

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

Jean-Pierre Alazard, Corinne Millet-Paillusson, 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 phénylpyrrole 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 / phénylpyrrole / 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 α and β 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 antiméiotique.

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

Dans ce cadre, nous avons précédemment décrit dans ce journal la synthèse et l'étude par RMN ^1H 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** α,β -disubstitués, le lactame **8** β -substitué et le lactame **9** α,β -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).

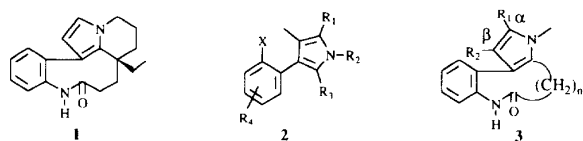
Stratégie générale

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

- a) la synthèse des phénylpyrroles **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 α').

* Correspondance et tirés à part



$R_1, R_2 = \text{H ou alkyle}$
 $R_3 = \text{alcoyrcarbonyle}$
 $X = \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{NHZ}$
 $R_4 = \text{H, OMe, Cl}$

4 $n = 0$ $R_1 = n\text{-Bu}$	$R_2 = \text{Me}$
5 $n = 1$ $R_1 = n\text{-Bu}$	$R_2 = \text{Me}$
6 $n = 2$ $R_1 = n\text{-Bu}$	$R_2 = \text{Me}$
7 $n = 3$ $R_1 = n\text{-Bu}$	$R_2 = \text{Me}$
8 $n = 3$ $R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{Me}$
9 $n = 3$ $R_1 = R_2 = \text{H}$	

Fig 1

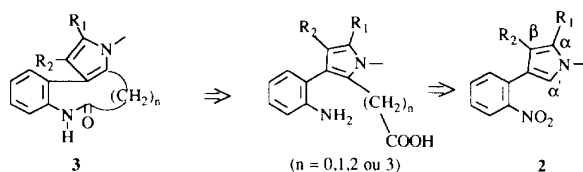
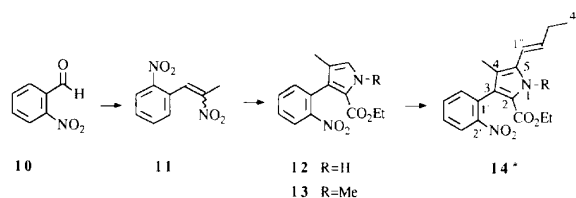


Schéma 1

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

Synthèse des lactames 4-7

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



10 \rightarrow **11** EtNO_2 (16q) - AcOH - AcONH₄ - Δ [1]; **11** \rightarrow **12** THF - ^tBuOH - DBU (1.56q) - :CN-CH₂CO₂Et [1]; **12** \rightarrow **13** THF-HNa-TsOMe - Δ [1]; **13** \rightarrow **14** THF - HCl 36% - CH₃CH₂CH₂CHO - 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.

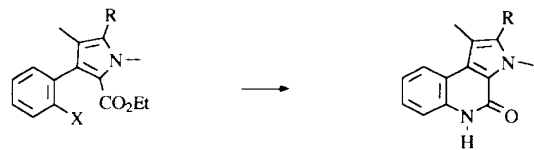
Schéma 2

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'aminoester **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 chaînon éthanal en position α' a été aisée par formylation du pyrrole **18** (accessible



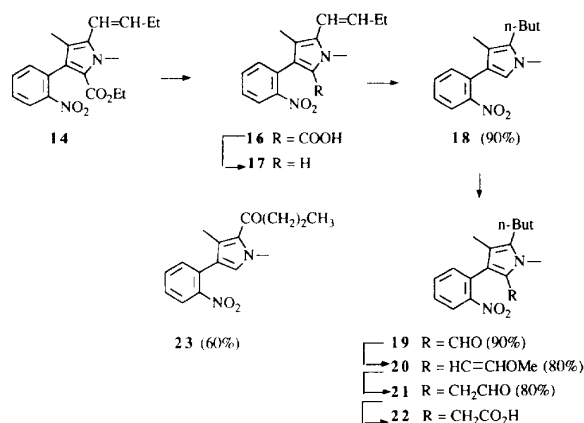
14 $X = \text{NO}_2$ $R = \text{CH=CH-C}_2\text{H}_5$
15 $X = \text{NH}_2$ $R = n\text{-But}$

14 \rightarrow **15** $\text{NH}_2\text{-NH}_2$, $\text{H}_2\text{O-Ni Raney-EtOH}$ à 95° - Δ [7]; **15** \rightarrow **4** $\text{PhCH}_3\text{-}\Delta$

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, Ag₂O) [8] n'a conduit qu'à des mélanges complexes. La sensibilité du noyau pyrrole aux oxydants [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 \rightarrow **19** $(\text{COCl})_2$ - DMF - CH_2Cl_2 - (-40°C) [11]; **19** \rightarrow **20** $\text{Cl-Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OMe-nBuLi}$ - éther-TA [12]; **20** \rightarrow **21** H_2SO_4 - H_2O - acétone [13]; **20** \rightarrow **23** CrO_3 - H_2O - H_2SO_4 - acétone

Schéma 4

Une solution de remplacement a consisté à mettre en place directement le chaînon «éthanoïque» au moyen du diazoacétate d'éthyle [14] (schéma 5). Une étude des conditions de cette réaction en présence de divers catalyseurs comme $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; CuCl ; $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a été réalisée. Le meilleur catalyseur se révèle être le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; le taux de transformation reste cependant faible (Rdt = 27 %), la majorité du produit de départ étant retrouvée inchangée (Rdt = 60 %).

La cyclisation de l'aminoacide **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).

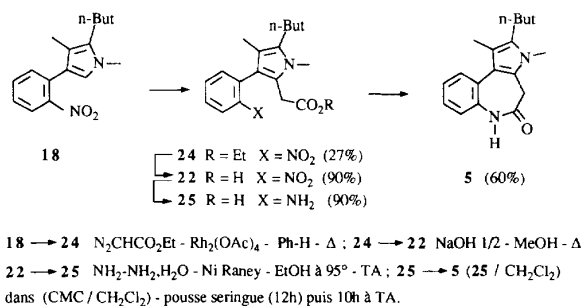


Schéma 5

Lactame 6 (cycle médian à 8 chaînons)

Dans une première tentative, la mise en place de l'unité à trois carbones en position α' 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).

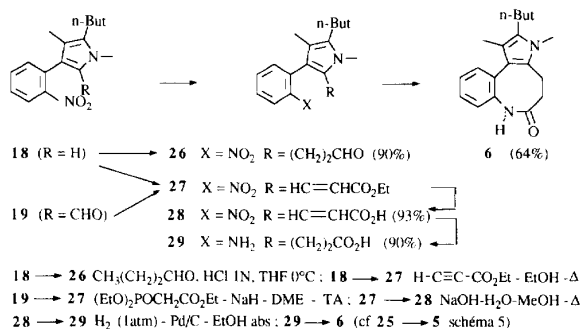


Schéma 6

Nous avons préféré utiliser l'aldéhyde **19** et procéder à une éloration 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 α,β -insaturé **27** dans de bien meilleures conditions que précédemment (Rdt = 85 %). Après saponification (**27** \rightarrow **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'ancrage de la chaîne à 4C en α' 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 $ZnCl_2$ anhydre, conduisant au cétoester **30**. Le traitement de ce dernier par $NaBH_4$ 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).

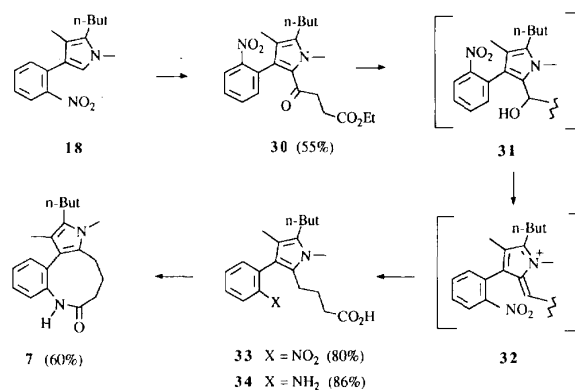


Schéma 7

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 antitubuline 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 (β -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

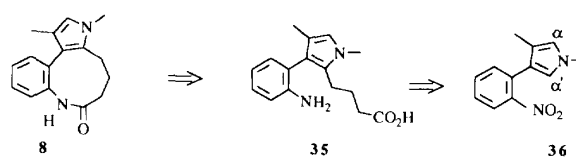


Schéma 8

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 α' -substitué attendu **38**, mais son régio-isomère **39** (Rdt : 65 %), accompagné du produit de disubstitution **40** (schéma 9).

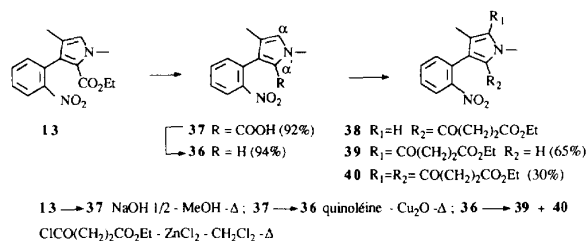


Schéma 9

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

En présence d'anhydride trifluoroacétique [19] ou de chlorure de trichloroacétyl [20], le pyrrole **36** fournit les seuls dérivés α -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 α -non substitué **8** est comparable à celle du lactame α,β -disubstitué **7** (cf schéma 7), sous réserve de quelques aménagements particuliers.

L'acylation de Friedel-Crafts en α' 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 (ZnCl₂ = 1,47 équiv; RCOCl = 2,32 équiv; CH₂Cl₂; Δ) [21] fournit le cétydiester **45**. La réduction totale de la fonction cétone de ce dernier, par NaBH₄, 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 (H₂/PtO₂), on obtient l'acide amino **48** qui est cyclisé comme précédemment en lactame à 9 chaînons **8** (schéma 10).

La protection transitoire du carbone α , 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** (α,β -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 α' -substitué **53** (60 %) accompagné du régioisomère β -substitué **54** (20 %) (schéma 11).

