

## Composés interagissant avec la tubuline. Partie II [1] : synthèse de lactames tricycliques à squelette phénypyrrrole, analogues structuraux du rhazinilame [2]

Jean-Pierre Alazard, Corinne Millet-Paillasson, Daniel Guénard, Claude Thal\*

Institut de chimie des substances naturelles du CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette cedex, France

(Reçu le 21 novembre 1995; accepté le 6 février 1996)

**Résumé** — Le rhazinilame **1** (sécoalcaloïde indolique artefact isolé de plusieurs espèces d'Apocynacées) agit de façon originale sur le système tubuline-microtubules en inhibant à la fois le désassemblage des microtubules (activité de type taxol) et en provoquant l'agrégation de la tubuline en spirales (activité de type vinblastine). Il possède donc une activité biologique unique dans l'ensemble des composés interagissant avec la tubuline.

Une étude de corrélation structure-activité d'analogues du rhazinilame **1**, possédant la sous-structure phénypyrrrole a été entreprise. Plusieurs analogues tricycliques (**4-9**) ont été préparés à partir des arylpyrroles **12** et **49**. Les activités biologiques *in vitro* (test antitubuline) montrent une activité inférieure à celle du rhazinilame, mais du même type. Les résultats sont discutés.

**tubuline / microtubule / phénypyrrrole / lactame tricyclique / activité antitubuline**

**Summary** — Compounds interacting with tubulin. Part II [1]: synthesis of tricyclic lactams with a phenylpyrrole framework, structural analogs of rhazinilam. The biological interest of rhazinilam **1** led us to synthesize the tricyclic lactam analogs **4-9** with different alkyl substituents in the  $\alpha$  and  $\beta$  positions on the pyrrole ring, and different sizes of the lactam ring (6-, 7-, 8- and 9-membered). These compounds were prepared from arylpyrrole **12** (access to lactams **4-8**) and arylpyrrole **49** (access to lactam **9**). The *in vitro* biological activities of all these analogs (evaluated by an antitubulin test) were found to be inferior to that of rhazinilam **1**, but were nevertheless of the same type. The results are discussed.

**tubulin / microtubule / substituted phenylpyrrole / tricyclic lactam / antitubulin activity**

### Introduction

Le rhazinilame **1** (sécoalcaloïde indolique artefact rencontré dans diverses espèces d'Apocynacées) [3], agit de façon originale sur le système tubuline-microtubules en inhibant à la fois le désassemblage des microtubules (activité de type taxol) et en provoquant l'agrégation de la tubuline en spirales (activité de type vinblastine) [4].

Cette activité biologique unique dans l'ensemble des composés connus interagissant avec la tubuline, présente naturellement un grand intérêt pour la recherche de nouvelles molécules à activité antimitotique.

Pour cette raison, nous avons entrepris une étude de corrélation structure-activité d'analogues du rhazinilame **1** présentant la sous-structure phénypyrrrole : les phénypyrrroles acycliques en rotation libre ou empêchée de type **2**, les lactames tricycliques de type **3**.

Dans ce cadre, nous avons précédemment décris dans ce journal la synthèse et l'étude par RMN  $^1\text{H}$  du phénomène d'atropométrie concernant des composés acycliques de type **2** [1] et publié les résultats préliminaires obtenus avec quelques représentants de la série tricyclique de type **3** [2].

Nous décrivons ici les synthèses de plusieurs analogues de type **3** : les lactames **4** à **7**  $\alpha,\beta$ -disubstitués, le lactame **8**  $\beta$ -substitué et le lactame **9**  $\alpha,\beta$ -non substitué, l'objectif étant d'apprécier l'influence sur l'activité antitubuline, de divers paramètres structuraux :

– l'angle dièdre entre les 2 noyaux aromatiques dont la valeur est fonction de la taille du cycle médian (ces analogues peuvent présenter le phénomène d'atropométrie),

– le degré de substitution du noyau pyrrole (susceptible de modifier la liaison du produit à travers les interactions hydrophobes avec la protéine).

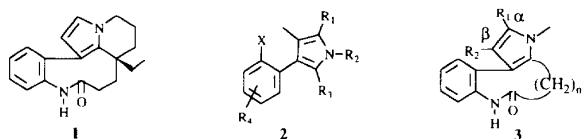
### Stratégie générale

Elle est représentée sur le schéma 1 et comporte trois étapes principales :

a) la synthèse des phénypyrrroles **2**; elle est fonction du degré de substitution du noyau pyrrole.

b) la mise en place d'une chaîne latérale de bonne longueur et correctement fonctionnalisée (en position  $\alpha'$ ).

\* Correspondance et tirés à part



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H ou alkyle  
R<sub>3</sub> = alcooxycarbonyle  
X = NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHZ  
R<sub>4</sub> = H, OMe, Cl

4 n = 0 R <sub>1</sub> = n-Bu	R <sub>2</sub> = Me
5 n = 1 R <sub>1</sub> = n-Bu	R <sub>2</sub> = Me
6 n = 2 R <sub>1</sub> = n-Bu	R <sub>2</sub> = Me
7 n = 3 R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = Me
8 n = 3 R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub>	H
9 n = 3 R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub>	H

Fig 1

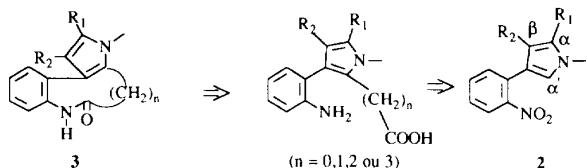
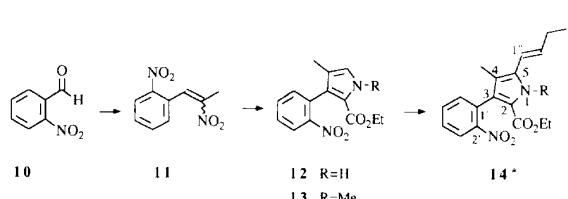


Schéma 1

c) la lactamisation de l'aminoo-acide précurseur des composés tricycliques 3.

### Synthèse des lactames 4-7

Ils sont tous issus d'un précurseur-clé, le phénylpyrrole **14**, dont la préparation repose sur la synthèse des pyrroles de Zard et Barton [5] (schéma 2).



**10 → 11** EtNO<sub>2</sub> (éq) - AcOH - AcONH<sub>4</sub> - Δ [1]; **11 → 12** THF - <sup>1</sup>BuOH - DBU (1.56q) - :CN-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et [1]; **12 → 13** THF-HNA-TsOMe - Δ [1]; **13 → 14** THF - HCl 36% - CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO - 0°C

\* La numérotation indiquée pour le composé **14** permet une meilleure interprétation des spectres RMN, mais n'obéit pas aux règles de la nomenclature UICPA.

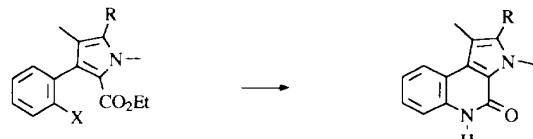
Schéma 2

### Lactame 4 (cycle médian à 6 chaînons)

La réduction simultanée de la double liaison et du groupement nitro du phénylpyrrole **14** fournit un mélange d'aminooester **15** et de lactame **4** (produit minoritaire); après chauffage de ce mélange dans le toluène, on obtient le seul lactame **4** (schéma 3).

### Lactame 5 (cycle médian à 7 chaînons)

Si la mise en place du chaïnon éthanal en position α' a été aisée par formylation du pyrrole **18** (accessible



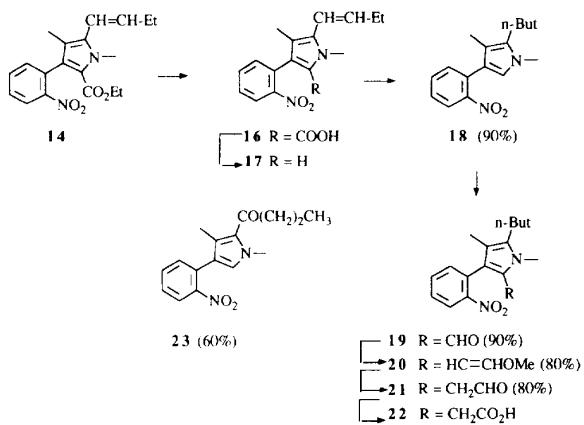
**14** X = NO<sub>2</sub> R = CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**15** X = NH<sub>2</sub> R = n-Bu

**14 → 15** NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O-Ni Raney-EtOH à 95° -Δ [7]; **15 → 4** PhCH<sub>3</sub>-Δ

Schéma 3

à partir du pyrrole **14** - cf partie expérimentale), suivie d'une homologation en aldéhyde **21** (schéma 4), en revanche, l'oxydation ultérieure en acide **22** dans diverses conditions (AgO, Ag<sub>2</sub>O) [8] n'a conduit qu'à des mélanges complexes. La sensibilité du noyau pyrrole aux oxydations [9] en est l'explication vraisemblable.

Une tentative d'oxydation directe de l'éther d'énol **20** par le réactif de Jones s'est traduite par la perte de la chaîne latérale en α' et par l'oxydation de la chaîne butyle en α, conduisant au cétopyrrole **23** (Rdt = 60%) (schéma 4).



**18 → 19** (COCl)<sub>2</sub> - DMF - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - (-40°C)[11]; **19 → 20** Cl<sup>-</sup> Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>OMe - nBuLi - éther - TA [12]; **20 → 21** H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - H<sub>2</sub>O - acétone [13]; **20 → 23** CrO<sub>3</sub> - H<sub>2</sub>O - H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - acétone

Schéma 4

Une solution de remplacement a consisté à mettre en place directement le chaïnon «éthanoïque» au moyen du diazoacétate d'éthyle [14] (schéma 5). Une étude des conditions de cette réaction en présence de divers catalyseurs comme Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>; CuCl; Cu(OAc)<sub>2</sub> a été réalisée. Le meilleur catalyseur se révèle être le Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>; le taux de transformation reste cependant faible (Rdt = 27 %), la majorité du produit de départ étant retrouvée inchangée (Rdt = 60 %).

La cyclisation de l'aminoo-acide **25** en lactame **5** nécessite des conditions de haute dilution et la présence d'un réactif de couplage, le tosylate de cyclohexyl(morpholin-2-ylméthyl)carbodiimide (CMC) [15] (schéma 5).

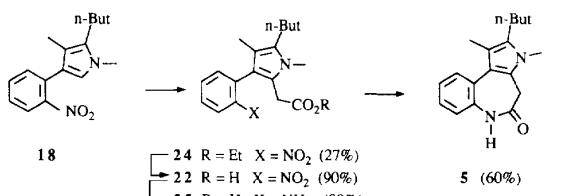


Schéma 5

**Lactame 6 (cycle médian à 8 chaînons)**

Dans une première tentative, la mise en place de l'unité à trois carbones en position  $\alpha'$  du pyrrole **18** a été envisagée par addition du type Michael :

– la réaction en présence d'acroléine [16a] conduit à l'aldéhyde **26** avec un excellent rendement mais son oxydation ultérieure ne fournit à nouveau que des mélanges complexes.

– le propiolate d'éthyle [16b] fournit l'ester **27** avec un rendement médiocre (37 %); aucune réaction n'est observée en présence d'acide acrylique ou d'acrylate d'éthyle (schéma 6).

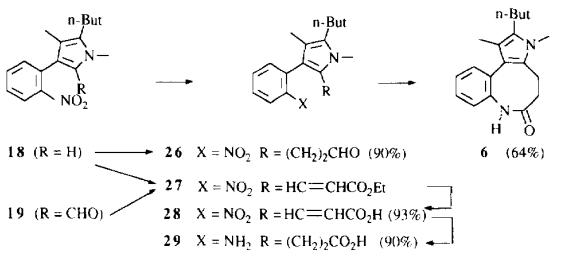


Schéma 6

Nous avons préféré utiliser l'aldéhyde **19** et procéder à une élongation à 2C au moyen d'une réaction de Horner-Emmons. Le traitement de l'aldéhyde **19** par le (diéthoxyphosphoryl)acétate d'éthyle fournit cette fois l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **27** dans de bien meilleures conditions que précédemment (Rdt = 85 %). Après saponification (**27 → 28**), puis réduction simultanée de la double liaison et du groupement nitro, on obtient l'aminoacide **29** qui est cyclisé en lactame **6** dans les conditions réactionnelles décrites précédemment (CMC - haute dilution).

**Lactame 7 (cycle médian à 9 chaînons)**

L'ancre de la chaîne à 4C en  $\alpha'$  du phénylpyrrole **18** a été réalisé au moyen d'une réaction de Friedel-Crafts faisant intervenir le 3-(chloroformyl)propanoate d'éthyle en présence de ZnCl<sub>2</sub> anhydre, conduisant au cétoester **30**. Le traitement de ce dernier par NaBH<sub>4</sub> dans l'éthanol à 95° conduit directement à l'acide **33** : la réduction

totale de la cétone s'explique par la formation aisée de l'azafulvénium **32**, réductible, issu de l'alcool **31** formé dans un premier temps [17]; l'hydrolyse inattendue de la fonction ester est vraisemblablement liée à la basicité du milieu (schéma 7).

Après réduction du groupe nitro, puis cyclisation de l'aminoacide **34** dans les conditions mises au point précédemment, on obtient le lactame à 9 chaînons **7** (schéma 7).

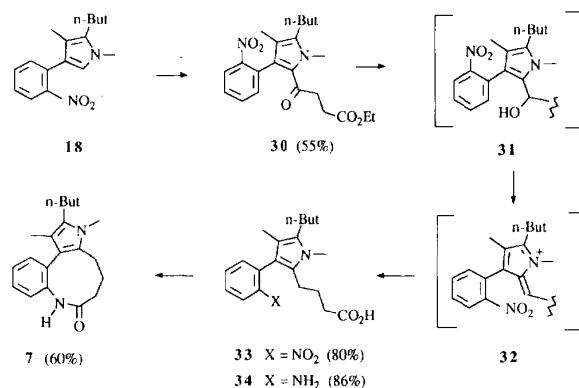


Schéma 7

L'étude cristallographique par diffraction des rayons X du lactame **7** [2] montre que les paramètres mesurés (longueurs et angles de liaison) sont en parfait accord avec ceux décrits pour le rhazinilame **1** [18]. En particulier, la valeur de l'angle dièdre entre les noyaux phényle et pyrrole est de 97.8°, donc très proche de celle décrite pour le rhazinilame (96°).

Les activités antitubulaire des divers composés de cette série (vide infra), bien qu'étant du même type que celle observée avec le rhazinilame **1**, ne permettent cependant pas de conclure quant au rôle de l'angle dièdre. Pour évaluer l'effet de substitution sur le noyau pyrrole tout en se rapprochant d'une structure simplifiée du rhazinilame, nous avons synthétisé les lactames **8** et **9**, dont le cycle médian est à neuf chaînons.

