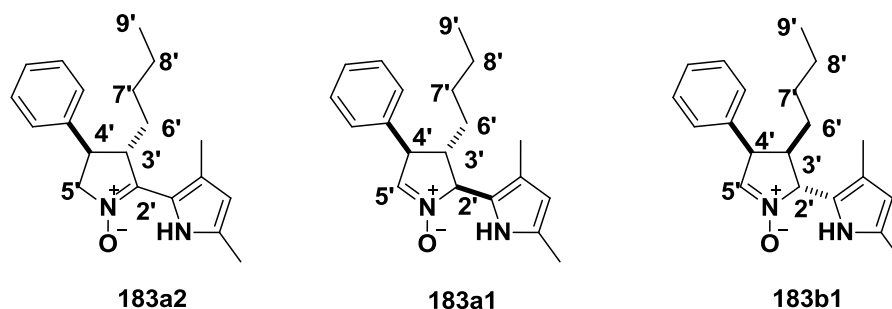


### 2-(4-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-methyl-4-phenylpyrrolidin-1-

**ylmethoxycarbonylsulfamate (181):** To a solution of *N*-hydroxylamine **162** (30 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) in THF (2 mL) was added Burgess reagent (36 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.). The solution was stirred 30 min at 0°C, quenched with water (3 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford the sulfonate (43 mg, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.60 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 1.03 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.95 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.42-2.45 (1H, m,  $\text{H}_3$ ), 3.27-3.29 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 3.78-3.85 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 3.83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08-4.15 (1H, m, 1H of  $\text{H}_5$ ), 5.06 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 7.34 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.78 (1H, br s, NH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 436.4 ([M+H]<sup>+</sup>), 458.3 ([M+Na]<sup>+</sup>).



**3'-Butyl-3,5-dimethyl-4'-phenyl-4',5'-dihydro-1H,3'H-[2,2'-bipyrrrole] 1'-oxide (183):** To a solution of *N*-hydroxylamine (187 mg, 0.60 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) was added MnO<sub>2</sub> (104 mg, 1.2 mmol, 2 eq.). The suspension was stirred 30 min at room temperature and filtered over celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a yellow gum (176 mg, 100 %).

**183a2** *Trans*:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.93 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H<sub>9'</sub>), 1.35-1.43 (3H, m, 1H of H<sub>6'</sub> and H<sub>8'</sub>), 1.54-1.65 (3H, m, 1H of H<sub>6'</sub> and H<sub>7'</sub>), 2.17 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.30 (2H, t, *J* = 9.9 Hz, H<sub>3'</sub> and H<sub>4'</sub>), 3.96 (1H, dd, *J* = 1.4 and 14.1 Hz, 1H of H<sub>5'</sub>), 4.59 (1H, dd, *J* = 8.3 and 13.9 Hz, 1H of H<sub>5'</sub>), 5.84 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H<sub>Pyrr</sub>), 7.16-7.18 (2H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.28-7.32 (3H, m, H<sub>Ar</sub>), 12.35 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 12.9 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (C<sub>9'</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (C<sub>8'</sub>), 29.6 (C<sub>6'</sub>), 33.5 (C<sub>7'</sub>), 42.3 (C<sub>4'</sub>), 51.8 (C<sub>3'</sub>), 66.6 (C<sub>5'</sub>), 111.7 (CH<sub>Pyrr</sub>), 118.3 (C<sub>Pyrr</sub>), 123.4 (C<sub>Pyrr</sub>), 126.1 (CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>), 130.3 (C<sub>Pyrr</sub>), 139.8 (C<sub>2'</sub>), 144.7 (C<sub>Ar</sub>).

**183a1** *Trans-trans*:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.66 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H<sub>9'</sub>), 1.35-1.43 (3H, m, 1H of H<sub>6'</sub> and H<sub>8'</sub>), 1.54-1.65 (3H, m, 1H of H<sub>6'</sub> and H<sub>7'</sub>), 2.09 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.17 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.50-2.56 (1H, m, H<sub>2'</sub>), 3.81 (1H, dt, *J* = 2.5 and 7.5 Hz, H<sub>4'</sub>), 4.91 (1H, dt, *J* = 2.2 and 9.2 Hz, H<sub>2'</sub>), 5.70 (1H, d,

$J = 2.2$  Hz,  $H_{\text{Pyr}}$ ), 7.00 (1H, m,  $H_{5'}$ ), 7.16-7.18 (2H, m,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.32 (3H, m,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.85 (1H, br s, NH).

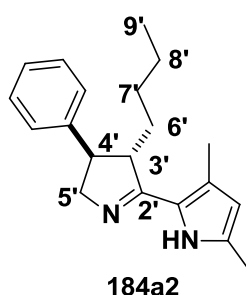
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 11.3 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{C}_{9'}$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{C}_{8'}$ ), 29.7 ( $\text{C}_{6'}$ ), 32.2 ( $\text{C}_{7'}$ ), 51.3 ( $\text{C}_{4'}$ ), 51.5 ( $\text{C}_{3'}$ ), 74.4 ( $\text{C}_{2'}$ ), 109.0 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 120.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.2 ( $\text{C}_{5'}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 144.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

**183b1** *Cis-trans*:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.66 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $H_{9'}$ ), 0.91-1.17 (6H, m,  $H_{6'}$ ,  $H_{7'}$  and  $H_{8'}$ ), 2.09 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.13 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.83-2.91 (1H, m,  $H_{3'}$ ), 4.20 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $H_{4'}$ ), 4.96 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz,  $H_{2'}$ ), 5.67 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz,  $H_{\text{Pyr}}$ ), 7.12 (1H, s,  $H_{5'}$ ), 7.17 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.31-7.38 (3H, m,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.92 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 11.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{C}_{9'}$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{C}_{8'}$ ), 29.3 ( $\text{C}_{6'}$ ), 31.9 ( $\text{C}_{7'}$ ), 46.0 ( $\text{C}_{4'}$ ), 48.3 ( $\text{C}_{3'}$ ), 73.9 ( $\text{C}_{2'}$ ), 109.1 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 120.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.8 ( $\text{C}_{5'}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 144.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  311.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



**3'-Butyl-3,5-dimethyl-4'-phenyl-4',5'-dihydro-1H,3'H-2,2'-bipyrrole (184)**: To a solution of nitrone **183a** (320 mg, 1.03 mmol, 1 eq.) in a mixture of THF/water (24 mL 1:1) was added zinc dust (337 mg, 5.16 mmol, 5 eq.) and ammonium chloride (276 mg, 5.16 mmol, 5 eq.). The suspension was heated to reflux overnight and filtered over celite. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over

anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford the desired imine as a yellow gum (303 mg, 100 %).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + 2 drops of  $\text{CD}_3\text{COOD}$ )**  $\delta$  (ppm) 0.95 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_{9'}$ ), 1.38-1.51 (3H, m, 1H of  $\text{H}_{6'}$  and  $\text{H}_{8'}$ ), 1.62-1.75 (3H, m, 1H of  $\text{H}_{6'}$  and  $\text{H}_7$ ), 2.26 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{H}_{3'}$  and  $\text{H}_{4'}$ ), 4.03 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz, 1H of  $\text{H}_{5'}$ ), 4.29 (1H, dd,  $J = 7.4$  and 13.7 Hz, 1H of  $\text{H}_{5'}$ ), 5.97 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.10 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29-7.33 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + 2 drops of  $\text{CD}_3\text{COOD}$ )**  $\delta$  (ppm) 13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{C}_{9'}$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{C}_{8'}$ ), 30.5 ( $\text{C}_{6'}$ ), 32.9 ( $\text{C}_{7'}$ ), 45.4 ( $\text{C}_{4'}$ ), 54.6 ( $\text{C}_{3'}$ ), 55.2 ( $\text{C}_{5'}$ ), 116.0 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 117.2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 168.1 ( $\text{C}_{2'}$ ).

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  295.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

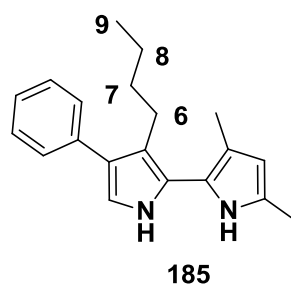
#### Generale procedure for the preparation of 2,2'-bipyrroles:

To a solution of *N*-hydroxylamine (1 eq.) in DCM was added  $\text{MnO}_2$  (2 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 30 min, filtrated over celite and concentrated to afford a yellow gum.

The crude was taken up in a mixture of THF/water (1/1) and zinc dust (5 eq.) and  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 eq.) were added. The solution was stirred at reflux overnight. After cooling at room temperature the mixture was filtered over celite and extracted with DCM (3 x). The organic layers were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford a yellow gum.

The gum was dissolved in diglyme, Pd/C 10 % (0.2 or 0.5 eq.) was added and the solution was heated under microwave irradiation at 220 °C for 30 min (conditions A), or at 240 °C for 20 min (conditions B). After cooling at room temperature the mixture was filtered over celite and washed with toluene. The organic layer was washed with water (5 x) then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford a brown gum.

The crude material was purified by flash chromatography over alumina (Eluent: pentane/EtOAc: 9:1 or 8:2) to afford the desired bipyrrrole.



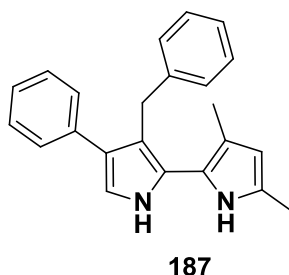
**3-butyl-3',5'-dimethyl-4-phenyl-1H,1'H-2,2'-bipyrrrole (185):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **163** (64 mg, 0.20 mmol) and MnO<sub>2</sub> (35 mg, 0.41 mmol) in DCM (3 mL), then zinc dust (67 mg, 1.02 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (54 mg, 1.02 mmol) in THF/water (6 mL 1:1) then Pd/C 10 % (43 mg, 0.04 mmol) in diglyme (2 mL) (conditions A) to afford a green solid (30 mg, 50 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm) 0.75 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H<sub>9</sub>), 1.16-1.21 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.23-1.33 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.08 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.28 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.60 (2H, t,  $J$  = 7.8 Hz, H<sub>6</sub>), 5.81 (1H, d,  $J$  = 2.7 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.84 (1H, d,  $J$  = 2.7 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.22-7.25 (1H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.36 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.43-7.46 (2H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.62 (1H, br s, NH), 7.93 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm) 11.7 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (C<sub>9</sub>), 22.5 (C<sub>8</sub>), 24.7 (C<sub>7</sub>), 33.1 (C<sub>6</sub>), 108.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.9 (C<sub>Pyr</sub>), 119.6 (C<sub>Pyr</sub>), 120.5 (C<sub>Pyr</sub>), 122.4 (C<sub>Pyr</sub>), 125.2 (C<sub>Pyr</sub>), 125.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (C<sub>Pyr</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 136.9 (C<sub>Ar</sub>).

**MS (ESI<sup>-</sup>)**  $m/z$  291.1 ([M-H]<sup>-</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub> 293.2012. Found: 293.2011 ([M+H]<sup>+</sup>).



