



HAL
open science

Synthèse de pyrrolizidines naturelles par cycloaddition [2+2] : la (+)-rétronécine et la (+)-hyacinthacine A1

Amaël Veyron

► **To cite this version:**

Amaël Veyron. Synthèse de pyrrolizidines naturelles par cycloaddition [2+2] : la (+)-rétronécine et la (+)-hyacinthacine A1. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT : . tel-00124795

HAL Id: tel-00124795

<https://theses.hal.science/tel-00124795>

Submitted on 16 Jan 2007

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

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

Université Joseph Fourier - GRENOBLE 1

THESE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1

présentée et soutenue publiquement par

Amaël VEYRON

Le 20 décembre 2006

Arrêtés ministériels du 5 juillet 1994 et du 30 mars 1992

Spécialité Chimie Organique

Synthèse de pyrrolizidines naturelles par cycloaddition [2+2] :
la (+)-rétronécine et la (+)-hyacinthacine A₁

soutenue devant la Commission d'Examen composée de :

Prof. Janick ARDISSON	Rapporteur
Dr. Christian MARAZANO	Rapporteur
Dr. Martine DEMEUNYNCK	Présidente
Dr. Philippe DELAIR	Directeur de thèse
Dr. Andrew E. GREENE	

Thèse préparée au sein du L.E.D.S.S.
(Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité)

Remerciements

Je voudrais tout d'abord exprimer ma gratitude aux membres du jury de cette thèse pour avoir accepté de juger ce travail : Janick ARDISSON et Christian MARAZANO les rapporteurs ainsi que Martine DEMEUNYNCK la présidente.

Je tiens aussi, bien sûr, à remercier chaleureusement Philippe DELAIR et Andrew GREENE de m'avoir accueilli durant ces trois années, ainsi que pour leur disponibilité et leur soutien tout au long de ce travail : leurs conseils précieux et très pédagogiques m'ont été très bénéfiques.

Et comment nommer tous les collègues (ou amis ?) qui se sont succédés sur les paillasses du LEDSS ?

Je remercie donc les anciens pour leur accueil, leur aide et leur intégration dans le groupe (et notamment Christophe et Wei mes voisins de paillasse) ; les nouveaux pour leur coopération dans la bonne humeur ; les “chercheurs associés” anglophones : Regan, Arturo et Matej notamment pour leurs efforts constants à me faire parler anglais ; et les membres de la “DELAIR's team” : Charly, Alexandre et plus particulièrement Peter et Katarina pour leur collaboration à ce travail.

Je souhaite aussi remercier la fine équipe du midi : Seb, Thomas, Julien et Aurélien pour avoir osé défier la cuisine des RU que nous avons écumés pendant ces années !

Je voudrais aussi délivrer une mention spéciale à Eliane et Solange, nos fées du logis : toujours disponibles, efficaces et sympathiques... Mille mercis.

Merci aussi à Jeff pour sa bonne humeur, son humour, mais aussi sa rigueur de travail ; et à Jean-Pierre pour sa sympathie.

Tout ce travail n'a pu être réalisé qu'avec la collaboration précieuse des membres des services communs du LEDSS dont la gentillesse et la disponibilité à mon égard ont été totales. Un grand merci à eux tous, et tout particulièrement à Béatrice et Sylvette pour leur aide en RMN, mais aussi à Marie et Marie-Louise pour la modélisation, Solange Martine et

Elisabeth pour les analyses élémentaires ainsi que Jean-Pierre et Izabel pour la masse (sans oublier Stéphanie pour mes derniers électrosprays, merci infiniment).

Je voudrais aussi avoir une pensée émue pour “l’équipe du jeudi” : Fabrice, Stéphanie, Régis, Olaf, Stéphane, Mauro, ... dont la bonne humeur (et la petite dose de folie l’accompagnant) restera gravée dans ma mémoire.

Enfin, je tiens à remercier tous les “sacrifiés” : famille et vieux copains, qui ont fait preuve de beaucoup de patience, de soutien et d’encouragements pendant ces années où nos rencontres se sont inexorablement espacées. Merci d’avoir été - et d’être - toujours présents.

Pour finir, merci à Estelle pour toutes ces soirées manquées, sa patience, et aussi d’avoir eu la bonne idée de finir sa thèse au même moment. Cela a créé une ambiance studieuse propice à la réussite de cette dernière année si chargée !

À deux, c’est mieux !

Table des matières

<i>Abréviations</i>	11
<i>Introduction Générale</i>	15
I. Les alcaloïdes	18
A. Généralités	18
B. Propriétés biologiques	20
II. La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène	21
III. Méthodologie générale	26
Chapitre 1 : <i>La (+)-rétronécine</i>	31
I. Généralités	33
A. La (+)-rétronécine dans la nature	33
B. Les alcaloïdes de la pyrrolizidine : présentation	33
1. <i>Occurrence naturelle</i>	33
2. <i>Structure</i>	34
3. <i>Biosynthèse de la (+)-rétronécine et des PA</i>	36
4. <i>Devenir des PA dans l'organisme végétal : les N-oxydes</i>	37
C. Rôle des PA dans la nature	39
1. <i>Chez les plantes</i>	39
2. <i>Chez les insectes</i>	39
D. Toxicité des PA	42
1. <i>Chez l'animal</i>	42
2. <i>Chez l'homme</i>	44

II. Synthèses précédentes de la rétronécine	46
A. Synthèses racémiques	47
1. Première synthèse et sa variante	47
2. Synthèses basées sur une cycloaddition 1,3-dipolaire	48
a. Via des ylures d'imidates non-stabilisés	48
b. Via une nitrone	50
3. Synthèse via cyclisation d'un macrocycle	51
4. Synthèse par sulfénocycloamination	52
5. Synthèse par transfert intramoléculaire de diénophile	53
B. Synthèses en série optiquement active	54
1. A partir de la proline ou d'un dérivé	54
2. A partir de sucres	57
3. A partir de l'acide malique	59
4. Via induction asymétrique	65
5. Synthèses de la (-)-rétronécine	66
C. Conclusion	68
III. Résultats et discussions	69
A. Approche envisagée	69
B. Obtention de l'intermédiaire clé	71
C. Obtention du squelette pyrrolizidine	76
1. Oxydation allylique	77
2. Activation de la double liaison	81
3. Formation du squelette bicyclique	84
D. Vers le produit naturel	85
E. Conclusion	89
Chapitre 2 : <i>La (+)-hyacinthacine A₁</i>	91
I. Généralités	93
A. Structure et propriétés biologiques	93
B. Les glycosidases et leurs inhibiteurs	94

II. Synthèses de la hyacinthacine A₁	95
III. Résultats et discussions	100
A. Approche envisagée	100
B. Alkylation et obtention du squelette pyrrolizidine	101
C. Vers le produit naturel	108
1. Elimination	108
2. Dihydroxylation	113
3. Obtention de l'hydroxyle primaire	117
D. Conclusion	120
<i>Conclusion Générale et Perspectives</i>	123
I. Conclusion générale	125
II. Perspectives	127
<i>Partie Expérimentale</i>	129
<i>Annexes</i>	169
<i>Annexe 1</i>	171
<i>Annexe 2</i>	172

Abréviations

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Ac	Acétate
aq.	Aqueux
atm.	Atmosphère
Bn	Benzyle
Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyle
BQ	Benzoquinone
Bz	Benzoyl
cat.	Catalyseur
Cbz	Benzyloxycarbonyle
CO	monoxyde de carbone
coll.	Collaborateurs
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undécane
DIBAL-H	Diisopropylbutylaluminium hydride
DIPS	Diisopropylsulfide
DMAP	<i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	<i>N,N</i> -diméthylsulfoxyde
EDA	Ethylène diamine
éq.	Equivalents
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée

HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
IC₅₀	Concentration d'inhibiteur nécessaire pour divisée par deux l'activité d'une enzyme
IR	Infrarouge
K	Kelvin
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amide de potassium
LAH	Hydruure de Lithium-Aluminium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amide de lithium
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse inoccupée
<i>m</i>-CPBA	Acide meta-chloroperbenzoïque
min	Minute
MoOPH	MoO ₅ .Py.HMPA
Ms	Méthanesulfonyle
NaBH₃CN	Cyanoborohydruure de Sodium
NaBH₄	Borohydruure de Sodium
NBzl	<i>Ortho</i> -nitrobenzyle
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	4-méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Alcaloïdes de la pyrrolizidine
pf	Point de fusion
PMB	<i>Para</i> -méthoxybenzyle
Py.	Pyridine
réf.	référence
R_f	Facteur de rétention
RMN	Résonance magnétique nucléaire

T_a	Température ambiante
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium
TBAT	Tetrabutylammonium difluorotriphénylsilicate
TBHN	Di- <i>tert</i> -butylhyponitrite (ou 1,2-di- <i>tert</i> -butoxydiazène)
TBHP	<i>Tert</i> -butylhydropéroxyde
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBSOTf	Triflate de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tetrahydrofurane
THP	Tetrahydropyranyle
TIPBS	Triisopropylbenzenesulfonyle
TMEDA	Tetraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyle
UV	Ultraviolets
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Générale

La synthèse totale de produits naturels est une discipline très importante en chimie organique. En effet, ce type de travaux permet de mettre en œuvre les réactions développées lors des études de méthodologie chimique, prouvant ainsi leur applicabilité dans la mise au point de molécules complexes. Au contraire, la synthèse d'un produit naturel engendre parfois le développement d'une nouvelle méthodologie. De plus, les cibles envisagées ayant, la plupart du temps, des activités biologiques connues et exploitables dans de nombreux domaines (santé, agriculture, ...), leur synthèse constitue une base solide pour l'obtention de produits bioactifs à usage commercial.

En effet, les produits naturels sont isolés par extraction à partir de la biomasse (le plus souvent des plantes). Malheureusement, cette opération nécessite généralement d'engager des quantités énormes de biomasse de manière à obtenir l'extrait souhaité en quantité raisonnable. A titre d'exemple, le taxol¹ (anticancéreux très efficace contre différents types de cancers) est isolé, à hauteur de 0,5 g, à partir de 12 kg d'écorce et de tiges (sèches !) de *Taxus brevifolia*. Ainsi, le rendement d'extraction de ce composé à partir de la biomasse engagée est-il extrêmement faible (0,004 %) ce qui représente un coût écologique énorme (en terme d'arbustes sacrifiés) pour l'obtention d'une quantité infime de la molécule bioactive. Par conséquent, les composés naturels utilisés à grande échelle sont de plus en plus souvent issus de leur synthèse totale ou de leur hémisynthèse de manière à pallier cet inconvénient majeur.