**Synthèse du lactame 8 ( $\beta$ -substitué)**

Cet analogue pouvait être préparé à partir du précurseur **36** (schéma 8) aisément accessible à partir de l'ester pyrrolique **13** (cf schéma 2) après saponification-décarboxylation. L'obtention de **35** repose toutefois sur la

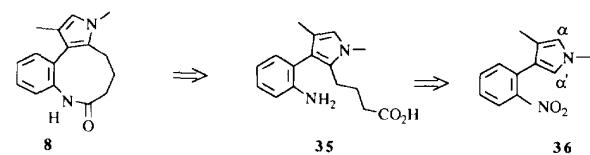


Schéma 8

régiosélectivité de la réaction de substitution pratiquée sur **36**.

Une tentative d'acylation du précurseur **36**, par le chlorure de 3-(éthoxycarbonyl)propanoyle, ne fournit pas le dérivé  $\alpha'$ -substitué attendu **38**, mais son régioisomère **39** (Rdt : 65 %), accompagné du produit de disubstitution **40** (schéma 9).

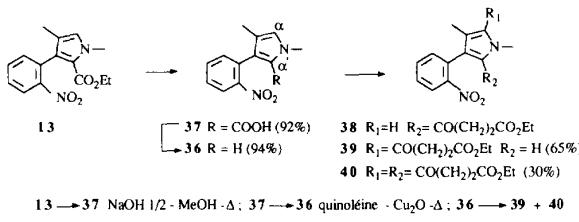


Schéma 9

Ce résultat nous a conduit à rechercher une réaction d'acylation plus régiosélective sur le carbone  $\alpha$  pouvant constituer une protection transitoire de cette position.

En présence d'anhydride trifluoroacétique [19] ou de chlorure de trichloroacétyle [20], le pyrrole **36** fournit les seuls dérivés  $\alpha$ -acylés correspondants **41** ou **44**.

Cette réaction totalement stéréospécifique et à haut rendement permet d'accéder au nouvel intermédiaire clef **43** (schéma 10).

La synthèse du lactame  $\alpha$ -non substitué **8** est comparable à celle du lactame  $\alpha,\beta$ -disubstitué **7** (cf schéma 7), sous réserve de quelques aménagements particuliers.

L'acylation de Friedel-Crafts en  $\alpha'$  au moyen du chlorure de 3-(éthoxycarbonyl)propanoyle, réalisée dans les conditions réactionnelles décrites par Woodward et coll, lors de leur synthèse de la chlorophylle ( $ZnCl_2 = 1,47$  équiv;  $RCOCl = 2,32$  équiv;  $CH_2Cl_2$ ;  $\Delta$ ) [21] fournit le cétodiester **45**. La réduction totale de la fonction cétone de ce dernier, par  $NaBH_4$ , est réalisée en opérant dans l'acide trifluoroacétique.

La saponification du diester **46** (s'accompagnant cette fois d'une décarboxylation spontanée de la fonction acide carboxylique pyrrolique), conduit directement au monoacide **47**. Après réduction du groupe nitro ( $H_2/PtO_2$ ), on obtient l'aminoacide **48** qui est cyclisé comme précédemment en lactame à 9 chaînons **8** (schéma 10).

La protection transitoire du carbone  $\alpha$ , réalisée à haut rendement et d'une manière totalement régiosélective sur le composé **36**, permet donc un accès rapide, et dans d'excellentes conditions, au lactame **8** désiré.

### Synthèse du lactame **9** ( $\alpha,\beta$ -non substitué)

L'accès à cet analogue a été réalisé à partir du précurseur-clef **49** préparé selon la méthode de Gupton et coll [22], étendue ici à la série *ortho*-nitrophényle (schéma 11).

Son acylation par le chlorure de 3-(éthoxycarbonyl)propanoyle dans les conditions de Woodward (*vide supra*) fournit principalement le phénylpyrrole  $\alpha'$ -substitué **53** (60 %) accompagné du régioisomère  $\beta$ -substitué **54** (20 %) (schéma 11).

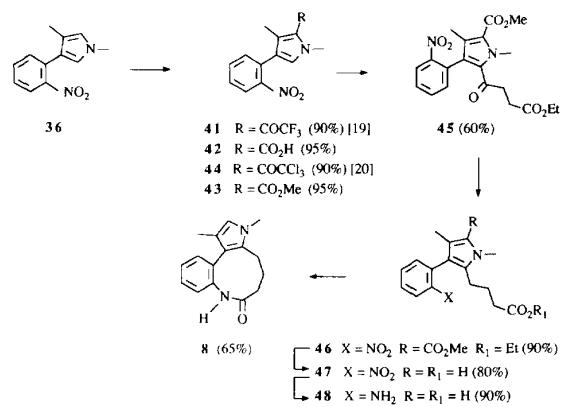


Schéma 10

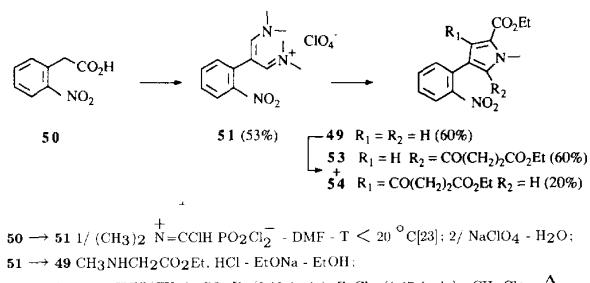


Schéma 11

L'absence en RMN <sup>1</sup>H d'un effet NOE sur le méthyle lié à l'azote, par irradiation du proton pyrrolique, permet d'attribuer sans ambiguïté la structure d'un pyrrole  $\alpha'$ -substitué au composé majoritaire **53**.

La réduction du cétopyrrole **53** en pyrrole **60** a nécessité de nombreux essais et n'a été observée que dans des conditions très acides ( $NaBH_4$  -  $CF_3CO_2H$ ) (schéma 12).

Les diverses autres tentatives de réduction fournissent des produits variés : **55**, **56**, **57**, **58**, **59** (schéma 12).

Finalement, le diester **60** conduit après saponification puis décarboxylation au monoacide **62** puis après hydrogénéation catalytique à l'aminoacide **63**; ce dernier placé dans les conditions de cyclisation précédentes, livre le lactame **9**.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) du lactame **9**, comparé à ceux des lactames **7** et **8** précédemment synthétisés, présente des signaux élargis et mal résolus en particulier pour les trois méthylènes du cycle médian. Ce résultat traduit une certaine flexibilité du cycle lactame et l'existence de plusieurs conformères à température ambiante. L'augmentation de la température d'enregistrement du spectre de RMN <sup>1</sup>H de 294 à 314 K, n'a pas provoqué de modification de la forme des signaux.

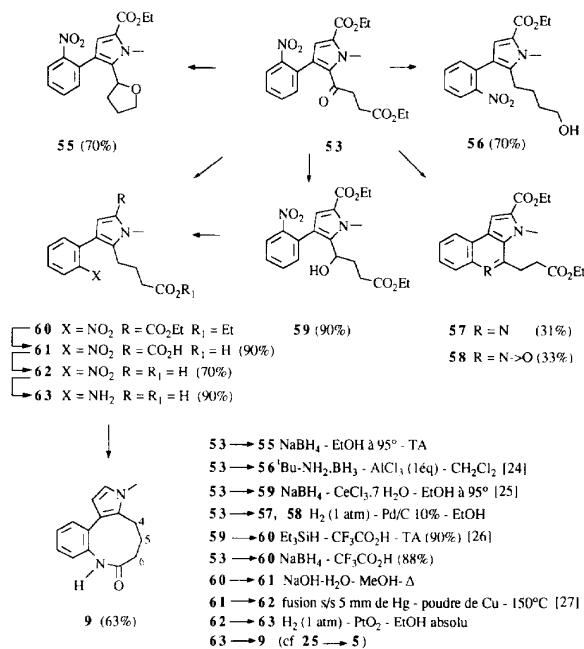


Schéma 12

Le spectre RMN <sup>13</sup>C du lactame **9** (200 MHz) présente des dédoublements de pics pour les carbones des trois méthylènes du cycle médian (4-CH<sub>2</sub> δ = 25,6 et 26,2 ppm; 5-CH<sub>2</sub> δ = 24,9 et 25,2 ppm; 6-CH<sub>2</sub> δ = 33,5 et 33,7 ppm) pouvant être attribués à la présence d'isomères conformationnels.

## Résultats biologiques

Tous les analogues synthétisés, **4-9**, possédant un cycle médian de 6 à 9 chaînons présentent une activité, type rhazinilame, très faible. On ne peut donc conclure sur l'importance des facteurs structuraux essentiels tels que l'angle dièdre entre les deux aromatiques et la conformation du grand cycle (tableau I).

Tableau I. Activité sur tubuline par rapport au rhazinilame.

Composés	Activité sur la tubuline
Rhazinilame <b>1</b>	1
<b>64</b> lévogyre	1/2
<b>64</b> dextrogyre	0
phénylpyrroles <b>4 à 9</b>	1/200

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus sur le composé **64** [28], de structure encore plus proche du rhazinilame et permettant l'isolement des deux atropomères. Nous constatons que l'atropomère lévogyre présente une activité très proche du rhazinilame soulignant ainsi le rôle de la chiralité axiale dans le phénomène de reconnaissance, fait déjà bien établi dans le domaine des poisons du fuseau de la classe colchicine [29].

D'après les études de modélisation moléculaire effectuées sur ces molécules, le cycle médian des phénylpyrroles peut adopter indifféremment une conformation de type chaise-bateau ou chaise-chaise (niveau d'énergie voisin). Cette dernière conformation est celle trouvée dans le rhazinilame (par diffraction des rayons X) et dans le composé **64** (par modélisation moléculaire). De ce fait, il apparaît donc que la présence d'un carbone quaternaire (groupements éthyle de **64** ou cycle D et groupe éthyle du rhazinilame **1**) est l'un des éléments essentiels gouvernant la fixation sur la tubuline en créant une hydrophobicité locale favorable à l'interaction.

Pour vérifier cette hypothèse et améliorer l'activité, en tenant compte du fait que le rhazinilame **1** ou le composé **64** représente la structure minimale pour une bonne interaction au site, de nouveaux dérivés et analogues plus complexes sont en cours d'élaboration.

## Conclusion

Les synthèses réalisées avaient pour objectif la recherche de structures simplifiées du rhazinilame permettant de hiérarchiser les facteurs structuraux importants. Cet objectif n'a pu être atteint avec les seuls résultats obtenus au sein de la série des lactames tricycliques de type **3** décrite ici complètement.

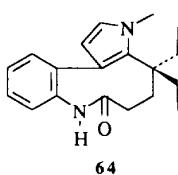
Toutefois grâce à une collaboration établie avec le Professeur J Lévy, un facteur structural clef lié à la présence d'un carbone quaternaire sur le squelette des analogues simplifiés du rhazinilame a été mis en évidence.

## Partie expérimentale

Les spectres de masse (SM) sont obtenus : en impact électronique (IE) avec un spectromètre AEI MS-50, en ionisation chimique (IC) avec un spectromètre AEI MS-9, en bombardement atomique (FAB) avec un spectromètre Kratos MS-80. Les spectres IR sont enregistrés dans CHCl<sub>3</sub> sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, les bandes d'absorption étant exprimées en cm<sup>-1</sup>. Les spectres UV sont réalisés dans EtOH abs sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer lambda 5 λ<sub>max</sub> nm (ε). Les spectres de RMN <sup>1</sup>H sont obtenus sur des appareils Bruker WP-80 (80 MHz), Bruker WP-200 (200 MHz) et Bruker AM-400 (400 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les spectres de RMN <sup>13</sup>C dans CDCl<sub>3</sub> sont enregistrés sur un appareil Bruker WP 200 (50,2 MHz), les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au CDCl<sub>3</sub> (77,14 ppm). Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaque de silicagel 60F-254 neutre type E (Merck) et révélées par pulvérisation d'une solution de vanilline-HCl conc (200 mg – 100 mL). Les chromatographies sur colonne sont réalisées à pression ordinaire avec la silice Kieselgel 60 (Merck, 230-400 Mesh). Les chromatographies sur couches épaisses (CCE) sont effectuées sur plaques préparatives de silice. Les analyses élémentaires sont réalisées par le service de microanalyse de l'ICSN à Gif-sur-Yvette.

### Principe du test tubuline

Chaque substance est évaluée par sa capacité à inhiber le désassemblage des microtubules induit par le froid [30]. Ce type de mesure permet de s'assurer que les produits



testés ont une action sur le système tubuline-microtubules de même nature que celle observée avec le rhabdophényle **1**. Les résultats sont exprimés sous la forme du rapport de l'IC50 (concentration de produit provoquant 50 % d'inhibition du désassemblage) du produit nouveau sur l'IC50 du rhabdophényle mesuré le même jour dans les mêmes conditions de manière à éliminer les problèmes dus à des différences dans les préparations de protéine.

### Calculs

La modélisation moléculaire a été effectuée sur station de travail Silicon Graphics (4D35) au moyen des logiciels MacroModel (C Still). Les différents conformères ont été générés par la méthode de MonteCarlo en ouvrant et refermant le cycle à 9 (champ de force MM2).

### *5-But-1-ényl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényle)-1H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle 14*

2,0 g de MgSO<sub>4</sub> anhydre, 4,7 mL de HCl 12N et 4,60 mL de butyraldéhyde (52,1 mmol) dans du THF anhydre (10 mL) sont additionnés à 0 °C à une solution de 2,50 g de **13** (8,68 mmol) dans du THF anhydre (15 mL). Le milieu réactionnel est agité une nuit à TA; après filtration sur cérite et extraction avec de l'éther on obtient un produit brut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 95/5); après recristallisation dans l'éther on obtient 2,37 g (80 %) d'ester **14** (cristaux jaunes) PF = 99-100 °C.

Anal pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 342,39 calc % : C 66,66; H 6,43; N 8,19; O 18,71; tr % : C 66,58; H 6,37; N 8,31; O 18,88.

SM (IE) : 342 (M<sup>+</sup>); 297 (M-OEt); 269 (M-COOEt); 96.

IR : 2 966; 2 935; 2 875; 1 688 (C=O), 1 615 (C=C), 1 527 (NO<sub>2</sub>), 1 449; 1 407.

UV : 208 (15 990); 246 (13 300); 301 (16 570).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 0,82 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,13 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 1,91 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,31 (quint, 2H, 3"-CH<sub>2</sub>, J<sub>3"-4"</sub> = J<sub>3"-2"</sub> = 7); 3,89 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,93 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 6,08 (dt, 1H, H<sub>2"</sub>, J<sub>2"-1"</sub> = 16 Hz, J<sub>2"-3"</sub> = 7); 6,42 (d, 1H, H<sub>1"</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 16); 7,26 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,46 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,58 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,96 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 11,1 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 13,5 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 13,8 (C<sub>4"</sub>); 26,9 (C<sub>3"</sub>); 33,5 (N-CH<sub>3</sub>); 59,5 (CH<sub>2</sub>-O); 117,0 (C<sub>2</sub>); 117,5 (C<sub>2'</sub>); 118,5 (C<sub>5</sub>); 123,6 (C<sub>1"</sub>); 127,6 (C<sub>6'</sub>); 128,1 (C<sub>4</sub>); 131,8 (C<sub>5'</sub>); 132,6 (C<sub>3</sub>); 132,9 (C<sub>4'</sub>); 135,2 (C<sub>1</sub>); 138,9 (C<sub>3'</sub>); 150,3 (C<sub>2'</sub>); 161,2 (C=O).