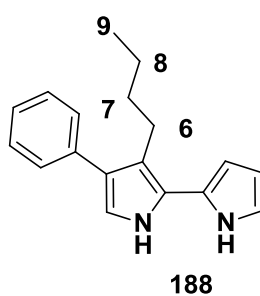
**3-benzyl-3',5'-dimethyl-4-phenyl-1H,1'H-2,2'-bipyrrole (187):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **170** (108 mg, 0.31 mmol) and MnO<sub>2</sub> (54 mg, 0.62 mmol) in DCM (5 mL), then zinc dust (102 mg, 1.56 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (83 mg, 1.56 mmol) in THF/water (8 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (66 mg, 0.06 mmol) in diglyme (2.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (25 mg, 26 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 1.99 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.02 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.71 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.94 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.19-7.21 (5H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.30 (4H, t, *J* = 7.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.36 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H<sub>Ar</sub>) 8.12 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 11.9 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 108.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.8 (C<sub>Pyr</sub>), 116.1 (C<sub>Pyr</sub>), 116.5 (C<sub>Pyr</sub>), 119.5 (C<sub>Pyr</sub>), 125.7 (CH<sub>Ar</sub>), 125.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (C<sub>Pyr</sub>), 126.9 (C<sub>Pyr</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 136.2 (C<sub>Ar</sub>), 143.4 (C<sub>Ar</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* 343.4 ([M+OH]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub> 327.1855. **Found:** 327.1856 ([M+H]<sup>+</sup>).





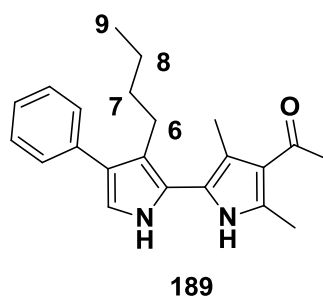
**3-Butyl-4-phenyl-1*H*,1'*H*-2,2'-bipyrrole (188):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **164** (81 mg, 0.29 mmol) and MnO<sub>2</sub> (49 mg, 0.57 mmol) in DCM (5 mL), then zinc dust (93 mg, 1.43 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (76 mg, 1.43 mmol) in THF/water (8 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (60 mg, 0.06 mmol) in diglyme (2.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (32 mg, 43 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.80 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H<sub>9</sub>), 1.22-1.30 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.38-1.46 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.68 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, H<sub>6</sub>), 6.25-6.27 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.29-6.31 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.80 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.84-6.85 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 7.34-7.43 (5H, m, H<sub>Ar</sub>), 8.03 (1H, br s, NH), 8.22 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 13.7 (C<sub>9</sub>), 22.7 (C<sub>9</sub>), 24.6 (C<sub>7</sub>), 33.6 (C<sub>6</sub>), 106.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 109.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.8 (CH<sub>Pyr</sub>), 119.2 (C<sub>Pyr</sub>), 125.8 (CH<sub>Ar</sub>), 126.1 (C<sub>Pyr</sub>), 127.8 (C<sub>Pyr</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 132.9 (C<sub>Pyr</sub>), 136.6 (C<sub>Ar</sub>).

**MS (ESI<sup>-</sup>)** *m/z* 263.2 ([M-H]<sup>-</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub> 265.1699. Found: 265.1701 ([M+H]<sup>+</sup>).



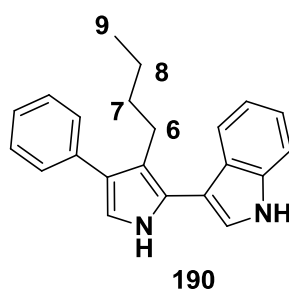
**1-(3'-butyl-3,5-dimethyl-4'-phenyl-1*H*,1'*H*-[2,2'-bipyrrol]-4-yl)ethanone (189):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **165** (105 mg, 0.29 mmol) and MnO<sub>2</sub> (51 mg, 0.59 mmol) in DCM (5 mL), then zinc dust (97 mg, 1.48 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (79 mg, 1.48 mmol) in THF/water (8 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (63 mg, 0.06 mmol) in diglyme (2.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (16 mg, 16 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm) 0.73 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz, H<sub>9</sub>), 1.12-1.17 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.24-1.30 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.42 (2H, d,  $J$  = 6.2 Hz, H<sub>6</sub>), 2.46 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.54 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6.87 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 7.09 (1H, d,  $J$  = 7.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.37 (2H, t,  $J$  = 7.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.43 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.05 (2H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm) 12.9 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (C<sub>9</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (C<sub>8</sub>), 24.7 (C<sub>7</sub>), 30.9 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (C<sub>6</sub>), 116.5 (CH<sub>Pyr</sub>), 119.4 (C<sub>Pyr</sub>), 120.0 (C<sub>Pyr</sub>), 120.5 (C<sub>Pyr</sub>), 121.7 (C<sub>Pyr</sub>), 122.1 (C<sub>Pyr</sub>), 125.3 (C<sub>Pyr</sub>), 125.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 137.3 (C<sub>Ar</sub>), 195.6 (CO).<sup>175</sup>

**MS (ESI<sup>-</sup>)**  $m/z$  333.1 ([M-H]<sup>-</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub> 335.2118. Found: 335.2122 ([M+H]<sup>+</sup>).



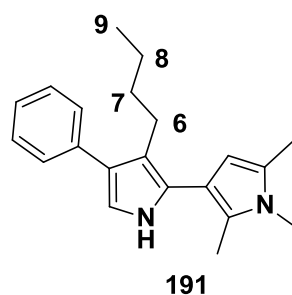
**3-(3-butyl-4-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole (190)**: Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **166** (97 mg, 0.29 mmol) and MnO<sub>2</sub> (50 mg, 0.58 mmol) in DCM (5 mL), then zinc dust (95 mg, 1.45 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (77 mg, 1.45 mmol) in THF/water (8 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (61 mg, 0.06 mmol) in diglyme (2.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (41 mg, 45 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm) 0.73 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz, H<sub>9</sub>), 1.16-1.20 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.35-1.41 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.9, H<sub>6</sub>), 6.92 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.18 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.30 (1H, d,  $J$  = 2.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.38 (3H, t,  $J$  = 7.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.44 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.50 (3H, d,  $J$  = 7.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.73 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.21 (1H, br s, NH), 8.25 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 13.7 ( $\text{C}_9$ ), 22.7 ( $\text{C}_8$ ), 24.7 ( $\text{C}_7$ ), 33.5 ( $\text{C}_6$ ), 109.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 111.3 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 115.4 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 119.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 119.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 125.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 137.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  313.2 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

HRMS (ESI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2$  315.1856. Found: 315.1859 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



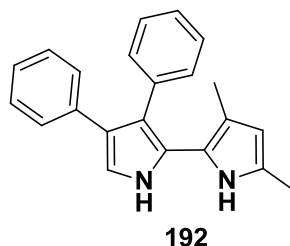
**3-Butyl-1',2',5'-trimethyl-4-phenyl-1H,1'H-2,3'-bipyrrole (191):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **167** (105 mg, 0.32 mmol) and  $\text{MnO}_2$  (55 mg, 0.64 mmol) in DCM (5 mL), then zinc dust (105 mg, 1.61 mmol) and  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (86 mg, 1.61 mmol) in THF/water (8 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (68 mg, 0.06 mmol) in diglyme (2.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (16 mg, 16 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.74 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 1.16-1.20 (2H, m,  $\text{H}_8$ ), 1.28-1.34 (2H, m,  $\text{H}_6$ ), 2.20 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 3.44 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ) 5.89 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.80 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 7.20 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.80 (1H, br s, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 11.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{C}_9$ ), 22.8 ( $\text{C}_8$ ), 24.9 ( $\text{C}_7$ ), 30.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{C}_6$ ), 107.6 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 111.9 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 114.6 ( $\text{CH}_{\text{Pyr}}$ ), 115.4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.0 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  307.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub> 307.2169. Found: 307.2169 ([M+H]<sup>+</sup>).**



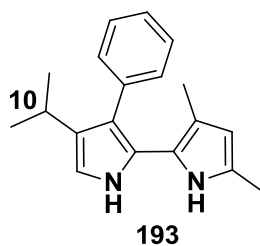
**3',5'-Dimethyl-3,4-diphenyl-1H,1'H-2,2'-bipyrrole (192):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **168** (47 mg, 0.14 mmol) and MnO<sub>2</sub> (24 mg, 0.28 mmol) in DCM (3 mL), then zinc dust (46 mg, 0.71 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (38 mg, 0.71 mmol) in THF/water (5 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (30 mg, 0.03 mmol) in diglyme (1.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (11 mg, 25 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 2.05 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.70 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.95 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.15-7.24 (10H, m, H<sub>Ar</sub>), 8.21 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 12.2 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>), 108.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 116.2 (C<sub>Pyr</sub>), 119.1 (C<sub>Pyr</sub>), 119.3 (C<sub>Pyr</sub>), 123.7 (C<sub>Pyr</sub>), 124.8 (C<sub>Pyr</sub>), 125.5 (CH<sub>Ar</sub>), 126.2 (CH<sub>Ar</sub>), 127.0 (C<sub>Pyr</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 130.6 (CH<sub>Ar</sub>), 135.6 (C<sub>Ar</sub>), 135.7 (C<sub>Ar</sub>).

**MS (ESI<sup>-</sup>)** *m/z* 311.2 ([M-H]<sup>-</sup>)

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub> 313.1703. Found: 313.1699 ([M+H]<sup>+</sup>).**



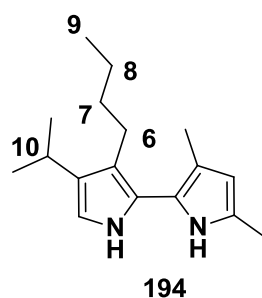
**4-Isopropyl-3',5'-dimethyl-3-phenyl-1*H*,1'*H*-2,2'-bipyrrole (193):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **169** (49 mg, 0.16 mmol) and MnO<sub>2</sub> (28 mg, 0.33 mmol) in DCM (3 mL), then zinc dust (54 mg, 0.82 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (44 mg, 0.82 mmol) in THF/water (6 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (35 mg, 0.03 mmol) in diglyme (1.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (17 mg, 37 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) 1.11 (6H, d, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3*iPr*</sub>), 2.01 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.09 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.88-2.93 (1H, m, H<sub>10</sub>), 5.63 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.62 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.30-7.34 (5H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.98 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) 12.4 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>3*iPr*</sub>), 24.4 (CH<sub>3*iPr*</sub>), 24.9 (C<sub>10</sub>), 108.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 112.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.2 (C<sub>Pyr</sub>), 119.6 (C<sub>Pyr</sub>), 119.9 (C<sub>Pyr</sub>), 122.9 (C<sub>Pyr</sub>), 126.2 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (C<sub>Pyr</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 130.4 (CH<sub>Ar</sub>), 131.2 (C<sub>Pyr</sub>), 136.7 (C<sub>Ar</sub>).

**MS (DCI)** *m/z* 279 ([M+H]<sup>+</sup>), 307 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>), 319 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>).

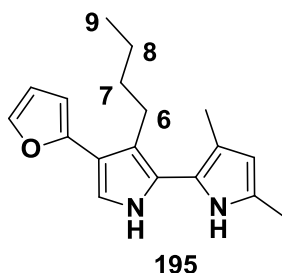
**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub> 279.1856. Found: 279.1851 ([M+H]<sup>+</sup>).



**3-butyl-4-isopropyl-3',5'-dimethyl-1*H*,1'*H*-2,2'-bipyrrole (194):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **171** (55 mg, 0.20 mmol) and MnO<sub>2</sub> (35 mg, 0.40 mmol) in DCM (3 mL), then zinc dust (65 mg, 0.98 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (53 mg, 0.98 mmol) in THF/water (5 mL, 1/1), then Pd/C 10 % (105 mg, 0.1 mmol) in diglyme (2.5 mL) (conditions B) to afford a green solid (15 mg, 29 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.86 (3H, t,  $J$  = 9.0 Hz, H<sub>9</sub>), 1.22 (3H, s, CH<sub>3</sub><sub>Pyr</sub>), 1.24 (3H, s, CH<sub>3</sub><sub>Pyr</sub>), 1.26-1.32 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.41-1.45 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.04 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.43 (2H, t,  $J$  = 10.0 Hz, H<sub>6</sub>), 2.83-2.90 (1H, m, H<sub>10</sub>), 5.77 (1H, d,  $J$  = 3.2 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.53 (1H, d,  $J$  = 3.1 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.56 (1H, br s, NH), 7.68 (1H, br s, NH).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub> 259.2169. **Found:** 259.2168 ([M+H]<sup>+</sup>).