De plus, la mise au point de voies chimiques pour l'obtention de produits naturels permet d'effectuer, dans le même temps, la synthèse de certains analogues de ces composés pour des études de relations structure-activité. Il est alors possible de découvrir des composés qui seront plus actifs, plus sélectifs dans leur action (diminution d'effets secondaires parfois très importants) ou plus facilement assimilés par l'organisme traité (biodisponibilité accrue).

Par conséquent, les produits naturels constituent des cibles privilégiées pour les chimistes organiciens de par l'intérêt que peuvent avoir leurs synthèses : intérêt méthodologique bien sûr, mais aussi écologique et thérapeutique. Ainsi, notre équipe se concentre-t-elle majoritairement sur cet axe de recherche en développant l'accès à de nombreuses familles de produits naturels (dont les alcaloïdes). Pour cela, une méthodologie développée au laboratoire il y a quelques années, la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène, s'est avérée particulièrement intéressante.

¹ Wall, M. E.; Wani, M. C. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Elsevier Science, Ltd.: Oxford, 1995, vol. 9, Chapter 1.

I. Les alcaloïdes^{2,3}

A. Généralités

La toute première définition du terme “alcaloïde” a été énoncée en 1879 par W. Meissner : ce sont, d’après lui, des composés azotés de structure complexe, ayant une activité pharmacologique significative et extraits du règne végétal. Depuis, de nombreuses définitions (parfois contradictoires) ont été publiées dans la littérature mais ne semblent pourtant pas être satisfaisantes, d’après M. Hesse², car elles n’englobent jamais toutes les structures relatives à cette classe de composés naturels. Ainsi, la définition générale qu’il propose est la suivante : **les alcaloïdes sont des substances organiques azotées, d’origine naturelle, et ayant un caractère basique plus ou moins affirmé.** Cette définition un peu floue lui permet d’englober dans cette classe de produits naturels des composés où l’atome d’azote est oxydé ou sous forme d’ammonium quaternaire et qui appartiennent, selon toute vraisemblance, au monde des alcaloïdes, alors que ce type de composé est généralement exclu des définitions proposées.

Ainsi, les alcaloïdes forment une classe de métabolites secondaires (c’est-à-dire d’occurrence limitée et non vitaux pour l’organisme qui les produit) pouvant être isolés de représentants de la plupart des organismes vivants, bien qu’ils soient extraits très majoritairement du règne végétal et plus particulièrement des familles *Leguminosae* (lupins, genêts,...) et *Solanaceae* (tomate, pomme de terre, tabac,...). Leur définition étant très large, il est possible de dénombrer une quantité impressionnante d’alcaloïdes (environ 10000 en 2002) de structures très diverses, allant de molécules extrêmement simples à d’autres d’une complexité inouïe (*Figure 1*). En effet, les structures de la (+)-coniine (premier alcaloïde synthétisé, en 1886 par A. Ladenburg) et de la (±)-stachydrine sont d’une simplicité étonnante, alors que la morphine (premier alcaloïde isolé, en 1805 par F. W. A. Sertürner), la kopsinoline et la tenuilobine ont des structures beaucoup plus élaborées.

² Hesse, M. *Alkaloids - Nature’s Curse or Blessing ?*; Wiley-VCH : Zürich, 2002.

³ Mann, J. In *Natural Products*; Longman Group UK, Ltd.: Harlow, 1994, Chapter 7.

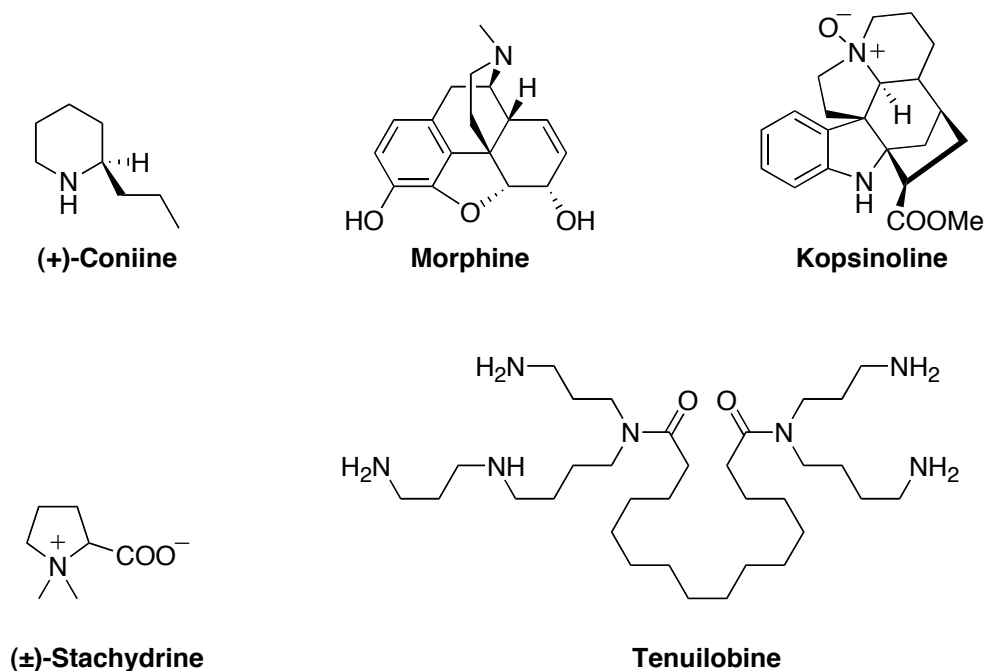


Figure 1 : Exemples d'alcaloïdes

Ces quelques exemples d'alcaloïdes montrent à quel point cette famille peut être dispersée en terme de structure, ce qui pose un réel problème de classification de ces produits naturels au sein de leur groupe. Ainsi, de nombreuses classifications (basées notamment sur la structure des composés, sur leur origine biologique ou sur leurs propriétés spectroscopiques) peuvent être envisagées, mais aucune d'entre elles n'est satisfaisante du fait de l'existence récurrente de composés inclassables. Par exemple la classification la plus répandue, basée sur la biogénèse des alcaloïdes et notamment sur l'acide aminé dont ils proviennent, pose de nombreux problèmes, notamment au niveau de l'unité structurale des sous-groupes et de la classification de certains composés ne provenant pas d'acides aminés. Hesse a donc décidé d'effectuer ce classement selon la position de l'atome d'azote dans l'élément structural principal, ce qui le conduit à diviser les alcaloïdes en cinq classes :

- alcaloïdes hétérocycliques (classe principale)
- alcaloïdes dont l'azote est en position exocyclique
- alcaloïdes de la putrescine, de la spermidine et de la spermine
- alcaloïdes peptidiques
- alcaloïdes terpéniques et stéroïdiques.

Le très large éventail de structures des composés de la famille des alcaloïdes implique aussi des activités biologiques d'une très grande variété dont les détails seront discutés dans la partie suivante.

B. Propriétés biologiques

De par leur très grande diversité structurale, mais aussi du fait de leur présence chez de nombreuses espèces vivantes s'étendant du champignon unicellulaire au mammifère, les alcaloïdes possèdent des fonctions biologiques extrêmement variées.

Chez les plantes, leur rôle est de protéger l'organisme contre les agressions extérieures qu'il peut subir :

- les parasites en tout genre : action en tant qu'insecticides, herbicides ou fongicides
- le soleil : protection contre les UV
- ou les prédateurs : effet de dissuasion.

Chez les animaux, les espèces utilisant ce type de molécules sont principalement des insectes et des amphibiens chez qui l'origine des alcaloïdes est le plus souvent inconnue. Ils pourraient en effet être obtenus par séquestration des composés produits par les plantes ou par une synthèse leur étant propre. Néanmoins, leur rôle est mieux connu : il s'agit principalement d'une action dissuasive (comme chez les plantes) vis-à-vis des prédateurs éventuels. Mais, certaines espèces utilisent ces composés à d'autres fins :

- en tant que phéromones ou que composés défensifs chez certains insectes
- en tant que molécules de communication et de marquage de territoire chez les mammifères (très rare)
- en tant que poison chez les araignées (paralyse des proies).

D'autre part, l'Homme utilise à son profit les alcaloïdes, et ce depuis des millénaires. En effet, les poisons utilisés pour la chasse, l'euthanasie ou les meurtres étaient généralement des alcaloïdes extraits de plantes. De la même manière, les euphorisants, psychédéliques et stimulants sont issus de cette famille de plante (par exemple la morphine, la cocaïne ou la caféine). De nombreux remèdes médicaux des médecines traditionnelles (chinoise, égyptienne, amérindienne puis européenne) utilisent aussi les propriétés biologiques des alcaloïdes des plantes entrant dans leur composition. De nos jours, les alcaloïdes jouent toujours un rôle important en médecine : ils constituent en effet, sous leur forme naturelle ou synthétique, le principe actif de certains médicaments et servent de point de départ pour le développement de nombreux nouveaux composés.

Les alcaloïdes représentent donc une famille importante de composés bioactifs du fait de leur très grande diversité structurale ainsi que de leur présence chez un grand nombre d'espèces vivantes. Leur étude est donc une source d'informations exceptionnelle pour comprendre plus précisément le fonctionnement des êtres vivants ainsi que pour découvrir d'éventuelles nouvelles applications thérapeutiques de ces composés. De ce fait, ces produits naturels sont apparus comme des cibles incontournables de manière à élargir le champ d'application de certaines méthodologies de synthèse mises au point au laboratoire, dont nous rappellerons brièvement les principales caractéristiques dans la partie suivante.

II. La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène

Le cétène a été préparé par deux groupes différents en 1908 : en effet, les groupes de F. Chick et de H. Staudinger ont rapporté simultanément la formation de ce composé. Staudinger a, quant à lui, étudié de manière exhaustive la réactivité de ce composé ainsi que de ses dérivés accessibles à l'époque (le diphénylcétène notamment)⁴. Ainsi, la cycloaddition thermique [2+2] de dérivés du cétène avec des composés insaturés (oléfines, carbonyles, imines,...) est appelée, aujourd'hui encore, "cycloaddition de cétène de Staudinger" (Schéma 1).