### *3-(2-Aminophényle)-5-butyl-1,4-diméthyl-1H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle 15*

### *2-Butyl-1,3-diméthyl-4,5-dihydro-3H-pyrrolo-[2,3-c]quinoléin-4-one 4*

0,30 mL de NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (6,18 mmol) et 27,0 mg de Nickel de Raney (0,31 mmol) sont ajoutés à une solution de 350 mg de **14** (1,02 mmol) dans EtOH absolu (5 mL). Après 2 h à 60 °C, concentration puis chromatographie éclair (éluant : heptane/AcOEt), on isole 256 mg d'amine **15** (80 %) et 55 mg de lactame **4** (20 %). Ce mélange, repris dans du toluène (5 mL) fournit après 15 h de reflux, filtration et concentration 206 mg (Rdt global : 75 %) de lactame **4** (cristaux blancs) PF = 220-221 °C.

### • Caractéristiques de **15**

SM (IE) : 314 (M<sup>+</sup>); 271 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 269 (M-OEt); 199.

IR : 3 379 (NH<sub>2</sub>); 2 960; 2 931; 1 730 (C=O); 1 610 (C=C); 1 435.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,76 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 0,81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 1,16-1,33 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,85 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,31 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,18 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>, éch D<sub>2</sub>O); 3,67 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,92 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 6,53 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 6,76 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,24 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,29 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

### • Caractéristiques de **4**

Anal pour C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O = 268,36 calc % : C 76,08; H 7,51; N 10,44; O 5,96; tr % : C 76,23; H 7,50; N 10,30; O 5,90.

SM (IE) : 268 (M<sup>+</sup>); 255; 240 (M-CO); 225 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 211 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

SM (IC<sup>+</sup>) : 325 (M + 57); 307 (M + 39); 269 (MH<sup>+</sup>).

IR : 3 404 (NH libre); 2 962; 2 933; 1 651 (C=O); 1 413; 1 378; 1 329; 1 235.

UV : 295 (9 810); 310 (11 680); 323 (12 670).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 0,96 (t, 3H, 4"-CH<sub>2</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7,5); 1,42 (sext, 2H, 3"-CH<sub>2</sub>, J<sub>3"-4"</sub> = J<sub>3"-2"</sub> = 7,5); 1,55 (quint, 2H, 2"-CH<sub>2</sub>, J<sub>2"-3"</sub> = J<sub>2"-1"</sub> = 7,5); 2,49 (s, 3H, C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,74 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7,5); 4,20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,20 (t, 1H, H<sub>8</sub>, J<sub>8-9</sub> = J<sub>8-7</sub> = 8); 7,27-7,33 (massif, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>7</sub>); 8,08 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8); 10,20 (sé, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 11,6 (C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>); 13,7 (C<sub>4"</sub>); 22,4 (C<sub>3"</sub>); 23,6 (C<sub>2"</sub>); 31,5 (C<sub>1"</sub>); 32,0 (N-CH<sub>3</sub>); 110,5 (C<sub>1</sub>); 115,7 (C<sub>9</sub>); 119,2 (C<sub>9b</sub>); 120,1 (C<sub>2</sub>); 122,0 (C<sub>8</sub>); 123,3 (C<sub>7</sub>); 125,8 (C<sub>6</sub>); 126,7 (C<sub>3a</sub>); 134,7 (C<sub>9a</sub>); 141,1 (C<sub>5a</sub>); 156,5 (C=O).

### *Acide 5-but-1-ényl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényle)-1H-pyrrole-2-carboxylique 16*

2,30 g de **14** (6,72 mmol) dans un mélange méthanol/soude à 50 % (2/1) fournissent, après 1 h à 60 °C, un produit brut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 50/50) et recristallisation dans l'AcOEt; on isole 1,90 g (90 %) d'acide **16** (cristaux orangés) PF = 176-177 °C.

Anal pour C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 314,34 calc % : C 64,96; H 5,73; N 8,91; O 20,37; tr % : C 64,81; H 5,73; N 8,81; O 20,11.

SM (IE) : 314 (M<sup>+</sup>), 269 (M-COOH), 253; 210; 96.

IR : 3 522 (OH), 2 933; 2 874; 1 691 (C=O), 1 610 (C=C), 1 527 (NO<sub>2</sub>), 1 456; 1 357, 1 220; 1 170.

UV : 210 (17 970), 247 (15 130), 297 (17 890).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 1,13 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,84 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,32 (quint, 2H, 3"-CH<sub>2</sub>, J<sub>3"-4"</sub> = J<sub>3"-2"</sub> = 7); 3,84 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,05 (dt, 1H, H<sub>2"</sub>, J<sub>2"-1"</sub> = 16, J<sub>2"-3"</sub> = 7); 6,27 (d, 1H, H<sub>1"</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 16); 7,27 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,44 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,57 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,98 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 11,0 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 13,8 (C<sub>4"</sub>); 29,9 (C<sub>3"</sub>); 33,9 (N-CH<sub>3</sub>); 117,5 (C<sub>2"</sub>); 120,4 (C<sub>2</sub>); 124,0 (C<sub>1"</sub>); 126,6 (C<sub>5</sub>); 127,9 (C<sub>6'</sub>); 131,6 (C<sub>4</sub>); 132,1 (C<sub>3</sub>); 133,1 (C<sub>5'</sub>); 133,7 (C<sub>4'</sub>); 136,6 (C<sub>1'</sub>); 139,6 (C<sub>3'</sub>); 149,8 (C<sub>2'</sub>); 165,1 (C=O).

*2-But-1-ényl-1,3-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole 17*

0,50 g de Cu<sub>2</sub>O (3,54 mmol) est additionné à une solution de 1,80 g de **16** (5,73 mmol) dans de la quinoléine distillée (10 mL). Après 1 h à 175 °C, le mélange réactionnel est acidifié (HCl 5N – pH = 3), filtré sur cérite puis lavé avec AcOEt. Après traitement, chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 90/10) puis recristallisation (AcOEt), on obtient 1,39 g (90 %) de pyrrole **17** (cristaux orangés) PF = 102–103 °C.

Anal pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 270,33 calc % : C 71,11; H 6,66; N 10,37; O 11,85; tr % : C 70,98; H 6,68; N 10,24; O 12,10.

SM (IE) : 270 (M<sup>+</sup>), 253, 224 (253-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 208 (18); 96 (100).

IR : 2 967; 2 933; 2 874; 1 610 (C=C); 1 527 (NO<sub>2</sub>); 1 457; 1 394; 1 357.

UV : 207 (20 870); 247 (17 680); 275 (17 240).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) : 0,83 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,73 (s, 3H, C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,01 (quint, 2H, 3"-CH<sub>2</sub>, J<sub>3"-4"</sub> = J<sub>3"-2"</sub> = 7); 3,33 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 5,60 (dt, 1H, H<sub>2"</sub>, J<sub>2"-1"</sub> = 16, J<sub>2"-3"</sub> = 7); 5,96 (d, 1H, H<sub>1"</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 16); 6,30 (s, 1H, H<sub>5'</sub>); 7,03–7,12 (massif, 2H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>); 7,20 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4"-5'</sub> = J<sub>4"-3'</sub> = 7, J<sub>4"-6'</sub> = 2); 7,46 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3"-4'</sub> = 7, J<sub>3"-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 11,4 (C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 14,1 (C<sub>4"</sub>); 26,9 (C<sub>3"</sub>); 34,7 (N-CH<sub>3</sub>); 115,8 (C<sub>3</sub>); 117,9 (C<sub>2"</sub>); 119,0 (C<sub>2</sub>); 120,3 (C<sub>5</sub>); 123,6 (C<sub>6</sub>); 126,7 (C<sub>5'</sub>); 128,8 (C<sub>4</sub>); 130,5 (C<sub>1'</sub>); 131,6 (C<sub>4'</sub>); 133,0 (C<sub>3'</sub>); 133,6 (C<sub>1"</sub>); 150,1 (C<sub>2"</sub>).

*2-Butyl-1,3-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole 18*

130 mg de Pd/C à 10 % sont additionnés à une solution de 1,30 g de **17** (4,81 mmol) dans l'AcOEt (10 mL). Après 1 h d'hydrogénéation (Appareil de Parr, 3 atm), la solution est filtrée sur cérite et lavée avec de l'AcOEt. Après évaporation et chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 90/10), on isole 1,18 g (90 %) de phénylpyrrole **18** (huile orangée).

Pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Masze haute résolution IE) : calc : 272,1521; tr : 272,1527.

SM (IE) : 272 (M<sup>+</sup>), 255; 229 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 182.

IR : 2 961; 2 933; 2 874; 2 863; 1 609 (C=C); 1 526 (NO<sub>2</sub>), 1 462; 1 394.

UV : 207 (17 930), 236 ép (11 420).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 0,92 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,33–1,61 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,90 (s, 3H, C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,53 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,52 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,54 (s, 1H, H<sub>3'</sub>); 7,31 (td, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6"-5'</sub> = 7, J<sub>6"-4'</sub> = 2); 7,38 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5"-6'</sub> = J<sub>5"-4'</sub> = 7, J<sub>5"-3'</sub> = 2); 7,51 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4"-5'</sub> = J<sub>4"-3'</sub> = 7, J<sub>4"-6'</sub> = 2); 7,73 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3"-4'</sub> = 7, J<sub>3"-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 10,0 (C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 14,0 (C<sub>4"</sub>); 22,5 (C<sub>3"</sub>); 24,3 (C<sub>2"</sub>); 32,1 (C<sub>1'</sub>); 33,8 (N-CH<sub>3</sub>); 113,8 (C<sub>3</sub>); 118,1 (C<sub>2</sub>); 118,9 (C<sub>5</sub>); 123,6 (C<sub>6'</sub>); 126,4 (C<sub>5'</sub>); 130,7 (C<sub>4</sub>); 131,1 (C<sub>1'</sub>); 131,5 (C<sub>4'</sub>); 132,9 (C<sub>3'</sub>); 150,1 (C<sub>2"</sub>).

*5-Butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carbaldéhyde 19*

A une solution de 416 mg de **18** (1,53 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (3 mL), à -40 °C, on ajoute une solution de 0,15 mL de (COCl)<sub>2</sub> distillé (1,73 mmol) et de 0,13 mL de DMF anhydre (1,68 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (3 mL). Après 3 h à -40 °C, la température est élevée à 0 °C, et le

milieu agité 15 min avec une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 5 % puis extrait avec Et<sub>2</sub>O. Après traitement et chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20) on obtient 413 mg (90 %) d'aldéhyde **19** (huile orangée).

SM (IE) : 300 (M<sup>+</sup>); 299 (M-H); 271 (M-CHO); 257 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

IR : 2 991; 2 970; 2 934; 2 875; 1 643 (C=O); 1 529 (NO<sub>2</sub>); 1 451; 1 352; 1 226.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,76 (t, 3H, 4"-CH<sub>2</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,12–1,27 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,70 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,16 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,60 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,80–6,90 (massif, 2H, H<sub>5'</sub>, H<sub>4'</sub>); 6,99 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6"-5'</sub> = 7, J<sub>6"-4'</sub> = 2); 7,53 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3"-4'</sub> = 7, J<sub>3"-5'</sub> = 2); 9,33 (s, 1H, CHO).

*5-Butyl-2-(méthoxyvinyl)-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole 20*

1,70 mL de n-BuLi dans l'hexane (2,38 mmol) est ajouté goutte à goutte à 10 °C à une solution de 816 mg de chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (2,38 mmol) dans Et<sub>2</sub>O anhydre (3 mL). Après 1 h d'agitation à 10 °C, une solution de 300 mg d'aldéhyde **19** (1,00 mmol) dans Et<sub>2</sub>O (2 mL) est additionnée à la solution rougeâtre précédente. Après une nuit d'agitation à TA, on extrait (Et<sub>2</sub>O); une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 75/25) fournit 262 mg (80 %) d'éther d'érol **20** sous forme d'une huile jaune (Z/E : 60/40 par RMN <sup>1</sup>H). SM (IE) : 328 (M<sup>+</sup>); 285 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : Isomère *E* minoritaire : 0,93 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,31–1,53 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,83 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,56 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,44 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,53 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 5,43 (d, 1H, H<sub>1"</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 13); 6,13 (d, 1H, H<sub>2"</sub>, J<sub>2"-1"</sub> = 13); 7,22–7,37 (massif, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,42–7,53 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7,78 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3"-4'</sub> = 8, J<sub>3"-5'</sub> = 2).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : Isomère *Z* majoritaire : 0,93 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,31–1,5 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,86 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,56 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,07 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,43 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 5,00 (d, 1H, H<sub>1"</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 5,80 (d, 1H, H<sub>2"</sub>, J<sub>2"-1"</sub> = 7); 7,22–7,37 (massif, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,42–7,53 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 7,78 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3"-4'</sub> = 8, J<sub>3"-5'</sub> = 2).

*5-Butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-acétaldehyde 21*

150 mg de **20** (0,46 mmol) sont dissous dans un mélange H<sub>2</sub>O/acétone/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc (1/2/1) à TA. Après 20 min d'agitation, traitement, puis purification sur CCE (éluant : heptane/AcOEt : 70/30), on isole 115 mg (80 %) d'aldéhyde **21** (huile jaune).

SM (IE) : 314 (M<sup>+</sup>); 285 (M-CHO); 271 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 196.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 0,95 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,29–1,51 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,78 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,56 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,40 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,52 (A<sub>2</sub>, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J = 2); 7,30 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6"-5'</sub> = 7, J<sub>6"-4'</sub> = 2); 7,46 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5"-6'</sub> = J<sub>5"-4'</sub> = 7, J<sub>5"-3'</sub> = 2); 7,56 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4"-5'</sub> = J<sub>4"-3'</sub> = 7, J<sub>4"-6'</sub> = 2); 7,83 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3"-4'</sub> = 7, J<sub>3"-5'</sub> = 2); 9,54 (s, 1H, CHO).

*1,3-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-2-(1-oxobutyl)-1H-pyrrole 23*

0,50 mL de réactif de Jones est additionné goutte à goutte à 0 °C à une solution de 100 mg de **20** (0,30 mmol) dans

l'acétone (2 mL). Après 1 h, l'acétone est évaporée, et le brut réactionnel repris par de l'AcOEt. Après traitement puis purification sur CCE (éluant : heptane/AcOEt : 50/50), on isole 51 mg (60 %) de cétopyrrole **23** (huile orangée).

SM (IE) : 286 (M<sup>+</sup>); 257 (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 247.

SM (IC<sup>+</sup>) : 287 (MH<sup>+</sup>).