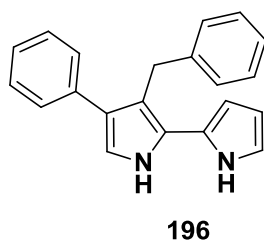
**3-Butyl-4-(furan-2-yl)-3',5'-dimethyl-1H,1'H-2,2'-bipyrrole (195):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **172** (62 mg, 0.21 mmol) and MnO<sub>2</sub> (35 mg, 0.41 mmol) in DCM (5 mL), then zinc dust (67 mg, 1.03 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (55 mg, 1.03 mmol) in THF/water (8 mL, 1 :1), then Pd/C 10 % (43 mg, 0.04 mmol) in diglyme (2 mL) (conditions A) to afford a green solid (8 mg, 14 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.92 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H<sub>9</sub>), 1.28-1.33 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.40-1.50 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.04 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.27 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.60 (2H, t,  $J$  = 7.8 Hz, H<sub>6</sub>), 5.77 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 5.98 (1H, d,  $J$  = 3.2 Hz, H<sub>Fur</sub>), 6.23 (1H, m, H<sub>Fur</sub>), 6.41-6.42 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 7.28 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz, H<sub>Fur</sub>), 7.70 (1H, br s, NH), 7.94 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 12.9 (CH<sub>3</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (C<sub>9</sub>), 22.7 (C<sub>8</sub>), 23.7 (C<sub>7</sub>), 25.1 (C<sub>6</sub>), 103.7 (CH<sub>Fur</sub>), 110.1 (CH<sub>Fur</sub>), 110.9 (CH<sub>Pyr</sub>), 111.2 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.6 (C<sub>Pyr</sub>), 119.9 (C<sub>Pyr</sub>), 127.3 (C<sub>Pyr</sub>), 132.9 (C<sub>Pyr</sub>), 141.4 (CH<sub>Fur</sub>), 143.9 (C<sub>Fur</sub>).<sup>175</sup>

**MS (ESI<sup>-</sup>)**  $m/z$  281.2 ([M-H]<sup>-</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O 283.1805. **Found:** 283.1810 ([M+H]<sup>+</sup>).



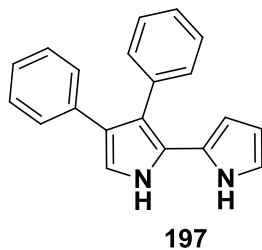
**3-Benzyl-4-phenyl-1*H*,1'*H*-2,2'-bipyrrole (196):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **175** (90 mg, 0.28 mmol) and MnO<sub>2</sub> (49 mg, 0.56 mmol) in DCM (5 mL), then zinc dust (93 mg, 1.42 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (76 mg, 1.42 mmol) in THF/water (8 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (60 mg, 0.06 mmol) in diglyme (2.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (28 mg, 35 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 4.08 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.20 (2H, t, *J* = 2.3 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.60 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.94 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.18-7.21 (1H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.23-7.36 (9H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.88 (1H, br s, NH), 8.24 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 30.6 (CH<sub>2</sub>), 102.2 (CH<sub>Pyr</sub>), 109.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 114.5 (C<sub>Pyr</sub>), 115.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 118.0 (CH<sub>Pyr</sub>), 124.3 (C<sub>Pyr</sub>), 125.4 (C<sub>Pyr</sub>), 125.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.2 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (C<sub>Pyr</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 135.8 (C<sub>Ar</sub>), 142.5 (C<sub>Ar</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* 299.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub> 299.1542. **Found:** 299.1546 ([M+H]<sup>+</sup>).



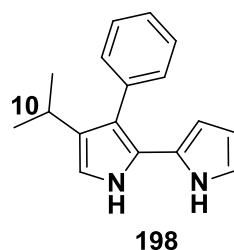
**3,4-Diphenyl-1*H*,1'*H*-2,2'-bipyrrole (197):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **173** (48 mg, 0.17 mmol) and MnO<sub>2</sub> (29 mg, 0.34 mmol) in DCM (3 mL), then zinc dust (55 mg, 0.85 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (45 mg, 0.85 mmol) in THF/water (5 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (30 mg, 0.03 mmol) in diglyme (1.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (9 mg, 21 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 6.18-6.19 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.27 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 6.55-6.56 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.94 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.11-7.20 (6H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.29-7.34 (4H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.81 (1H, br s, NH), 8.28 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 103.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.6 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 118.2 (C<sub>Pyr</sub>), 123.3 (C<sub>Pyr</sub>), 124.6 (C<sub>Pyr</sub>), 125.2 (C<sub>Pyr</sub>), 125.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 130.9 (CH<sub>Ar</sub>), 135.4 (C<sub>Ar</sub>), 135.7 (C<sub>Ar</sub>).

**MS (ESI<sup>-</sup>)** *m/z* 283.2 ([M-H]<sup>-</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub> 285.1386. **Found:** 285.1390 ([M+H]<sup>+</sup>).



**4-Isopropyl-3-phenyl-1*H*,1'*H*-2,2'-bipyrrole (198):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **174** (46 mg, 0.17 mmol) and MnO<sub>2</sub> (29 mg, 0.34 mmol) in DCM (3 mL), then zinc dust (56 mg, 0.85 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (45 mg, 0.85 mmol) in THF/water (6 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (36 mg, 0.03 mmol) in diglyme (1.5 mL) (conditions A) to afford a green solid (18 mg, 42 %).

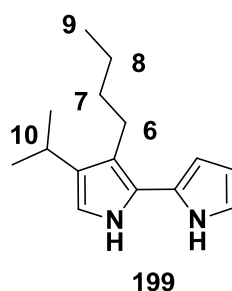


**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 1.09 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3*Pr*</sub>), 2.78-2.84 (1H, m, H<sub>10</sub>), 6.13-6.15 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.17-6.19 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.48-6.50 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.59 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.31-7.42 (5H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.67 (1H, br s, NH), 8.01 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 24.0 (CH<sub>3*Pr*</sub>), 24.9 (C<sub>10</sub>), 103.5 (CH<sub>Pyr</sub>), 108.5 (CH<sub>Pyr</sub>), 112.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.3 (CH<sub>Pyr</sub>), 118.9 (C<sub>Pyr</sub>), 122.4 (C<sub>Pyr</sub>), 125.8 (C<sub>Pyr</sub>), 126.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 130.6 (CH<sub>Ar</sub>), 131.9 (C<sub>Pyr</sub>), 136.4 (C<sub>Ar</sub>).<sup>175</sup>

**MS (DCI)**  $m/z$  251 ([M+H]<sup>+</sup>), 279 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>), 291 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub> 251.1543. Found: 251.1547 ([M+H]<sup>+</sup>).



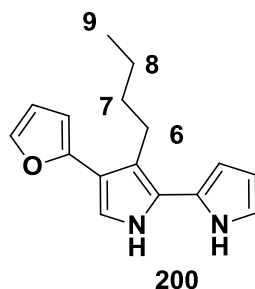
**3-Butyl-4-isopropyl-1H,1'H-2,2'-bipyrrole (199):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **176** (82 mg, 0.20 mmol) and MnO<sub>2</sub> (35 mg, 0.40 mmol) in DCM (3 mL), then zinc dust (65 mg, 0.98 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (53 mg, 0.98 mmol) in THF/water (5 mL, 1:1), then Pd/C 10 % (105 mg, 0.1 mmol) in diglyme (2.5 mL) (conditions B) to afford a green solid (15 mg, 29 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, H<sub>9</sub>), 1.22 (3H, s, CH<sub>3*Pr*</sub>), 1.24 (3H, s, CH<sub>3*Pr*</sub>), 1.36-1.40 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.47-1.53 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.53 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz, H<sub>6</sub>), 2.83-2.90 (1H, m, H<sub>10</sub>), 6.19 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 6.25-6.26 (1H, m, H<sub>Pyr</sub>), 6.53 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H<sub>Pyr</sub>), 6.80 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 7.82 (1H, br s, NH), 8.18 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 14.0 (C<sub>9</sub>), 23.0 (C<sub>8</sub>), 24.5 (CH<sub>3*Pr*</sub>), 24.6 (C<sub>6</sub>), 25.6 (C<sub>10</sub>), 34.2 (C<sub>7</sub>), 105.9 (CH<sub>Pyr</sub>), 109.1 (CH<sub>Pyr</sub>), 112.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 115.3 (C<sub>Pyr</sub>), 117.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 119.0 (C<sub>Pyr</sub>), 122.1 (C<sub>Pyr</sub>), 131.6 (C<sub>Pyr</sub>).<sup>175</sup>

**MS (ESI<sup>-</sup>)** m/z 229.1 ([M-H]<sup>-</sup>)

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub> 231.1856. **Found:** 231.1857 ([M+H]<sup>+</sup>).



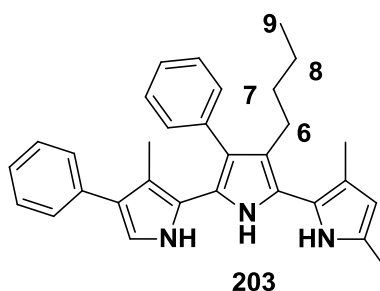
**3-Butyl-4-(furan-2-yl)-1H,1'H-2,2'-bipyrrole (200):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **177** (65 mg, 0.24 mmol) and MnO<sub>2</sub> (41 mg, 0.47 mmol) in DCM (5 mL), then zinc dust (77 mg, 1.21 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (64 mg, 1.21 mmol) in THF/water (8 mL, 1 :1), then Pd/C 10 % (50 mg, 0.05 mmol) in diglyme (2 mL) (conditions A) to afford a green solid (8 mg, 13 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) 0.91 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H<sub>9</sub>), 1.36-1.41 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.53-1.59 (2H, m, H<sub>7</sub>), 2.71 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, H<sub>6</sub>), 6.24 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 6.26 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H<sub>Fur</sub>), 6.26 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 6.42-6.43 (1H, m, H<sub>Fur</sub>), 6.85 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 7.03 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H<sub>Pyr</sub>), 7.37 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, H<sub>Fur</sub>), 8.05 (1H, br s, NH), 8.22 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) 13.9 (C<sub>9</sub>), 22.9 (C<sub>8</sub>), 25.2 (C<sub>7</sub>), 33.4 (C<sub>6</sub>), 103.3 (CH<sub>Fur</sub>), 106.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 109.4 (CH<sub>Pyr</sub>), 110.9 (CH<sub>Fur</sub>), 115.2 (CH<sub>Pyr</sub>), 116.2 (C<sub>Pyr</sub>), 117.9 (CH<sub>Pyr</sub>), 118.4 (C<sub>Pyr</sub>), 122.9 (C<sub>Pyr</sub>), 124.9 (C<sub>Pyr</sub>), 139.9 (CH<sub>Fur</sub>), 150.3 (C<sub>Fur</sub>).

**MS (ESI<sup>-</sup>)** m/z 253.1 ([M-H]<sup>-</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O 255.1992. **Found:** 255.1995 ([M+H]<sup>+</sup>).