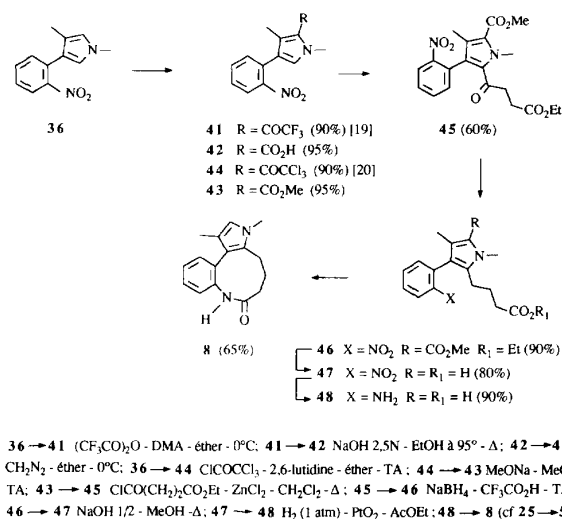


Schéma 10

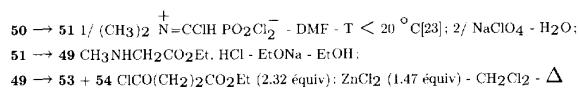
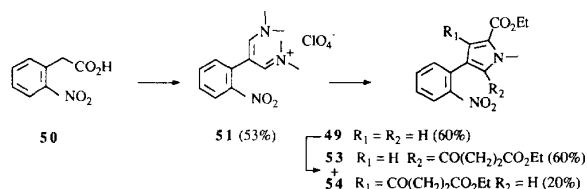


Schéma 11

L'absence en RMN ¹H 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 α' -substitué au composé majoritaire **53**.

La réduction du cétypyrrole **53** en pyrrole **60** a nécessité de nombreux essais et n'a été observée que dans des conditions très acides (NaBH₄ - CF₃CO₂H) (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 hydrogénation catalytique à l'acide amino **63**; ce dernier placé dans les conditions de cyclisation précédentes, livre le lactame **9**.

Le spectre RMN ¹H (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 ¹H de 294 à 314 K, n'a pas provoqué de modification de la forme des signaux.

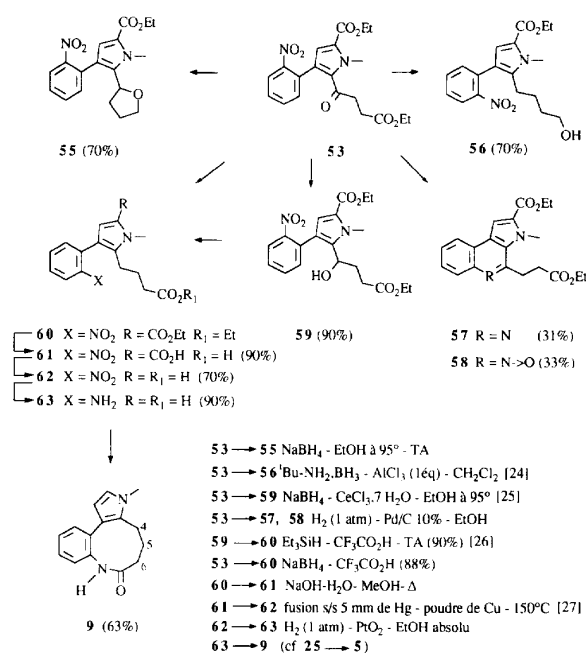


Schéma 12

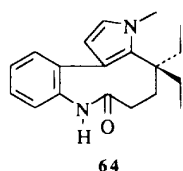
Le spectre RMN ¹³C du lactame **9** (200 MHz) présente des dédoublements de pics pour les carbones des trois méthylènes du cycle médian (4-CH₂ δ = 25,6 et 26,2 ppm; 5-CH₂ δ = 24,9 et 25,2 ppm; 6-CH₂ δ = 33,5 et 33,7 ppm) pouvant être attribués à la présence d'isomères conformationnels.

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 1	1
64 lévogyre	1/2
64 dextrogyre	0
phénylpyrroles 4 à 9	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 CHCl₃ sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, les bandes d'absorption étant exprimées en cm⁻¹. Les spectres UV sont réalisés dans EtOH abs sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer lambda 5 λ_{max} nm (ε). Les spectres de RMN ¹H 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 ¹³C dans CDCl₃ sont enregistrés sur un appareil Bruker WP 200 (50,2 MHz), les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au CDCl₃ (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 rhazinilame **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 rhazinilame 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-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle **14**

2,0 g de MgSO₄ 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 célite 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 C₁₉H₂₂N₂O₄ = 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⁺); 297 (M-OEt); 269 (M-COOEt); 96.

IR : 2 966; 2 935; 2 875; 1 688 (C=O), 1 615 (C=C), 1 527 (NO₂), 1 449; 1 407.

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

RMN ¹H (200 MHz) : 0,82 (t, 3H, 4''-CH₃, J_{4''-3''} = 7); 1,13 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, J = 7); 1,91 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,31 (quint, 2H, 3''-CH₂, J_{3''-4''} = J_{3''-2''} = 7); 3,89 (s, 3H, N-CH₃); 3,93 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, J = 7); 6,08 (dt, 1H, H_{2''}, J_{2''-1''} = 16 Hz, J_{2''-3''} = 7); 6,42 (d, 1H, H_{1''}, J_{1''-2''} = 16); 7,26 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6'-5'} = 7, J_{6'-4'} = 2); 7,46 (td, 1H, H_{5'}, J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7, J_{5'-3'} = 2); 7,58 (td, 1H, H_{4'}, J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7, J_{4'-6'} = 2); 7,96 (dd, 1H, H_{3'}, J_{3'-4'} = 7, J_{3'-5'} = 2).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 11,1 (C₄-CH₃); 13,5 (CH₃-CH₂-O); 13,8 (C_{4''}); 26,9 (C_{3''}); 33,5 (N-CH₃); 59,5 (CH₂-O); 117,0 (C₂); 117,5 (C_{2''}); 118,5 (C₅); 123,6 (C_{1''}); 127,6 (C_{6'}); 128,1 (C₄); 131,8 (C_{5'}); 132,6 (C₃); 132,9 (C_{4'}); 135,2 (C_{1'}); 138,9 (C_{3'}); 150,3 (C_{2'}); 161,2 (C=O).

3-(2-Aminophényl)-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 NH₂NH₂·H₂O (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⁺); 271 (M-C₃H₇); 269 (M-OEt); 199.

IR : 3 379 (NH₂); 2 960; 2 931; 1 730 (C=O); 1 610 (C=C); 1 435.

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,76 (t, 3H, 4''-CH₃, J_{4''-3''} = 7); 0,81 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, J = 7); 1,16-1,33 (massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂); 1,85 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,31 (t, 2H, 1''-CH₂, J_{1''-2''} = 7); 3,18 (sl, 2H, NH₂, éch D₂O); 3,67 (s, 3H, N-CH₃); 3,92 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, J = 7); 6,53 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6'-5'} = 7, J_{6'-4'} = 2); 6,76 (td, 1H, H_{5'}, J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7, J_{5'-3'} = 2); 7,24 (td, 1H, H_{4'}, J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7, J_{4'-6'} = 2); 7,29 (dd, 1H, H_{3'}, J_{3'-4'} = 7, J_{3'-5'} = 2).

• Caractéristiques de **4**

Anal pour C₁₇H₂₀N₂O = 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⁺); 255; 240 (M-CO); 225 (M-C₃H₇); 211 (M-C₄H₉).

SM (IC⁺) : 325 (M + 57); 307 (M + 39); 269 (MH⁺).

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 ¹H (CDCl₃-CD₃OD, 400 MHz) : 0,96 (t, 3H, 4''-CH₃, J_{4''-3''} = 7,5); 1,42 (sext, 2H, 3''-CH₂, J_{3''-4''} = J_{3''-2''} = 7,5); 1,55 (quint, 2H, 2''-CH₂, J_{2''-3''} = J_{2''-1''} = 7,5); 2,49 (s, 3H, C₁-CH₃); 2,74 (t, 2H, 1''-CH₂, J_{1''-2''} = 7,5); 4,20 (s, 3H, N-CH₃); 7,20 (t, 1H, H₈, J₈₋₉ = J₈₋₇ = 8); 7,27-7,33 (massif, 2H, H₉, H₇); 8,08 (d, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8); 10,20 (sé, 1H, NH).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 11,6 (C₁-CH₃); 13,7 (C_{4''}); 22,4 (C_{3''}); 23,6 (C_{2''}); 31,5 (C_{1''}); 32,0 (N-CH₃); 110,5 (C₁); 115,7 (C₉); 119,2 (C_{9b}); 120,1 (C₂); 122,0 (C₈); 123,3 (C₇); 125,8 (C₆); 126,7 (C_{3a}); 134,7 (C_{9a}); 141,1 (C_{5a}); 156,5 (C=O).

Acide 5-but-1-ényl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-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 C₁₇H₁₈N₂O₄ = 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⁺), 269 (M-COOH), 253; 210; 96.

IR : 3 522 (OH), 2 933; 2 874; 1 691 (C=O), 1 610 (C=C), 1 527 (NO₂), 1 456, 1 357, 1 220 (C=O).

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

RMN ¹H (200 MHz) : 1,13 (t, 3H, 4''-CH₃, J_{4''-3''} = 7); 1,84 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,32 (quint, 2H, 3''-CH₂, J_{3''-4''} = J_{3''-2''} = 7); 3,84 (s, 3H, N-CH₃); 6,05 (dt, 1H, H_{2''}, J_{2''-1''} = 16, J_{2''-3''} = 7); 6,27 (d, 1H, H_{1''}, J_{1''-2''} = 16); 7,27 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6'-5'} = 7, J_{6'-4'} = 2); 7,44 (td, 1H, H_{5'}, J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7, J_{5'-3'} = 2); 7,57 (td, 1H, H_{4'}, J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7, J_{4'-6'} = 2); 7,98 (dd, 1H, H_{3'}, J_{3'-4'} = 7, J_{3'-5'} = 2).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 11,0 (C₄-CH₃); 13,8 (C_{4''}); 29,9 (C_{3''}); 33,9 (N-CH₃); 117,5 (C_{2''}); 120,4 (C₂); 124,0 (C_{1''}); 126,6 (C₅); 127,9 (C_{6'}); 131,6 (C₄); 132,1 (C₃); 133,1 (C_{5'}); 133,7 (C_{4'}); 136,6 (C_{1'}); 139,6 (C_{3'}); 149,8 (C_{2'}); 165,1 (C=O).