IR : 2 963; 2 935; 2 875; 1 697 (C=O); 1 539 (NO<sub>2</sub>); 1 427; 1 355; 1 220.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 0,91 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,34 (sexte, 2H, 3"-CH<sub>2</sub>, J<sub>3"-4"</sub> = J<sub>3"-2"</sub> = 7); 1,97 (t, 2H, 2"-CH<sub>2</sub>, J<sub>2"-3"</sub> = 7); 1,99 (s, 3H, C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,88 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,28-7,35 (massif, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6'</sub>); 7,53 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,66 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 8,10 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

### 5-Butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-acétate d'éthyle **24**

210 μL de N<sub>2</sub>CHCOOEt (2,00 mmol) et 8,0 mg de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (0,02 mmol) sont additionnés à une solution de 550 mg de **18** (2,00 mmol) dans C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (4 mL). Après une nuit de reflux on extrait par AcOEt puis purifie par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 90/10); on obtient 195 mg (27 %) d'ester **24** (huile orangée). SM (IE) : 358 (M<sup>+</sup>); 315 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 285 (M-COOEt); 166; 131; 98.

SM (FAB, Thio<sup>+</sup>) : 358 (M<sup>+</sup>); 315 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 285 (M-COOEt); 196.

IR : 2 950; 2 934; 2 873; 1 720 (C=O); 1 612 (C=C); 1 528 (NO<sub>2</sub>); 1 235.

UV : 209 (16 110); 230 ép (9 910).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 0,94 (t, 3H, 4"-CH<sub>2</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,23 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 1,33-1,49 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,76 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,56 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,44 (A<sub>2</sub>, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J = 2); 3,47 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,12 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 7,34-7,41 (massif, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,56 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,84 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

### Acide 5-butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-acétique **22**

170 mg de **24** (0,47 mmol) sont dissous dans un mélange MeOH/NaOH 50 % (9/1). Après 1 h d'agitation à TA, on extrait (AcOEt), puis purifie par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 60/40); on isole 155 mg (90 %) d'acide **22** (huile orangée).

SM (IC<sup>+</sup>) : 331 (MH<sup>+</sup>); 287 (MH-CO<sub>2</sub>).

UV : 209 (12 850); 233 (10 380).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 0,93 (t, 3H, 4"-CH<sub>2</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,38-1,50 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,73 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,53 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,50 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,60 (A<sub>2</sub>, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J = 2); 7,38 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 8, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,45 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,56 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 2); 7,83 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8, J<sub>4'-6'</sub> = 2).

### Acide 3-(2-aminophényl)-5-butyl-1,4-diméthyl-1H-pyrrole-2-acétique **25**

10,0 mg de Nickel de Raney (0,12 mmol) et 110 μL de NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (2,34 mmol) sont ajoutés à TA à une solution de 130 mg de **22** (0,39 mmol) dans EtOH absolu (2 mL).

Après 1 h de réaction, filtration, puis concentration, le résidu est repris avec AcOEt. Après traitement, on obtient 105 mg (90 %) d'amine **25** instable (huile rougeâtre).

SM (IC<sup>+</sup>) : 301 (MH<sup>+</sup>).

IR : 3 383 (NH<sub>2</sub> libre); 2 961; 2 931; 1 729 (C=O); 1 606 (C=C); 1 453 ( $\delta$  CH<sub>2</sub>); 1 383.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,94 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,35-1,52 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,80 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,55 (t, 2H, H<sub>1"</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,45 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,50 (A<sub>2</sub>, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J = 2); 4,50 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>, éch D<sub>2</sub>O); 6,66-6,78 (massif, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,00-7,15 (massif, 2H, H<sub>4'</sub>, H<sub>3'</sub>).

### 2-Butyl-1,3-diméthyl-4,6-dihydropyrrolo[2,3-d][1]benzépin-5(3H)-one **5**

100 mg de **25** (0,33 mmol) dissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (11 mL) sont additionnés lentement à l'aide d'un pousse-seringue pendant 12 h à une solution de 169 mg de CMC (0,40 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (100 mL) à TA sous argon. Après 10 h d'agitation supplémentaires, la masse réactionnelle est lavée successivement avec HCl 1N, une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5 % puis une solution aqueuse saturée en NaCl. Après traitement et chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 99/1), on obtient 56 mg (60 %) de lactame **5** (cristaux jaunes) PF = 219-220 °C.

Anal pour C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O = 282,38 calc % : C 76,59; H 7,86; N 9,93; O 5,67. tr % : C 76,70; H 7,81; N 9,87; O 5,65.

SM (IC<sup>+</sup>) : 283 (MH<sup>+</sup>).

IR : 3 392 (NH); 2 961; 2 933; 2 874; 1 666 (C=O); 1 459; 1 377; 1 224; 1 212; 1 203.

UV : 229 (24 710); 204 (16 340); 282 ép (6 170).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) : 0,96 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,34-1,57 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 2,17 (s, 3H, C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,59 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 3,48 (s, 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 3,55 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,08 (td, 1H, H<sub>9</sub>, J<sub>9-10</sub> = J<sub>9-8</sub> = 8, J<sub>9-7</sub> = 2); 7,19-7,24 (massif, 2H, H<sub>10</sub>, H<sub>7</sub>); 7,55 (td, 1H, H<sub>8</sub>, J<sub>8-9</sub> = J<sub>8-7</sub> = 8, J<sub>8-10</sub> = 2); 7,95 (sl, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 10,6 (C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>); 14,0 (C<sub>4"</sub>); 22,6 (C<sub>3'</sub>); 24,5 (C<sub>2"</sub>); 30,3 (N-CH<sub>3</sub>); 32,5 (C<sub>1'</sub>); 32,7 (C<sub>4</sub>); 111,3 (C<sub>1</sub>); 117,0 (C<sub>10b</sub>); 122,3 (C<sub>10</sub>); 123,0 (C<sub>2</sub>); 124,4 (C<sub>9</sub>); 125,7 (C<sub>8</sub>); 128,1 (C<sub>3a</sub>); 129,0 (C<sub>7</sub>); 131,6 (C<sub>10a</sub>); 133 (C<sub>6a</sub>); 171,6 (C<sub>5</sub>).

### 5-Butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-propanal **26**

0,10 mL d'acroléine (1,50 mmol) et 0,38 mL HCl 1N (0,50 mmol) sont ajoutés à 0 °C à une solution de 135 mg de phénylpyrrole **18** (0,50 mmol) dans du THF distillé (3 mL). Après 3 h d'agitation à 0 °C, la masse réactionnelle est alcalinisée (NaHCO<sub>3</sub> 5 %), concentrée puis reprise par Et<sub>2</sub>O. Après traitement, on isole 148 mg (90 %) d'aldéhyde instable **26** (huile rougeâtre).

SM (IE) : 328 (M<sup>+</sup>); 311 (M-OH); 285 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 271 (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O).

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,88 (t, 3H, 4"-CH<sub>2</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,20-1,43 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,90 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,08 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 2,30 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 2,58 (t, 2H, 2"-CH<sub>2</sub>, J<sub>2"-1"</sub> = 7); 2,85 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,85 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 6,95 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,10 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,65 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2); 9,15 (s, 1H, CHO).

*3-[5-Butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrol-2-yl]prop-2-énoate d'éthyle 27*

- A partir du phénypyrrrole **18** : 100  $\mu$ L de propiolate d'éthyle (0,99 mmol) sont additionnés à une solution de 133 mg de pyrrole **18** (0,49 mmol) dans EtOH absolu (2 mL). Après 2 j de reflux, concentration, traitement, puis purification sur CCE (éluant : heptane/AcOEt : 85/15), on obtient 37 mg (25 %) de produit de départ **18** et 70 mg (37 %) d'ester **trans** **76** (cristaux orangés).

- A partir de l'aldehyde pyrorolique **19** : 300 mg de **19** (1,03 mmol) dans du DME anhydre (3 mL) sont additionnés lentement à 0 °C à une solution de 72,0 mg de NaH (60 % dans l'huile) (3,02 mmol) et de 0,60 mL de triéthylphosphonoacétate (3,02 mmol) dans du DME anhydre (3 mL). Après 3 h d'agitation à TA, on extrait (AcOEt) puis purifie par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 85/15); une recristallisation (AcOEt) fournit 314 mg (85 %) d'ester E **27** PF = 68-69 °C.

Pour  $C_{21}H_{26}N_2O_4$  (masse haute résolution IE) calc : 370,1886; tr : 370,1889.

SM (IE) : 370 ( $M^{+}$ ); 327 ( $M-C_3H_7$ ); 325 ( $M-OEt$ ); 208; 98.

IR : 2 989; 2 933; 2 863; 1 692 (C=O); 1 615 (C=C); 1 573; 1 528 ( $NO_2$ ); 1 456; 1 375; 1 251.

UV : 208 (14 860); 266 ép (4 910); 359 (24 340).

RMN  $^1H$  ( $C_6D_6$ , 200 MHz) : 0,83 (t, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>,  $J_{4''-3''} = 7$ ); 0,98 (t, 3H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O,  $J = 7$ ); 1,13-1,22 (massif, 4H, 3''-CH<sub>2</sub>, 2''-CH<sub>2</sub>); 1,76 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,18 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>,  $J_{1''-2''} = 7$ ); 2,82 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,14 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  $J = 7$ ); 5,76 (d, 1H, H<sub>1'''</sub>,  $J_{1'''-2'''} = 16$ ); 6,74 (td, 1H, H<sub>5'</sub>,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 6,93 (td, 1H, H<sub>4'</sub>,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 7,11 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>,  $J_{6'-5'} = 7$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 7,47 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>,  $J_{3'-4'} = 7$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ); 7,83 (d, 1H, H<sub>2'''</sub>,  $J_{2'''-1'''} = 16$ ).

RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz) : 9,6 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 14,0 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 14,5 (C<sub>4''</sub>); 22,6 (C<sub>3''</sub>); 24,7 (C<sub>2''</sub>); 31,8 (C<sub>1''</sub>, N-CH<sub>3</sub>); 60,0 (CH<sub>2</sub>-O); 111,3 (C<sub>1'''</sub>); 117,0 (C<sub>4</sub>); 124,4 (C<sub>6'</sub>); 124,5 (C<sub>5</sub>); 124,6 (C<sub>2</sub>); 128,4 (C<sub>5'</sub>); 131,1 (C<sub>3</sub>); 131,9 (C<sub>4'</sub>); 132,7 (C<sub>3'</sub>); 133,5 (C<sub>2'''</sub>); 136,4 (C<sub>1'</sub>); 150,2 (C<sub>2''</sub>); 168,1 (C=O).

*Acide 3-[5-butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrol-2-yl]prop-2-énoïque 28*

300 mg de **27** (0,81 mmol) dans un mélange MeOH/NaOH/H<sub>2</sub>O 4:1:1 sont agités 15 min à 60 °C. Après traitement (HCl 1N, AcOEt), une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 50/50), fournit 257 mg (93 %) d'acide **28** (cristaux orangés) PF = 155-156 °C.

Pour  $C_{19}H_{22}N_2O_4$  (masse haute résolution-IE) : calc : 342,1574; tr : 342,1580.

SM (IE) : 342 ( $M^{+}$ ); 299 ( $M-C_3H_7$ ); 255; 208.

IR : 3 527 (OH libre); 2 958; 2 930; 2 862; 1 695 (C=O); 1 614 (C=C); 1 528 ( $NO_2$ ); 1 465; 1 458; 1 278.

UV : 206 (12 890); 264 ép (4 680); 342 (24 590).

RMN  $^1H$  ( $C_6D_6$ , 200 MHz) : 0,78 (t, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>,  $J_{4''-3''} = 7$ ); 1,08-1,19 (massif, 4H, 3''-CH<sub>2</sub>, 2''-CH<sub>2</sub>); 1,72 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,12 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>,  $J_{1''-2''} = 7$ ); 2,68 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 5,68 (d, 1H, H<sub>1'''</sub>,  $J_{1'''-2'''} = 16$ ); 6,50 (td, 1H, H<sub>5'</sub>,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 6,87 (td, 1H, H<sub>4'</sub>,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 7,04 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>,  $J_{6'-5'} = 7$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 7,43 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>,  $J_{3'-4'} = 7$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ); 7,78 (d, 1H, H<sub>2'''</sub>,  $J_{2'''-1'''} = 16$ ).

RMN  $^{13}C$  (50,3 MHz) : 9,5 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 14,0 (C<sub>4''</sub>); 22,5 (C<sub>3''</sub>); 24,7 (C<sub>2''</sub>); 31,7 (N-CH<sub>3</sub>); 32,2 (C<sub>1''</sub>); 109,7

(C<sub>1'''</sub>); 117,5 (C<sub>4</sub>); 124,4 (C<sub>6'</sub>); 125,7 (C<sub>5</sub>); 127,0 (C<sub>2</sub>); 128,6 (C<sub>5'</sub>); 130,9 (C<sub>3</sub>); 132,7 (C<sub>4'</sub>); 133,4 (C<sub>3'</sub>); 133,8 (C<sub>2'''</sub>); 137,3 (C<sub>1'</sub>); 150,4 (C<sub>2'</sub>); 173,1 (C=O).

*Acide 3-(2-aminophényl)-5-butyl-1,4-diméthyl-1H-pyrrole-2-propanoïque 29*

200 mg de **28** (0,58 mmol) dans EtOH absolu (5 mL) sont hydrogénés sous 1 atm en présence de 20,0 mg de Pd/C à 10 %. Après 3 h, filtration sur cérite, puis concentration, on isole 164 mg (90 %) d'amine instable **29** (huile orangée). SM (IE) : 314 ( $M^{+}$ ); 271 ( $M-C_3H_7$ ); 255 ( $M-C_2H_3O$ ); 225. IR : 3 379 (NH<sub>2</sub>); 2 960; 2 931; 2 866; 1 725 (C=O); 1 609; 1 488; 1 451; 1 413; 1 382.

RMN  $^1H$  ( $C_6D_6$ , 200 MHz) : 0,88 (t, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>,  $J_{4''-3''} = 7$ ); 1,22-1,45 (massif, 4H, 3''-CH<sub>2</sub>, 2''-CH<sub>2</sub>); 1,98 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,32 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>,  $J_{1''-2''} = 7$ ); 2,42 (t, 2H, 1'''-CH<sub>2</sub>,  $J_{1'''-2''' = 7}$ ); 2,72-2,87 (massif, 2H, 2'''-CH<sub>2</sub>); 2,98 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 5,91 (sé, 2H, NH<sub>2</sub>, éch D<sub>2</sub>O); 6,56 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>,  $J_{6'-5'} = 7$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 6,82 (td, 1H, H<sub>5'</sub>,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 7,10 (td, 1H, H<sub>4'</sub>,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 7,16 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>,  $J_{3'-4'} = 7$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ).

*2-Butyl-1,3-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydro-3H-pyrrolo[2,3-c][1]benzazocin-6-one 6*

140 mg de **29** (0,44 mmol) en solution dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (15 mL) et 224 mg de CMC (0,53 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (132 mL) sont traités comme précédemment. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant :  $CH_2Cl_2/MeOH$  : 99/1) puis recristallisation dans l'AcOEt, on obtient 88 mg (64 %) de lactame **6** (cristaux blancs) PF = 207-208 °C.