**4'-Butyl-3,3',5''-trimethyl-3',4-diphenyl-1H,1'H,1''H-2,2':5,2''-terpyrrole (203):** Prepared according to the above general procedure *N*-hydroxylamine **201** (63 mg, 0.14 mmol) and MnO<sub>2</sub> (23 mg, 0.27 mmol) in DCM (3 mL), then zinc dust (44 mg, 0.68 mmol) and NH<sub>4</sub>Cl (36 mg, 0.68 mmol) in THF/water (6 mL 1:1) then Pd/C 10 % (43 mg, 0.04 mmol) in diglyme (2 mL) (conditions A) to afford a green solid (12 mg, 20 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 0.72 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, H<sub>9</sub>), 1.13-1.18 (4H, m, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 2.16 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.29 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2.46-2.49 (2H, m, H<sub>6</sub>), 5.84 (1H, br s, H<sub>Pyr</sub>), 6.62 (1H, s, H<sub>Pyr</sub>), 7.24-7.39 (10H, m, H<sub>Ar</sub>), 7.62 (1H, br s, NH), 7.69 (1H, br s, NH), 8.02 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 11.5 (CH<sub>3</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (C<sub>9</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (C<sub>8</sub>), 24.6 (C<sub>6</sub>), 29.7 (C<sub>7</sub>), 108.7 (CH<sub>Pyr</sub>), 112.7 (C<sub>Pyr</sub>), 115.2 (CH<sub>Pyr</sub>), 117.5 (C<sub>Pyr</sub>), 119.7 (C<sub>Pyr</sub>), 121.3 (C<sub>Pyr</sub>), 121.4 (C<sub>Pyr</sub>), 121.7 (C<sub>Pyr</sub>), 121.8 (C<sub>Pyr</sub>), 122.8 (C<sub>Pyr</sub>), 125.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (C<sub>Pyr</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.3 (CH<sub>Ar</sub>), 136.2 (C<sub>Ar</sub>), 136.4 (C<sub>Ar</sub>).<sup>175</sup>

**MS (ESI<sup>-</sup>)**  $m/z$  446.3 ([M-H]<sup>-</sup>), 482.2 ([M+Cl]<sup>-</sup>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub> 448.2747. Found: 448.2727 ([M+H]<sup>+</sup>).

## Références Bibliographiques



## Références bibliographiques

---

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
2. Oberlies, N. H.; Kroll, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129-135.
3. Rufi, Q. C., *Historiae Alexandri Magni*. Vol. 4.
4. Bennett, J. W.; Bentley, R. *Adv. Appl. Microbiol.* **2000**, *47*, 1-32.
5. Gerber, N. N. *Crit. Rev. Microbiol.* **1975**, *3*, 469-485.
6. Hubbard, R.; Rimington, C. *Biochem. J.* **1950**, *46*, 220-225.
7. Wasserman, H. H.; McKeon, J. E.; Smith, L.; Forgione, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 506-507.
8. Rapoport, H.; Holden, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635-642.
9. (a) Morrison, D. A. *J. Bacteriol.* **1966**, *91*, 1599-1604, (b) Wasserman, H. H.; Sykes, R. J.; Peverada, P.; Shaw, C. K.; Cushley, R. J.; Lipsky, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6874-6875.
10. (a) Tsao, S. W.; Rudd, B. A.; He, X. G.; Chang, C. J.; Floss, H. G. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 128-131, (b) Malpartida, F.; Niemi, J.; Navarrete, R.; Hopwood, D. A. *Gene* **1990**, *93*, 91-99.
11. (a) Rizzo, V.; Morelli, A.; Pinciroli, V.; Sciangula, D.; D'Alessio, R. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 73-78, (b) Mortellaro, A.; Songia, S.; Gnocchi, P.; Ferrari, M.; Fornasiero, C.; D'Alessio, R.; Isetta, A.; Colotta, F.; Golay, J. *J. Immunol.* **1999**, *162*, 7102-7109, (c) D'Alessio, R.; Rossi, A. *Synlett* **1996**, 513-514, (d) D'Alessio, R.; Bargiotti, A.; Carlini, O.; Colotta, F.; Ferrari, M.; Gnocchi, P.; Isetta, A.; Mongelli, N.; Motta, P.; Rossi, A.; Rossi, M.; Tibolla, M.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2557-2565.
12. La société Gemin X a depuis 2011 été rachetée par la société Cephalon.
13. Dairi, K.; Tripathy, S.; Attardo, G.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2605-2606.
14. (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603, (b) Williamson, N. R.; Fineran, P. C.; Leeper, F. J.; Salmond, G. P. C. *Nature Rev. Microbiol.* **2006**, *4*, 887-899.
15. Source : Institut Nationale du Cancer. Rapport sur « La situation du cancer en France en 2012 ».
16. (a) Pérez-Tomás, R.; Montaner, B.; Llagostera, E.; Soto-Cerrato, V. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 1447-1452, (b) Montaner, B.; Perez-Tomas, R. *Curr Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 57-65.
17. Rook, G. *Nature* **1992**, *357*, 545-545.
18. Boger, D. L.; Patel, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405-1415.
19. Montaner, B.; Navarro, S.; Piqué, M.; Vilaseca, M.; Martinell, M.; Giralt, E.; Gil, J.; Pérez-Tomás, R. *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *131*, 585-593.
20. Yamamoto, D.; Uemura, Y.; Tanaka, K.; Nakai, K.; Yamamoto, C.; Takemoto, H.; Kamata, K.; Hirata, H.; Hioki, K. *Int. J. Cancer* **2000**, *88*, 121-128.
21. Montaner, B.; Pérez-Tomás, R. *Life Sci.* **2001**, *68*, 2025-2036.

22. Yamamoto, D.; Kiyozuka, Y.; Uemura, Y.; Yamamoto, C.; Takemoto, H.; Hirata, H.; Tanaka, K.; Hioki, K.; Tsubura, A. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2000**, *126*, 191-197.
23. Yamamoto, C.; Takemoto, H.; Kuno, K.; Yamamoto, D.; Tsubura, A.; Kamata, K.; Hirata, H.; Yamamoto, A.; Kano, H.; Seki, T.; Inoue, K. *Hepatology* **1999**, *30*, 894-902.
24. Parikh, S. A.; Kantarjian, H.; Schimmer, A.; Walsh, W.; Asatiani, E.; El-Shami, K.; Winton, E.; Verstovsek, S. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **2010**, *10*, 285-289.
25. Yamamoto, C.; Takemoto, H.; Kuno, K.; Yamamoto, D.; Nakai, K.; Baden, T.; Kamata, K.; Hirata, H.; Watanabe, T.; Inoue, K. *Oncol. Rep.* **2001**, *8*, 821-824.
26. Shrode, L.; Tapper, H.; Grinstein, S. *J. Bioenerg. Biomembr.* **1997**, *29*, 393-399.
27. Martinez-Zaguilan, R.; Lynch, R. M.; Martinez, G. M.; Gillies, R. J. *Am. J. Physiol.* **1993**, *265*, 1015-1029.
28. (a) Thangaraju, M.; Sharma, K.; Liu, D.; Shen, S.-H.; Srikant, C. B. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 1649-1654, (b) Arends, M. J.; Wyllie, A. H. *Int. Rev. Exp. Pathol.* **1991**, *32*, 223-254.
29. (a) Kawauchi, K.; Shibutani, K.; Yagisawa, H.; Kamata, H.; Nakatsuji, S. I.; Anzai, H.; Yokoyama, Y.; Ikegami, Y.; Moriyama, Y.; Hirata, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *237*, 543-547, (b) Azuma, T.; Watanabe, N.; Yagisawa, H.; Hirata, H.; Iwamura, M.; Kobayashi, Y. *Immunopharmacology* **2000**, *46*, 29-37.
30. Brown, J. M.; Wouters, B. G. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 1391-1399.
31. Xia, Z.; Dickens, M.; Raingeaud, J.; Davis, R. J.; Greenberg, M. E. *Science* **1995**, *270*, 1326-1331.
32. Montaner, B.; Pérez-Tomás, R. *Toxicol. Lett.* **2002**, *129*, 93-98.
33. (a) Mansat, V.; Laurent, G.; Levade, T.; Bettaieb, A.; Jaffrézou, J.-P. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 5300-5304, (b) Woo, K. R.; Shu, W.-P.; Kong, L.; Liu, B. C. S. *J. Urol.* **1996**, *155*, 1779-1783.
34. (a) Zanke, B. W.; Lee, C.; Arab, S.; Tannock, I. F. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 2801-2808, (b) Ramoneda, B. M.; Pérez-Tomás, R. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 463-469.
35. Khanna, K. K.; Jackson, S. P. *Nat. Genet.* **2001**, *27*, 247-254.
36. (a) Melvin, M. S.; Tomlinson, J. T.; Saluta, G. R.; Kucera, G. L.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6333-6334, (b) Fürstner, A.; Grabowski, E. J. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 706-709.
37. (a) Park, G.; Tomlinson, J. T.; Melvin, M. S.; Wright, M. W.; Day, C. S.; Manderville, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 113-116, (b) Melvin, M. S.; Ferguson, D. C.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6861-6869.
38. Melvin, M. S.; Wooton, K. E.; Rich, C. C.; Saluta, G. R.; Kucera, G. L.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *87*, 129-135.
39. Nakamura, A.; Nagai, K.; Ando, K.; Tamura, G. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1155-1159.
40. (a) Nakamura, A.; Magae, J.; Tsuji, R. F.; Yamaski, M.; Nagai, K. *Transplantation* **1989**, *47*, 1013-1016, (b) Magae, J.; Miller, M. W.; Nagai, K.; Shearer, G. M. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 86-90, (c) Stepkowski, S. M.; Nagy, Z. S.; Wang, M. E.; Behbod, F.; Erwin-Cohen, R.; Kahan, B. D.; Kirken, R. A. *Transplant. Proc.* **2001**, *33*, 3272-3273, (d) Stepkowski, S. M.; Erwin-Cohen, R. A.; Behbod, F.; Wang, M.-E.; Qu, X.; Tejpal, N.; Nagy, Z. S.; Kahan, B. D.; Kirken, R. A. *Blood* **2002**, *99*, 680-689.
41. Songia, S.; Mortellaro, A.; Taverna, S.; Fornasiero, C.; Scheiber, E. A.; Erba, E.; Colotta, F.; Mantovani, A.; Isetta, A. M.; Golay, J. *J. Immunol.* **1997**, *158*, 3987-3995.