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

0,50 g de Cu_2O (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 célite 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 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ = 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^+), 253, 224 (253- C_2H_5), 208 (18); 96 (100).

IR : 2967; 2933; 2874; 1610 (C=C); 1527 (NO_2); 1457; 1394; 1357.

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

RMN ^1H (250 MHz) : 0,83 (t, 3H, 4''- CH_3 , $J_{4''-3''} = 7$); 1,73 (s, 3H, C_3 - CH_3); 2,01 (quint, 2H, 3''- CH_2 , $J_{3''-4''} = J_{3''-2''} = 7$); 3,33 (s, 3H, N- CH_3); 5,60 (dt, 1H, $\text{H}_{2''}$, $J_{2''-1''} = 16$, $J_{2''-3''} = 7$); 5,96 (d, 1H, $\text{H}_{1''}$, $J_{1''-2''} = 16$); 6,30 (s, 1H, H_5); 7,03-7,12 (massif, 2H, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$); 7,20 (td, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,46 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ^{13}C (50,3 MHz) : 11,4 (C_3 - CH_3); 14,1 (C_4''); 26,9 ($\text{C}_{3''}$); 34,7 (N- CH_3); 115,8 (C_3); 117,9 ($\text{C}_{2''}$); 119,0 (C_2); 120,3 (C_5); 123,6 ($\text{C}_{6'}$); 126,7 ($\text{C}_{5'}$); 128,8 (C_4); 130,5 ($\text{C}_{1'}$); 131,6 ($\text{C}_{4'}$); 133,0 ($\text{C}_{3'}$); 133,6 ($\text{C}_{1''}$); 150,1 ($\text{C}_{2'}$).

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'hydrogénation (Appareil de Parr, 3 atm), la solution est filtrée sur célite 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 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (Masse haute résolution IE) : calc : 272,1521; tr : 272,1527.

SM (IE) : 272 (M^+), 255; 229 (M- C_3H_7); 182.

IR : 2961; 2933; 2874; 2863; 1609 (C=C); 1526 (NO_2); 1462; 1394.

UV : 207 (17 930), 236 ép (11 420).

RMN ^1H (200 MHz) : 0,92 (t, 3H, 4''- CH_3 , $J_{4''-3''} = 7$); 1,33-1,61 (massif, 4H, 3''- CH_2 , 2''- CH_2); 1,90 (s, 3H, C_3 - CH_3); 2,53 (t, 2H, 1''- CH_2 , $J_{1''-2''} = 7$); 3,52 (s, 3H, N- CH_3); 6,54 (s, 1H, H_3); 7,31 (td, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,38 (dd, 1H, $\text{H}_{5'}$, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,51 (td, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,73 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ^{13}C (50,3 MHz) : 10,0 (C_3 - CH_3); 14,0 (C_4''); 22,5 ($\text{C}_{3''}$); 24,3 ($\text{C}_{2''}$); 32,1 ($\text{C}_{1''}$); 33,8 (N- CH_3); 113,8 (C_3); 118,1 (C_2); 118,9 (C_5); 123,6 ($\text{C}_{6'}$); 126,4 ($\text{C}_{5'}$); 130,7 (C_4); 131,1 ($\text{C}_{1'}$); 131,5 ($\text{C}_{4'}$); 132,9 ($\text{C}_{3'}$); 150,1 ($\text{C}_{2'}$).

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_2Cl_2 anhydre (3 mL), à -40 °C, on ajoute une solution de 0,15 mL de $(\text{COCl})_2$ distillé (1,73 mmol) et de 0,13 mL de DMF anhydre (1,68 mmol) dans du CH_2Cl_2 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_2CO_3 à 5 % puis extrait avec Et_2O . 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^+); 299 (M-H); 271 (M-CHO); 257 (M- C_3H_7).

IR : 2991; 2970; 2934; 2875; 1643 (C=O); 1529 (NO_2); 1451; 1352; 1226.

RMN ^1H (C_6D_6 , 200 MHz) : 0,76 (t, 3H, 4''- CH_2 , $J_{4''-3''} = 7$); 1,12-1,27 (massif, 4H, 3''- CH_2 , 2''- CH_2); 1,70 (s, 3H, C_4 - CH_3); 2,16 (t, 2H, 1''- CH_2 , $J_{1''-2''} = 7$); 3,60 (s, 3H, N- CH_3); 6,80-6,90 (massif, 2H, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{4'}$); 6,99 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,53 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$); 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_2O anhydre (3 mL). Après 1 h d'agitation à 10 °C, une solution de 300 mg d'aldéhyde **19** (1,00 mmol) dans Et_2O (2 mL) est additionnée à la solution rougeâtre précédente. Après une nuit d'agitation à TA, on extrait (Et_2O); une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 75/25) fournit 262 mg (80 %) d'éther d'énol **20** sous forme d'une huile jaune (Z/E : 60/40 par RMN ^1H).

SM (IE) : 328 (M^+); 285 (M- C_3H_7).

RMN ^1H (200 MHz) : Isomère *E* minoritaire : 0,93 (t, 3H, 4''- CH_3 , $J_{4''-3''} = 7$); 1,31-1,53 (massif, 4H, 3''- CH_2 , 2''- CH_2); 1,83 (s, 3H, C_4 - CH_3); 2,56 (t, 2H, 1''- CH_2 , $J_{1''-2''} = 7$); 3,44 (s, 3H, N- CH_3); 3,53 (s, 3H, O- CH_3); 5,43 (d, 1H, $\text{H}_{1''}$, $J_{1''-2''} = 13$); 6,13 (d, 1H, $\text{H}_{2''}$, $J_{2''-1''} = 13$); 7,22-7,37 (massif, 2H, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{5'}$); 7,42-7,53 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$); 7,78 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ^1H (200 MHz) : Isomère *Z* majoritaire : 0,93 (t, 3H, 4''- CH_3 , $J_{4''-3''} = 7$); 1,31-1,5 (massif, 4H, 3''- CH_2 , 2''- CH_2); 1,86 (s, 3H, C_4 - CH_3); 2,56 (t, 2H, 1''- CH_2 , $J_{1''-2''} = 7$); 3,07 (s, 3H, N- CH_3); 3,43 (s, 3H, O- CH_3); 5,00 (d, 1H, $\text{H}_{1''}$, $J_{1''-2''} = 7$); 5,80 (d, 1H, $\text{H}_{2''}$, $J_{2''-1''} = 7$); 7,22-7,37 (massif, 2H, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{5'}$); 7,42-7,53 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$); 7,78 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 2$).

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

150 mg de **20** (0,46 mmol) sont dissous dans un mélange H_2O /acétone/ H_2SO_4 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^+); 285 (M-CHO); 271 (M- C_3H_7); 196.

RMN ^1H (200 MHz) : 0,95 (t, 3H, 4''- CH_3 , $J_{4''-3''} = 7$); 1,29-1,51 (massif, 4H, 3''- CH_2 , 2''- CH_2); 1,78 (s, 3H, C_4 - CH_3); 2,56 (t, 2H, 1''- CH_2 , $J_{1''-2''} = 7$); 3,40 (s, 3H, N- CH_3); 3,52 (A₂, 2H, 1'''- CH_2 , $J = 2$); 7,30 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,46 (td, 1H, $\text{H}_{5'}$, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,56 (td, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,83 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$); 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^+); 257 ($M-C_2H_5$); 247.

SM (IC^+) : 287 (MH^+).

IR : 2 963; 2 935; 2 875; 1 697 ($C=O$); 1 539 (NO_2); 1 427; 1 355; 1 220.

RMN 1H (200 MHz) : 0,91 (t, 3H, $4''-CH_3$, $J_{4''-3''} = 7$); 1,34 (sext, 2H, $3''-CH_2$, $J_{3''-4''} = J_{3''-2''} = 7$); 1,97 (t, 2H, $2''-CH_2$, $J_{2''-3''} = 7$); 1,99 (s, 3H, C_3-CH_3); 2,88 (s, 3H, N- CH_3); 7,28-7,35 (massif, 2H, H_5 , $H_{6'}$); 7,53 (td, 1H, $H_{5'}$, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,66 (td, 1H, $H_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 8,10 (dd, 1H, $H_{3'}$, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$).

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

210 μL de $N_2CHCOOEt$ (2,00 mmol) et 8,0 mg de $Rh_2(OAc)_4$ (0,02 mmol) sont additionnés à une solution de 550 mg de **18** (2,00 mmol) dans C_6H_6 (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^+); 315 ($M-C_3H_7$); 285 ($M-COOEt$); 166; 131; 98.

SM (FAB, Thio $^+$) : 358 (M^+); 315 ($M-C_3H_7$); 285 ($M-COOEt$); 196.

IR : 2 950; 2 934; 2 873; 1 720 ($C=O$); 1 612 ($C=C$); 1 528 (NO_2); 1 235.

UV : 209 (16 110); 230 ép (9 910).

RMN 1H (200 MHz) : 0,94 (t, 3H, $4''-CH_2$, $J_{4''-3''} = 7$); 1,23 (t, 3H, CH_3-CH_2-O , $J = 7$); 1,33-1,49 (massif, 4H, $3''-CH_2$, $2''-CH_2$); 1,76 (s, 3H, C_4-CH_3); 2,56 (t, 2H, $1''-CH_2$, $J_{1''-2''} = 7$); 3,44 (A_2 , 2H, $1'''-CH_2$, $J = 2$); 3,47 (s, 3H, N- CH_3); 4,12 (q, 2H, CH_3-CH_2-O , $J = 7$); 7,34-7,41 (massif, 2H, $H_{6'}$, $H_{5'}$); 7,56 (td, 1H, $H_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,84 (dd, 1H, $H_{3'}$, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$).

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^+) : 331 (MH^+); 287 ($MH-CO_2$).

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

RMN 1H (200 MHz) : 0,93 (t, 3H, $4''-CH_2$, $J_{4''-3''} = 7$); 1,38-1,50 (massif, 4H, $3''-CH_2$, $2''-CH_2$); 1,73 (s, 3H, C_4-CH_3); 2,53 (t, 2H, $1''-CH_2$, $J_{1''-2''} = 7$); 3,50 (s, 3H, N- CH_3); 3,60 (A_2 , 2H, $1'''-CH_2$, $J = 2$); 7,38 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6'-5'} = 8$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,45 (td, 1H, $H_{5'}$, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,56 (dd, 1H, $H_{3'}$, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 2$); 7,83 (td, 1H, $H_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$, $J_{4'-6'} = 2$).