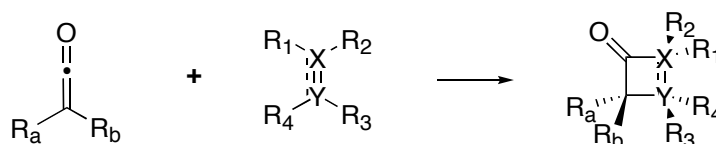


Schéma 1 : Cycloaddition [2+2] des cétènes, schéma général

Néanmoins, cette méthodologie souffre principalement de la compétition entre la cycloaddition souhaitée et les phénomènes de dimérisation et de polymérisation des cétènes utilisés. Ces problèmes ont été limités grâce à l'utilisation du dichlorocétène, mis en évidence en 1965 seulement⁵, dont la réactivité est relativement différente des cétènes "classiques". En effet, ce réactif ne dimérise pas et sa polymérisation peut être limitée par rapport à la réaction

⁴ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Inc. : San Diego, 2005.

⁵ Brady, W. T.; Liddell, H. G.; Vaughn, W. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626-628.

de cycloaddition [2+2]. Par contre, ce réactif est impossible à isoler car il polymérise spontanément lorsqu'il n'est pas en solution. Ainsi, en le générant *in situ* et hautement dilué puis en le piégeant par un composé insaturé, il est possible de mettre en œuvre une méthodologie efficace de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur une grande variété de fonctions chimiques insaturées⁶. Le dichlorocétène ($R_a = R_b = \text{Cl}$) est le cétène le plus utilisé pour la mise en œuvre de cette réaction du fait de sa réactivité supérieure à celle des autres cétènes (monohalogénés et non halogénés) vis-à-vis de la cycloaddition. De plus, il est extrêmement aisé d'effectuer la déchloration du cycloadduit obtenu, ce qui favorise d'autant plus l'utilisation de ce réactif en synthèse organique.

Il existe deux voies principales de formation *in situ* des cétènes : la déshydrohalogénéation d'un halogénure d'acide par la triéthylamine ou la déshalogénéation d'un halogénure d' α -haloacide par du zinc activé : le dichlorocétène n'échappe pas à la règle (*Schéma 2*).

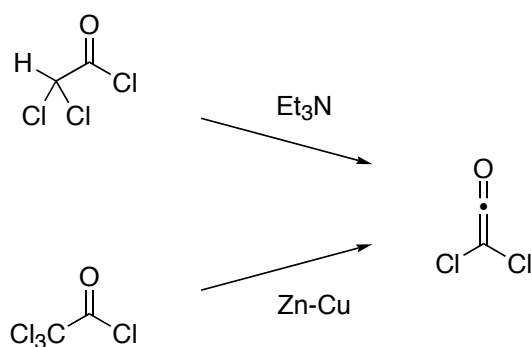


Schéma 2 : Principales voies d'obtention du dichlorocétène

Ces procédures sont entièrement compatibles avec la mise en œuvre de la cycloaddition [2+2], bien qu'elles engendrent des composés (ammonium quaternaire et halogénure de zinc) favorisant la polymérisation du dichlorocétène.

Il est généralement admis que le mécanisme⁷ de cette réaction, largement étudié dans le cas des oléfines, suit les règles de Woodward et Hoffmann : pour être permise, cette cycloaddition thermique doit s'effectuer selon un processus $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ dont un des partenaires réagit selon un mode antarafacial. Ainsi, d'après des considérations d'ordre stérique, le composé intervenant selon ce mode est le cétène alors que le composé insaturé intervient de

⁶ a) Brady, W. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2949-2966.

b) Hyatt, J.; Reynolds, P. W. *Org. React.* **1994**, *45*, 159-646.

⁷ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*; John Wiley & Sons, Inc. : 5th Ed., 2001, 1077-1081.

manière suprafaciale. De plus, pour les cétones pauvres en électrons (dont l'énergie de la LUMO est abaissée) la réaction aura plus facilement lieu entre la HOMO de l'oléfine et la LUMO du cétène (*Figure 2*).



Figure 2 : Orbitales moléculaires impliquées dans la cycloaddition [2+2]

Un recouvrement satisfaisant de ces orbitales implique une approche des réactifs selon des plans quasi-perpendiculaires, ce qui explique la stéréochimie de la réaction. En effet, l'approche des réactifs s'effectue sous contrôle stérique de manière à ce que l'état de transition soit le plus favorisé possible de ce point de vue. Ainsi, dans le cas simple d'une oléfine *cis*, l'approche du cétène la plus favorisée est celle où les substituants de l'oléfine se trouvent du côté du carbonyle afin d'éviter leurs interactions avec les substituants du cétène. De plus, si le cétène est dissymétrique ($R_a \neq R_b$), le groupement le plus encombrant du cétène (R_b par exemple) cherche à s'éloigner au maximum des centres réactionnels, ce qui conduit à l'état de transition décrit ci-dessous, plaçant ce groupement sur la face la plus encombrée de la cyclobutanone cible (*Figure 3*).

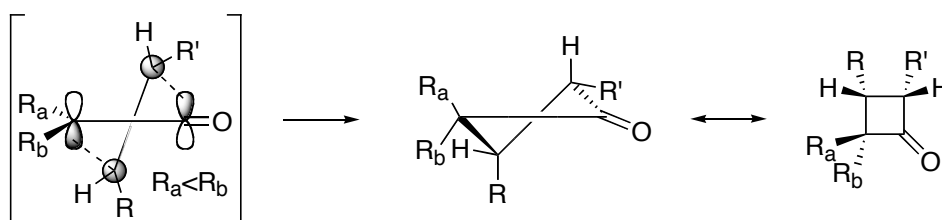
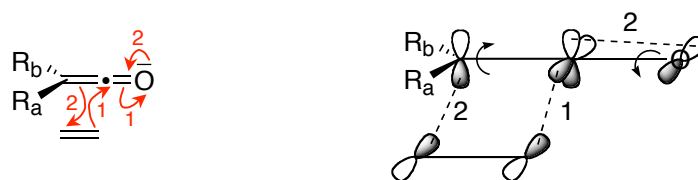


Figure 3 : Cycloaddition, état de transition [$\pi 2_s + \pi 2_a$] et stéréochimie

Cet état de transition explique aussi le fait que, pour des raisons stériques, les oléfines *trans* et les oléfines *gem*-disubstituées soient moins réactives (un des groupements R ou R' se trouve forcément à proximité de R_a). De plus, du fait du caractère concerté de cette réaction, la stéréochimie de l'alcène est conservée dans le produit final. L'épimérisation de la cyclobutanone obtenue (par le biais d'un équilibre céto-énolique) n'est généralement pas observée, malgré la formation d'un acide au cours de la réaction (ZnX_2 ou chlorhydrate d'amine).

Néanmoins des études plus récentes⁸⁻¹⁰, basées sur des calculs semi-empiriques, ont montré qu'un mécanisme $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$ semble plus cohérent avec la régiosélectivité de la réaction. En effet, l'intervention de trois orbitales moléculaires dans cette réaction se traduit, dans un premier temps, par une attaque nucléophile de l'orbitale π de l'oléfine sur le carbonyle du cétène dont la liaison π devient alors un doublet libre de l'oxygène. Puis, après "rotation" des orbitales du carbone sp^2 et de l'oxygène du cétène, la deuxième partie de ce mécanisme voit un doublet libre de l'oxygène former la liaison π du carbonyle du cycloadduit alors que la liaison π de l'oléfine du cétène effectue une attaque nucléophile permettant de former la deuxième liaison σ du cycle (*Figure 4*).



1 et 2 : ordre des mouvements d'électrons et des interactions orbitales

Figure 4 : Mécanisme $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$, migrations électroniques et interactions orbitales

Le mécanisme $[2+(2+2)]$ de cette cycloaddition est décrit comme étant concerté mais asynchrone⁹ : la formation des deux liaisons nécessaires à l'obtention du cycloadduit est effectuée dans le même temps (rien ne peut s'intercaler entre) par le biais de deux processus simultanés mais ayant des cinétiques différentes. En pratique, les deux liaisons commencent à se former simultanément, mais l'une d'elles est pratiquement formée lorsque la seconde est encore au début de ce processus¹⁰. Dans ce cas, l'état de transition de la réaction fait apparaître des charges partielles (*Figure 5*).

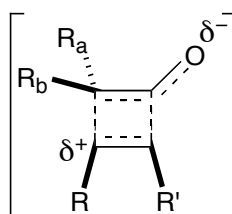


Figure 5 : Représentation de l'état de transition avec séparation de charge

⁸ Valentí, E.; Pericàs, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593.

⁹ Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155.

¹⁰ Wang, X.; Houk, K. N. *J. Amer. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756.

La régiosélectivité de la cycloaddition peut alors être interprétée en termes de stabilisation de la charge partielle positive de l'état de transition du fait d'effets électroniques engendrés par les groupements substituant l'oléfine substrat de la réaction. Ainsi, dans le cas de la cycloaddition du dichlorocétène sur des éthers d'énols (*Schéma 3*), l'effet mésomère donneur du groupement alkoxy (prépondérant par rapport à l'effet donneur du groupement alkyle R') engendre une stabilisation de l'état de transition **a** au détriment de l'état de transition **b** conduisant au régioisomère. En pratique, la réaction conduit en effet uniquement à la dichlorocyclobutanone correspondant à l'état de transition dont la charge partielle positive est plus stabilisée.

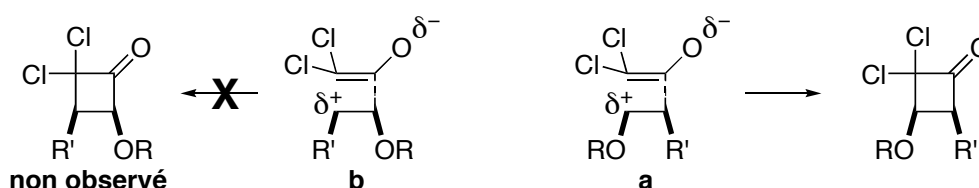


Schéma 3 : Exemple de régiosélectivité de la cycloaddition

De plus, cet état de transition chargé explique la variation de la cinétique de la réaction. Celle-ci est en effet fonction de la polarité du solvant et des effets électroniques induits par les substituants, ce qui ne peut être expliqué, dans le cadre d'un mécanisme concerté, que par cette vision asynchrone du mécanisme réactionnel faisant apparaître des charges partielles.