42. (a) D'Allesio, R. V., E.; Bargiotti, A.; Tibolla, M.; Ferrari, M.; Isetta, A.-M.; Colotta, F. *WO9940069*, **1999**, (b) Ferrari, M. G., P.; Fornasiero, M.-C.; Colotta, F.; D'Alessio, R.; Isetta, A.-M. *WO9811894*, **1998**, (c) D'Alessio, R. R., A.; Tibolla, M.; Ceriani, L. *WO9730029*, **1997**.
43. (a) Han, S. B.; Kim, H. M.; Kim, Y. H.; Lee, C. W.; Jang, E. S.; Son, K. H.; Kim, S. U.; Kim, Y. K. *Int. J. Immunopharmacol* **1998**, *20*, 1-13, (b) Han, S. B.; Park, S. H.; Jeon, Y. J.; Kim, Y. K.; Kim, H. M.; Yang, K. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *299*, 415-425.
44. Lee, M. H.; Kataoka, T.; Honjo, N.; Magae, J.; Nagai, K. *Immunology* **2000**, *99*, 243-248.
45. (a) Castro, A. J.; Gale, G. R.; Means, G. E.; Tertzakian, G. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 29-32, (b) Isaka, M.; Jatupapat, A.; Kramyu, J.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1112-1113, (c) Papireddy, K.; Smilkstein, M.; Kelly, J. X.; Shweta; Salem, S. M.; Alhamadsheh, M.; Haynes, S. W.; Challis, G. L.; Reynolds, K. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5296-5306.
46. Hubbard, R.; Rimington, C. *Biochem. J.* **1950**, *46*, 220-225.
47. (a) Williams, R. P.; Goldschmidt, M. E.; Gott, C. L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1965**, *19*, 177-181, (b) Goldschmidt, M. C.; Williams, R. P. *J. Bacteriol.* **1968**, *96*, 609-616.
48. Chawrai, S. R.; Williamson, N. R.; Mahendiran, T.; Salmond, G. P. C.; Leeper, F. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 447-454.
49. Wasserman, H. H.; Lombardo, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1725-1728.
50. Mahajan, D. T.; Masand, V. H.; Patil, K. N.; Hadda, T. B.; Jawarkar, R. D.; Thakur, S. D.; Rastija, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4827-4835.
51. Melvin, M. S.; Calcutt, M. W.; Nofle, R. E.; Manderville, R. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 742-748.
52. (a) Regourd, J.; Al-Sheikh Ali, A.; Thompson, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1528-1536, (b) Rastogi, S.; Marchal, E.; Uddin, I.; Groves, B.; Colpitts, J.; McFarland, S. A.; Davis, J. T.; Thompson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3834-3845, (c) Smithen, D. A.; Forrester, A. M.; Corkery, D. P.; Dellaire, G.; Colpitts, J.; McFarland, S. A.; Berman, J. N.; Thompson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 62-68.
53. Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 213-218.
54. (a) Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6107-6110. (b) Daïri, K.; Yao, Y.; Faley, M.; Tripathy, A.; Rioux, E.; Billot, X.; Rabouin, D.; Gonzalez, G.; Lavallée, J.-F.; Attardo, G. *Org. Proc. Research. Dev.* **2007**, *11*, 1051-1054.
55. Rao, M. R.; Tiwari, M. D.; Bellare, J. R.; Ravikanth, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7263-7268.
56. Zhang, M.; Hao, E.; Xu, Y.; Zhang, S.; Zhu, H.; Wang, Q.; Yu, C.; Jiao, L. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 11215-11218.
57. (a) Crawford, S. M.; Al-Sheikh Ali, A.; Cameron, T. S.; Thompson, A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8207-8214, (b) Yu, C.; Jiao, L.; Tan, X.; Wang, J.; Xu, Y.; Wu, Y.; Yang, G.; Wang, Z.; Hao, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7688-7691.
58. Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Léon, N.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8653-8656.
59. Murat-Onana, M. L.; Berini, C.; Minassian, F.; Pelloux-Leon, N.; Denis, J.-N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2204-2211.
60. Murat-Onana, M.-L. *N*-hydroxylamine pyrroliques : précurseurs de bis(pyrrolyl)alcane non symétriques et de  $\alpha$ -*N*-hydroxyaminoesters. Université de Grenoble, **2010**.



61. Oueiny, C. Stage de Master 2. Université de Grenoble, **2011**.
62. Oueis, E. Stage de Master 2. Université de Grenoble, **2010**.
63. Rapoport, H.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2727-2731.
64. Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.
65. 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.
66. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.
67. (a) Littler, B. J.; Ciringh, Y.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2864-2872, (b) Rao, P. D.; Littler, B. J.; Geier, G. R.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1084-1092.
68. Mauger-Chalaye, H. Réaction des nitrones avec les noyaux indoliques. Nouvelles approches synthétiques d'alcaloïdes indoliques bio-actifs. Université Joseph Fourier Grenoble, **1999**.
69. Frederich, J. H.; Matsui, J. K.; Chang, R. O.; Harran, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2645-2647.
70. Bordner, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3824-3828.
71. (a) Reuvers, J. T. A.; De Groot, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4594-4599 (b) Galan, M. C.; Dodson, C. S.; Venot, A. P.; Boons, G.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2205-2208.
72. Cram, D. J.; Theander, O.; Jager, H.; Stanfield, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1430-1437.
73. Hunter, R.; Rees-Jones, S. C. M.; Su, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 38.
74. Jeong, Y.-C.; Moloney, M. G. *Synlett* **2009**, 2487-2491.
75. Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Ohtake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170-6172.
76. Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2787-2800.
77. Ohtake, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2737-2754.
78. Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Sisti, M.; Verotta, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, *21*, 505-508.
79. Opalka, S. M.; Steinbacher, J. L.; Lambiris, B. A.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503-6517.
80. Murahashi, S.-I.; Kodera, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4633-4636.
81. Kodera, Y.; Watanabe, S.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2542-2549.
82. Sharma, R. K.; Fry, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112-2114.
83. Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
84. Chang, M.-Y.; Pai, C.-L.; Chen, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7705-7709.
85. Graves, C. R.; Zeng, B.-S.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12596-12597.
86. Fetizon, M.; Golfier, M.; Mourgues, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4445-4448.

87. Robert Leanna, M.; Sowin, T. J.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5029-5032.
88. Barnych, B.; Vatèle, J.-M. *Synlett* **2011**, 2048-2052.
89. Jung, M. E.; Brown, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2771-2774.
90. (a) McNab, H.; Monahan, L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 213-214, (b) McNab, H.; Monahan, L. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 863-868.
91. Davis, F. A.; Bowen, K. A.; Xu, H.; Velvadapu, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4174-4182.
92. Wasserman, H. H.; Cook, J. D.; Fukuyama, J. M.; Rotello, V. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1721-1724.
93. Arakawa, Y.; Yagi, N.; Arakawa, Y.; Tanaka, K.-i.; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 167-176.
94. Dieker, J.; Fröhlich, R.; Würthwein, E.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5339-5356.
95. Marcotte, F.-A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2601-2603.
96. (a) Paterson, I.; Findlay, A. D.; Florence, G. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2131-2134, (b) Pettit, G. R.; Grealish, M. P.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2534-2542.
97. Rapoport, H.; Willson, C. D. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1102-1104; Inami, K.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 352-360.
98. Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Monenschein, H.; Guntupalli, P.; Follmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3637-3642.
99. Gassman, P. G.; Burns, S. J.; Pfister, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449-1457.
100. Qin, W.; Baruah, M.; Van der Auweraer, M.; De Schryver, F. C.; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7371-7384.
101. Richter, D. T.; Lash, T. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8842-8850.
102. Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192-5201.
103. Grundmann, C.; Richter, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 476-478.
104. Ces deux bipyrrroles nous ont été fournis par le Dr. Christophe BUCHER, ENS Lyon.
105. (a) Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8381-8383, (b) Hood, T. S.; Bryan Huehls, C.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4679-4682.
106. Runge, F. *Pogg. Ann.* **1834**, *31*, 65.
107. (a) Chen, F.; Shen, T.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4926-4929, (b) Li, B.; Wang, N.; Liang, Y.; Xu, S.; Wang, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 136-139, (c) Rakshit, S.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585-9587.
108. (a) Carte, B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2314-2318, (b) Lindquist, N.; Fenical, W. *Experientia* **1991**, *47*, 504-506.
109. Pinkerton, D. M.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5127-5130.

110. Granato, A. C.; Oliveira, J. H. H. L. d.; Selegim, M. H. R.; Berlinck, R. G. S.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Rocha, R. M. d.; Hajdu, E.; Peixinho, S.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Cavalcanti, B. C. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 192-198.
111. Nakajima, S.; Kojiri, K.; Suda, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1894-6.
112. Epibiotique : espèce qui vit à la surface d'un autre organisme.
113. (a) König, G. M.; Kehraus, S.; Seibert, S. F.; Abdel-Lateff, A.; Müller, D. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 229-238, (b) Burke, C.; Thomas, T.; Egan, S.; Kjelleberg, S. *Environ. Microbiol.* **2007**, *9*, 814-818.
114. Ballestrero, F.; Thomas, T.; Burke, C.; Egan, S.; Kjelleberg, S. *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, *76*, 5710-5717.
115. Boonlarpradab, C.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5505-5508.
116. A notre connaissance, ces molécules n'ont pour l'heure fait l'objet d'aucune synthèse totale.
117. (a) Stępień, M.; Sprutta, N.; Latos-Grażyński, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4288-4340, (b) Saito, S.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4342-4373, (c) Misra, R.; Chandrashekar, T. K. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 265-279, (d) Sessler, J. L.; Seidel, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5134-5175.
118. Bauer, V. J.; Clive, D. L. J.; Dolphin, D.; Paine, J. B.; Harris, F. L.; King, M. M.; Loder, J.; Wang, S. W. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6429-6436.
119. Sessler, J. L.; Cyr, M. J.; Lynch, V.; McGhee, E.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2810-2813.
120. Sessler, J. L.; Davis, J. M.; Kral, V.; Kimbrough, T.; Lynch, V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4113-4123.
121. Král, V.; Davis, J.; Andrievsky, A.; Kralová, J.; Synytsya, A.; Poucková, P.; Sessler, J. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1073-1078.
122. (a) Naumovski, L.; Ramos, J.; Sirisawad, M.; Chen, J.; Thiemann, P.; Lecane, P.; Magda, D.; Wang, Z.; Cortez, C.; Boswell, G.; Gyu Cho, D.; Sessler, J.; Miller, R. *Mol. Canc. Therapeut.* **2005**, *4*, 968-976, (b) Wang, Z.; Lecane, P.; Thiemann, P.; Fan, Q.; Cortez, C.; Ma, X.; Tonev, D.; Miles, D.; Naumovski, L.; Miller, R.; Magda, D.; Cho, D.-G.; Sessler, J.; Pike, B.; Yeligar, S.; Karaman, M.; Hacia, J. *Molecular Cancer* **2007**, *6*, 9.
123. Naumovski, L.; Sirisawad, M.; Lecane, P.; Chen, J.; Ramos, J.; Wang, Z.; Cortez, C.; Magda, D.; Thiemann, P.; Boswell, G.; Miles, D.; Cho, D. G.; Sessler, J. L.; Miller, R. *Mol. Canc. Therapeut.* **2006**, *5*, 2798-2805.
124. Sessler, J. L.; Gorden, A. E. V.; Seidel, D.; Hannah, S.; Lynch, V.; Gordon, P. L.; Donohoe, R. J.; Drew Tait, C.; Webster Keogh, D. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *341*, 54-70.
125. Abidian, M. R.; Corey, J. M.; Kipke, D. R.; Martin, D. C. *Small* **2010**, *6*, 421-429.
126. Stępień, M.; Donnio, B.; Sessler, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1431-1435.
127. Yoon, Z. S.; Kwon, J. H.; Yoon, M.-C.; Koh, M. K.; Noh, S. B.; Sessler, J. L.; Lee, J. T.; Seidel, D.; Aguilar, A.; Shimizu, S.; Suzuki, M.; Osuka, A.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14128-14134.
128. Webb, J. L. A.; Threlkeld, R. R. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1406-1412.
129. Grigg, R.; Johnson, A.; Wasley, J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 359-366.
130. Nonell, S.; Bou, N.; Borrell, J.; Teixidó, J.; Villanueva, A.; Juaranz, A.; Cañete, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3405-3408.