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 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (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^+) : 301 (MH^+).

IR : 3 383 (NH_2 libre); 2 961; 2 931; 1 729 ($C=O$); 1 606 ($C=C$); 1 453 (δCH_2); 1 383.

RMN 1H (C_6D_6 , 200 MHz) : 0,94 (t, 3H, $4''-CH_3$, $J_{4''-3''} = 7$); 1,35-1,52 (massif, 4H, $3''-CH_2$, $2''-CH_2$); 1,80 (s, 3H, C_4-CH_3); 2,55 (t, 2H, $H_{1''}$, $J_{1''-2''} = 7$); 3,45 (s, 3H, N- CH_3); 3,50 (A_2 , 2H, $1'''-CH_2$, $J = 2$); 4,50 (sl, 2H, NH_2 , éch D_2O); 6,66-6,78 (massif, 2H, $H_{6'}$, $H_{5'}$); 7,00-7,15 (massif, 2H, $H_{4'}$, $H_{3'}$).

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

100 mg de **25** (0,33 mmol) dissous dans du CH_2Cl_2 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_2Cl_2 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_2CO_3 5 % puis une solution aqueuse saturée en NaCl. Après traitement et chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : $CH_2Cl_2/MeOH$: 99/1), on obtient 56 mg (60 %) de lactame **5** (cristaux jaunes) PF = 219-220 °C.

Anal pour $C_{18}H_{22}N_2O$ = 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^+) : 283 (MH^+).

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 1H (400 MHz) : 0,96 (t, 3H, $4''-CH_3$, $J_{4''-3''} = 7$); 1,34-1,57 (massif, 4H, $3''-CH_2$, $2''-CH_2$); 2,17 (s, 3H, C_1-CH_3); 2,59 (t, 2H, $1''-CH_2$, $J_{1''-2''} = 7$); 3,48 (s, 2H, 4- CH_2); 3,55 (s, 3H, N- CH_3); 7,08 (td, 1H, H_9 , $J_{9-10} = J_{9-8} = 8$, $J_{9-7} = 2$); 7,19-7,24 (massif, 2H, H_{10} , H_7); 7,55 (td, 1H, H_8 , $J_{8-9} = J_{8-7} = 8$, $J_{8-10} = 2$); 7,95 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50,3 MHz) : 10,6 (C_1-CH_3); 14,0 ($C_{4''}$); 22,6 ($C_{3''}$); 24,5 ($C_{2''}$); 30,3 (N- CH_3); 32,5 ($C_{1''}$); 32,7 (C_4); 111,3 (C_1); 117,0 (C_{10b}); 122,3 (C_{10}); 123,0 (C_2); 124,4 (C_9); 125,7 (C_8); 128,1 (C_{3a}); 129,0 (C_7); 131,6 (C_{10a}); 133 (C_{6a}); 171,6 (C_5).

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 ($NaHCO_3$ 5 %), concentrée puis reprise par Et_2O . Après traitement, on isole 148 mg (90 %) d'aldéhyde instable **26** (huile rougeâtre).

SM (IE) : 328 (M^+); 311 ($M-OH$); 285 ($M-C_3H_7$); 271 ($M-C_3H_5O$).

RMN 1H (C_6D_6 , 200 MHz) : 0,88 (t, 3H, $4''-CH_2$, $J_{4''-3''} = 7$); 1,20-1,43 (massif, 4H, $3''-CH_2$, $2''-CH_2$); 1,90 (s, 3H, C_4-CH_3); 2,08 (t, 2H, $1''-CH_2$, $J_{1''-2''} = 7$); 2,30 (t, 2H, $1'''-CH_2$, $J_{1'''-2'''}$); 2,58 (t, 2H, $2'''-CH_2$, $J_{2'''-1'''}$); 2,85 (s, 3H, N- CH_3); 6,85 (td, 1H, $H_{5'}$, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 6,95 (td, 1H, $H_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,10 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,65 (dd, 1H, $H_{3'}$, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$); 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 phénylpyrrole **18** : 100 μ 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 **76** (cristaux orangés).

– A partir de l'aldéhyde pyrrolique **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 recrystallisation (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 (NO₂); 1 456; 1 375; 1 251.

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

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,83 (t, 3H, 4''-CH₃, $J_{4''-3''} = 7$); 0,98 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 1,13–1,22 (massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂); 1,76 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,18 (t, 2H, 1''-CH₂, $J_{1''-2''} = 7$); 2,82 (s, 3H, N-CH₃); 4,14 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 5,76 (d, 1H, H_{1'''}, $J_{1'''-2'''}$ = 16); 6,74 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 6,93 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,11 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,47 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$); 7,83 (d, 1H, H_{2'''}, $J_{2'''-1'''}$ = 16).

RMN ¹³C (62,9 MHz) : 9,6 (C₄-CH₃); 14,0 (CH₃-CH₂-O); 14,5 (C_{4''}); 22,6 (C_{3''}); 24,7 (C_{2''}); 31,8 (C_{1''}, N-CH₃); 60,0 (CH₂-O); 111,3 (C_{1'''}); 117,0 (C₄); 124,4 (C_{6'}); 124,5 (C₅); 124,6 (C₂); 128,4 (C_{5'}); 131,1 (C₃); 131,9 (C_{4'}); 132,7 (C_{3'}); 133,5 (C_{2'''}); 136,4 (C_{1'}); 150,2 (C_{2'}); 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/H₂O 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 (NO₂); 1 465; 1 458; 1 278.

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

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,78 (t, 3H, 4''-CH₃, $J_{4''-3''} = 7$); 1,08–1,19 (massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂); 1,72 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,12 (t, 2H, 1''-CH₂, $J_{1''-2''} = 7$); 2,68 (s, 3H, N-CH₃); 5,68 (d, 1H, H_{1'''}, $J_{1'''-2'''}$ = 16); 6,50 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 6,87 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,04 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,43 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$); 7,78 (d, 1H, H_{2'''}, $J_{2'''-1'''}$ = 16).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 9,5 (C₄-CH₃); 14,0 (C_{4''}); 22,5 (C_{3''}); 24,7 (C_{2''}); 31,7 (N-CH₃); 32,2 (C_{1''}); 109,7

(C_{1'''}); 117,5 (C₄); 124,4 (C_{6'}); 125,7 (C₅); 127,0 (C₂); 128,6 (C_{5'}); 130,9 (C₃); 132,7 (C_{4'}); 133,4 (C_{3'}); 133,8 (C_{2'''}); 137,3 (C_{1'}); 150,4 (C_{2'}); 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 célite, 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 (NH₂); 2 960; 2 931; 2 866; 1 725 (C=O); 1 609; 1 488; 1 451; 1 413; 1 382.

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,88 (t, 3H, 4''-CH₃, $J_{4''-3''} = 7$); 1,22–1,45 (massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂); 1,98 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,32 (t, 2H, 1''-CH₂, $J_{1''-2''} = 7$); 2,42 (t, 2H, 1'''-CH₂, $J_{1'''-2'''}$ = 7); 2,72–2,87 (massif, 2H, 2''-CH₂); 2,98 (s, 3H, N-CH₃); 5,91 (sé, 2H, NH₂, éch D₂O); 6,56 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 6,82 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,10 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,16 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$).

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 CH₂Cl₂ anhydre (15 mL) et 224 mg de CMC (0,53 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (132 mL) sont traités comme précédemment. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 99/1) puis recrystallisation 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''-CH₃, $J_{4''-3''} = 7$); 1,35–1,51 (massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂); 1,8 (s, 3H, C₁-CH₃); 2,28 (dt, 1H, H_{4ax}, $J_{gem} = 12$, $J_{4ax-5ax} = 7$); 2,56 (t, 2H, 1''-CH₂, $J_{1''-2''} = 7$); 2,89 (m, 1H, H_{4éq}, $J_{gem} = 12$, $J_{4éq-5éq} = 5$); 2,97 (m, 1H, H_{5ax}, $J_{gem} = 15$, $J_{5ax-4ax} = 7$); 3,19 (td, 1H, H_{5éq}, $J_{gem} = 15$, $J_{5éq-4éq} = 5$); 3,42 (s, 3H, N-CH₃); 7,14 (dd, 1H, H₁₁, $J_{11-10} = 7$, $J_{11-9} = 2$); 7,23 (td, 1H, H₁₀, $J_{10-11} = J_{10-9} = 7$, $J_{10-8} = 2$); 7,27–7,32 (massif, 2H, H₉, H₈); 7,72 (sé, 1H, NH).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 10,3 (C₁-CH₃); 14,0 (C_{4''}); 22,7 (C_{3''}); 24,6 (C_{2''}); 29,3 (C_{1''}, C₄); 30,4 (N-CH₃); 32,3 (C₅); 113,1 (C₁); 116,6 (C_{11b}); 125,4 (C₁₁); 125,7 (C₂); 126,5 (C₁₀, C₉); 129,9 (C_{3a}); 133,4 (C₈); 134,3 (C_{11a}); 135,5 (C_{7a}); 175,6 (C₆).

5-Butyl-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-γ-oxo-1H-2-butanolate d'éthyle 30

481 mg de ZnCl₂ anhydre (3,53 mmol) et 500 μ L de 3-(chloroformyl)propanoate d'éthyle (3,53 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (2 mL) sont additionnés à une solution de 800 mg de **18** (2,94 mmol) dans du CH₂Cl₂ 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-C₆H₉O₃); 255.
IR : 2 962; 2 933; 2 874; 1 728 (C=O ester); 1 634 (C=O
cétonne); 1 612 (C=C); 1 528 (NO₂); 1 455; 1 393; 1 374.