La cycloaddition de cétènes sur les composés insaturés conduit donc, en général, aux cycloadduits correspondants de manière régiosélective, mais sans sélectivité faciale au niveau de l'oléfine. Cette méthodologie ne pourra conduire à des composés énanti enrichis que dans les cas où il sera possible de différencier les faces de l'oléfine, en utilisant un inducteur chiral par exemple.

III. Méthodologie générale

D'après les considérations électroniques décrites dans la partie précédente, la cinétique de cycloaddition du dichlorocétène sur les éthers d'énols est très favorisée du fait des caractères donneur du groupement alkoxy et attracteur des atomes de chlore. Notre laboratoire a donc utilisé cette réaction, dès le début des années 1980, pour développer une approche asymétrique de la réaction de cycloaddition des cétènes sur les éthers d'énol chiraux.

Ainsi, quelques copules chirales ont été utilisées avec succès pour conduire à la dichlorocyclobutanone correspondante très enrichie diastéromériquement (rapports supérieurs à (9:1))¹¹. Plus récemment, une copule chirale dérivant d'un alcool benzylique (le 1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthanol) a également montré une excellente sélectivité faciale dans ce type de réaction. En outre, ce groupement présente l'avantage d'être plus labile, facilitant ainsi sa coupure ultérieure. De plus, il est possible de préparer facilement, sur une échelle de plusieurs dizaines de grammes, les deux énantiomères de cet inducteur chiral¹², permettant ainsi d'envisager l'utilisation de cette méthodologie pour la synthèse de molécules naturelles d'intérêt biologique. En effet, les dichlorocyclobutanones ainsi obtenues sont des intermédiaires de synthèse de tout premier ordre : du fait d'une tension de cycle importante et des effets électroniques induits par les atomes de chlore, elles peuvent subir des expansions de cycle régiosélectives pour conduire très proprement à divers cycles à 5 chaînons présents dans les produits naturels (*Schéma 4*). Ainsi, de nombreuses applications¹³, conduisant à des cyclopentanones ou à des lactones, ont été réalisées au laboratoire¹⁴.

¹¹ Greene, A. E.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5525-5528.

¹² Delair, P.; Kanazawa, A. M.; B. M. de Azevedo, M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2707-2710.

¹³ a) Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M.-J.; Moyano, A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4752-4753.

b) B. M. de Azevedo, M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4567-4569.

c) Murta, M. M.; B. M. de Azevedo, M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7537-7541.

d) B. M. de Azevedo, M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4940-4942.

e) Kanazawa, A.; Delair, P.; Pourashraf, M.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1911-1912.

¹⁴ D'autre part, l'utilisation de la cycloaddition du dichlorocétène sur des alcènes a également permis de synthétiser d'autres produits naturels, tels que les bakkanes (squelette bicyclo[4.3.0]nonane) et les dérivés du guaiane (squelette bicyclo[5.3.0]décane) : a) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Freire de Lima, M. E.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15313-15325.

b) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5130-5133.

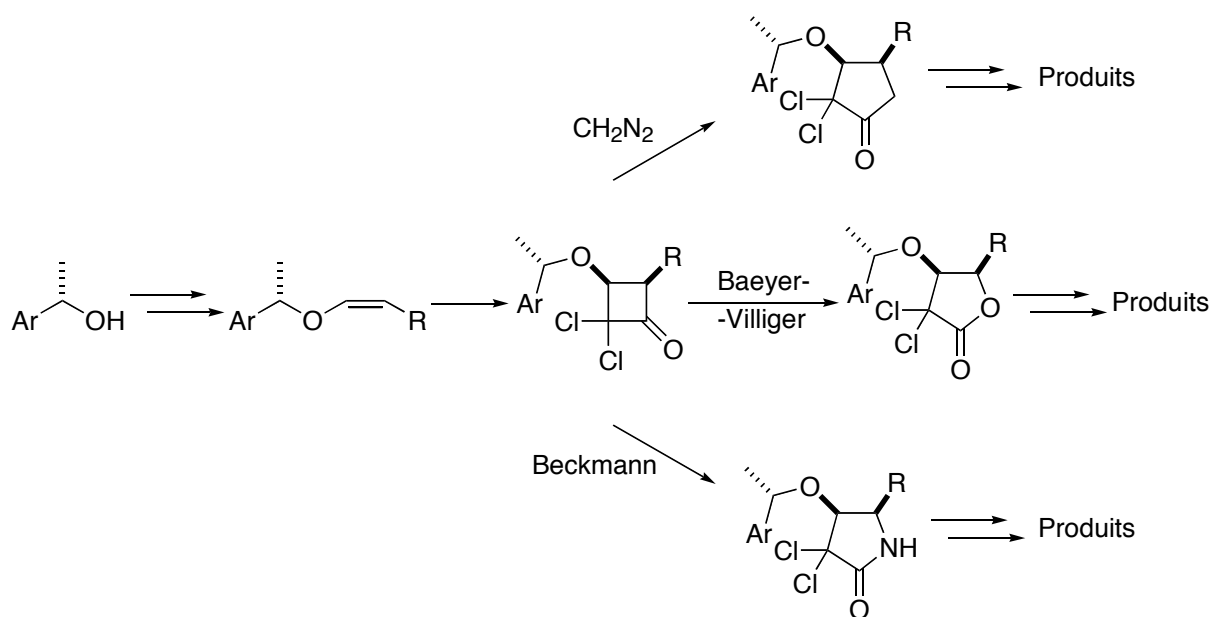


Schéma 4 : Expansions de cycles sur la dichlorocyclobutanone intermédiaire

Plus récemment, il a été montré qu'une expansion de cycle à l'aide d'un réarrangement de Beckmann est également réalisable¹⁵. Les lactames ainsi obtenus ont très vite fait l'objet d'une ouverture de cette méthodologie vers l'importante famille des alcaloïdes. Dans un premier temps, cette approche a été appliquée à la synthèse de produits naturels tels que les acides aminés¹⁵ et les pyrrolidines¹⁶. Puis ces lactames ont servi de point d'appui pour l'obtention d'alcaloïdes de type azabicycloalcane. La cycloaddition du dichlorocétène sur des éthers d'énol chiraux a ainsi conduit à des indolizidines¹⁷ (squelette azabicyclo[4.3.0]nonane), et dernièrement à des pyrrolizidines¹⁸ (squelette azabicyclo[3.3.0]octane) (*Figure 6*).

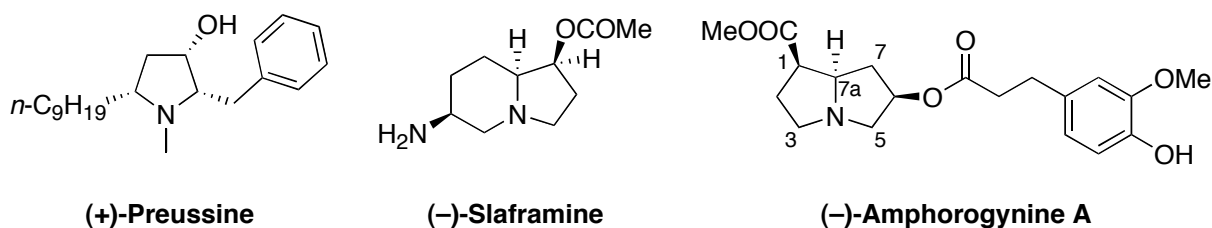


Figure 6 : Exemples d'alcaloïdes obtenus par la méthodologie du laboratoire

¹⁵ Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210-5211.

¹⁶ a) Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4660-4663.

b) Delair, P.; Brot, E.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1383-1386.

¹⁷ a) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966-6972.

b) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438-5443.

¹⁸ Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741-1744.

En particulier, l'accès au squelette azabicyclo[3.3.0]octane des pyrrolizidines a été rapporté récemment par le laboratoire lors de la synthèse des amphorogynines A et D (Schéma 5). Ainsi, l'alcool inducteur **1**, sous forme énantiopure, est alkylé de manière à mettre en œuvre la cycloaddition hautement stéréosélective du dichlorocétène sur l'éther d'énol chiral **2** suivant la méthodologie décrite dans la partie précédente. Le lactame insaturé **3**, intermédiaire clé de la synthèse, est alors engagé dans des étapes de dihydroxylation puis d'activation sélective de l'hydroxyle terminal pour conduire au diol tosylé **4** sous forme d'un mélange de diastéréomères. Celui-ci subit ensuite la réduction du lactame qui conduit à la formation spontanée du second cycle de la pyrrolizidine. Il est alors possible, à ce stade, de séparer les deux diastéréomères du pyrrolizidinol obtenu et de convertir le mauvais épimère en composé souhaité **5** par une séquence oxydation-réduction. Ce pyrrolizidinol est ensuite protégé avant de couper la copule chirale : l'hydroxyle ainsi libéré subit alors une oxydation de Swern de manière à former la cétone **6** intermédiaire. Celle-ci est alors traitée avec une base encombrée (LiHMDS), et l'énolate formé est piégé de manière à obtenir le triflate d'énol correspondant. Ce dernier subit alors une méthoxycarbonylation catalysée au palladium suivie d'une hydrogénation catalytique stéréosélective de manière à former le motif bicyclique **7** de la molécule cible. Diverses manipulations de groupements fonctionnels conduisent alors aux amphorogynines A et D **7a** et **7b**.