131. (a) Wasserman, H. H.; Power, P.; Petersen, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6657-6660, (b) Wasserman, H. H.; Xia, M.; Wang, J.; Petersen, A. K.; Jorgensen, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6145-6148.
132. Wasserman, H. H.; Petersen, A. K.; Xia, M.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7587-7589.
133. Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007-2010.
134. van Haare, J. A. E. H.; van Boxtel, M.; Janssen, R. A. J. *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1166-1175.
135. Sánchez-García, D.; Borrell, J. I.; Nonell, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 77-79.
136. Dey, S.; Pal, C.; Nandi, D.; Giri, V. S.; Zaidlewicz, M.; Krzeminski, M.; Smentek, L.; Hess, B. A.; Gawronski, J.; Kwit, M.; Babu, N. J.; Nangia, A.; Jaisankar, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1373-1376.
137. (a) Wasserman, H. H.; Rotello, V. M.; Frechette, R.; DeSimone, R. W.; Yoo, J. U.; Baldino, C. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8731-8738, (b) Carter, P.; Fitzjohn, S.; Halazy, S.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2711-2717.
138. Yu, M.; Pantos, G. D.; Sessler, J. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1057-1059.
139. Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11153-11156.
140. (a) López-Pérez, A.; Robles-Machín, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9261-9264, (b) Robles-Machín, R.; López-Pérez, A.; González-Esguevillas, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9864-9873.
141. Rapoport, H.; Castagnoli, N.; Holden, K. G. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 883-885.
142. Merrill, B. A.; LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2904-2908; Sessler, J. L.; Weghorn, S. J.; Hiseada, Y.; Lynch, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 56-67.
143. Sessler, J. L.; Aguilar, A.; Sanchez-Garcia, D.; Seidel, D.; Köhler, T.; Arp, F.; Lynch, V. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1887-1890.
144. Bucher, C.; Devillers, C. H.; Moutet, J.-C.; Pecaut, J.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.* **2006**, 3891-3893.
145. Burchak, O. N.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3021-3023.
146. Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Valenciano, J.; Navio, J. L. G.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6317-6320.
147. Lakhlifi, T.; Sedqui, A.; Fathi, T.; Laude, B.; Robert, J.-F. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1417-1423.
148. Kloetzel, M. C.; Pinkus, J. L.; Washburn, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4222-4225.
149. Bender, H.; Döpp, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1833-1836.
150. Sádaba, D.; Delso, I.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5976-5979.
151. Roca-Lopez, D.; Sadaba, D.; Delso, I.; Herrera, R. P.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561-2601.
152. List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.
153. Choudary, B. M.; Rajasekhar, C. V.; Gopi Krishna, G.; Rajender Reddy, K. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 91-98.
154. Ptaszek, M.; Bhaumik, J.; Kim, H.-J.; Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. *Org. Process Res. Dev* **2005**, *9*, 651-659.

155. Gao, S.; Tu, Y. Q.; Hu, X.; Wang, S.; Hua, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fan, X.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2373-2376.
156. Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438-2439.
157. Huang, X.; Goddard, R.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8979-8983.
158. Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31.
159. Morozov, D. A.; Kirilyuk, I. A.; Komarov, D. A.; Goti, A.; Bagryanskaya, I. Y.; Kuratieva, N. V.; Grigor'ev, I. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10688-10698.
160. Cividino, P.; Dheu-Andries, M.-L.; Ou, J.; Milet, A.; Py, S.; Toy, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7038-7042.
161. Singh, S. K.; Srinivasa Reddy, M.; Mangle, M.; Ravi Ganesh, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 126-130.
162. Ilias, M.; Barman, D. C.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1877-1879.
163. Les vérifications nécessaires ont été faites pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'un mélange nitrone/nitrone H<sup>+</sup> ou imine/iminium.
164. Sammes, M. P.; Chung, M. W. L.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1773-1779.
165. Moores, A.; Poyatos, M.; Luo, Y.; Crabtree, R. H. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1675-1678.
166. Bercaw, J. E.; Hazari, N.; Labinger, J. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8654-8657.
167. Izawa, Y.; Pun, D.; Stahl, S. S. *Science* **2011**, *333*, 209-213.
168. Trost, B. M.; Metzner, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3572-3577.
169. Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.
170. Das, S.; Li, Y.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10742-10744; Sakai, N.; Moriya, T.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5920-5922.
171. Kobayashi, S.; Akiyama, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9211-9214.
172. (a) Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 269-272, (b) Liu, X.; Nan, H.; Sun, W.; Zhang, Q.; Zhan, M.; Zou, L.; Xie, Z.; Li, X.; Lu, C.; Cheng, Y. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10199-10210.
173. Bui, T.-T.; Iordache, A.; Chen, Z.; Roznyatovskiy, V. V.; Saint-Aman, E.; Lim, J. M.; Lee, B. S.; Ghosh, S.; Moutet, J.-C.; Sessler, J. L.; Kim, D.; Bucher, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5853-5859.
174. Yasui, E.; Wada, M.; Nagumo, S.; Takamura, N. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4325-4330.
175. Some carbon signals are missing due to the lack of concentration / accumulation. Complementary analysis are to be done.

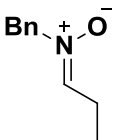
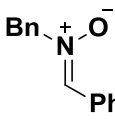
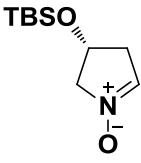
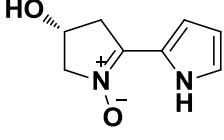
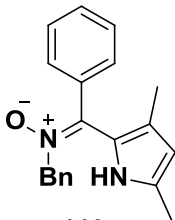
## **Annexes**



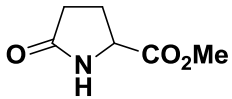
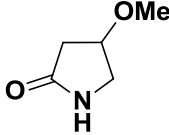
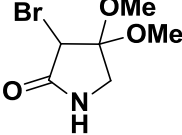
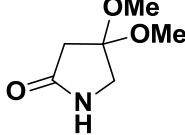
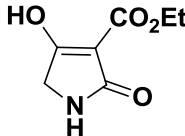
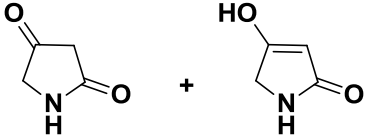
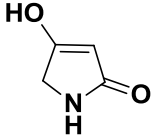
## Annexes

## Tableau des Molécules synthétisées :

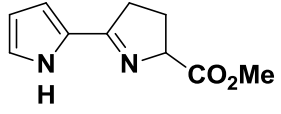
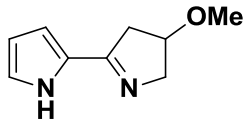
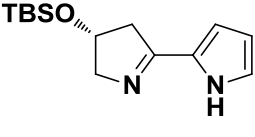
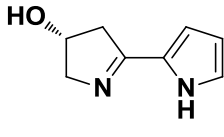
## Chapitre 1 :

| Les nitrones  |   |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
|  |  |  |  |  |
| 38  | 42  | 74  | 79   | 110   |

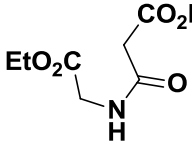
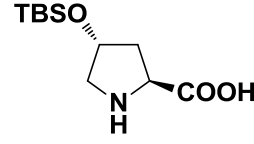
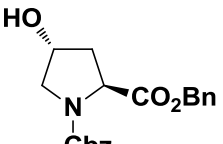
  

| Les pyrrolinones et les pyrrolidinones  |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
|   |    |  |  |  |
| 35  | 65   | 67  | 68   |  |
|  |  | +   |  |  |
| 72  | acide tétramique   |   |  |  |

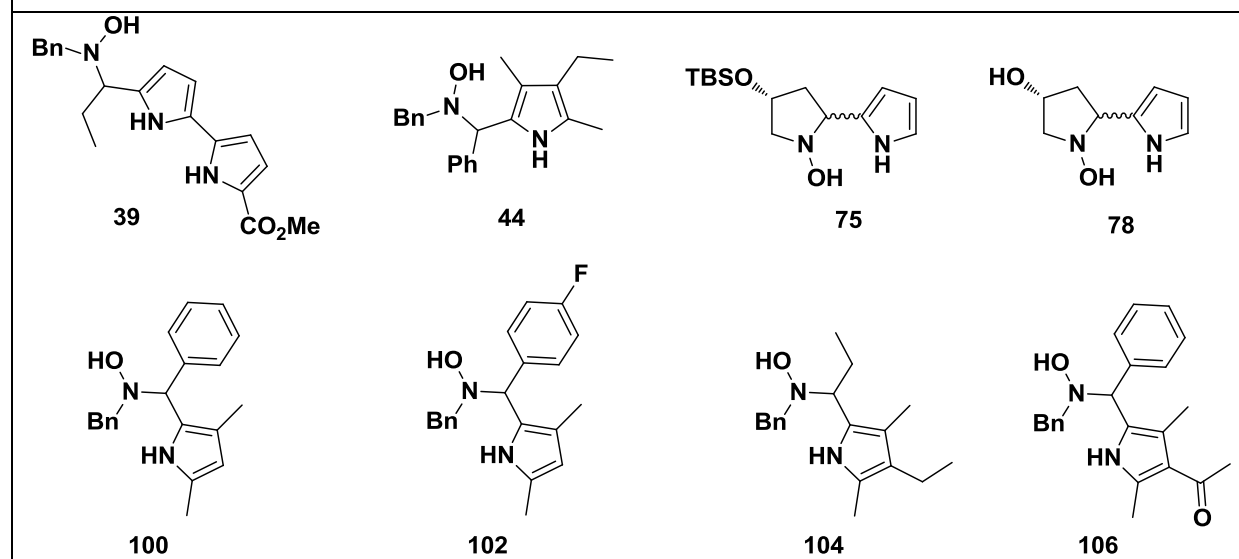
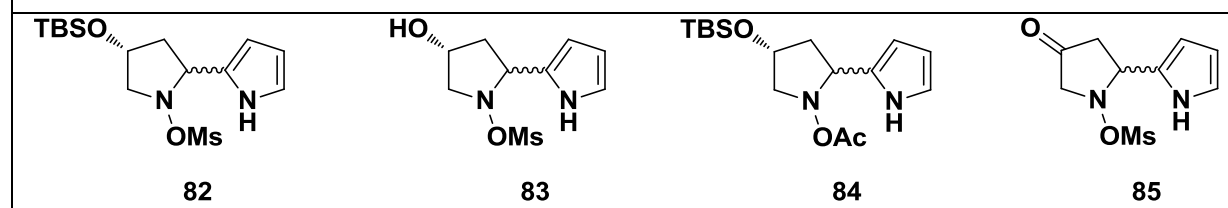
  

| Les imines  |   |  |   |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
| 36  | 66  | 76   | 80  |

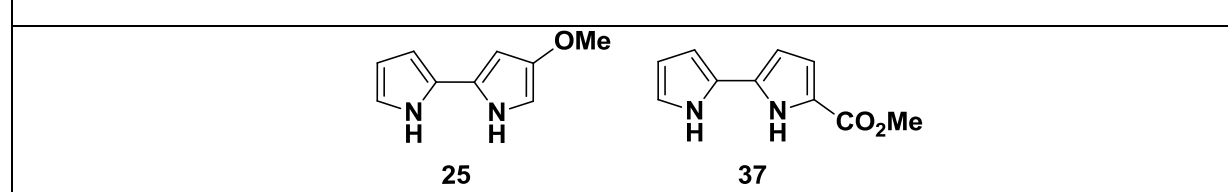
  

| Les intermédiaires de synthèses   |   |  |
|---|---|--|
|  |  |  |
| 71  | 73  | 75   |