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,76 (t, 3H, 4''-CH₃,
*J*_{4''-3''} = 7); 0,94 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, *J* = 7); 1,10-1,20
(massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂); 1,66 (s, 3H, C₄-CH₃);
2,1 (t, 2H, 1''-CH₂, *J*_{1''-2''} = 7); 2,50-2,59 (massif, 4H,
3'''-CH₂, 2'''-CH₂); 3,57 (s, 3H, N-CH₃); 3,90 (q,
2H, CH₃-CH₂-O, *J* = 7); 6,79 (td, 1H, H_{5'},
*J*_{5'-6'} = *J*_{5'-4'} = 7, *J*_{5'-3'} = 2); 6,95 (dd, 1H,
H_{6'}, *J*_{6'-5'} = 7, *J*_{6'-4'} = 2); 7,03 (td, 1H, H_{4'},
*J*_{4'-5'} = *J*_{4'-3'} = 7 Hz, *J*_{4'-6'} = 2); 7,48 (dd, 1H, H_{3'},
*J*_{3'-4'} = 7, *J*_{3'-5'} = 2).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 9,4 (C₄-CH₃); 13,7 (C_{4''}); 14,2
(CH₃); 22,5 (C_{3''}); 24,4 (C_{2''}); 28,7 (C_{1''}); 31,1 (C_{3'''});
33,7 (N-CH₃); 35,6 (C_{2'''}); 60,3 (CH₂-O); 116,7 (C₅);
124,0 (C_{6'}); 127,5 (C₂); 128,7 (C_{5'}); 132,2 (C₄, C₃);
132,4 (C_{4'}); 133,2 (C_{3'}); 138,7 (C_{1'}); 150,2 (C_{2'}); 172,9
(C=O); 188,7 (C_{1'''}).

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

40,0 mg de NaBH₄ (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-C₃H₇); 285 (M-C₃H₅O₂); 271
(M-C₄H₇O₂); 255.

IR : 1 733 (C=O large); 1 611 (C=C); 1 527 (NO₂); 1 355;
1 227 (C-O); 1 214.

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,86 (t, 3H, 4''-CH₂,
*J*_{4''-3''} = 7); 1,15-1,38 (massif, 4H, 3'-CH₂, 2''-CH₂);
1,58 (t, 2H, 1''-CH₂, *J*_{1''-2''} = 7); 1,92 (s, 3H, C₄-CH₃);
1,94 (t, 2H, 3'''-CH₂, *J*_{3'''-2'''} = 7); 2,30-2,40 (massif,
4H, 2'''-CH₂, 1'''-CH₂); 2,94 (s, 3H, N-CH₃); 6,82 (td,
1H, H_{5'}, *J*_{5'-6'} = *J*_{5'-4'} = 7, *J*_{5'-3'} = 2); 7,04 (td, 1H,
H_{4'}, *J*_{4'-5'} = *J*_{4'-3'} = 7, *J*_{4'-6'} = 2); 7,20 (dd, 1H, H_{6'},
*J*_{6'-5'} = 7, *J*_{6'-4'} = 2); 7,48 (dd, 1H, H_{3'}, *J*_{3'-4'} = 7,
*J*_{3'-5'} = 2).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 9,7 (C₄-CH₃); 14,0 (C_{4''}); 22,5
(C_{3''}); 24,5 (C_{2''}, C_{2'''}); 25,1 (C_{1''}); 30,4 (N-CH₃); 32,3
(C_{1'''}); 33,9 (C_{3'''}); 113,1 (C₅); 116,7 (C₂); 123,7 (C_{6'});
129,1 (C₃); 127,1 (C_{5'}); 127,4 (C₄); 131,7 (C_{4'}); 131,
(C_{1'}); 134,1 (C_{3'}); 151,2 (C_{2'}); 179,2 (C=O).

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

220 µL de NH₂NH₂ · H₂O (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'amine instable **34** (huile
rougeâtre).

SM (IE) : 328 (M⁺); 285 (M-C₃H₇); 255 (M-C₄H₅O₂); 197
(255-C₄H₁₀).

IR : 3 383 (NH₂); 2 959; 2 932; 1 709 (C=O large); 1 611
(C=C); 1 536; 1 487; 1 453; 1 386.

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,90 (t, 3H, 4''-CH₂,
*J*_{4''-3''} = 7); 1,21-1,43 (massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂);
1,86-2,00 (massif, 5H, C₄-CH₃, 3'''-CH₂); 2,35-2,50 (mas-
sif, 4H, 2'''-CH₂, 1'''-CH₂); 3,08 (s, 3H, N-CH₃); 4,30
(sé, 2H, NH₂, éch D₂O); 6,55 (dd, 1H, H_{6'}, *J*_{6'-5'} = 7,

*J*_{6'-4'} = 2); 6,80 (td, 1H, H_{5'}, *J*_{5'-6'} = *J*_{5'-4'} = 7,
*J*_{5'-3'} = 2); 7,10 (td, 1H, H_{4'}, *J*_{4'-5'} = *J*_{4'-3'} = 7,
*J*_{4'-6'} = 2); 7,30 (dd, 1H, H_{3'}, *J*_{3'-4'} = 7, *J*_{3'-5'} = 2).

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

150 mg d'acide **34** (0,46 mmol) en solution dans du
CH₂Cl₂ anhydre (15 mL) et 232 mg de CMC (0,55 mmol)
dans du CH₂Cl₂ anhydre (140 mL) sont traités comme
précédemment. Après chromatographie éclair sur gel de
silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 99/1) puis recristallisation
dans l'éther on obtient 86 mg (60 %) de lactame **7** (cristaux
jaunes) PF = 184-185 °C.

Anal pour C₂₀H₂₆N₂O = 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-C₃H₇); 225 (267-C₃H₆); 197
(225-CO); 195.

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

RMN ¹H (400 MHz) : 0,94 (t, 3H, 4''-CH₂, *J*_{4''-3''} = 7,5);
1,37 (sext, 2H, 3''-CH₂, *J*_{3''-4''} = *J*_{3''-2''} = 7,5); 1,46
(quint, 2H, 2''-CH₂, *J*_{2''-3''} = *J*_{2''-1''} = 7,5); 1,64 (s,
3H, C₁-CH₃); 1,79 (m, 1H, H_{6éq}); 1,86 (q, 1H, H_{5éq},
*J*_{gem} = 12); 2,01 (t, 1H, H_{5ax}, *J*_{gem} = 12); 2,15 (massif,
2H, 4-CH₂); 2,52 (t, 2H, 1''-CH₂, *J*_{1''-2''} = 7,5); 2,71
(ddd, 1H, H_{6ax}, *J*_{gem} = 15, *J*_{6ax-5ax} = 3, *J*_{6ax-5éq} = 3);
3,45 (s, 3H, N-CH₃); 6,43 (sl, 1H, NH); 7,28 (m, 1H,
H₁₂); 7,32-7,40 (massif, 3H, H₁₁, H₁₀, H₉).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 9,7 (C₁-CH₃); 14,0 (C_{4''}); 22,5
(C_{3''}); 24,6 (C_{2''}); 25,7 (C_{1''}); 26,7 (C₄); 29,8 (N-CH₃);
32,4 (C₅); 33,4 (C₆); 112,1 (C₁); 118,8 (C_{12b}); 127,4
(C₂); 128,1 (C₁₂, C₁₁); 129,1 (C_{3a}); 131,8 (C₁₀, C₉);
138,5 (C_{8a} ou C_{12a}); 138,6 (C_{12a} ou C_{8a}); 176,9 (C₇).

*Acide 1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-1H-pyrrole-
2-carboxylique 37*

3,20 g de **13** (11,0 mmol) dans un mélange MeOH/NaOH/
H₂O 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⁺) : 261 (MH⁺), 243 (MH⁺-H₂O).

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 ¹H (CDCl₃-CD₃OD, 200 MHz) : 1,88 (s, 3H,
C₄-CH₃); 3,89 (s, 3H, N-CH₃); 6,68 (s, 1H, H₅); 7,31
(dd, 1H, H_{6'}, *J*_{6'-5'} = 8, *J*_{6'-4'} = 2); 7,46 (td, 1H, H_{5'},
*J*_{5'-6'} = *J*_{5'-4'} = 8, *J*_{5'-3'} = 2); 7,50 (td, 1H, H_{4'},
*J*_{4'-5'} = *J*_{4'-3'} = 8, *J*_{4'-6'} = 2); 7,98 (dd, 1H, H_{3'},
*J*_{3'-4'} = 8, *J*_{3'-5'} = 2).

RMN ¹³C (CDCl₃-CD₃OD, 62,9 MHz) : 8,9 (C₄-CH₃); 36,2
(N-CH₃); 117,5 (C₄); 123,0 (C₅); 125,3 (C₃); 126,1 (C₂);
127,1 (C_{6'}, C_{5'}); 127,4 (C_{4'}); 131,0 (C_{1'}); 131,4 (C_{3'});
149,4 (C_{2'}); 162,3 (C=O).

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

500 mg de Cu₂O (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 célite 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 $C_{12}H_{12}N_2O_2$ (Masse haute résolution IE) : calc : 216,0896; tr : 216,0893.

SM (IE) : 216 (M^{++}); 199; 175; 158; 130.

IR : 1 611 (C=C); 1 527 (NO₂); 1 400; 1 356.

UV : 205 (20 110); 242 ép (10 080).

RMN ¹H (200 MHz) : 1,98 (s, 3H, C₄-CH₃); 3,63 (s, 3H, N-CH₃); 6,44 (d, 1H, H₅, $J_{5-2} = 2$); 6,60 (d, 1H, H₂, $J_{2-5} = 2$); 7,35-7,42 (massif, 2H, H_{6'}, H_{5'}); 7,53 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,75 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ¹³C (62,9 MHz) : 10,2 (C₄-CH₃); 35,7 (N-CH₃); 117,5 (C₄); 119,0 (C₃); 120,4 (C₅); 120,7 (C₂); 123,3 (C_{6'}); 126,5 (C_{5'}); 130,3 (C₁); 131,4 (C_{4'}); 132,6 (C_{3'}); 150,0 (C_{2'}).

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 ZnCl₂ 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 phénylpyrrole **36** (0,46 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (2 mL). Après 1 h de reflux, traitement (NaHCO₃ 5 %, AcOEt) puis purification par CCE (éluant : heptane/AcOEt : 75/25), on isole 103 mg (65 %) de pyrrole α-acylé **39** (huile jaune) et 65 mg (30 %) de pyrrole diacylé **40** (huile jaune).