Anal pour  $C_{19}H_{24}N_2O = 296,41$  calc % : C 77,03; H 8,11; N 9,46; O 5,40; tr % : C 77,19; H 8,08; N 9,49; O 5,31.

SM (IE) : 296 ( $M^{+}$ ); 253 ( $M-C_3H_7$ ); 225 ( $M-C_3H_5NO$ ).

IR : 3 390 (NH); 2 958; 2 931; 2 873; 2 859; 1 665 (C=O); 1 572; 1 488; 1 462.

UV : 221 (19 120); 226 (19 440); 228 (19 380); 279 ép (4 930).

RMN  $^1H$  (400 MHz) : 0,94 (t, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>,  $J_{4''-3''} = 7$ ); 1,35-1,51 (massif, 4H, 3''-CH<sub>2</sub>, 2''-CH<sub>2</sub>); 1,8 (s, 3H, C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,28 (dt, 1H, H<sub>4ax</sub>,  $J_{gem} = 12$ ,  $J_{4ax-5ax} = 7$ ); 2,56 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>,  $J_{1''-2''} = 7$ ); 2,89 (m, 1H, H<sub>4éq</sub>,  $J_{gem} = 12$ ,  $J_{4éq-5éq} = 5$ ); 2,97 (m, 1H, H<sub>5ax</sub>,  $J_{gem} = 15$ ,  $J_{5ax-4ax} = 7$ ); 3,19 (td, 1H, H<sub>5éq</sub>,  $J_{gem} = 15$ ,  $J_{5éq-4éq} = 5$ ); 3,42 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,14 (dd, 1H, H<sub>11</sub>,  $J_{11-10} = 7$ ,  $J_{11-9} = 2$ ); 7,23 (td, 1H, H<sub>10</sub>,  $J_{10-11} = J_{10-9} = 7$ ,  $J_{10-8} = 2$ ); 7,27-7,32 (massif, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>8</sub>); 7,72 (sé, 1H, NH).

RMN  $^{13}C$  (50,3 MHz) : 10,3 (C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>); 14,0 (C<sub>4''</sub>); 22,7 (C<sub>3''</sub>); 24,6 (C<sub>2''</sub>); 29,3 (C<sub>1''</sub>, C<sub>4</sub>); 30,4 (N-CH<sub>3</sub>); 32,3 (C<sub>5</sub>); 113,1 (C<sub>1</sub>); 116,6 (C<sub>11b</sub>); 125,4 (C<sub>11</sub>); 125,7 (C<sub>2</sub>); 126,5 (C<sub>10</sub>, C<sub>9</sub>); 129,9 (C<sub>3a</sub>); 133,4 (C<sub>8</sub>); 134,3 (C<sub>11a</sub>); 135,5 (C<sub>7a</sub>); 175,6 (C<sub>6</sub>).

*5-Butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl) $\gamma$ -oxo-1H-2-butanoate d'éthyle 30*

481 mg de  $ZnCl_2$  anhydre (3,53 mmol) et 500  $\mu$ L de 3-(chloroformyl)propanoate d'éthyle (3,53 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (2 mL) sont additionnés à une solution de 800 mg de **18** (2,94 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (5 mL). Après 5 h d'agitation à TA, traitement basique, une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 85/15), fournit 240 mg (30 %) de produit de départ et 647 mg (55 %) de phénylpyrrole **30** (huile orangée).

SM (IE) : 400 ( $M^{+}$ ) ; 355 (M-OEt) ; 271 (M-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>) ; 255. IR : 2 962; 2 933; 2 874; 1 728 (C=O ester); 1 634 (C=O cétone); 1 612 (C=C); 1 528 (NO<sub>2</sub>); 1 455; 1 393; 1 374.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,76 (t, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 0,94 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 1,10-1,20 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,66 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,1 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 2,50-2,59 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 3,57 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,90 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 6,79 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 6,95 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,03 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7 Hz, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,48 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 9,4 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 13,7 (C<sub>4"</sub>); 14,2 (CH<sub>3</sub>); 22,5 (C<sub>3"</sub>); 24,4 (C<sub>2"</sub>); 28,7 (C<sub>1"</sub>); 31,1 (C<sub>3'"</sub>); 33,7 (N-CH<sub>3</sub>); 35,6 (C<sub>2'"</sub>); 60,3 (CH<sub>2</sub>-O); 116,7 (C<sub>5</sub>); 124,0 (C<sub>6'</sub>); 127,5 (C<sub>2</sub>); 128,7 (C<sub>5'</sub>); 132,2 (C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>); 132,4 (C<sub>4'</sub>); 133,2 (C<sub>3'</sub>); 138,7 (C<sub>1'</sub>); 150,2 (C<sub>2'</sub>); 172,9 (C=O); 188,7 (C<sub>1'''</sub>).

#### Acide 5-butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényle)-1H-pyrrole-2-butanoïque 33

40,0 mg de NaBH<sub>4</sub> (1,06 mmol) sont additionnés à 0 °C à une solution de 424 mg de **30** (1,06 mmol) dans EtOH 95° (4 mL). Après une nuit d'agitation à TA on extrait (AcOEt), puis purifie par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 60/40); on isole 304 mg (80 %) d'acide **33** (huile orangée).

SM (IE) : 358 ( $M^{+}$ ); 315 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 285 (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>); 271 (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>), 255.

IR : 1 733 (C=O large); 1 611 (C=C); 1 527 (NO<sub>2</sub>); 1 355; 1 227 (C-O); 1 214.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,86 (t, 3H, 4"-CH<sub>2</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,15-1,38 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,58 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7); 1,92 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,94 (t, 2H, 3"-CH<sub>2</sub>, J<sub>3"-2"</sub> = 7); 2,30-2,40 (massif, 4H, 2"-CH<sub>2</sub>, 1"-CH<sub>2</sub>); 2,94 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,82 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,04 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,20 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,48 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 9,7 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 14,0 (C<sub>4"</sub>); 22,5 (C<sub>3"</sub>); 24,5 (C<sub>2"</sub>, C<sub>2'"</sub>); 25,1 (C<sub>1"</sub>); 30,4 (N-CH<sub>3</sub>); 32,3 (C<sub>1'"</sub>); 33,9 (C<sub>3'"</sub>); 113,1 (C<sub>5</sub>); 116,7 (C<sub>2</sub>); 123,7 (C<sub>6'</sub>); 129,1 (C<sub>3</sub>); 127,1 (C<sub>5'</sub>); 127,4 (C<sub>4</sub>); 131,7 (C<sub>4'</sub>); 131, (C<sub>1'</sub>); 134,1 (C<sub>3'</sub>); 151,2 (C<sub>2'</sub>); 179,2 (C=O).

#### Acide 3-(2-aminophényle)-5-butyl-1,4-diméthyl-1H-pyrrole-2-butanoïque 34

220 µL de NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (4,68 mmol) et 20,0 mg de nickel de Raney (0,23 mmol) sont additionnés à une solution de 280 mg de **33** (0,78 mmol) dans EtOH absolu (4 mL). Après 1 h d'agitation à TA, traitement (filtration puis extraction AcOEt) on obtient 220 mg (86 %) d'amino instable **34** (huile rougeâtre).

SM (IE) : 328 ( $M^{+}$ ); 285 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 255 (M-C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>); 197 (255-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>).

IR : 3 383 (NH<sub>2</sub>); 2 959; 2 932; 1 709 (C=O large); 1 611 (C=C); 1 536; 1 487; 1 453; 1 386.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,90 (t, 3H, 4"-CH<sub>2</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7); 1,21-1,43 (massif, 4H, 3"-CH<sub>2</sub>, 2"-CH<sub>2</sub>); 1,86-2,00 (massif, 5H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>, 3"-CH<sub>2</sub>); 2,35-2,50 (massif, 4H, 2"-CH<sub>2</sub>, 1"-CH<sub>2</sub>); 3,08 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,30 (sé, 2H, NH<sub>2</sub>, éch D<sub>2</sub>O); 6,55 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7,

J<sub>6'-4'</sub> = 2); 6,80 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,10 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,30 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

#### 2-Butyl-1,3-diméthyl-4,5,6,8-tétrahydropyrrolo-[2,3-f][1]benzazonin-7(3H)-one 7

150 mg d'aminoacide **34** (0,46 mmol) en solution dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (15 mL) et 232 mg de CMC (0,55 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (140 mL) sont traités comme précédemment. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 99/1) puis recristallisation dans l'éther on obtient 86 mg (60 %) de lactame **7** (cristaux jaunes) PF = 184-185 °C.

Anal pour C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O = 310,44 calc % : C 77,38; H 8,44; N 9,03; O 5,15; tr % : C 77,43; H 8,41; N 8,93; O 5,10.

IR : 3 377 (NH), 2 961, 2 933, 2 873, 2 861, 1 660 (C=O), 1 605, 1 455, 1 444, 1 386.

SM (IE) : 310 ( $M^{+}$ ); 267 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 225 (267-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>); 197 (225-CO); 195.

UV : 202 (15 720); 228 ép (4 650); 285 (4 000).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) : 0,94 (t, 3H, 4"-CH<sub>2</sub>, J<sub>4"-3"</sub> = 7,5); 1,37 (sext, 2H, 3"-CH<sub>2</sub>, J<sub>3"-4"</sub> = J<sub>3"-2"</sub> = 7,5); 1,46 (quint, 2H, 2"-CH<sub>2</sub>, J<sub>2"-3"</sub> = J<sub>2"-1"</sub> = 7,5); 1,64 (s, 3H, C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,79 (m, 1H, H<sub>6éq</sub>); 1,86 (q, 1H, H<sub>5éq</sub>, J<sub>gem</sub> = 12); 2,01 (t, 1H, H<sub>5ax</sub>, J<sub>gem</sub> = 12); 2,15 (massif, 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 2,52 (t, 2H, 1"-CH<sub>2</sub>, J<sub>1"-2"</sub> = 7,5); 2,71 (ddd, 1H, H<sub>6ax</sub>, J<sub>gem</sub> = 15, J<sub>6ax-5ax</sub> = 3, J<sub>6ax-5éq</sub> = 3); 3,45 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,43 (sl, 1H, NH); 7,28 (m, 1H, H<sub>12</sub>); 7,32-7,40 (massif, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 9,7 (C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>); 14,0 (C<sub>4"</sub>); 22,5 (C<sub>3"</sub>); 24,6 (C<sub>2"</sub>); 25,7 (C<sub>1"</sub>); 26,7 (C<sub>4</sub>); 29,8 (N-CH<sub>3</sub>); 32,4 (C<sub>5</sub>); 33,4 (C<sub>6</sub>); 112,1 (C<sub>1</sub>); 118,8 (C<sub>12b</sub>); 127,4 (C<sub>2</sub>); 128,1 (C<sub>12</sub>, C<sub>11</sub>); 129,1 (C<sub>3a</sub>); 131,8 (C<sub>10</sub>, C<sub>9</sub>); 138,5 (C<sub>8a</sub> ou C<sub>12a</sub>); 138,6 (C<sub>12a</sub> ou C<sub>8a</sub>); 176,9 (C<sub>7</sub>).

#### Acide 1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényle)-1H-pyrrole-2-carboxylique 37

3,20 g de **13** (11,0 mmol) dans un mélange MeOH/NaOH/H<sub>2</sub>O 4:1:1 sont agités 2 h à 60 °C. Après extraction (AcOEt) puis chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 50/50), on isole 2,70 g (92 %) d'acide **37** (cristaux orangés) PF = 205-206 °C.

SM (IE) : 260 ( $M^{+}$ ); 215 (M-COOH); 199.

SM (FAB, thio<sup>+</sup>) : 261 (MH<sup>+</sup>), 243 (MH<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O).

IR : 1 699 (C=O large), 1 528; 1 444; 1 375; 1 356.

UV : 211 (14 050); 249 (14 530); 252 (14 370).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) : 1,88 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,68 (s, 1H, H<sub>5</sub>); 7,31 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 8, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,46 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,50 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,98 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 62,9 MHz) : 8,9 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 36,2 (N-CH<sub>3</sub>); 117,5 (C<sub>4</sub>); 123,0 (C<sub>5</sub>); 125,3 (C<sub>3</sub>); 126,1 (C<sub>2</sub>); 127,1 (C<sub>6'</sub>, C<sub>5'</sub>); 127,4 (C<sub>4'</sub>); 131,0 (C<sub>1'</sub>); 131,4 (C<sub>3'</sub>); 149,4 (C<sub>2'</sub>); 162,3 (C=O).

#### 1,4-Diméthyl-3-(2-nitrophényle)-1H-pyrrole 36

500 mg de Cu<sub>2</sub>O (3,49 mmol) sont ajoutés à une solution de 2,50 g d'acide **37** (9,61 mmol) dans de la quinoléine distillée (10 mL). Après 1 h à 170 °C, la masse réactionnelle est acidifiée avec HCl 5N (pH = 3), filtrée sur cérite puis lavée avec AcOEt. Après traitement, puis chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 90/10), on obtient 1,95 g (94 %) de phénylpyrrole **36** (huile orangée).

Pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Masse haute résolution IE) : calc : 216,0896; tr : 216,0893.

SM (IE) : 216 (M<sup>+</sup>); 199; 175; 158; 130.

IR : 1 611 (C=C); 1 527 (NO<sub>2</sub>); 1 400; 1 356.

UV : 205 (20 110); 242 ép (10 080).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 1,98 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,63 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,44 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5-2</sub> = 2); 6,60 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>2-5</sub> = 2), 7,35-7,42 (massif, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,53 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,75 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) : 10,2 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 35,7 (N-CH<sub>3</sub>); 117,5 (C<sub>4</sub>); 119,0 (C<sub>3</sub>); 120,4 (C<sub>5</sub>); 120,7 (C<sub>2</sub>); 123,3 (C<sub>6'</sub>); 126,5 (C<sub>5'</sub>); 130,3 (C<sub>1</sub>); 131,4 (C<sub>4'</sub>); 132,6 (C<sub>3'</sub>); 150,0 (C<sub>2'</sub>).

*1,3-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-γ-oxo-1H-pyrrole-2-butanoate d'éthyle 39*

*1,4-Diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2,5-dibutanoate de diéthyle 40*

92,0 mg de ZnCl<sub>2</sub> anhydre (0,67 mmol) et 150 mL du chlorure de l'acide 3-(éthoxycarbonyl)propanoïque distillé (1,07 mmol) sont ajoutés à une solution de 100 mg de phénolpyrrole **36** (0,46 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2 mL). Après 1 h de reflux, traitement (NaHCO<sub>3</sub> 5 %, AcOEt) puis purification par CCE (éluant : heptane/AcOEt : 75/25), on isole 103 mg (65 %) de pyrrole α-acyclé **39** (huile jaune) et 65 mg (30 %) de pyrrole diacylé **40** (huile jaune).