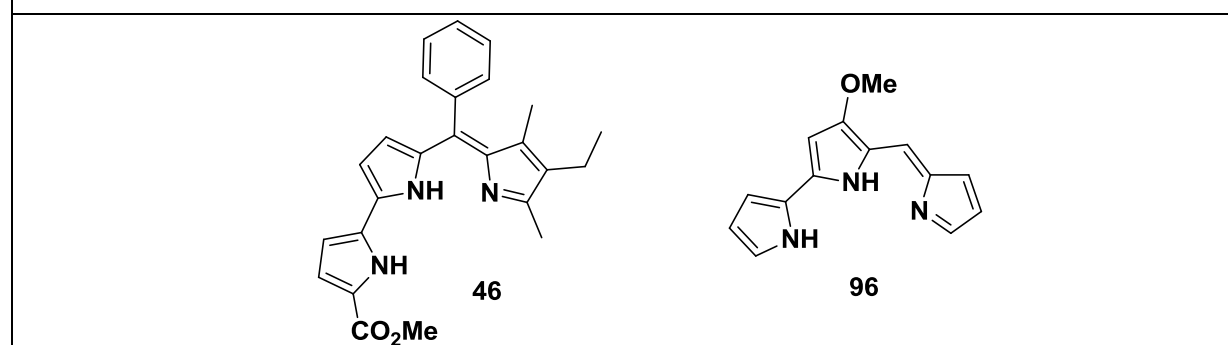


Les *N*-hydroxylaminesLes *N*-hydroxylamines protégées

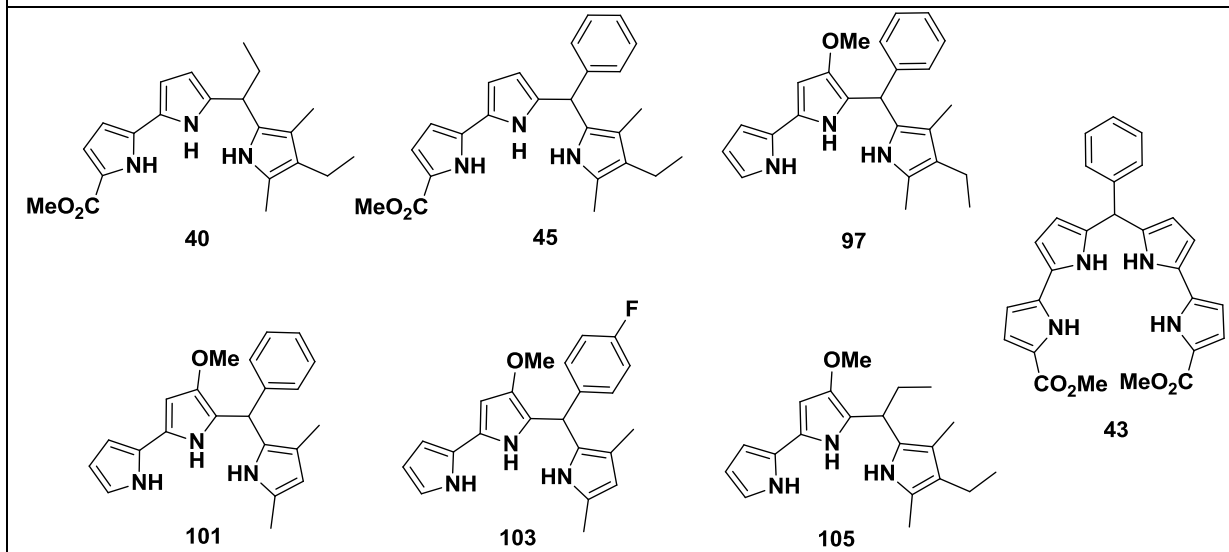
## Les bipyrroles



## Les prodiginines

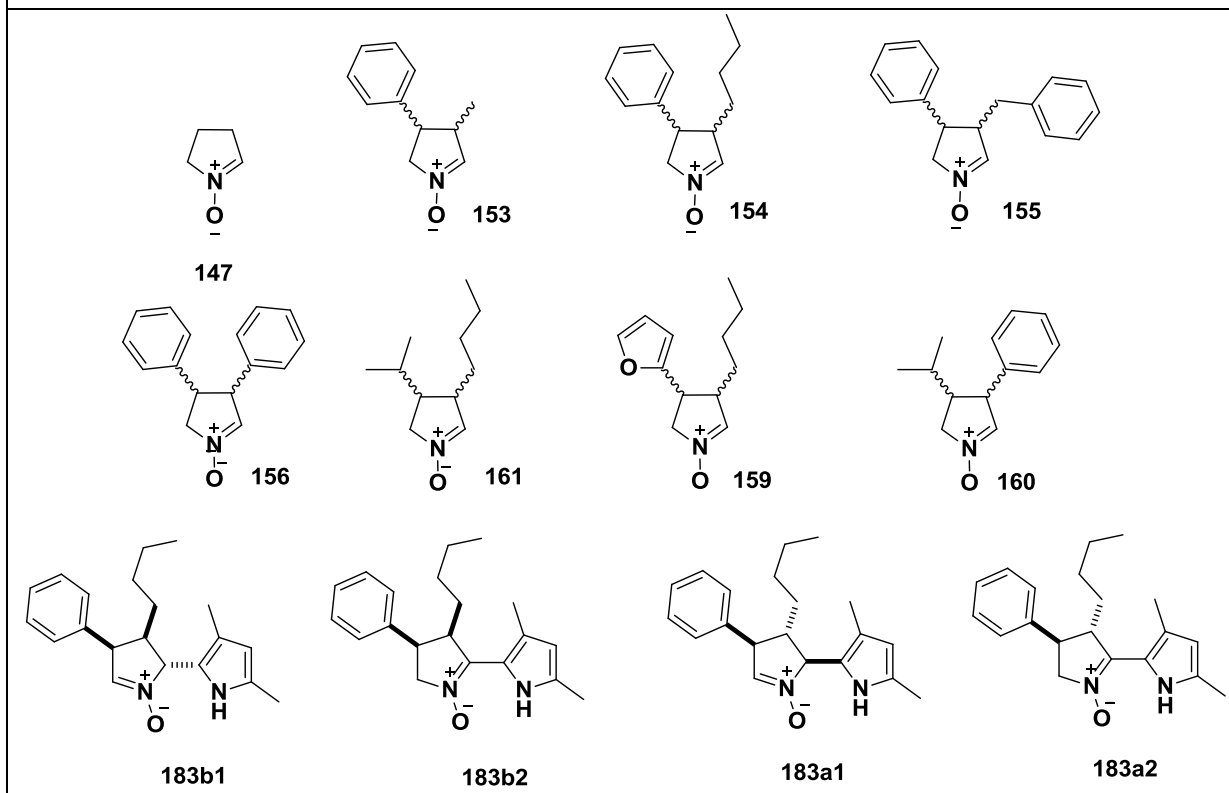


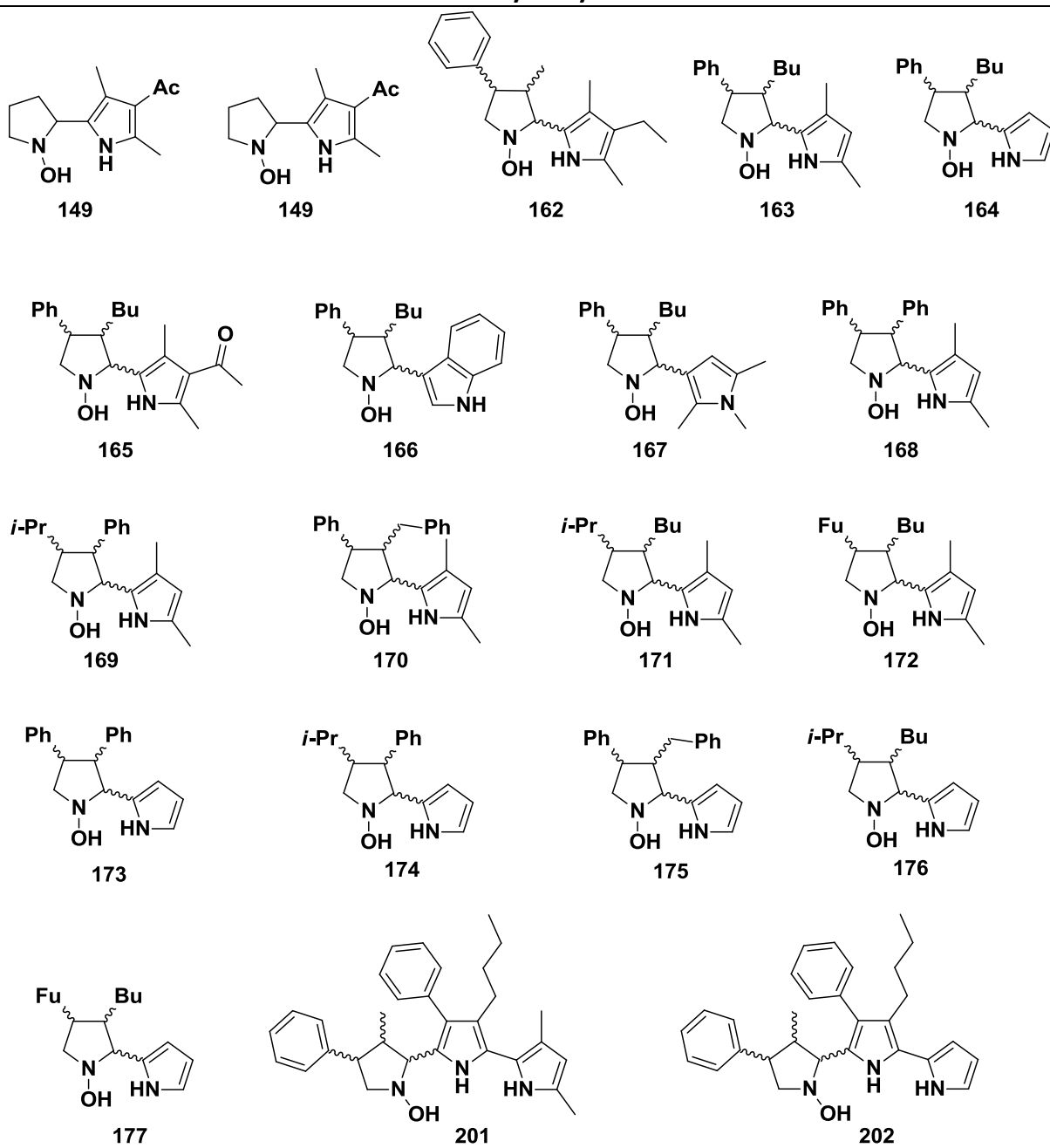
## Les pyrrolyldipyrrométhanes et bis(bipyrrolyl)alcanes