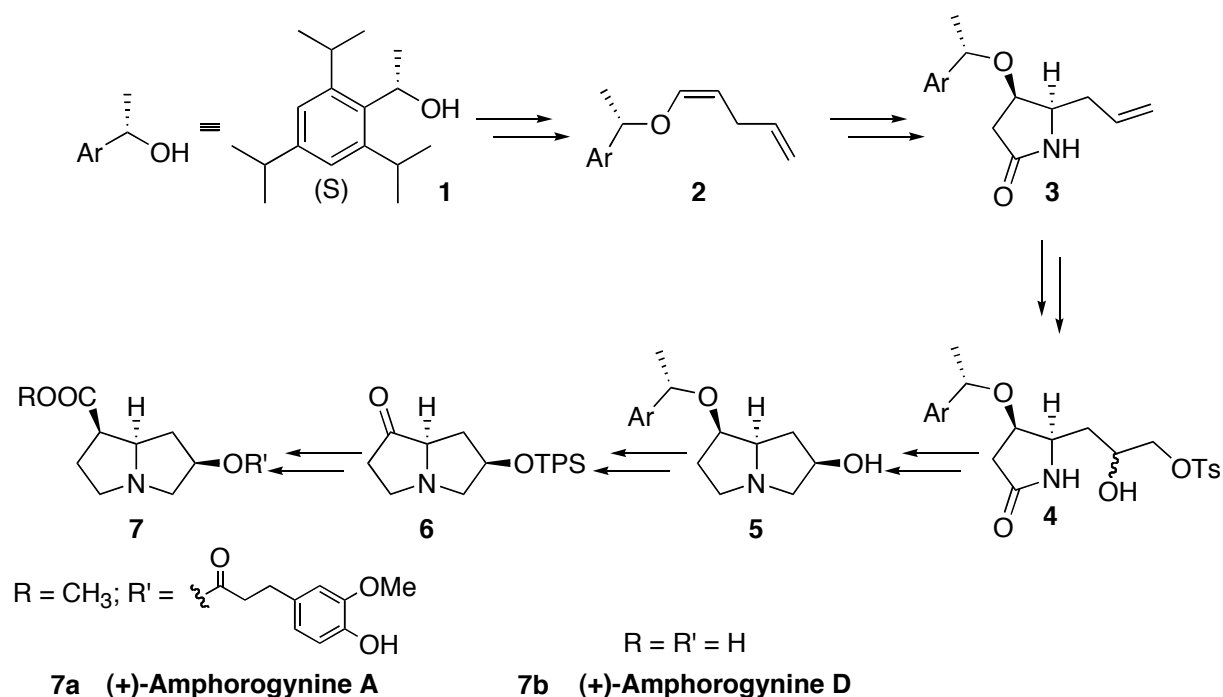


Schéma 5 : Méthodologie générale d'obtention des amphorogynines

Ce travail a ainsi conduit à la première synthèse des pyrrolizidines **7a** et **7b**, substituées en position 1 et 6, avec des rendements respectifs de 2,4% sur 17 étapes et de 4,2% sur 15 étapes. Cependant, cette classe d'alcaloïdes est riche de nombreuses structures diversement substituées (telles que, par exemple, les bases de nécine, les alexines, les australines et les hyacinthacines). Afin de montrer la généralité et la souplesse de notre approche, il nous a paru important d'effectuer la synthèse de pyrrolizidines différemment substituées. Ainsi, du fait de leur importance biologique et structurale, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux bases de nécine et aux hyacinthacines. Pour cela, le lactame **3** apparaît alors comme un intermédiaire de première importance. Ce composé, bien contrôlé au niveau de ses centres stéréogènes, conduit en effet au squelette azabicyclo[3.3.0]octane énantiométrique et offre des possibilités variées de fonctionnalisation permettant d'envisager l'obtention de pyrrolizidines naturelles substituées en diverses positions.

Chapitre 1

La (+)-rétronécine

I. Généralités^{19, 20, 21}

A. La (+)-rétronécine dans la nature

La (+)-rétronécine (*Figure 7*), est un alcaloïde naturel dont la structure est basée sur le squelette azabicyclo[3.3.0]octane. Il s'agit donc d'une pyrrolizidine qui comporte une insaturation, un groupement hydroxyméthyle en position 1, une fonction hydroxyle en position 7 ainsi que deux centres asymétriques de configurations absolues (*R*).

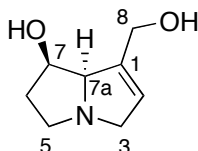


Figure 7 : Structure de la (+)-rétronécine **(+)-8**

La rétronécine n'est généralement pas isolée sous sa forme libre, mais plutôt sous forme d'esters (mono, diesters ou diesters macrocycliques), appelés "alcaloïdes de la pyrrolizidine" (PA pour "pyrrolizidine alkaloids" en anglais). Ces alcaloïdes d'origine végétale suscitent un grand intérêt dans la communauté scientifique de par leurs effets biologiques chez les êtres vivants.

B. Les alcaloïdes de la pyrrolizidine : présentation

1. Occurrence naturelle

Les alcaloïdes de la pyrrolizidine d'origine végétale constituaient, en 1995²¹, une famille d'alcaloïdes de plus de 370 structures différentes, isolées de plus de 560 espèces.

¹⁹ *Pyrrolizidine Alkaloids*; World Health Organization: Geneva, 1988.

²⁰ *Naturally Occurring Pyrrolizidine Alkaloids*; Rizk, A.-F. M., Ed.; CRC Press: Boston, 1991.

²¹ Hartmann, T.; Witte, L. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Elsevier Science, Ltd.: Oxford, 1995, vol. 9, Chapter 4.

Néanmoins, environ 6000 espèces sont susceptibles de contenir ce type de produits naturels de par le monde, et ce indépendamment du climat de la zone étudiée.

Les PA peuvent être isolés d'un nombre important de familles de plantes dont les principales sont les *Boraginaceae*, les *Compositae* (et plus particulièrement les espèces appartenant aux genres *Senecionae* et *Eupatoriae*) ainsi que les *Leguminosae* (notamment les espèces du genre *Crotalaria*). Il est à noter que les PA sont trouvés de manière majoritaire chez les *Senecionae* et les *Crotalaria* (Figure 8).



Figure 8 : *Crotalaria spectabilis* et *Senecio cineraria*

2. Structure

Ces alcaloïdes (Figure 9) sont des esters (mono ou diesters, lesquels peuvent être macrocycliques ou non) constitués d'un ou deux acides carboxyliques, appelés acides néciques, et d'un aminoalcool (ou aminodiol) dérivé de la pyrrolizidine, appelé nécine ou base de nécine et caractérisé par le squelette 1-méthylpyrrolizidine.

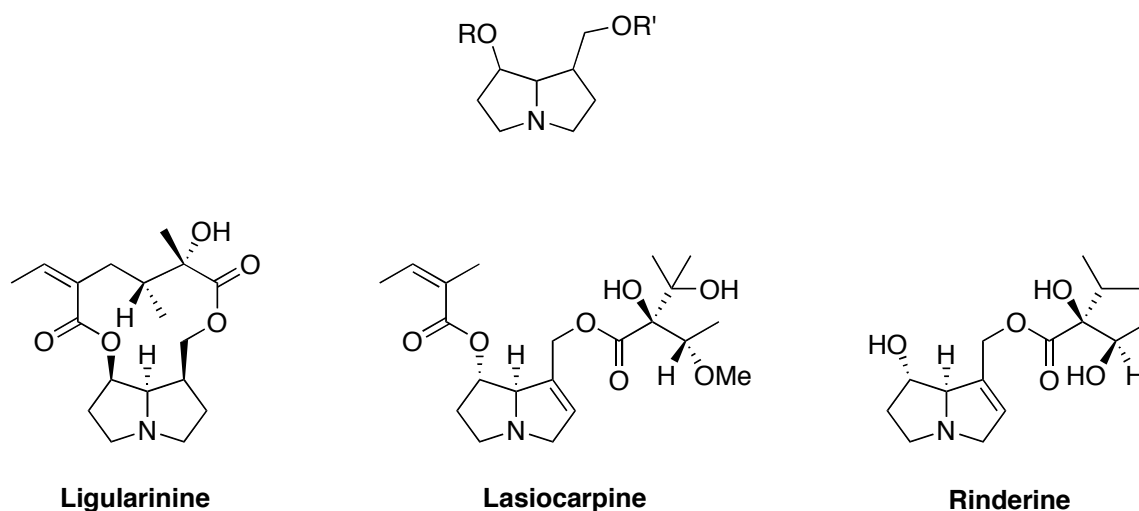


Figure 9 : Les alcaloïdes de la pyrrolizidine : représentation générale et exemples

Il est ainsi possible de former différents types de PA classifiés selon différents paramètres :

- la nature de la pyrrolizidine centrale.
- la nature des acides néciques mis en jeu.
- le type de substitution de la base de nécine.

En 1991, les (environ) 290 PA isolés de végétaux étaient formés à partir de seulement 25 bases de nécines pour quelques 66 acides néciques différents. Cependant, l'étude de ces structures a très vite montré que la (+)-rétronécine était la base la plus répandue chez les alcaloïdes de la pyrrolizidine d'origine végétale, justifiant ainsi l'intérêt scientifique porté à cette molécule.

D'autre part, le second facteur d'importance au niveau des différentes classes de PA est l'estérification des groupements hydroxyles. Dans le cas des alcaloïdes construits sur le squelette de la (+)-rétronécine, et comme elle comporte deux fonctions pouvant être estérifiées, il est donc possible de former différents types d'esters (*Figure 10*) :

- des monoesters : la base est alors substituée par un seul acide nécique, indifféremment en position 7 ou 8. (ex : sincamidine)
- des diesters : la base est substituée par deux acides néciques indépendants. (ex : sencalénine)
- des diesters macrocycliques : un seul acide nécique difonctionnalisé substitue dans ce cas la base de nécine formant ainsi une macrolactone. (ex : rétrorsine)

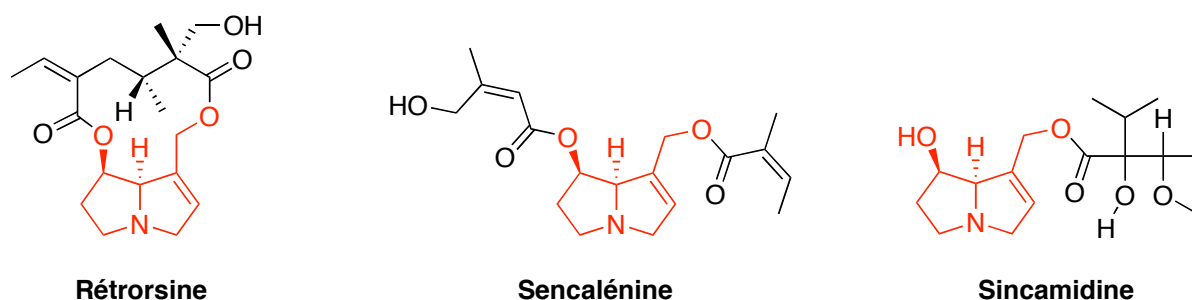


Figure 10 : Exemples de PA naturels de la (+)-rétronécine

3. Biosynthèse de la (+)-rétronécine et des PA

La (+)-rétronécine étant la base de nécine la plus courante chez les végétaux, celle-ci a fait l'objet de nombreuses études qui ont conduit à l'élucidation de sa voie de biosynthèse. L'introduction de molécules marquées de manière contrôlée (généralement au ^{13}C ou au ^{14}C) dans les nutriments des plantes productrices de PA permet de déterminer les voies de biosynthèse des molécules naturelles. En effet, l'étude de la distribution de ce marquage dans les métabolites produits par la plante fournit des indications précieuses quant à l'utilisation, par cette dernière, des molécules qui lui ont été fournies.