• **Caractéristiques de 39**

RMN ¹H (200 MHz) : 1,28 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 2,23 (s, 3H, C₃-CH₃); 2,72 (t, 2H, 2''-CH₂, $J_{2''-3''} = 7$); 3,11 (t, 2H, 3''-CH₂, $J_{3''-2''} = 7$); 3,89 (s, 3H, N-CH₃); 4,17 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 6,78 (s, 1H, H₅); 7,33 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 8$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,47 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,59 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,87 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 2$)/

• **Caractéristiques de 40**

SM (IE) : 472 (M^{++}); 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 ¹H (200 MHz) : 1,20 (t, 3H, C_{3'''}-CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 1,28 (t, 3H, C_{3''}-CH₃-CH₂-O, $J = 7$ Hz); 2,03 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,41-2,49 (massif, 4H, 2'''-CH₂, 2''-CH₂); 2,70-2,79 (massif, 2H, 3'''-CH₂); 3,06-3,16 (massif, 2H, 3'''-CH₂); 3,98 (s, 3H, N-CH₃); 4,05 (q, 2H, C_{3'''}-CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 4,16 (q, 2H, C_{3''}-CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 7,35 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 8$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,61 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,69 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$, $J_{4'-6'} = 2$); 8,01 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 2$).

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

1,96 mL de (CF₃CO)₂O distillé (13,9 mmol) en solution dans Et₂O 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 Et₂O anhydre (10 mL). Après 2 h de réaction, dilution à l'eau, extraction avec Et₂O, puis chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20), on obtient 1,95 g (90 %) de pyrrole **41** (huile jaune).

Pour $C_{14}H_{11}N_2O_3F_3$ (Masse haute résolution IE) : calc : 312,0719; tr : 312,0723.

SM (IE) : 312 (M^{++}); 243 (M-CF₃); 217; 215 (M-COCF₃); 174; 138.

IR : 1 687; 1 657; 1 598; 1 530 (NO₂); 1 380.

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

RMN ¹H (200 MHz) : 2,18 (s, 3H, C₃-CH₃); 3,93 (s, 3H, N-CH₃); 7,02 (s, 1H, H₅); 7,37 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,55 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,64 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,92 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$).

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⁺) : 261 (MH⁺).

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 ¹H (CDCl₃-CD₃OD, 200 MHz) : 2,18 (s, 3H, C₃-CH₃); 3,94 (s, 3H, N-CH₃); 6,82 (s, 1H, H₅); 7,40 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,50 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 8$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,63 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,85 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ¹³C (62,9 MHz - DMSO-*d*₆) : 11,6 (C₃-CH₃); 37,0 (N-CH₃); 118,5 (C₄); 120,3 (C₃); 123,3 (C₅); 126,4 (C₂); 126,9 (C_{6'}); 127,6 (C_{5'}); 128,5 (C_{1'}); 131,9 (C_{4'}); 132,8 (C_{3'}); 149,7 (C_{2'}); 162,5 (C=O).

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

0,30 mL de ClCOCCl₃ (2,69 mmol) sont additionnés à TA à une solution de 500 mg de **36** (2,31 mmol) dans Et₂O anhydre (5 mL). Après une nuit au reflux, dilution à l'eau, traitement (Na₂CO₃ 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^{+}); 299; 297; 243 (M-COCCl₃); 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 ¹H (200 MHz) : 2,28 (s, 3H, C₃-CH₃); 3,85 (s, 3H, N-CH₃); 6,95 (s, 1H, H₅); 7,35 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,50 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,62 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,90 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ¹³C (62,9 MHz) : 14,6 (C₃-CH₃); 38,8 (N-CH₃); 96,3 (C-Cl₃); 121,2 (C₄); 123,7 (C₃); 124,1 (C₅); 127,6 (C₂); 128,5 (C_{6'}); 128,7 (C_{1'}); 131,3 (C_{5'}); 132,2 (C_{4'}); 133,5 (C_{3'}); 150,4 (C_{2'}); 176,7 (C=O).

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

— à partir de **42** : un excès de CH₂N₂ dans Et₂O est ajouté à 0 °C à une solution de 500 mg d'acide **42** dans Et₂O (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 (Et₂O), puis chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20), on isole 575 mg (95 %) d'ester **43**.

Pour C₁₄H₁₄N₂O₄ (Masse haute résolution IE) : calc : 274,0951; tr : 274,0959.

SM (IE) : 274 (M⁺); 243 (M-OMe); 187; 174; 168; 56.

IR : 1 694 (C=O); 1 613 (C=C); 1 528; 1 442; 1 400; 1 358; 1 278.

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

RMN ¹H (200 MHz) : 2,17 (s, 3H, C₃-CH₃); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 3H, N-CH₃); 6,77 (s, 1H, H₅); 7,34 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6'-5'} = 8, J_{6'-4'} = 2); 7,43 (td, 1H, H_{5'}, J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8, J_{5'-3'} = 2); 7,58 (td, 1H, H_{4'}, J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8, J_{4'-6'} = 2); 7,82 (dd, 1H, H_{3'}, J_{3'-4'} = 8, J_{3'-5'} = 2).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 12,2 (C₃-CH₃); 37,8 (N-CH₃); 50,9 (OCH₃); 119,6 (C₄); 120,6 (C₃); 123,9 (C₅); 127,4 (C_{6'}); 127,8 (C_{5'}); 128,2 (C₂); 129,4 (C_{1'}); 131,9 (C_{4'}); 133,4 (C_{3'}); 150,5 (C_{2'}); 162,6 (C=O).

*5-(Méthoxycarbonyl)-1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-
γ-oxo-1H-pyrrole-2-butanoate d'éthyle 45*

402 mg de ZnCl₂ 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 CH₂Cl₂ distillé (5 mL). Après 2 h de reflux puis traitement (NaHCO₃ 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 C₂₀H₂₂N₂O₇ (Masse haute résolution IE) : calc : 402,1420; tr : 402,1421.

IR : 1 710 (C=O); 1 664 (C=O); 1 613 (C=C); 1 530; 1 435; 1 377; 1 354; 1 257.

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

SM (IE) : 402 (M⁺); 371 (M-MeOH); 357 (M-OEt); 274; 129; 101.

RMN ¹H (200 MHz) : 1,20 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, J = 7); 1,94 (s, 3H, C₃-CH₃); 2,41-2,49 (massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂); 3,89 (s, 3H, OCH₃); 4,09 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, J = 7); 4,11 (s, 3H, N-CH₃); 7,35 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6'-5'} = 7, J_{6'-4'} = 2); 7,59 (td, 1H, H_{5'}, J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7, J_{5'-3'} = 2); 7,69 (td, 1H, H_{4'}, J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7, J_{4'-6'} = 2); 8,01 (dd, 1H, H_{3'}, J_{3'-4'} = 7, J_{3'-5'} = 2).

RMN ¹³C (62,9 MHz) : 11,7 (C₃-CH₃); 14,2 (CH₃); 28,5 (C_{3''}); 36,0 (N-CH₃); 37,0 (C_{2''}); 51,6 (OCH₃); 60,6 (CH₂-O); 124,4 (C_{6'}); 125,5 (C₂); 125,9 (C₅); 126,7 (C₄); 129,4 (C_{5'}); 130,4 (C_{1'}); 132,8 (C_{4'}); 133,5 (C_{3'}); 150,2 (C_{2'}); 162,3 (COOMe); 172,5 (COOEt); 191,8 (C=O).

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

400 mg de **45** (0,99 mmol) dissous dans du CH₂Cl₂ anhydre (3 mL) sont versés à 0 °C dans une solution de 120 mg de NaBH₄ (3,18 mmol) dans CF₃COOH distillé (3 mL). Après 24 h d'agitation à TA, on extrait (NaHCO₃ 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 C₂₀H₂₄N₂O₆ (Masse haute résolution IE) : calc : 388,1628; tr : 388,1631.

SM (IE) : 388 (M⁺); 371; 343 (M-OEt); 281; 245; 182.

IR : 1 728 (C=O); 1 690 (C=O); 1 529; 1 393; 1 203.

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

RMN ¹H (250 MHz) : 1,21 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, J = 7); 1,72 (quint, 2H, 2''-CH₂, J_{2''-3''} = J_{2''-1''} = 7); 2,14 (s, 3H, C₃-CH₃); 2,20 (t, 2H, 3''-CH₂, J_{3''-2''} = 7); 2,47 (sext, 2H, 1''-CH₂, J_{1''-2''} = 7); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 3H, N-CH₃); 4,08 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, J = 7); 7,30 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6'-5'} = 8, J_{6'-4'} = 2); 7,50 (td, 1H, H_{5'}, J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8, J_{5'-3'} = 2); 7,62 (td, 1H, H_{4'}, J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8, J_{4'-6'} = 2); 7,90 (dd, 1H, H_{3'}, J_{3'-4'} = 8, J_{3'-5'} = 2).

RMN ¹³C (62,9 MHz) : 12,2 (C₃-CH₃); 14,2 (CH₃); 24,2 (C_{1''}); 24,5 (C_{2''}); 33,4 (C_{3''}, N-CH₃); 50,7 (OCH₃); 60,4 (CH₂-O); 119,0 (C₃); 119,6 (C₅); 123,9 (C_{6'}); 127,9 (C₂); 128,3 (C_{5'}); 130,1 (C₄); 132,1 (C_{4'}); 134,1 (C_{3'}); 136,5 (C_{1'}); 151,1 (C_{2'}); 162,7 (COOMe); 172,9 (COOEt).

*Acide 1,4-diméthyl-3-(2-nitrophényl)-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 C₁₆H₁₈N₂O₄ (Masse haute résolution IE) : calc : 302,1262; tr : 302,1259.

SM (IE) : 302 (M⁺); 285 (M-OH); 243 (M-C₂H₃O₂); 229 (M-C₃H₅O₂); 182.

IR : 1 711 (C=O); 1 611 (C=C); 1 527; 1 355.

UV : 210 (15 270).

RMN ¹H (200 MHz) : 1,72 (quint, 2H, 2''-CH₂, J_{2''-3''} = J_{2''-1''} = 7); 1,82 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,25 (t, 2H, 3''-CH₂, J_{3''-2''} = 7); 2,50 (oct, 2H, 1''-CH₂, J_{1''-2''} = 7); 3,55 (s, 3H, N-CH₃); 6,38 (s, 1H, H₅); 7,32 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6'-5'} = 7, J_{6'-4'} = 2); 7,42 (td, 1H, H_{5'}, J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7, J_{5'-3'} = 2); 7,53 (td, 1H, H_{4'}, J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7, J_{4'-6'} = 2); 7,82 (dd, 1H, H_{3'}, J_{3'-4'} = 7, J_{3'-5'} = 2).

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

15,0 mg de PtO₂ (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 (M⁺); 213 (M-C₂H₃O₂); 199 (M-C₃H₅O₂); 183.