#### • Caractéristiques de **39**

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 1,28 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 2,23 (s, 3H, C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,72 (t, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>, J<sub>2''-3''</sub> = 7); 3,11 (t, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>, J<sub>3''-2''</sub> = 7); 3,89 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,17 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 6,78 (s, 1H, H<sub>5</sub>); 7,33 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 8, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,47 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,59 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,87 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 2)/

#### • Caractéristiques de **40**

SM (IE) : 472 (M<sup>+</sup>); 427 (M-OEt); 129; 101.

IR : 1 728 (C=O), 1 675 (C=O), 1 656; 1 625; 1 530; 1 392; 1 377; 1 354.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 1,20 (t, 3H, C<sub>3'''</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 1,28 (t, 3H, C<sub>3''</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7 Hz); 2,03 (s, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,41-2,49 (massif, 4H, 2''-CH<sub>2</sub>, 2''-CH<sub>2</sub>); 2,70-2,79 (massif, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>); 3,06-3,16 (massif, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>); 3,98 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,05 (q, 2H, C<sub>3'''</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 4,16 (q, 2H, C<sub>3''</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 7,35 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 8, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,61 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,69 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 8,01 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

*1,3-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-2-(trifluoroacétyl)-1H-pyrrole 41*

1,96 mL de (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O distillé (13,9 mmol) en solution dans Et<sub>2</sub>O anhydre (20 mL) sont ajoutés lentement à 0 °C dans un mélange de 1,50 g de **36** (6,94 mmol) et de 1,76 mL de diméthylamine distillée (13,9 mmol) dans Et<sub>2</sub>O anhydre (10 mL). Après 2 h de réaction, dilution à l'eau, extraction avec Et<sub>2</sub>O, puis chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20), on obtient 1,95 g (90 %) de pyrrole **41** (huile jaune).

Pour C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub> (Masse haute résolution IE) : calc : 312,0719; tr : 312,0723.

SM (IE) : 312 (M<sup>+</sup>); 243 (M-CF<sub>3</sub>); 217; 215 (M-COCF<sub>3</sub>), 174; 138.

IR : 1 687, 1 657, 1 598, 1 530 (NO<sub>2</sub>), 1 380.

UV : 207 (13 730); 241 (9 340), 309 (14 210).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 2,18 (s, 3H, C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,02 (s, 1H, H<sub>5</sub>); 7,37 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,55 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,64 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,92 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

*Acide 1,3-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylique 42*

10,0 mL de NaOH 2,5 N sont ajoutés à une solution de 1,50 g de **41** (4,80 mmol) dans EtOH (10 mL). Après 2 h de reflux, on extrait (AcOEt) puis purifie par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 50/50); on obtient 1,20 g (95 %) d'acide **42** (cristaux jaunes) PF = 160-161 °C.

SM (IC<sup>+</sup>) : 261 (MH<sup>+</sup>).

IR : 1 698 (C=O large); 1 527; 1 421; 1 358; 1 238.

UV : 205 (12 230); 243 (15 780); 338 (1 020).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) : 2,18 (s, 3H, C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,82 (s, 1H, H<sub>5</sub>); 7,40 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,50 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 8, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,63 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,85 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz - DMSO-d<sub>6</sub>) : 11,6 (C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 37,0 (N-CH<sub>3</sub>); 118,5 (C<sub>4</sub>); 120,3 (C<sub>3</sub>); 123,3 (C<sub>5</sub>); 126,4 (C<sub>2</sub>); 126,9 (C<sub>6'</sub>); 127,6 (C<sub>5'</sub>); 128,5 (C<sub>1'</sub>); 131,9 (C<sub>4'</sub>); 132,8 (C<sub>3'</sub>); 149,7 (C<sub>2'</sub>); 162,5 (C=O).

*1,3-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-2-(trichloroacétyl)-1H-pyrrole 44*

0,30 mL de ClCOCl<sub>3</sub> (2,69 mmol) sont additionnés à TA à une solution de 500 mg de **36** (2,31 mmol) dans Et<sub>2</sub>O anhydre (5 mL). Après une nuit au reflux, dilution à l'eau, traitement (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aqueux à 5 %) puis chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20), on isole 750 mg (90 %) de pyrrole **44** (huile jaune).

SM (IE) : 362-361 (M<sup>+</sup>); 299; 297; 243 (M-COCCl<sub>3</sub>); 128.

IR : 1 661 (C=O); 1 615 (C=C); 1 529; 1 440; 1 400; 1 367.

UV : 206 (9 210); 241 ép (4 810); 320 (5 080).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 2,28 (s, 3H, C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,95 (s, 1H, H<sub>5</sub>); 7,35 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,50 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,62 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,90 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) : 14,6 (C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); 38,8 (N-CH<sub>3</sub>); 96,3 (C-Cl<sub>3</sub>); 121,2 (C<sub>4</sub>); 123,7 (C<sub>3</sub>); 124,1 (C<sub>5</sub>); 127,6 (C<sub>2</sub>); 128,5 (C<sub>6'</sub>); 128,7 (C<sub>1'</sub>); 131,3 (C<sub>5'</sub>); 132,2 (C<sub>4'</sub>); 133,5 (C<sub>3'</sub>); 150,4 (C<sub>2'</sub>); 176,7 (C=O).

*1,3-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle 43*

- à partir de **42** : un excès de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> dans Et<sub>2</sub>O est ajouté à 0 °C à une solution de 500 mg d'acide **42** dans Et<sub>2</sub>O (1,92 mmol). Après concentration on obtient 499 mg (95 %) d'ester **43** (huile jaune) homogènes à la RMN.

- à partir de **44** : 800 mg de **44** (2,21 mmol) dans le MeOH anhydre (5 mL) sont ajoutés à une solution de MeONa-MeOH (186 mg de Na dans 7 mL de MeOH anhydre). Après

10 min d'agitation, traitement ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), puis chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20), on isole 575 mg (95 %) d'ester **43**.

Pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  (Masse haute résolution IE) : calc : 274,0951; tr : 274,0959.

SM (IE) : 274 ( $\text{M}^+$ ); 243 ( $\text{M}-\text{OMe}$ ); 187; 174; 168; 56.

IR : 1 694 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1 613 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1 528; 1 442, 1 400; 1 358; 1 278.

UV : 206 (6 350); 242 (8 300); 261 ép (7 220).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) : 2,17 (s, 3H,  $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ); 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,91 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 6,77 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ); 7,34 (dd, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ,  $J_{6'-5'} = 8$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 7,43 (td, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 7,58 (td, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 7,82 (dd, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $J_{3'-4'} = 8$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) : 12,2 ( $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ); 37,8 ( $\text{N-CH}_3$ ); 50,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 119,6 ( $\text{C}_4$ ); 120,6 ( $\text{C}_3$ ); 123,9 ( $\text{C}_5$ ); 127,4 ( $\text{C}_{6'}$ ); 127,8 ( $\text{C}_5'$ ); 128,2 ( $\text{C}_2$ ); 129,4 ( $\text{C}_1'$ ); 131,9, ( $\text{C}_4'$ ); 133,4 ( $\text{C}_3'$ ); 150,5 ( $\text{C}_2'$ ); 162,6 ( $\text{C=O}$ ).

*5-(Méthoxycarbonyl)-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényle)- $\gamma$ -oxo-1H-pyrrole-2-butanoate d'éthyle **45***

402 mg de  $\text{ZnCl}_2$  anhydre (2,95 mmol) et 660 mL de chlorure de l'acide 3-(éthoxycarbonyl)propanoïque distillé (4,66 mmol) sont ajoutés à une solution de 550 mg de **43** (2,01 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  distillé (5 mL). Après 2 h de reflux puis traitement ( $\text{NaHCO}_3$  aqueux à 5 %) une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20) fournit 464 mg (60 %) de phénylpyrrole **45** (huile jaune).

Pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$  (Masse haute résolution IE) : calc : 402,1420; tr : 402,1421.

IR : 1 710 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1 664 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1 613 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1 530; 1 435; 1 377; 1 354; 1 257.

UV : 207 (15 790), 228 (18 320), 293 (17 560).

SM (IE) : 402 ( $\text{M}^+$ ); 371 ( $\text{M-MeOH}$ ); 357 ( $\text{M-OEt}$ ); 274; 129; 101.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) : 1,20 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ,  $J = 7$ ); 1,94 (s, 3H,  $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ); 2,41-2,49 (massif, 4H, 3"- $\text{CH}_2$ , 2"- $\text{CH}_2$ ); 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,09 (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ,  $J = 7$ ); 4,11 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 7,35 (dd, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ,  $J_{6'-5'} = 7$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 7,59 (td, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 7,69 (td, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 8,01 (dd, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $J_{3'-4'} = 7$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz) : 11,7 ( $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ); 14,2 ( $\text{CH}_3$ ); 28,5 ( $\text{C}_{3''}$ ); 36,0 ( $\text{N-CH}_3$ ); 37,0 ( $\text{C}_{2''}$ ); 51,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 60,6 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 124,4 ( $\text{C}_{6'}$ ); 125,5 ( $\text{C}_2$ ); 125,9 ( $\text{C}_5$ ); 126,7 ( $\text{C}_4$ ); 129,4 ( $\text{C}_5'$ ); 130,4 ( $\text{C}_1'$ ); 132,8 ( $\text{C}_4'$ ); 133,5 ( $\text{C}_3$ ); 150,2 ( $\text{C}_{2'}$ ); 162,3 ( $\text{COOMe}$ ); 172,5 ( $\text{COOEt}$ ); 191,8 ( $\text{C=O}$ ).

*5-(Méthoxycarbonyl)-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényle)-1H-pyrrole-2-butanoate d'éthyle **46***

400 mg de **45** (0,99 mmol) dissous dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (3 mL) sont versés à 0 °C dans une solution de 120 mg de  $\text{NaBH}_4$  (3,18 mmol) dans  $\text{CF}_3\text{COOH}$  distillé (3 mL). Après 24 h d'agitation à TA, on extrait ( $\text{NaHCO}_3$  aqueux à 5 %/AcOEt) puis purifie par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20); on isole 346 mg (90 %) de phénylpyrrole **46** (huile jaune).

Pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$  (Masse haute résolution IE) : calc : 388,1628; tr : 388,1631.

SM (IE) : 388 ( $\text{M}^+$ ); 371; 343 ( $\text{M-OEt}$ ); 281; 245; 182.

IR : 1 728 ( $\text{C=O}$ ); 1 690 ( $\text{C=O}$ ); 1 529; 1 393; 1 203.

UV : 205 (17 890); 246 (15 800); 276 (20 100).

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz) : 1,21 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ,  $J = 7$ ); 1,72 (quint, 2H, 2"- $\text{CH}_2$ ,  $J_{2''-3'} = J_{2''-1'} = 7$ ); 2,14 (s, 3H,  $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ); 2,20 (t, 2H, 3"- $\text{CH}_2$ ,  $J_{3''-2'} = 7$ ); 2,47 (sext, 2H, 1"- $\text{CH}_2$ ,  $J_{1''-2'} = 7$ ); 3,83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,91 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 4,08 (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ,  $J = 7$ ); 7,30 (dd, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ,  $J_{6'-5'} = 8$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 7,50 (td, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 7,62 (td, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 7,90 (dd, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $J_{3'-4'} = 8$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz) : 12,2 ( $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ); 14,2 ( $\text{CH}_3$ ); 24,2 ( $\text{C}_{1''}$ ); 24,5 ( $\text{C}_{2''}$ ); 33,4 ( $\text{C}_{3''}$ ,  $\text{N-CH}_3$ ); 50,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 60,4 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 119,0 ( $\text{C}_3$ ); 119,6 ( $\text{C}_5$ ); 123,9 ( $\text{C}_{6'}$ ); 127,9 ( $\text{C}_2$ ); 128,3 ( $\text{C}_{5'}$ ); 130,1 ( $\text{C}_4$ ); 132,1 ( $\text{C}_4'$ ); 134,1 ( $\text{C}_3$ ); 136,5 ( $\text{C}_1$ ); 151,1 ( $\text{C}_{2'}$ ); 162,7 ( $\text{COOMe}$ ); 172,9 ( $\text{COOEt}$ ).

*Acide 1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényle)-1H-pyrrole-2-butanoïque **47***

300 mg de **46** (0,77 mmol) dans le MeOH (3 mL) et 1 mL de NaOH à 50 % sont agités 3 h à 60 °C. Après traitement (HCl 5N jusqu'à pH = 3; AcOEt) puis chromatographie éclair sur gel de silice (éluant AcOEt pur), on obtient 186 mg (80 %) de monoacide **47** (cristaux marrons).

Pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$  (Masse haute résolution IE) : calc : 302,1262; tr : 302,1259.

SM (IE) : 302 ( $\text{M}^+$ ); 285 ( $\text{M-OH}$ ); 243 ( $\text{M-C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ ); 229 ( $\text{M-C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ ); 182.

IR : 1 711 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1 611 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1 527; 1 355.

UV : 210 (15 270).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) : 1,72 (quint, 2H, 2"- $\text{CH}_2$ ,  $J_{2''-3'} = J_{2''-1'} = 7$ ); 1,82 (s, 3H,  $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ); 2,25 (t, 2H, 3"- $\text{CH}_2$ ,  $J_{3''-2'} = 7$ ); 2,50 (oct, 2H, 1"- $\text{CH}_2$ ,  $J_{1''-2'} = 7$ ); 3,55 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 6,38 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ); 7,32 (dd, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ,  $J_{6'-5'} = 7$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 7,42 (td, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 7,53 (td, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 7,82 (dd, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $J_{3'-4'} = 7$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ).

*Acide 3-(2-aminophényle)-1,4-diméthyl-1H-pyrrole-2-butanoïque **48***

15,0 mg de  $\text{PtO}_2$  (0,09 mmol) et 150 mg de **47** (0,50 mmol) dans l'AcOEt (2 mL) sont hydrogénés 2 h (1 atm). Après filtration sur célite puis concentration, on isole 122 mg (90 %) d'amine instable **48** (huile rougeâtre).

SM (IE) : 272 ( $\text{M}^+$ ); 213 ( $\text{M-C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ ); 199 ( $\text{M-C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ ); 183.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 200 MHz) : 1,20-1,35 (massif, 2H, 2"- $\text{CH}_2$ ); 1,52-1,71 (massif, 2H, 1"- $\text{CH}_2$ ); 1,97 (s, 3H,  $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ); 2,25-2,42 (massif, 2H, 3"- $\text{CH}_2$ ); 3,11 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 5,22 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ , éch  $\text{D}_2\text{O}$ ); 6,18 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ); 6,59 (t, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$ ); 6,79 (t, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$ ); 7,08-7,20 (massif, 2H,  $\text{H}_{6'}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ).

*1,3-Diméthyl-4,5,6,8-tétrahydropyrrolo[2,3-f][1]benazonin-7(3H)-one **8***

100 mg de **48** (0,37 mmol) en solution dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (12 mL) et 187 mg de CMC (0,44 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (110 mL) sont traités comme précédemment. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 99/1) puis recristallisation dans l'AcOEt, on isole 61 mg (65 %) de lactame **8** (cristaux blancs) PF = 198-199 °C.