Il a ainsi pu être démontré que la (+)-rétronécine était obtenue, lors de sa biosynthèse (Schéma 6), via la (-)-trachelanthamidine, une 1-hydroxyméthylpyrrolizidine considérée comme un précurseur spécifique des esters de la (+)-rétronécine^{22, 23}, qui subirait une oxydation en position 7 ainsi que la mise en place de l'insaturation. Cet intermédiaire serait quant à lui obtenu par la double cyclisation de la sym-homospermidine²⁴ (via la formation d'ions iminiums)²⁵, elle-même obtenue par dimérisation de la putrescine²⁶.

²² Rana, J.; Leete, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1742-1743.

²³ Kunec, E. K.; Robins, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 250-252.

²⁴ Khan, H. A.; Robins, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 819-824.

²⁵ Kelly, H. A.; Robins, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 329-330.

²⁶ Khan, H. A.; Robins, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 101-105.

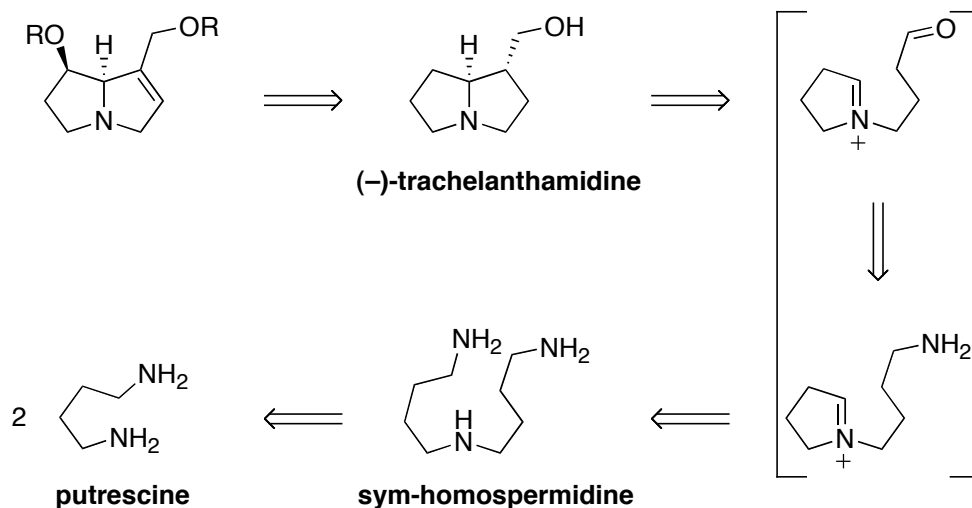


Schéma 6 : Schéma rétrosynthétique de la biosynthèse des PA de la (+)-rétronécine

Par contre, les voies d'accès naturelles aux acides néciques ont été très peu étudiées à notre connaissance, et ce probablement du fait de leur grande diversité (certains d'entre eux n'ont effectivement été isolés que chez une seule espèce vivante).

La biosynthèse des PA, et donc de la (+)-rétronécine, est effectuée dans différentes parties de la plante, selon la famille étudiée : certaines plantes synthétisent leurs PA dans leurs racines et d'autres dans leur partie aérienne. Parfois, il est même possible que la plante puisse effectuer cette synthèse dans les deux lieux !

De plus, ces alcaloïdes peuvent être synthétisés sous la forme de leur amine libre, mais aussi, le plus souvent, sous la forme de leur équivalent oxydé (*N*-oxyde). La biosynthèse semble d'autre part être effectuée de manière définitive car les quantités de PA dans les plantes (ainsi que leur teneur en éléments marqués) ne varient pas de façon significative au cours du temps. Ceci tend donc à montrer que les PA végétaux ne sont pas dégradés au sein de l'organisme les produisant !

4. Devenir des PA dans l'organisme végétal : les *N*-oxydes

Comme nous venons de le voir, certaines espèces (telle *Senecio*) synthétisent leurs PA dans leurs racines. Néanmoins, leur stockage s'effectue plutôt dans les inflorescences car il s'agit du lieu où ils remplissent le mieux leur fonction biologique : la protection de la plante contre les prédateurs. Ainsi les alcaloïdes devront être transportés d'un lieu à l'autre au sein même de l'organisme de manière à être stockés dans les parties stratégiques adéquates de la

plante. Cette translocation nécessite de manipuler les alcaloïdes de la pyrrolizidine dans des lieux qui ne sont pas forcément prévus à cet effet, et ce sans exprimer leur toxicité vis à vis de la plante elle-même. C'est pourquoi, les PA sont le plus souvent transportés et stockés (et donc très probablement synthétisés) sous une forme non toxique, à savoir celle de leurs *N*-oxydes (Figure 11). De plus, ces derniers représentent une forme "sécurisée" des PA car ils ne peuvent traverser les biomembranes qu'en empruntant un transport spécifique alors que ces mêmes biomembranes sont totalement perméables aux PA sous forme d'amine libre (à condition que celle-ci ne soit pas protonée).

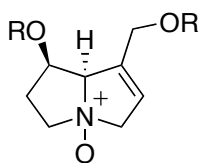


Figure 11 : Représentation générale de la forme *N*-oxyde des PA

Les *N*-oxydes étant moins stables que leurs amines libres respectives, il est très délicat de connaître le rapport exact d'une forme par rapport à l'autre. Néanmoins, certaines sources²⁰ indiquent qu'ils représenteraient jusqu'à 90 % des PA isolés chez les végétaux. Il est donc communément admis que les *N*-oxydes des alcaloïdes de la pyrrolizidine représentent la forme dominante (voire exclusive chez certaines espèces) des PA, et ce au moins dans les parties végétatives de la plante.

Le mode d'isolement des PA n'est pas un facteur aidant dans la détermination des abondances de ces deux formes. En effet, les PA sont généralement isolés sous forme d'amine libre et ce, après réduction routinière des extraits naturels à l'aide d'ions H⁺ et de Zn en poudre : en effet, les amines tertiaires sont isolées plus aisément que leur *N*-oxyde correspondant. Ainsi, la méthodologie d'isolation de ces composés a longtemps été un frein à la détermination de la forme exacte des PA au sein de l'organisme végétal étudié.

C. Rôle des PA dans la nature

1. Chez les plantes

Les alcaloïdes de la pyrrolizidine représentent, chez les plantes, un système de constituants secondaires complexe et hautement spécifique dont la fonction est primordiale pour la survie de l'organisme les mettant en jeu. Effectivement, il est désormais admis dans la communauté scientifique que leur fonction principale est de protéger l'organisme végétal qui les produit. Ils constituent ainsi un système d'agents chimiques de défense de la plante qui est considéré comme extrêmement efficace malgré le manque de preuves directes.

Néanmoins, ce système de défense n'est pas universel : l'action nocive des PA contenus dans les plantes n'est, par exemple, pas instantanée chez les mammifères herbivores, pour qui les symptômes peuvent apparaître jusqu'à 18 mois après l'ingestion de la toxine ! Il n'y aura donc, dans un tel cas, aucun effet dissuasif de la présence des PA dans la plante qui sera tout de même ingérée, malgré une légère répulsion due à leur goût particulier. L'empoisonnement des troupeaux par les PA, mis en évidence dès 1902, n'est par conséquent pas très efficace (du point de vue de l'empoisonneur) et ne semble donc pas être la raison principale de la présence de ces alcaloïdes chez la plante.

Par contre, la protection apportée par ces agents chimiques semble avoir été développée principalement pour lutter contre les insectes, et ce de manière très efficace. Les PA auraient en effet la propriété particulière de dissuader les insectes (sauterelles, fourmis et blattes par exemple) ainsi que les petits vertébrés (tels les grenouilles, crapauds, lézards, oiseaux, souris, ...) de se nourrir des plantes les contenant. Cependant, certains insectes se sont adaptés aux PA en développant une résistance à la toxicité induite par leur ingestion. Ils sont ainsi capables de séquestrer les alcaloïdes synthétisés par les plantes et de les utiliser pour leur propre système de défense. Ce phénomène a beaucoup été étudié et il existe de nombreuses preuves validant l'utilisation défensive des PA par les insectes.

2. Chez les insectes

Il existe, comme nous venons de le voir, des insectes adaptés à la consommation de plantes contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine. De plus, ces espèces sont capables

d'utiliser ces composés de manière à en tirer parti en exploitant leurs propriétés toxiques. Ainsi, de la même manière que chez les végétaux, les PA d'insectes possèdent généralement une fonction de produits chimiques défensifs semblant être très puissants ce qui en fait des molécules protectrices très importantes dans leur système de défense.

Comme dans le cas des végétaux, les diverses manipulations de ces composés (stockage, transport) s'effectuent sous leur forme *N*-oxydée de manière à ce que cela soit accompli en toute sécurité. Ce phénomène s'explique, de la même manière chez l'insecte que chez la plante, du fait de la spécificité du transport des *N*-oxydes à travers la membrane ainsi que de la non-toxicité de cette forme des PA pour leurs hôtes. Mais, contrairement à ce que nous avons pu voir chez les plantes, les alcaloïdes de la pyrrolizidine spécifiques des insectes sont isolés uniquement sous cette forme, et non comme un mélange des formes oxydée et libre de l'azote de la base de nécine.

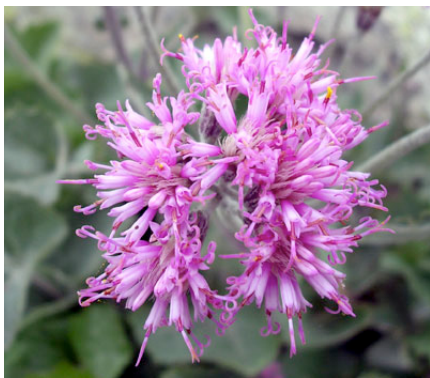
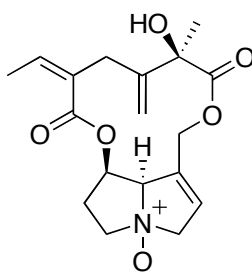


Figure 12 : *Adenostyles alliariae* et *Oreina speciosissima*

Généralement, les PA créent une coloration suspecte de l'insecte adapté qui constitue un signal aposématique engendrant une dissuasion chez les prédateurs éventuels. D'autres espèces, telles *Oreina cacaliae* et *Oreina speciosissima*, séquestrent ces alcaloïdes de leur plante nourricière : *Adenostyles alliariae* (Figure 12), et les concentrent à des doses extrêmement élevées, sous la forme de leurs *N*-oxydes (Figure 13), dans leurs sécrétions défensives.