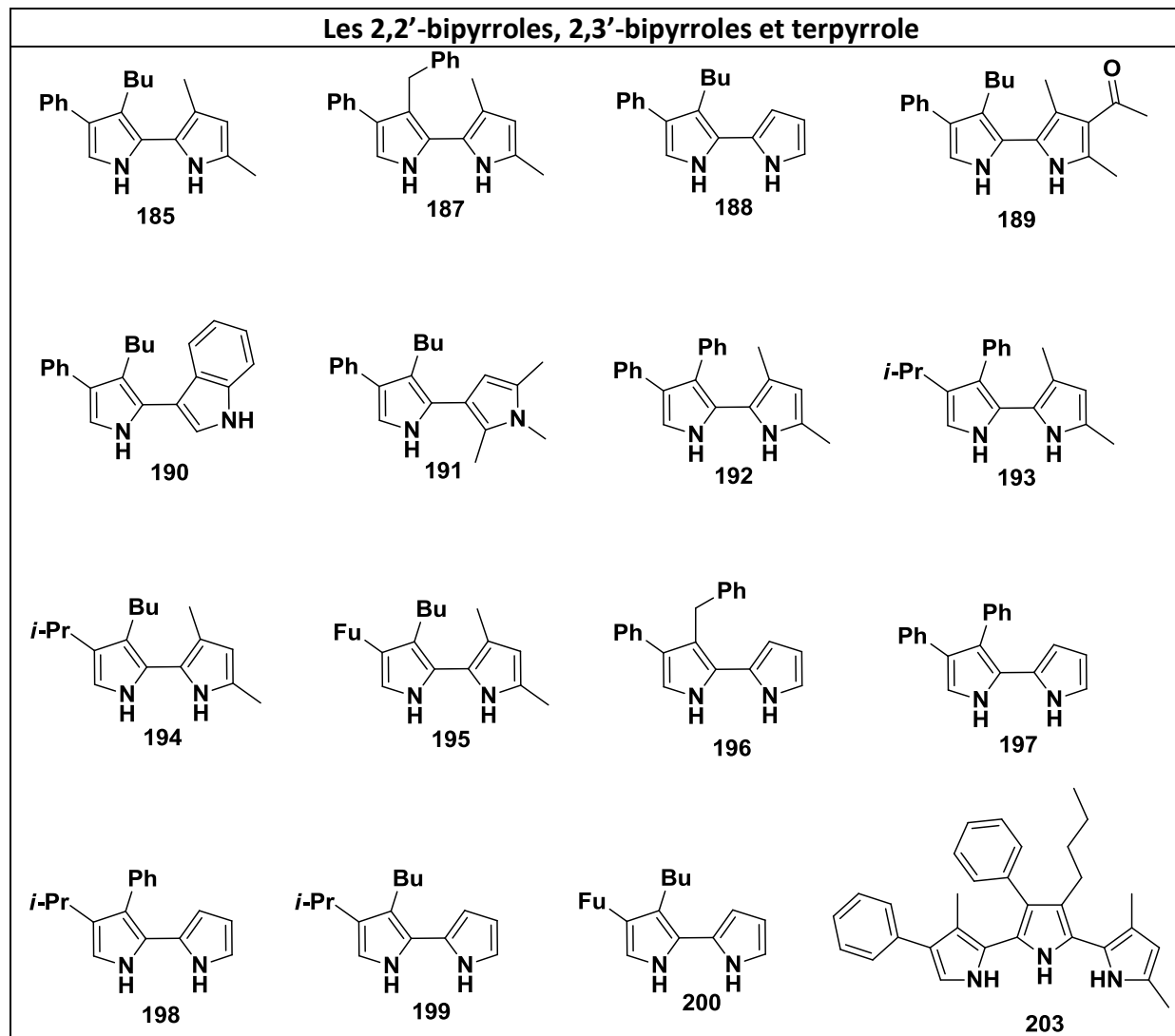
## Chapitre 2 :

## Les nitrones

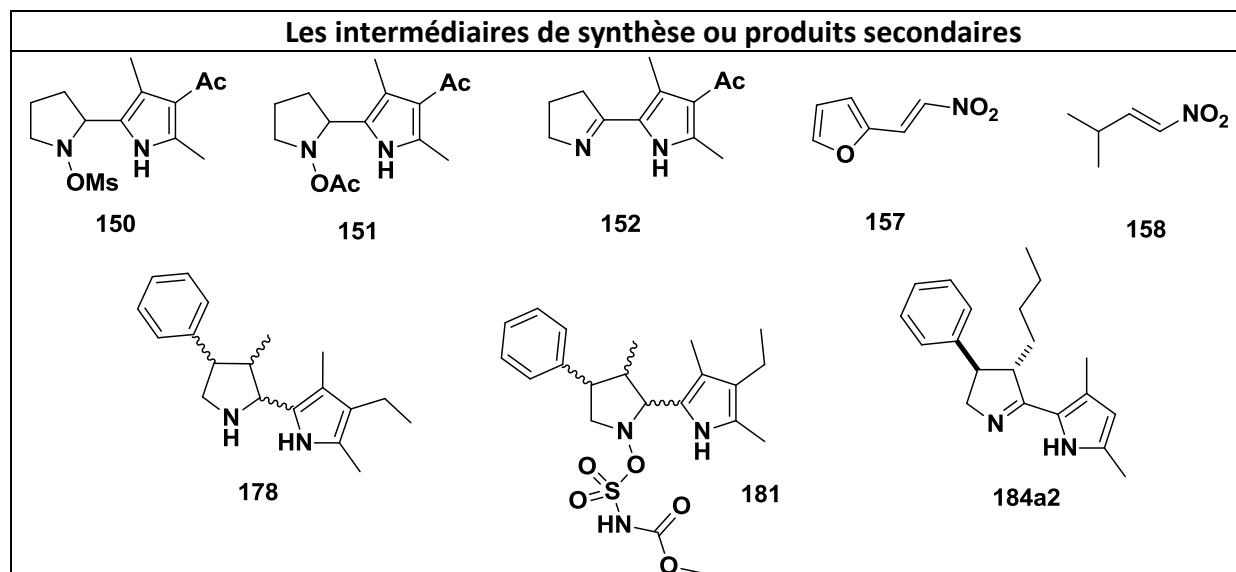


Les *N*-hydroxylamines

## Les 2,2'-bipyrroles, 2,3'-bipyrroles et terpyrrole



## Les intermédiaires de synthèse ou produits secondaires



## Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Synthèse de 2,2'-bipyrroles dissymétriques.

La Prodigiosine est un métabolite secondaire de couleur rouge produit principalement par la bactérie *Serratia marcescens*. Cette molécule, de structure tripyrrolique, présente des activités antitumorales, immunosuppressives, antibiotiques, antifongiques et antipaludiques. Ses nombreuses activités en font un composé potentiellement intéressant pour des applications thérapeutiques. Notre équipe a développé une méthodologie de synthèse basée sur la réactivité de dérivés pyrroliques vis-à-vis des nitrones et des *N*-hydroxylamines pour mener sélectivement à des structures dipyrrométhanés et dipyrrométhènes.

Cette méthodologie a été le point de départ de la première étude de ce manuscrit. Nous avons ainsi développé une voie d'accès vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Ces derniers, substitués en position *méso*, n'ont jamais fait l'objet d'étude. Pour cela, il a fallu développer une voie d'accès au 4-méthoxy-2,2'-bipyrrole, précurseur principal de la Prodigiosine.

Nous avons également mis au point une voie d'accès à des 2,2'-bipyrroles dissymétriques. Ces derniers sont des briques élémentaires utilisés en chimie des porphyrines étendues. Ces macrocycles pyrroliques trouvent des applications dans de nombreux domaines allant des polymères conducteurs aux cristaux liquides en passant par des applications biologiques. Notre méthodologie permet la formation de bipyrroles en six étapes, à partir de substrats facilement accessibles, avec des rendements globaux pouvant atteindre 20 %. Cette méthode a également été étendue à la synthèse du motif terpyrrole.

**Mots clés :** prodigiosine, analogues, pyrroles, nitrones, *N*-hydroxylamines, 2,2'-bipyrroles, terpyrroles.

## Toward the synthesis of Prodigiosin's analogous. Synthesis of asymmetric 2,2'-bipyrroles.

Prodigiosin is a secondary metabolite mainly produced by *Serratia marcescens*. This red pigment possessing a tripyrrolic structure, shows antitumor, immunosuppressive, antibiotic, antifungal and anti-malarial activities. These activities make it a valuable compound for therapeutic applications. Our team has developed a synthetic methodology based on the addition of pyrroles onto nitrones and *N*-hydroxylamines to afford selectively either dipyrromethanes or dipyrromethenes.

This methodology has been the starting point of the first study in this manuscript. We have developed a pathway for the synthesis of Prodigiosin's analogues. These analogues, substituted in *meso* position, have never been studied. In the first stage, it was necessary to develop a synthetic sequence leading to the 4-methoxy-2, 2'-bipyrrole, a precursor of Prodigiosin.

We also developed a sequence allowing access to unsymmetrical 2,2'-bipyrroles. These building blocks are used in the chemistry of expanded porphyrins. These pyrrole macrocycles show applications in many fields like conductive polymers, liquid crystals and other biological applications. Our methodology allows the formation of bipyrroles in six steps from readily available substrates with overall yields of up to 20%. This method has also been extended to the synthesis of terpyrrole.

**Key-words:** prodigiosin, analogues, pyrroles, nitrones, *N*-hydroxylamines, 2,2'-bipyrroles, terpyrroles.



## Vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Synthèse de 2,2'-bipyrroles dissymétriques.

La Prodigiosine est un métabolite secondaire de couleur rouge produit principalement par la bactérie *Serratia marcescens*. Cette molécule, de structure tripyrrolique, présente des activités antitumorales, immunosuppressives, antibiotiques, antifongiques et antipaludiques. Ses nombreuses activités en font un composé potentiellement intéressant pour des applications thérapeutiques. Notre équipe a développé une méthodologie de synthèse basée sur la réactivité de dérivés pyrroliques vis-à-vis des nitrones et des *N*-hydroxylamines pour mener sélectivement à des structures dipyrrométhanés et dipyrrométhènes.

Cette méthodologie a été le point de départ de la première étude de ce manuscrit. Nous avons ainsi développé une voie d'accès vers la synthèse d'analogues de la Prodigiosine. Ces derniers, substitués en position *méso*, n'ont jamais fait l'objet d'étude. Pour cela, il a fallu développer une voie d'accès au 4-méthoxy-2,2'-bipyrrole, précurseur principal de la Prodigiosine.

Nous avons également mis au point une voie d'accès à des 2,2'-bipyrroles dissymétriques. Ces derniers sont des briques élémentaires utilisés en chimie des porphyrines étendues. Ces macrocycles pyrroliques trouvent des applications dans de nombreux domaines allant des polymères conducteurs aux cristaux liquides en passant par des applications biologiques. Notre méthodologie permet la formation de bipyrroles en six étapes, à partir de substrats facilement accessibles, avec des rendements globaux pouvant atteindre 20 %. Cette méthode a également été étendue à la synthèse du motif terpyrrole.

**Mots clés :** prodigiosine, analogues, pyrroles, nitrones, *N*-hydroxylamines, 2,2'-bipyrroles, terpyrroles.

## Toward the synthesis of Prodigiosin's analogous. Synthesis of asymmetric 2,2'-bipyrroles.

Prodigiosin is a secondary metabolite mainly produced by *Serratia marcescens*. This red pigment possessing a tripyrrolic structure, shows antitumor, immunosuppressive, antibiotic, antifungal and anti-malarial activities. These activities make it a valuable compound for therapeutic applications. Our team has developed a synthetic methodology based on the addition of pyrroles onto nitrones and *N*-hydroxylamines to afford selectively either dipyrromethanes or dipyrromethenes.

This methodology has been the starting point of the first study in this manuscript. We have developed a pathway for the synthesis of Prodigiosin's analogues. These analogues, substituted in *meso* position, have never been studied. In the first stage, it was necessary to develop a synthetic sequence leading to the 4-methoxy-2, 2'-bipyrrole, a precursor of Prodigiosin.

We also developed a sequence allowing access to unsymmetrical 2,2'-bipyrroles. These building blocks are used in the chemistry of expanded porphyrins. These pyrrole macrocycles show applications in many fields like conductive polymers, liquid crystals and other biological applications. Our methodology allows the formation of bipyrroles in six steps from readily available substrates with overall yields of up to 20%. This method has also been extended to the synthesis of terpyrrole.

**Key-words:** prodigiosin, analogues, pyrroles, nitrones, *N*-hydroxylamines, 2,2'-bipyrroles, terpyrroles.