Anal pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} = 254,33$  calc % : C 75,59; H 7,14; N 11,02; O 6,29; tr % : C 75,43; H 7,11; N 10,98; O 6,25.

SM (IE) : 254 ( $M^{+}$ ); 211 (M-NHCO); 199; 197 (M- $C_2H_2NO$ ).

IR : 3 378 (NH); 1 661 (C=O); 1 538; 1 456; 1 393; 1 199. UV : 206 (12 530).

RMN  $^1H$  (400 MHz) : 1,70 (s, 3H,  $C_1$ -CH<sub>3</sub>); 1,82 (m, 1H, H<sub>6eq</sub>); 1,88 (m, 1H, H<sub>5eq</sub>); 2,03 (t, 1H, H<sub>5ax</sub>,  $J_{gem} = 12$ ); 2,12-2,21 (massif, 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 2,71 (d, 1H, H<sub>6ax</sub>,  $J_{gem} = 14$ ); 3,50 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,38 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 6,54 (sl, 1H, NH); 7,30 (m, 1H, H<sub>12</sub>); 7,37-7,51 (massif, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>9</sub>).

RMN  $^{13}C$  (50,3 MHz) : 10,4 ( $C_1$ -CH<sub>3</sub>); 25,5 ( $C_5$ ); 26,2 (CH<sub>2</sub>); 33,1 (N-CH<sub>3</sub>); 33,3 (CH<sub>2</sub>); 115,7 ( $C_1$ ); 119,3 ( $C_2$ ); 119,63 ( $C_{12b}$ ); 128,1 ( $C_{12}$ ,  $C_{11}$ ); 128,4 ( $C_{10}$ ); 129,4 ( $C_{3a}$ ); 131,7 ( $C_9$ ); 138,2 ( $C_{8a}$  ou  $C_{12a}$ ); 138,5 ( $C_{12a}$  ou  $C_{8a}$ ); 177,2 ( $C_7$ ).

#### *Perchlorate de N-[3-(diméthylamino)-2-(2-nitrophényl)allylidène]-N,N-diméthylammonium 51*

A 0 °C, 7,70 mL de POCl<sub>3</sub> distillé (82,9 mmol) sont ajoutés lentement à 32 mL de DMF anhydre (0,41 mmol) puis après 10 min, 5,00 g d'acide 2-(nitrophényl)acétique (27,6 mmol) sont ajoutés. Après 7 h d'agitation à TA, le milieu est concentré, repris par le minimum d'eau, puis additionné de 3,72 g de NaClO<sub>4</sub> (30,4 mmol). Après filtration puis recristallisation (MeOH), on obtient 5,08 g (53 %) de sel de vinamidinium **51** (cristaux jaunes) PF = 181-182 °C.

Anal pour C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 248,30 calc % : C 44,89; H 5,17; N 12,08; Cl 10,07; tr % : C 44,86; H 5,01; N 11,89; Cl 9,91.

SM (FAB, thio<sup>+</sup>) : 248 ( $M^{+}$ , 100), 131 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>, 11), 91 (PhCH<sub>2</sub>, 38).

IR : 1 594 (C=C); 1 530; 1 401; 1 293; 1 115; 1 096.

UV : 208 (11 430); 252 ép (3 980); 311 (25 330).

RMN  $^1H$  (200 MHz) : 2,49 (s, 6H, 2 N-CH<sub>3</sub>); 3,37 (s, 6H, 2 N-CH<sub>3</sub>); 7,64 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>,  $J_{6'-5'} = 7$  Hz,  $J_{6'-4'} = 1$ ); 7,69 (td, 1H, H<sub>5'</sub>,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$  Hz,  $J_{5'-3'} = 1$ ); 7,85-7,90 (massif, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>); 7,91-7,97 (massif, 2H, H<sub>4'</sub>, H<sub>3'</sub>).

RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz) : 39,1 (2 CH<sub>3</sub>); 49,5 (2 CH<sub>3</sub>); 99,6 ( $C_3$ ); 124,4 ( $C_{6'}$ ); 126,8 ( $C_1$ ); 131,3; ( $C_{5'}$ ); 133,3 ( $C_{4'}$ ); 135,3 ( $C_{3'}$ ); 151,4 ( $C_{2'}$ ); 164,0 ( $C_4$ ,  $C_2$ ).

#### *1-Méthyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle 49*

A 0 °C, 2,18 g de chlorhydrate de sarcosine (14,2 mmol) et 2,00 g de **51** (5,75 mmol) sont additionnés à un mélange EtONa-EtOH (205 mg de Na dans 60 mL de EtOH anhydre). Après 7 h de reflux, traitement (AcOEt), une filtration sur silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20) suivie de recristallisation (Et<sub>2</sub>O), fournit 937 mg (60 %) de phénypyrrrole **49** (cristaux jaunes) PF = 82-83 °C.

Anal pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : 274,27 calc % : C 61,31; H 5,10; N 10,21; O 23,35; tr % : C 61,20; H 5,11; N 9,96; O 23,22.

IR : 2 989; 2 956; 2 929; 2 855; 1 701 (C=O); 1 613 (C=C); 1 528; 1 496; 1 430; 1 406; 1 363; 1 268.

UV : 204 (36 860); 234 (36 460); 266 ép (25 440).

SM (IE -  $m/z$ ) : 274 ( $M^{+}$ ); 229 (M-OEt); 201 (M-COOEt); 160; 132.

RMN  $^1H$  (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1,06 (t, 3H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O,  $J = 7$ ); 3,32 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,08 (q, 2H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O,  $J = 7$ ); 6,46 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{5-3} = 2$ ); 6,69 (td, 1H, H<sub>5'</sub>,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 6,91 (td, 1H, H<sub>4'</sub>,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 7,07 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>,  $J_{6'-5'} = 8$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 7,14 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J_{3-5} = 2$ ); 7,20 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>,  $J_{3'-4'} = 8$  Hz,  $J_{3'-5'} = 2$ ).

RMN  $^{13}C$  (50,3 MHz) : 14,5 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 37,1 (N-CH<sub>3</sub>); 60,2 (CH<sub>2</sub>-O); 117,0 ( $C_5$ ); 118,3 ( $C_2$ ); 123,8 ( $C_4$ ,  $C_3$ ); 127,1 ( $C_6'$ ); 127,8 ( $C_5'$ ); 128,8 ( $C_1'$ ); 131,1 ( $C_4'$ ); 131,8 ( $C_3'$ ); 149,2 ( $C_2'$ ); 161,1 (C=O).

#### *5-(Ethoxycarbonyl)-1-méthyl-3-(2-nitrophényl)- $\gamma$ -oxo-1H-pyrrole-2-butanoate d'éthyle 53*

#### *2-(Ethoxycarbonyl)-1-méthyl-4-(2-nitrophényl)- $\gamma$ -oxo-1H-pyrrole-3-butanoate d'éthyle 54*

1,10 mL du chlorure de l'acide 3-(éthoxycarbonyl)propanoïque (7,60 mmol) et 658 mg de ZnCl<sub>2</sub> anhydre (4,83 mmol) sont ajoutés à une solution de 900 mg de phénypyrrrole **49** (3,28 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (10 mL). Après 2 h de reflux puis traitement (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aqueux à 5 %) une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20) fournit 765 mg (60 %) de pyrrole  $\alpha'$ -acylé **53** (huile jaune) et 264 mg (20 %) de pyrrole  $\beta$ -acylé **54** (huile jaune) :

#### • Caractéristiques de **53**

Pour C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (Masse haute résolution IE) : calc : 402,1421; tr : 402,1424.

SM (IE) : 402 ( $M^{+}$ ); 357 (M-OEt); 274; 201; 129; 101.

IR : 2 932; 2 874; 1 719 (C=O ester); 1 666 (C=O cétone); 1 530; 1 469; 1 392; 1 353, 1 251.

RMN  $^1H$  (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,92 (t, 3H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O aliph,  $J = 7$ ); 0,98 (t, 3H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O pyr,  $J = 7$ ); 2,29-2,38 (massif, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>); 2,48-2,55 (massif, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>); 3,8 (q, 2H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O aliph,  $J = 7$ ); 3,98 (q, 2H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O pyr,  $J = 7$ ); 4,09 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,74 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,81 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>,  $J_{6'-5'} = 8$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 6,90-7,01 (massif, 2H, H<sub>5'</sub>, H<sub>4'</sub>); 7,45 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>,  $J_{3'-4'} = 8$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ).

RMN  $^{13}C$  (50,3 MHz) : 14,3 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph et pyr); 28,5 ( $C_2''$ ); 35,6 ( $C_3''$ ); 37,0 (N-CH<sub>3</sub>); 60,6 (CH<sub>2</sub>-O aliph); 60,9 (CH<sub>2</sub>-O pyr); 117,8 ( $C_4$ ); 124,3 ( $C_6'$ ); 125,3 ( $C_2$ ,  $C_5$ ); 127,1 ( $C_3$ ); 129,2 ( $C_5'$ ); 131,0 ( $C_1'$ ); 132,5 ( $C_4'$ ); 133,1 ( $C_3'$ ); 149,7 ( $C_2'$ ); 160,8 (C=O ester pyr); 172,5 (C=O ester aliph); 192,0 ( $C_1''$ ).

#### • Caractéristiques de **54**

SM (IE) : 402 ( $M^{+}$ ); 356 (M-EtOH); 301 (M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>); 273 (M-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>).

RMN  $^1H$  (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,93 (t, 3H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O aliph,  $J = 7$ ); 1,05 (t, 3H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O pyr,  $J = 7$ ); 2,49 (t, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>,  $J_{3''-2''} = 7$ ); 3,03 (t, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>,  $J_{2''-3''} = 7$ ); 3,22 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,87 (q, 2H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O aliph,  $J = 7$ ); 4,07 (q, 2H,  $CH_3$ -CH<sub>2</sub>-O pyr,  $J = 7$ ); 6,09 (s, 1H, H<sub>5</sub>); 6,82 (td, 1H, H<sub>5'</sub>,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$ ,  $J_{5'-3'} = 2$ ); 7,03 (td, 1H, H<sub>4'</sub>,  $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$ ,  $J_{4'-6'} = 2$ ); 7,31 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>,  $J_{6'-5'} = 7$ ,  $J_{6'-4'} = 2$ ); 7,53 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>,  $J_{3'-4'} = 7$ ,  $J_{3'-5'} = 2$ ).

RMN  $^{13}C$  (50,3 MHz) : 14,1 (2 CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 28,6 ( $C_2''$ ); 37,2 (N-CH<sub>3</sub>); 39,1 ( $C_3''$ ); 60,4 (CH<sub>2</sub>-O aliph); 61,1 (CH<sub>2</sub>-O pyr); 118,2 ( $C_2$ ); 121,2 ( $C_4$ ); 123,8 ( $C_5$ ); 127,0 ( $C_6'$ ); 127,9 ( $C_3$ ); 128,4 ( $C_5'$ ); 130,9 ( $C_1'$ ); 132,0 ( $C_4'$ ); 133,3 ( $C_3'$ ); 149,9 ( $C_2'$ ); 160,5 (C=O ester pyr); 172,5 (C=O ester aliph); 199,9 ( $C_1''$ ).

#### *1-Méthyl-4-(2-nitrophényl)-5-(tétrahydro-2-furyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle 55*

9,40 mg de NaBH<sub>4</sub> (0,25 mmol) sont ajoutés à 0 °C à une solution de 100 mg d'ester **53** (0,25 mmol) dans EtOH 95° (2 mL). Après une nuit d'agitation à TA, traitement (AcOEt), puis purification sur CCE (éluant : AcOEt/heptane : 70/30), on obtient 60 mg (70 %) de phénypyrrrole **55** (huile jaune).

SM (IC<sup>+</sup>) : 345 (MH<sup>+</sup>); 275; 255.

IR : 1 700 (C=O); 1 613 (C=C); 1 527; 1 477; 1 403; 1 358; 1 251.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1,03 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 1,23-1,38 (massif, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>); 1,64-1,78 (massif, 2H, 4''-CH<sub>2</sub>); 3,14-3,27 (massif, 2H, 5''-CH<sub>2</sub>); 3,94 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,07 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 4,57 (t, 1H, H<sub>2''</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 6,77 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8, J<sub>5'-3'</sub> = 1); 6,94-7,03 (massif, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>4'</sub>); 6,98 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7,37 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8 Hz, J<sub>3'-5'</sub> = 1).

### 5-(4-hydroxybutyl)-1-méthyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle 56

100 mg d'ester **53** (0,25 mmol) dissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2 mL) sont additionnés à une solution de 33,0 mg de AlCl<sub>3</sub> anhydre (0,25 mmol) et de 43,0 mg de complexe *tert*-butylamine-borane (0,50 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2 mL). Après 4 h d'agitation à TA, traitement (HCl 1N puis NaHCO<sub>3</sub> aqueux à 5 %) une purification sur CCE (éluant : heptane/AcOEt : 70/30) fournit 61 mg (70 %) d'alcool **56** (huile jaune).

SM (IE) : 346 (M<sup>+</sup>); 329 (M-OH); 288; 229 (50); 168.

IR : 3 629 (OH); 2 933; 2 862; 1 696 (C=O); 1 613 (C=C); 1 527; 1 470; 1 357.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1,06 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 1,21-1,37 (massif, 4H, 3''-CH<sub>2</sub>, 2''-CH<sub>2</sub>); 2,27 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 3,10 (t, 2H, 4''-CH<sub>2</sub>, J<sub>4''-3''</sub> = 7); 3,57 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,10 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J = 7); 6,83 (td, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 8, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,00-7,12 (massif, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>4'</sub>); 7,40 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

### 5-(Ethoxycarbonyl)-γ-hydroxy-1-méthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle 59

5,0 mg de NaBH<sub>4</sub> (0,13 mmol) et 100 mg de CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O (0,27 mmol) sont ajoutés à -15 °C à une solution de 108 mg d'ester **53** (0,27 mmol) dans EtOH 95° (2 mL). Après 2 h d'agitation, on extrait (AcOEt), puis purifie sur CCE (éluant : heptane/AcOEt : 60/40); on obtient 98 mg (90 %) d'alcool **59** (huile jaune).

SM (IE) : 404 (M<sup>+</sup>); 386 (M-H<sub>2</sub>O); 359 (M-OEt); 303; 274; 257; 241.

IR : 3 597 (OH); 1 702 (C=O large); 1 528 (NO<sub>2</sub>); 1 251.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,95 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph, J = 7); 1,08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O pyr, J = 7); 1,86-1,98 (massif, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>); 2,12 (t, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>, J<sub>3''-2''</sub> = 7); 3,83 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph, J = 7); 3,92 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,10 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O pyr, J = 7); 4,57 (t, 1H, 1''-CH<sub>2</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 6,85 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,86 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 7,07 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 7, J<sub>4'-6'</sub> = 2); 7,18 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 7, J<sub>6'-4'</sub> = 2); 7,42 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 7, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

### 2-(Ethoxycarbonyl)-3-méthyl-3H-pyrrolo-[2,3-c]quinoléine-4-butanoate d'éthyle 57

### 2-(Ethoxycarbonyl)-3-méthyl-3H-pyrrolo-[2,3-c]quinoléine-4-butanoate d'éthyle 3-oxyde 58

20,0 mg de Pd/C à 10 % et 200 mg d'ester **53** (0,50 mmol) dans EtOH absolu (3 mL) sont hydrogénés 3 h sous 1 atm. Après filtration sur célite, puis concentration, une purification sur CCE (éluant : heptane/AcOEt : 65/35), fournit 55 mg (31 %) d'imine **57** (huile jaune), 61 mg (33 %) de

nitrone **58** (huile jaune) et 62 mg d'un produit non identifié (huile jaune).