Seneciophylline N-oxyde

Figure 13 : Principal alcaloïde défensif séquestré par *Oreina ca. et sp.*

Certaines espèces (telles les papillons des familles *Arctiidae*, *Danainae* et *Ithomiinae*) se servent également des PA de plantes comme précurseurs de leurs phéromones mâles.

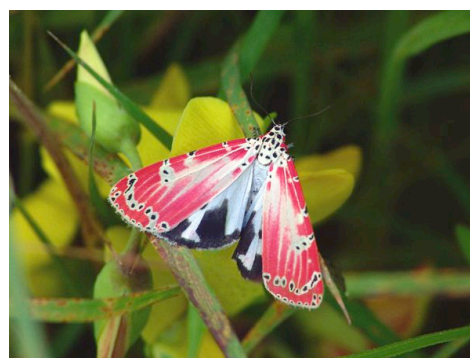


Figure 14 : *Uthetesia ornatrix*

Ainsi, le mâle d'*Uthetesia ornatrix* (Figure 14) produit une de ses phéromones, le (7R)-hydroxydanaidal, à partir de la monocrotaline qu'il acquiert en se nourrissant, au stade larvaire, de *Crotalaria spectabilis* (Figure 8). La production et la concentration de cette phéromone sont directement corrélées avec les quantités d'alcaloïdes que le mâle possède et qu'il peut transmettre à la femelle lors de l'accouplement. Le mâle signale donc à la femelle sa capacité à séquestrer (et à lui fournir) des PA en mettant en évidence la concentration de phéromones qu'il peut produire. Celle-ci sélectionne alors son partenaire sexuel par quantification de cette concentration de manière à s'assurer qu'il lui fournira des PA de qualité en quantités importantes. Ainsi, les œufs issus de la reproduction seront chargés en alcaloïdes des deux partenaires et donc protégés de nombreux prédateurs. La sélection du mâle reproducteur par la femelle est donc (chez des espèces comme *Utethesia ornatrix* mais aussi *Cretonotos transiens* ou *Danaus gilippus*) directement liée à la nécessité de protéger au mieux ses œufs.

En fait, chez ces insectes adaptés à la consommation de ces molécules généralement toxiques, la présence de PA suscite une attirance particulière de celui-ci qui se nourrira alors de la plante les contenant : c'est la pharmacophagie. Les PA produisent donc dans ce cas l'effet inverse de celui désiré par la plante. Une fois les PA ingérés et séquestrés par l'insecte, celui-ci pourra exploiter ces molécules pour son propre compte. En effet, les PA d'insectes ne sont pas produits par l'animal lui-même, mais proviennent des alcaloïdes de la pyrrolizidine présents dans les plantes qu'ils consomment. Ces alcaloïdes sont alors hydrolysés de manière à obtenir la base de nécine correspondante qui est alors réestérifiée, avec des acides néciques propres à l'insecte, que ce dernier aura préalablement synthétisés, pour former des alcaloïdes monoestérifiés (*Figure 15*).

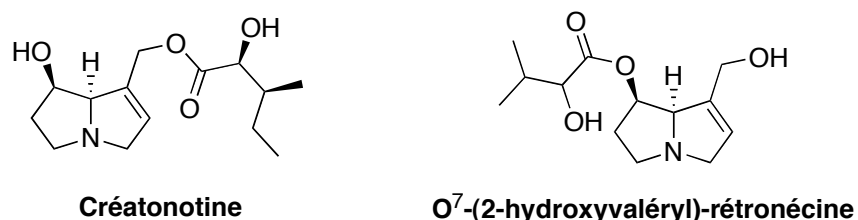


Figure 15 : Exemples de PA d'insecte (famille des arctiidés)

Ces différents exemples d'utilisation des alcaloïdes de la pyrrolizidine chez les insectes constituent donc un faisceau de preuves indirectes de leur fonction chez la plante : sa protection contre les prédateurs.

D. Toxicité des PA

1. Chez l'animal

Chez les mammifères, ces alcaloïdes sont facilement oxydés en composés pyrroliques (*Figure 16*) par les oxydases du foie (cytochrome P450 notamment), du fait de la présence de l'insaturation de la pyrrolizidine. En revanche les PA sous leur forme *N*-oxydée sont très peu réactifs à cette oxydation, mais malheureusement ceux-ci sont réduits très facilement en amine libre dans les intestins des herbivores non adaptés : cette forme basique subira alors à son tour l'oxydation en composé pyrrolique.

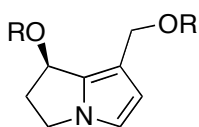


Figure 16 : Représentation générale des dérivés pyrroliques des PA

Les esters pyrroliques se comportent alors comme des agents alkylants²⁷ (ou bialkylants s'il s'agit de diesters) : le motif pyrrolique permet en effet d'éliminer relativement aisément les groupements esters des PA ce qui donne accès à des composés électrophiles qui ont alors la possibilité de réagir avec les résidus nucléophiles des macromolécules environnantes (Schéma 7).

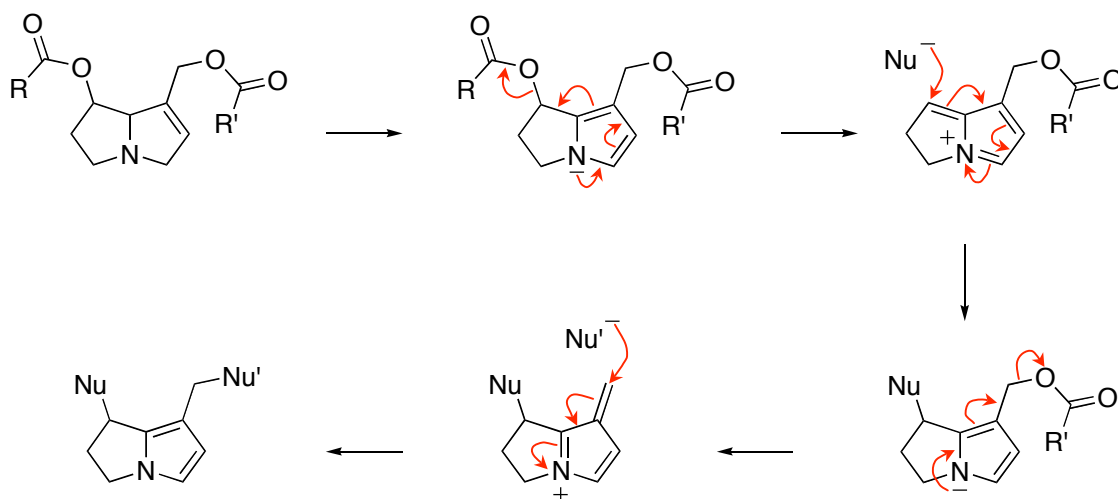


Schéma 7 : Mécanisme d'action des dérivés pyrroliques des PA

C'est par le biais de cette propriété alkylante que les esters pyrroliques exercent leur toxicité. En effet, ce caractère leur permet de désactiver les protéines et les acides nucléiques engendrant ainsi une altération des fonctions cellulaires qui peut entraîner la mort de la cellule ou initier un cancer²⁸.

Il existe néanmoins des voies de détoxification de ces alcaloïdes dans le foie des mammifères dont les principales sont les suivantes :

- oxydation de la forme amine libre des PA en *N*-oxyde, ce qui les rend extrêmement solubles dans l'eau et permet ainsi leur élimination par les urines

²⁷ *Chimie Organique Hétérocyclique*; Milcent, R.; EDP Sciences: les Ulis, France, 2003; 801-804.

²⁸ Fu, P. P.; Xia, Q.; Lin, G.; Chou, M. W. *Drug Metab. Rev.* **2004**, *36*, 1-55.

- hydrolyse des PA de manière à obtenir d'un côté la base de nécine et de l'autre les acides néciques qui sont des molécules n'ayant pas de propriétés hépatotoxiques ou cytotoxiques aux doses mises en jeu et qui sont par conséquent tout à fait inoffensives, comme nous l'avons déjà indiqué plus haut.

Même si certaines espèces (telles que le cobaye par exemple) sont résistantes aux propriétés nocives de ces composés, il semble que tous les phénomènes décrits pour les mammifères dans ce paragraphe soient valables chez la plupart des espèces vivantes qui ont été soumises à des expériences de toxicologie. Par conséquent, cela peut raisonnablement être extrapolé à l'espèce humaine que nous étudierons plus particulièrement dans le paragraphe suivant.

2. Chez l'homme

Les êtres humains ont été touchés par des maladies dues à l'ingestion de ces alcaloïdes dans toutes les parties du monde, dans des proportions variables mais pouvant atteindre de grandes parties de la population et un taux de mortalité élevé ! Cependant la toxicité de ces molécules naturelles n'a ni attiré l'attention, ni vraiment inquiété les autorités sanitaires jusqu'à la publication de l'ouvrage de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1988¹⁹. Pourtant, ces maladies peuvent avoir un caractère endémique, notamment dans les anciennes républiques soviétiques d'Asie centrale ; le cas le plus grave ayant été rapporté dans l'extrême nord-ouest de l'Afghanistan, où près de 8000 personnes ont été intoxiquées (sur une population totale de 35000 individus) dont environ 2000 sont décédées des suites de leur maladie.

Les intoxications par absorption d'alcaloïdes de la pyrrolizidine proviennent de deux types d'empoisonnement :

- la contamination accidentelle de la nourriture. Les champs de céréales peuvent être contaminés, après une période de sécheresse, par des plantes contenant ce type de molécules du fait de leur plus grande résistance à de telles conditions climatiques. Après leur récolte, les céréales seront alors contaminées par des graines nocives qui contamineront à leur tour les aliments.
- l'ingestion d'infusions à base de plantes contenant ces molécules. Il est en effet surprenant de se rendre compte que de telles plantes interviennent dans la

composition de certains remèdes médicaux (et ce, dans tous les pays du monde : développés ou non !). De nombreuses plantes sont donc utilisées par les médecines dites traditionnelles alors que patients et praticiens ignorent tout de leur toxicité pour l'organisme.