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 1,20-1,35 (massif, 2H, 2''-CH₂); 1,52-1,71 (massif, 2H, 1''-CH₂); 1,97 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,25-2,42 (massif, 2H, 3-CH₂); 3,11 (s, 3H, N-CH₃); 5,22 (sl, 2H, NH₂, éch D₂O); 6,18 (s, 1H, H₅); 6,59 (t, 1H, H_{5'}, J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7); 6,79 (t, 1H, H_{4'}, J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7); 7,08-7,20 (massif, 2H, H_{6'}, H_{3'}).

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

100 mg de **48** (0,37 mmol) en solution dans du CH₂Cl₂ anhydre (12 mL) et 187 mg de CMC (0,44 mmol) dans du CH₂Cl₂ (110 mL) sont traités comme précédemment. Après chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 99/1) puis recristallisation dans l'AcOEt, on isole 61 mg (65 %) de lactame **8** (cristaux blancs) PF = 198-199 °C.

Anal pour C₁₆H₁₈N₂O = 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-C₂H₂NO).

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, C₁-CH₃); 1,82 (m, 1H, H_{6eq}); 1,88 (m, 1H, H_{5eq}); 2,03 (t, 1H, H_{5ax}, $J_{gem} = 12$); 2,12-2,21 (massif, 2H, 4-CH₂); 2,71 (d, 1H, H_{6ax}, $J_{gem} = 14$); 3,50 (s, 3H, N-CH₃); 6,38 (s, 1H, H₂); 6,54 (sl, 1H, NH); 7,30 (m, 1H, H₁₂); 7,37-7,51 (massif, 3H, H₁₁, H₁₀, H₉).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 10,4 (C₁-CH₃); 25,5 (C₅); 26,2 (CH₂); 33,1 (N-CH₃); 33,3 (CH₂); 115,7 (C₁); 119,3 (C₂); 119,63 (C_{12b}); 128,1 (C₁₂, C₁₁); 128,4 (C₁₀); 129,4 (C_{3a}); 131,7 (C₉); 138,2 (C_{8a} ou C_{12a}); 138,5 (C_{12a} ou C_{8a}); 177,2 (C₇).

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

A 0 °C, 7,70 mL de POCl₃ 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 NaClO₄ (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 C₁₃H₁₈N₃O₂ = 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⁺) : 248 (M^+ , 100), 131 (C₅H₉N₂, 11), 91 (PhCH₂, 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-CH₃); 3,37 (s, 6H, 2 N-CH₃); 7,64 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 7$ Hz, $J_{6'-4'} = 1$); 7,69 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$ Hz, $J_{5'-3'} = 1$); 7,85-7,90 (massif, 2H, H₄, H₂); 7,91-7,97 (massif, 2H, H₄, H_{3'}).

RMN ¹³C (62,9 MHz) : 39,1 (2 CH₃); 49,5 (2 CH₃); 99,6 (C₃); 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 (C₄, C₂).

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 (Et₂O), fournit 937 mg (60 %) de phénylpyrrole **49** (cristaux jaunes) PF = 82-83 °C.

Anal pour C₁₄H₁₄N₂O₄ : 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 (C₆D₆, 200 MHz) : 1,06 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 3,32 (s, 3H, N-CH₃); 4,08 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, $J = 7$); 6,46 (d, 1H, H₅, $J_{5-3} = 2$); 6,69 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$, $J_{5'-3'} = 2$); 6,91 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,07 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 8$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,14 (d, 1H, H₃, $J_{3-5} = 2$); 7,20 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 8$ Hz, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 14,5 (CH₃-CH₂-O); 37,1 (N-CH₃); 60,2 (CH₂-O); 117,0 (C₅); 118,3 (C₂); 123,8 (C₄, C₃); 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)-γ-oxo-1H-pyrrole-2-butanoate d'éthyle 53

2-(Ethoxycarbonyl)-1-méthyl-4-(2-nitrophényl)-γ-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 ZnCl₂ anhydre (4,83 mmol) sont ajoutés à une solution de 900 mg de phénylpyrrole **49** (3,28 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (10 mL). Après 2 h de reflux puis traitement (Na₂CO₃ aqueux à 5 %) une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20) fournit 765 mg (60 %) de pyrrole α'-acylé **53** (huile jaune) et 264 mg (20 %) de pyrrole β'-acylé **54** (huile jaune) :

• *Caractéristiques de 53*

Pour C₂₀H₂₂N₂O₇ (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 (C₆D₆, 200 MHz) : 0,92 (t, 3H, CH₃-CH₂-O aliph, $J = 7$); 0,98 (t, 3H, CH₃-CH₂-O pyr, $J = 7$); 2,29-2,38 (massif, 2H, 3''-CH₂); 2,48-2,55 (massif, 2H, 2''-CH₂); 3,8 (q, 2H, CH₃-CH₂-O aliph, $J = 7$); 3,98 (q, 2H, CH₃-CH₂-O pyr, $J = 7$); 4,09 (s, 3H, N-CH₃); 6,74 (s, 1H, H₄); 6,81 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 8$, $J_{6'-4'} = 2$); 6,90-7,01 (massif, 2H, H_{5'}, H_{4'}); 7,45 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 14,3 (CH₃-CH₂-O aliph et pyr); 28,5 (C_{2''}); 35,6 (C_{3''}); 37,0 (N-CH₃); 60,6 (CH₂-O aliph); 60,9 (CH₂-O pyr); 117,8 (C₄); 124,3 (C_{6'}); 125,3 (C₂, C₅); 127,1 (C₃); 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-C₅H₉O₂); 273 (M-C₆H₉O₃).

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,93 (t, 3H, CH₃-CH₂-O aliph, $J = 7$); 1,05 (t, 3H, CH₃-CH₂-O pyr, $J = 7$); 2,49 (t, 2H, 3''-CH₂, $J_{3''-2''} = 7$); 3,03 (t, 2H, 2''-CH₂, $J_{2''-3''} = 7$); 3,22 (s, 3H, N-CH₃); 3,87 (q, 2H, CH₃-CH₂-O aliph, $J = 7$); 4,07 (q, 2H, CH₃-CH₂-O pyr, $J = 7$); 6,09 (s, 1H, H₅); 6,82 (td, 1H, H_{5'}, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7$, $J_{5'-3'} = 2$); 7,03 (td, 1H, H_{4'}, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 7$, $J_{4'-6'} = 2$); 7,31 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-5'} = 7$, $J_{6'-4'} = 2$); 7,53 (dd, 1H, H_{3'}, $J_{3'-4'} = 7$, $J_{3'-5'} = 2$).

RMN ¹³C (50,3 MHz) : 14,1 (2 CH₃-CH₂-O); 28,6 (C_{2''}); 37,2 (N-CH₃); 39,1 (C_{3''}); 60,4 (CH₂-O aliph); 61,1 (CH₂-O pyr); 118,2 (C₂); 121,2 (C₄); 123,8 (C₅); 127,0 (C_{6'}); 127,9 (C₃); 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 NaBH₄ (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 phénylpyrrole **55** (huile jaune).

SM (IC⁺) : 345 (MH⁺) ; 275 ; 255.

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

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 1,03 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, *J* = 7) ; 1,23-1,38 (massif, 2H, 3''-CH₂) ; 1,64-1,78 (massif, 2H, 4''-CH₂) ; 3,14-3,27 (massif, 2H, 5''-CH₂) ; 3,94 (s, 3H, N-CH₃) ; 4,07 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, *J* = 7) ; 4,57 (t, 1H, H_{2''}, *J*_{1''-2''} = 7) ; 6,77 (td, 1H, H_{5'}, *J*_{5'-6'} = *J*_{5'-4'} = 8, *J*_{5'-3'} = 1) ; 6,94-7,03 (massif, 2H, H_{6'}, H_{4'}) ; 6,98 (s, 1H, H₃) ; 7,37 (dd, 1H, H_{3'}, *J*_{3'-4'} = 8 Hz, *J*_{3'-5'} = 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 CH₂Cl₂ anhydre (2 mL) sont additionnés à une solution de 33,0 mg de AlCl₃ anhydre (0,25 mmol) et de 43,0 mg de complexe *tert*-butylamine-borane (0,50 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (2 mL). Après 4 h d'agitation à TA, traitement (HCl 1N puis NaHCO₃ 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⁺) ; 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 ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 1,06 (t, 3H, CH₃-CH₂-O, *J* = 7) ; 1,21-1,37 (massif, 4H, 3''-CH₂, 2''-CH₂) ; 2,27 (t, 2H, 1''-CH₂, *J*_{1''-2''} = 7) ; 3,10 (t, 2H, 4''-CH₂, *J*_{4''-3''} = 7) ; 3,57 (s, 3H, N-CH₃) ; 4,10 (q, 2H, CH₃-CH₂-O, *J* = 7) ; 6,83 (td, 1H, H_{6'}, *J*_{6'-5'} = 8, *J*_{6'-4'} = 2) ; 7,00-7,12 (massif, 3H, H₄, H_{5'}, H_{4'}) ; 7,40 (dd, 1H, H_{3'}, *J*_{3'-4'} = 8, *J*_{3'-5'} = 2).

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

5,0 mg de NaBH₄ (0,13 mmol) et 100 mg de CeCl₃·7H₂O (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⁺) ; 386 (M-H₂O) ; 359 (M-OEt) ; 303 ; 274 ; 257 ; 241.

IR : 3 597 (OH) ; 1 702 (C=O large) ; 1 528 (NO₂) ; 1 251.

RMN ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,95 (t, 3H, CH₃-CH₂-O aliph, *J* = 7) ; 1,08 (t, 3H, CH₃-CH₂-O pyr, *J* = 7) ; 1,86-1,98 (massif, 2H, 2''-CH₂) ; 2,12 (t, 2H, 3''-CH₂, *J*_{3''-2''} = 7) ; 3,83 (q, 2H, CH₃-CH₂-O aliph, *J* = 7) ; 3,92 (s, 3H, N-CH₃) ; 4,10 (q, 2H, CH₃-CH₂-O pyr, *J* = 7) ; 4,57 (t, 1H, 1''-CH₂, *J*_{1''-2''} = 7) ; 6,85 (s, 1H, H₄) ; 6,86 (td, 1H, H_{5'}, *J*_{5'-6'} = *J*_{5'-4'} = 7, *J*_{5'-3'} = 2) ; 7,07 (td, 1H, H_{4'}, *J*_{4'-5'} = *J*_{4'-3'} = 7, *J*_{4'-6'} = 2) ; 7,18 (dd, 1H, H_{6'}, *J*_{6'-5'} = 7, *J*_{6'-4'} = 2) ; 7,42 (dd, 1H, H_{3'}, *J*_{3'-4'} = 7, *J*_{3'-5'} = 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-oxyle 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

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

• *Caractéristiques de 57*

SM (IE) : 354 (M⁺) ; 309 (M-OEt) ; 281 (M-COOEt) ; 253 (M-C₅H₉O₂).