#### • Caractéristiques de **57**

SM (IE) : 354 (M<sup>+</sup>); 309 (M-OEt); 281 (M-COOEt); 253 (M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>).

IR : 3 453; 3 425 (C=N); 1 721 (C=O); 1 695 (C=O); 1 615 (C=C); 1 566; 1 499; 1 457; 1 378.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1,07 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph, J = 7); 1,17 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O pyr, J = 7); 3,00 (t, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>, J<sub>2''-1''</sub> = 7); 3,33 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 3,97 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,07 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph, J = 7); 4,20 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O pyr, J = 7); 7,33 (td, 1H, H<sub>8</sub>, J<sub>8-9</sub> = 8, J<sub>8-7</sub> = 7, J<sub>8-6</sub> = 2); 7,43 (td, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-8</sub> = J<sub>7-6</sub> = 7, J<sub>7-9</sub> = 2); 7,70 (s, 1H, H<sub>1</sub>); 7,93 (dd, 1H, H<sub>9</sub>, J<sub>9-8</sub> = 8, J<sub>9-7</sub> = 2); 8,03 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 7, J<sub>6-8</sub> = 2).

#### • Caractéristiques de **58**

SM (IE) : 370 (M<sup>+</sup>); 354; 325 (M-OEt); 297(M-COOEt); 281; 270.

IR : 1 712 (C=O large); 1 562 (C=C); 1 500; 1 466; 1 436, 1 397, 1 267.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph, J = 7); 1,17 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O pyr, J = 7); 3,27 (t, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>, J<sub>2''-1''</sub> = 7); 3,67 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 3,87 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph, J = 7); 4,03 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,20 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O pyr, J = 7); 7,30 (massif, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>7</sub>); 7,57 (s, 1H, H<sub>1</sub>); 7,70 (dd, 1H, H<sub>9</sub>, J<sub>9-8</sub> = 8, J<sub>9-7</sub> = 2); 9,00 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8, J<sub>6-8</sub> = 2).

### 5-(Ethoxycarbonyl)-1-méthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-butanoate d'éthyle 60

#### • Réduction de l'alcool **59**

65 mL de Et<sub>3</sub>SiH (0,41 mmol) et 0,30 mL de CF<sub>3</sub>COOH distillé (0,39 mmol) sont ajoutés à TA à une solution de 150 mg d'alcool **59** (0,37 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2 mL). Après 3 h d'agitation puis traitement (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aqueux à 5 %), une purification sur CCE (éluant : heptane/AcOEt : 70/30) fournit 130 mg (90 %) de phénylpyrrole **60** (huile orangée).

#### • Réduction directe de la cétone **53**

Une solution de 650 mg de **53** (1,62 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (4 mL) est versée à 0 °C sur une solution de 196 mg de NaBH<sub>4</sub> (5,18 mmol) dans CF<sub>3</sub>COOH distillé (4 mL). Après 12 h d'agitation à TA puis traitement (NaHCO<sub>3</sub> aqueux à 5 %, AcOEt) une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20) fournit 553 mg (88 %) de pyrrole **60**.

Pour C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (Masse haute résolution IE) : calc : 388,1628; tr : 388,1632

SM (IE) : 388 (M<sup>+</sup>); 386; 371; 343 (M-OEt); 258; 241.

IR : 1 726 (C=O); 1 698 (C=O); 1 528; 1 251.

UV : 207 (16 680); 232 (17 310); 278 (17 900).

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0,94 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph, J = 7); 1,08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O pyr, J = 7); 1,53 (quint, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>, J<sub>2''-3''</sub> = J<sub>2''-1''</sub> = 7); 1,97 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 2,28 (t, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>, J<sub>3''-2''</sub> = 7); 3,58 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,84 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O aliph, J = 7); 4,14 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O pyr, J = 7); 6,82 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8, J<sub>5'-3'</sub> = 2); 6,97-7,07 (massif, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>4'</sub>); 7,03 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 7,41 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 2).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 14,3 (2 CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 24,2 (C<sub>2''</sub>); 24,3 (C<sub>1''</sub>); 33,0 (N-CH<sub>3</sub>); 33,4 (C<sub>3''</sub>); 60,6 (CH<sub>2</sub>-O aliph); 60,9 (CH<sub>2</sub>-O pyr); 117,8 (C<sub>4</sub>); 122,5 (C<sub>2</sub>) 124,0 (C<sub>6'</sub>); 127,9 (C<sub>5'</sub>); 129,0 (C<sub>5</sub>); 131,0 (C<sub>3</sub>); 132,0 (C<sub>4'</sub>); 133,3 (C<sub>3'</sub>); 136,6 (C<sub>1'</sub>); 150,5 (C<sub>2'</sub>); 161,4 (C=O ester pyr); 173,1 (C=O ester aliph).

### Acide 5-carboxy-1-méthyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-butanoïque 61

600 mg de **60** (1,55 mmol) sont dissous dans un mélange MeOH/NaOH 50 % (9/1). Après 2 h à 60 °C puis traitement (HCl 1N, AcOEt) une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 98/2), fournit 462 mg (90 %) de diacide **61** (cristaux marrons).

SM (FAB, thio<sup>+</sup>) : 333 (MH<sup>+</sup>); 315 (M-H<sub>2</sub>O); 215; 110.

IR : 2 958; 2 929; 1 701 (C=O large); 1 527 (NO<sub>2</sub>); 1 267.

UV : 206 (5 420); 236 (9 810); 272 (8 530).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) : 1,78 (quint, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>, J<sub>2''-3''</sub> = J<sub>2''-1''</sub> = 7); 2,24 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 2,63 (t, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>, J<sub>3''-2''</sub> = 7); 3,95 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,90 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7,37 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 8, J<sub>6'-4'</sub> = 1); 7,47 (td, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8, J<sub>5'-3'</sub> = 1); 7,61 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8, J<sub>4'-6'</sub> = 1); 7,82 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 1).

### 1-Méthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-butanoïque 62

8,0 mg de poudre de Cu (0,13 mmol) et 440 mg de **61** (1,32 mmol) sont chauffés à 150 °C sous 5 mm de Hg. Après 5 min, la masse réactionnelle est reprise par AcOEt puis filtrée sur céelite. Une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : AcOEt/heptane : 60/40) fournit 267 mg (70 %) d'acide **62** (cristaux marrons).

Pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (Masse haute résolution IE) : calc : 288,1106; tr : 288,1112.

SM (IE) : 288 (M<sup>+</sup>); 271 (M-OH); 225; 209; 169.

IR : 2 931; 1 709 (C=O); 1 615 (C=C); 1 526; 1 505; 1 359; 1 261.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 1,78 (quint, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>, J<sub>2''-3''</sub> = J<sub>2''-1''</sub> = 7); 2,29 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 2,64 (t, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>, J<sub>3''-2''</sub> = 7); 3,63 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 6,02 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 2); 6,57 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5-4</sub> = 2); 7,31-7,4 (massif, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,49 (td, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8 Hz, J<sub>4'-6'</sub> = 1); 7,71 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8, J<sub>3'-5'</sub> = 1).

### Acide 3-(2-aminophényl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2-butanoïque 63

18,0 mg de PtO<sub>2</sub> (0,08 mmol) et 250 mg de **62** (0,87 mmol) dans EtOH absolu (4 mL) sont hydrogénés 1 h sous 1 atm. Après traitement, on isole 202 mg (90 %) d'amine **63** (huile rougeâtre).

SM (IE) : 258 (M<sup>+</sup>); 186; 185.

IR : 3 516 (NH<sub>2</sub>); 1 721 (C=O); 1 612 (C=C); 1 501.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1,68 (quint, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>, J<sub>2''-3''</sub> = J<sub>2''-1''</sub> = 7); 2,03 (t, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>, J<sub>1''-2''</sub> = 7); 2,48 (t, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>, J<sub>3''-2''</sub> = 7); 3,19 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,34 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>, éch D<sub>2</sub>O); 6,18 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 2); 6,49 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5-4</sub> = 2); 6,6 (d, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-5'</sub> = 8); 6,78 (t, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 8); 7,07 (t, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'-5'</sub> = J<sub>4'-3'</sub> = 8); 7,18 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'-4'</sub> = 8).

### 3-Méthyl-4,5,6,8-tétrahydropyrrolo[2,3-f][1]benazonin-7(3H)-one 9

150 mg de **63** (0,58 mmol) en solution dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (20 mL) et 294 mg de CMC (0,69 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mL) sont traités comme précédemment. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 99/1), puis recristallisation (AcOEt), on isole 88 mg (63 %) de lactame **9** (cristaux blancs) PF = 200-201 °C.

Anal pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O = 240,30 calc % : C 75,00; H 6,71; N 11,67; O 6,66; tr % : C 74,85; H 6,68; N 11,57; O 6,72.

SM (IE) : 240 (M<sup>+</sup>); 215; 197 (M-NHCO); 185; 183.

SM (IC<sup>+</sup>) : 287 (M + 57); 279 (M + 39); 241 (MH<sup>+</sup>).

IR : 3 379 (NH); 2 940; 2 863; 1 662 (C=O); 1 500; 1 455; 1 445; 1 245.

UV : 223 (8 150); 261 (1 850).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) : 1,87 (sl, 2H, 5-CH<sub>2</sub>); 2,11 (sé, 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 2,35-2,60 (massif, 2H, 6-CH<sub>2</sub>); 3,55 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 5,84 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1-2</sub> = 2); 6,54 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>2-1</sub> = 2); 6,66 (sl, 1H, NH); 7,28 (d, 1H, H<sub>12</sub>, J<sub>12-11</sub> = 8); 7,36-7,43 (massif, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz) : 25,3 (C<sub>4</sub>); 26,3 (C<sub>5</sub>); 33,6 (N-CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>); 107,4 (C<sub>1</sub>); 119,6 (C<sub>12b</sub>); 121,4 (C<sub>2</sub>); 128,1 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>); 128,4 (C<sub>10</sub>); 129,7 (C<sub>3a</sub>); 131,4 (C<sub>9</sub>); 138,3 (C<sub>8a</sub>, C<sub>12a</sub>); 176,9 (C<sub>7</sub>).

### Remerciements

Nous remercions P Potier de l'intérêt manifesté et du soutien apporté au cours de ces travaux.

### Références

- Alazard JP, Boyé O, Gillet B, Guénard D, Beloeil JC, Thal C, *Bull Soc Chim Fr* (1993) 130, 779
- Alazard JP, Millet-Paillasson C, Boyé O, Guénard D, Chiaroni A, Riche C, Thal C, *Bioorg Med Chem Lett* (1991) 1, 725
- a) Lyon RL, Fong MHH, Farnsworth NR, Svoboda GH, *J Pharm Sci* (1973) 62, 218;  
b) De Silva KT, Ratcliffe AH, Smith GF, Smith GN, *Tetrahedron Lett* (1972) 913;  
c) Goh SH, Razah Abdul, *Tetrahedron Lett* (1986) 2501
- Thoison O, Guénard D, Sévenet T, Kan-Fan C, Quirion JC, Husson HP, Deverre JR, Chan KC, Potier P, *C R Acad Sci Paris* (1987) 304 (série II), 157. David B, Sévenet T, Morgat M, Guénard D, Moisand A, Tollon Y, Thoison O, Wright M, *Cell Motil Cytoskel* (1994) 28, 317
- Barton DHR, Kervagoret J, Zard S, *Tetrahedron Lett* (1990) 467, 587
- Gairaud CB, Lappin GR, *J Org Chem* (1953) 18, 1
- Moore RE, Furst A, *J Org Chem* (1958) 23, 1504
- Hodge P, Rickards RW, *J Chem Soc* (1963) 2543
- Katritzky AR, Rees CW, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds Bird CW et Cheeseman WM, 1984, Vol 4
- Cohen T, Scambach RA, *J Am Chem Soc* (1970) 92, 3189
- Trost BM, Fleming I, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed Heathcock CH, 1991, Vol 2, p 777
- Demopoulos VJ, *J Heterocyclic Chem* (1988) 25, 635
- Kende AS, Blacklock TJ, *Tetrahedron Lett* (1980) 3119
- Maryanoff BE, *J Org Chem* (1982) 47, 3000
- Sheenan JC, Hlavka JJ, *J Org Chem* (1956) 21, 436
- Treibs A, Wilhelm R, Herrmann E, *Liebigs Ann Chem* (1981) 849;

- b) Cheng DO, Bowman TL, Le Goff EJ, *J Heterocyclic Chem* (1976) 13, 1145
- 17 Greenhouse R, Ramirez C, Muchowski JM, *J Org Chem* (1985) 50, 2961
- 18 Abraham DJ, Rosenstein RD, Lyon RL, Fong HHS, *Tetrahedron Lett* (1972) 909
- 19 Sonnet PE, *J Heterocyclic Chem* (1970) 7, 1101
- 20 Bailey DM, Johnson RE, Albertson NF, *Org Synth* (1971) 51, 100
- 21 Woodward RB, Ayer WA, Beaton JM, Bickelhaupt F, Bonnet R, Buchschaumer P, Closs CG, Dutler H, Hannah J, Hauk PP, Ito S, Langemann D, Le Goff E, Leimgruber W, Lwowski W, Sasur J, Valenta Z, Volz W, *Tetrahedron* (1990) 46, 7599
- 22 Gupton JT, Krolikowski DA, Yu RH, Riesinger W, Sikorski JA, *J Org Chem* (1990) 55, 4735
- 23 Le respect de la température est essentiel sous peine d'observer une chute importante de rendement
- 24 Ketcha DM, Carpenter KP, Atkinson ST, Rajagopalan HR, *Synth Commun* (1990) 20, 1647
- 25 Rucker G, Horster, H, Gajenski W, *Synth Commun* (1980) 623
- 26 Pataki J, Harvey RG, *J Org Chem* (1987) 52, 2226
- 27 Elguero J, Jacquier R, Shimizu B, *Bull Soc Chim Fr* (1967) 2996
- 28 Ce composé a été synthétisé par M Soufyane (Thèse de l'Université de Reims, Champagne-Ardenne, 1993) dans le cadre d'une collaboration avec le Professeur J Lévy
- 29 Zavala F, Guénard D, Robin JP, Brown E, *J Med Chem* (1980) 546
- 30 Shelanski ML, Gaskin F, Cantor CR, *Proc Natl Acad Sci USA* (1973) 70, 765