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 ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 1,07 (t, 3H, CH₃-CH₂-O aliph, *J* = 7) ; 1,17 (t, 3H, CH₃-CH₂-O pyr, *J* = 7) ; 3,00 (t, 2H, 2''-CH₂, *J*_{2''-1''} = 7) ; 3,33 (t, 2H, 1''-CH₂, *J*_{1''-2''} = 7) ; 3,97 (s, 3H, N-CH₃) ; 4,07 (q, 2H, CH₃-CH₂-O aliph, *J* = 7) ; 4,20 (q, 2H, CH₃-CH₂-O pyr, *J* = 7) ; 7,33 (td, 1H, H₈, *J*₈₋₉ = *J*₈₋₇ = 7, *J*₈₋₆ = 2) ; 7,43 (td, 1H, H₇, *J*₇₋₈ = *J*₇₋₆ = 7, *J*₇₋₉ = 2) ; 7,70 (s, 1H, H₁) ; 7,93 (dd, 1H, H₉, *J*₉₋₈ = 7, *J*₉₋₇ = 2) ; 8,03 (dd, 1H, H₆, *J*₆₋₇ = 7, *J*₆₋₈ = 2).

• *Caractéristiques de 58*

SM (IE) : 370 (M⁺) ; 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 ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,93 (t, 3H, CH₃-CH₂-O aliph, *J* = 7) ; 1,17 (t, 3H, CH₃-CH₂-O pyr, *J* = 7) ; 3,27 (t, 2H, 2''-CH₂, *J*_{2''-1''} = 7) ; 3,67 (t, 2H, 1''-CH₂, *J*_{1''-2''} = 7) ; 3,87 (q, 2H, CH₃-CH₂-O aliph, *J* = 7) ; 4,03 (s, 3H, N-CH₃) ; 4,20 (q, 2H, CH₃-CH₂-O pyr, *J* = 7) ; 7,30 (massif, 2H, H₈, H₇) ; 7,57 (s, 1H, H₁) ; 7,70 (dd, 1H, H₉, *J*₉₋₈ = 8, *J*₉₋₇ = 2) ; 9,00 (dd, 1H, H₆, *J*₆₋₇ = 8, *J*₆₋₈ = 2).

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

• *Réduction de l'alcool 59*

65 mL de Et₃SiH (0,41 mmol) et 0,30 mL de CF₃COOH distillé (0,39 mmol) sont ajoutés à TA à une solution de 150 mg d'alcool **59** (0,37 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (2 mL). Après 3 h d'agitation puis traitement (Na₂CO₃ 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 CH₂Cl₂ anhydre (4 mL) est versée à 0 °C sur une solution de 196 mg de NaBH₄ (5,18 mmol) dans CF₃COOH distillé (4 mL). Après 12 h d'agitation à TA puis traitement (NaHCO₃ aqueux à 5 %, AcOEt) une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/AcOEt : 80/20) fournit 553 mg (88 %) de pyrrole **60**.

Pour C₂₀H₂₄N₂O₆ (Masse haute résolution IE) : calc : 388,1628 ; tr : 388,1632

SM (IE) : 388 (M⁺) ; 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 ¹H (C₆D₆, 200 MHz) : 0,94 (t, 3H, CH₃-CH₂-O aliph, *J* = 7) ; 1,08 (t, 3H, CH₃-CH₂-O pyr, *J* = 7) ; 1,53 (quint, 2H, 2''-CH₂, *J*_{2''-3''} = *J*_{2''-1''} = 7) ; 1,97 (t, 2H, 1''-CH₂, *J*_{1''-2''} = 7) ; 2,28 (t, 2H, 3''-CH₂, *J*_{3''-2''} = 7) ; 3,58 (s, 3H, N-CH₃) ; 3,84 (q, 2H, CH₃-CH₂-O aliph, *J* = 7) ; 4,14 (q, 2H, CH₃-CH₂-O pyr, *J* = 7) ; 6,82 (td, 1H, H_{5'}, *J*_{5'-6'} = *J*_{5'-4'} = 8, *J*_{5'-3'} = 2) ; 6,97-7,07 (massif, 2H, H_{6'}, H_{4'}) ; 7,03 (s, 1H, H₄) ; 7,41 (dd, 1H, H_{3'}, *J*_{3'-4'} = 8, *J*_{3'-5'} = 2).

RMN ^{13}C (50,3 MHz) : 14,3 (2 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); 24,2 ($\text{C}_{2''}$); 24,3 ($\text{C}_{1''}$); 33,0 (N-CH_3); 33,4 ($\text{C}_{3''}$); 60,6 ($\text{CH}_2\text{-O}$ aliph); 60,9 ($\text{CH}_2\text{-O}$ pyr); 117,8 (C_4); 122,5 (C_2); 124,0 ($\text{C}_{6'}$); 127,9 ($\text{C}_{5'}$); 129,0 (C_5); 131,0 (C_3); 132,0 ($\text{C}_{4'}$); 133,3 ($\text{C}_{3'}$); 136,6 ($\text{C}_{1'}$); 150,5 ($\text{C}_{2'}$); 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 : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2), fournit 462 mg (90 %) de diacide **61** (cristaux marrons).

SM (FAB, thio $^+$) : 333 (MH^+); 315 ($\text{M-H}_2\text{O}$); 215; 110.

IR : 2 958; 2 929; 1 701 (C=O large); 1 527 (NO_2); 1 267.

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

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz) : 1,78 (quint, 2H, $2''\text{-CH}_2$, $J_{2''-3''} = J_{2''-1''} = 7$); 2,24 (t, 2H, $1''\text{-CH}_2$, $J_{1''-2''} = 7$); 2,63 (t, 2H, $3''\text{-CH}_2$, $J_{3''-2''} = 7$); 3,95 (s, 3H, N-CH_3); 6,90 (s, 1H, H_3); 7,37 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6'-5'} = 8$, $J_{6'-4'} = 1$); 7,47 (td, 1H, $\text{H}_{5'}$, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$, $J_{5'-3'} = 1$); 7,61 (td, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$, $J_{4'-6'} = 1$); 7,82 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 1$).

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 célite. Une chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : AcOEt/heptane : 60/40) fournit 267 mg (70 %) d'acide **62** (cristaux marrons).

Pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (Masse haute résolution IE) : calc : 288,1106; tr : 288,1112.

SM (IE) : 288 (M^+); 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 ^1H (200 MHz) : 1,78 (quint, 2H, $2''\text{-CH}_2$, $J_{2''-3''} = J_{2''-1''} = 7$); 2,29 (t, 2H, $1''\text{-CH}_2$, $J_{1''-2''} = 7$); 2,64 (t, 2H, $3''\text{-CH}_2$, $J_{3''-2''} = 7$); 3,63 (s, 3H, N-CH_3); 6,02 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 2$); 6,57 (d, 1H, H_5 , $J_{5-4} = 2$); 7,31-7,4 (massif, 2H, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{5'}$); 7,49 (td, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$ Hz, $J_{4'-6'} = 1$); 7,71 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 8$, $J_{3'-5'} = 1$).

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

18,0 mg de PtO_2 (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^+); 186; 185.

IR : 3 516 (NH_2); 1 721 (C=O); 1 612 (C=C); 1 501.

RMN ^1H (C_6D_6 , 200 MHz) : 1,68 (quint, 2H, $2''\text{-CH}_2$, $J_{2''-3''} = J_{2''-1''} = 7$); 2,03 (t, 2H, $1''\text{-CH}_2$, $J_{1''-2''} = 7$); 2,48 (t, 2H, $3''\text{-CH}_2$, $J_{3''-2''} = 7$); 3,19 (s, 3H, N-CH_3); 4,34 (sl, 2H, NH_2 , éch D_2O); 6,18 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 2$); 6,49 (d, 1H, H_5 , $J_{5-4} = 2$); 6,6 (d, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6'-5'} = 8$); 6,78 (t, 1H, $\text{H}_{5'}$, $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 8$); 7,07 (t, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 8$); 7,18 (d, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3'-4'} = 8$).

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

150 mg de **63** (0,58 mmol) en solution dans du CH_2Cl_2 anhydre (20 mL) et 294 mg de CMC (0,69 mmol) dans du CH_2Cl_2 (170 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 (AcOEt), on isole 88 mg (63 %) de lactame **9** (cristaux blancs) PF = 200-201 °C.

Anal pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ = 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^+); 215; 197 (M-NHCO); 185; 183.

SM (IC^+) : 287 ($\text{M} + 57$); 279 ($\text{M} + 39$); 241 (MH^+).

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 ^1H (400 MHz) : 1,87 (sl, 2H, 5-CH_2); 2,11 (sé, 2H, 4-CH_2); 2,35-2,60 (massif, 2H, 6-CH_2); 3,55 (s, 3H, N-CH_3); 5,84 (d, 1H, H_1 , $J_{1-2} = 2$); 6,54 (d, 1H, H_2 , $J_{2-1} = 2$); 6,66 (sl, 1H, NH); 7,28 (d, 1H, H_{12} , $J_{12-11} = 8$); 7,36-7,43 (massif, 3H, H_{11} , H_{10} , H_9).

RMN ^{13}C (50,3 MHz) : 25,3 (C_4); 26,3 (C_5); 33,6 (N-CH_3 , C_6); 107,4 (C_1); 119,6 (C_{12b}); 121,4 (C_2); 128,1 (C_{11} , C_{12}); 128,4 (C_{10}); 129,7 (C_{3a}); 131,4 (C_9); 138,3 (C_{8a} , C_{12a}); 176,9 (C_7).

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-Paillusson 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
- Thoisson 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, Sevenet T, Morgat M, Guénard D, Moisand A, Tollon Y, Thoisson 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
- a) 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, Buchschaomer 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