De plus, il existe des cas où ce type de plantes fait partie intégrante des habitudes alimentaires de la population alors que leurs effets néfastes (cancérogènes notamment) ont été démontrés chez l'animal. Les PA peuvent aussi être retrouvés dans le miel ou le lait d'animaux les ayant préalablement ingérés, cependant les doses mises en jeu ne semblent pas inquiétantes pour les personnes consommant ces aliments. Par contre, aucune étude n'a révélé leur présence dans la viande de ces animaux.

Comme nous venons de le voir, la forme pyrrolique des PA étant obtenue dans le foie, son empoisonnement préférentiel semble logique. Ainsi, l'ingestion d'alcaloïdes de la pyrrolizidine se traduit principalement, chez l'homme, par des effets hépatotoxiques (maladies veno-occlusives) pouvant être de nature aiguë ou chronique selon le type d'empoisonnement subi. L'ingestion aiguë de PA engendre une cirrhose pouvant donner lieu à des complications, notamment au niveau pulmonaire, et entraîner la mort de la personne atteinte.

D'autre part, des expériences effectuées chez l'animal, à des doses équivalentes à celles ayant pu être ingérées par l'homme, indiquent que les PA sont cancérogènes chez ces espèces (notamment chez le rat) et par conséquent, qu'ils possèdent potentiellement cette propriété pour l'homme. D'autres études montrent quant à elles qu'une seule exposition à ces molécules peut conduire, chez l'animal, à une maladie chronique avancée du foie, voire à une cirrhose. Ces résultats sont bien entendu inquiétants du point de vue de la puissance de la toxicité des alcaloïdes de la pyrrolizidine chez l'homme. Néanmoins, certains de ces alcaloïdes, comme l'indicine *N*-oxyde par exemple, possèdent une activité antitumorale significative et sont par conséquent utilisés en chimiothérapie clinique contre le cancer (notamment contre la leucémie).

Malheureusement, le seul moyen de lutter contre ce type d'intoxication est d'éviter la consommation des PA. En effet, lorsqu'un cas se déclare, il est possible de traiter les symptômes de la maladie, mais la guérison de celle-ci est encore impossible : le traitement est seulement palliatif et non curatif. Il est donc recommandé par l'OMS de mettre en place des critères de qualité des semences et des céréales qui seront utilisées dans un but alimentaire

ainsi que d'éviter d'éventuelles contaminations en optimisant les récoltes. De plus, les effets de ces alcaloïdes sur l'espèce humaine sont encore grandement méconnus et nécessitent un gros travail d'investigation de manière à élargir nos connaissances sur les points suivants :

- effets à long terme de l'ingestion, ponctuelle ou permanente, de PA par l'homme (maladie chronique du foie, cancer, ...)
- études toxicologiques de manière à déterminer les différents effets nocifs des PA
- étude des mécanismes de détoxification en vue du développement de traitements curatifs de ces intoxications
- détermination des doses maximums ingérables sans observer d'effets néfastes lors de l'administration, à long terme, de PA
- identification plus complète des plantes contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine de manière à établir une "liste noire" de produits dangereux de ce point de vue.

La plupart de ces études, nécessaires à une meilleure compréhension des mécanismes d'action impliquant les alcaloïdes de la pyrrolizidine, réclament l'utilisation de quantités importantes de ces composés. Ainsi, il sera donc fondamental de constituer des stocks conséquents d'alcaloïdes purs par des voies d'obtention les plus simples possibles. Or, s'agissant de métabolites secondaires de la plante, ceux-ci ne sont pas présents en quantités suffisantes pour être isolés d'extraits végétaux dans des proportions raisonnables. Par conséquent, le développement de voies de synthèse efficaces conduisant à ces alcaloïdes est important pour des raisons de santé publique. Ceci montre la portée que peut avoir la mise au point d'une nouvelle synthèse de la (+)-rétronécine qui est, rappelons-le, la base de nécine la plus répandue chez les alcaloïdes de la pyrrolizidine.

Ainsi nous présenterons, dans la deuxième partie de ce chapitre, les différentes synthèses de la rétronécine antérieures à notre travail.

II. Synthèses précédentes de la rétronécine

Comme nous l'avons vu précédemment, la (+)-rétronécine représente une cible naturelle importante du fait de sa prédominance en tant que base de nécine ainsi que de la toxicité des alcaloïdes en dérivant. Elle est par conséquent très appréciée des chimistes organiciens qui ont développé, dans le but d'exercer leur art, de nombreuses synthèses de cette molécule tout d'abord en série racémique puis de manière énantio pure.

A. Synthèses racémiques

1. Première synthèse et sa variante

La rétronécine a été synthétisée pour la première fois en 1962 par Geissman et Waiss²⁹ dans le but d'étudier la biosynthèse des alcaloïdes issus de *Senecio*. Il leur était donc nécessaire de développer une synthèse efficace et offrant la possibilité d'introduire un marquage de cette molécule, de manière à suivre le devenir de ses métabolites au cours du temps. De plus, les synthèses de bases de nécines précédentes ne permettant pas d'introduire facilement l'hydroxyle en position 7, il leur a été nécessaire d'envisager une voie différente que nous présentons brièvement ci-dessous (Schéma 8).

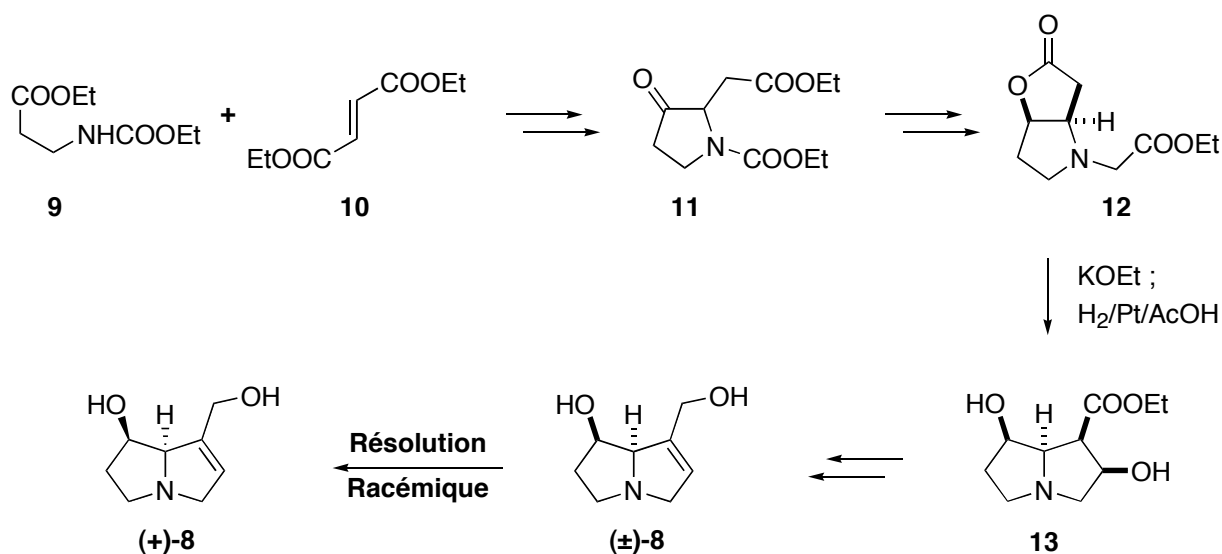


Schéma 8 : Première synthèse de la rétronécine

L'obtention de cette base de nécine s'appuie sur la synthèse d'une pyrrolidinone **11**, intermédiaire clé, via le traitement des composés de départ par un excès de sodium solide suivi d'une décarboxylation sélective en α du carbonyle formé. L'obtention de ce composé avait déjà été décrite dans la littérature par Clark-Lewis et Mortimer³⁰ quelques années auparavant. Cette pyrrolidinone est alors réduite en alcool (mélange de diastéréomères) dont l'isomère cis subit une cyclisation spontanée pour former la lactone correspondante. Cette dernière est ensuite engagée dans une succession d'étapes conduisant à l'alkylation adéquate

²⁹ Geissman, T. A.; Waiss, A. C. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 139-142.

³⁰ Clark-Lewis, J. W.; Mortimer P. I. *J. Chem. Soc.* **1960**, 189-201.

de l'atome d'azote en prévision de la formation du second cycle de la pyrrolizidine. C'est lors de cette étape d'alkylation que les auteurs peuvent insérer un atome de carbone marqué (^{14}C) en α de l'azote. La lactone **12** ainsi obtenue est traitée avec de l'éthanolate de potassium afin de mettre en place le second cycle du motif pyrrolizidine par condensation de Dieckmann. La cétone ainsi formée est ensuite réduite pour obtenir le pyrrolizidinol **13**. La rétronécine racémique (\pm)-**8** est ensuite obtenue par simple déshydratation de **13** suivie de la réduction de l'ester éthylique par LiAlH_4 .

Cette synthèse donne donc accès à la rétronécine racémique en 12 étapes à partir du fumarate d'éthyle et du carbamate de départ et ce avec un rendement global de 1,1 %. D'autre part, les auteurs ont obtenu la (+)-rétronécine (+)-**8** par résolution racémique : la formation de sels à partir du (+)-acide camphorique permet en effet de cristalliser efficacement le camphorate de la (+)-rétronécine. Par conséquent les auteurs ont isolé, par libération de ce dernier, la base de nécine énantiopure.

Quelques années plus tard, Narasaka et collaborateurs³¹ ont réutilisé cette méthodologie en y apportant une légère modification : l'insaturation de la rétronécine (\pm)-**8** est en effet obtenue via l'élimination d'un acétate. La synthèse de la rétronécine par cette voie est donc réalisée en 10 étapes avec un rendement global de 2,1 %.

2. Synthèses basées sur une cycloaddition 1,3-dipolaire

a. Via des ylures d'imidates non-stabilisés

Cette approche de la rétronécine a été largement développée par Vedejs et collaborateurs qui ont publié par deux fois la synthèse de cette base de nécine. Une première publication en 1980³² est suivie d'une optimisation, quelques années plus tard, grâce à l'utilisation d'un groupement protecteur photolabile³³. Ainsi, la rétronécine est isolée via le schéma réactionnel décrit ci-dessous (*Schéma 9*).

³¹ Narasaka, K.; Sakakura, T.; Uchimaru, T.; Guédin-Vuong, D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954-2961.

³² Vedejs, E.; Martinez, G. R. *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7993-7994.

³³ Vedejs, E.; Larsen, S.; West, G. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2170-2174.

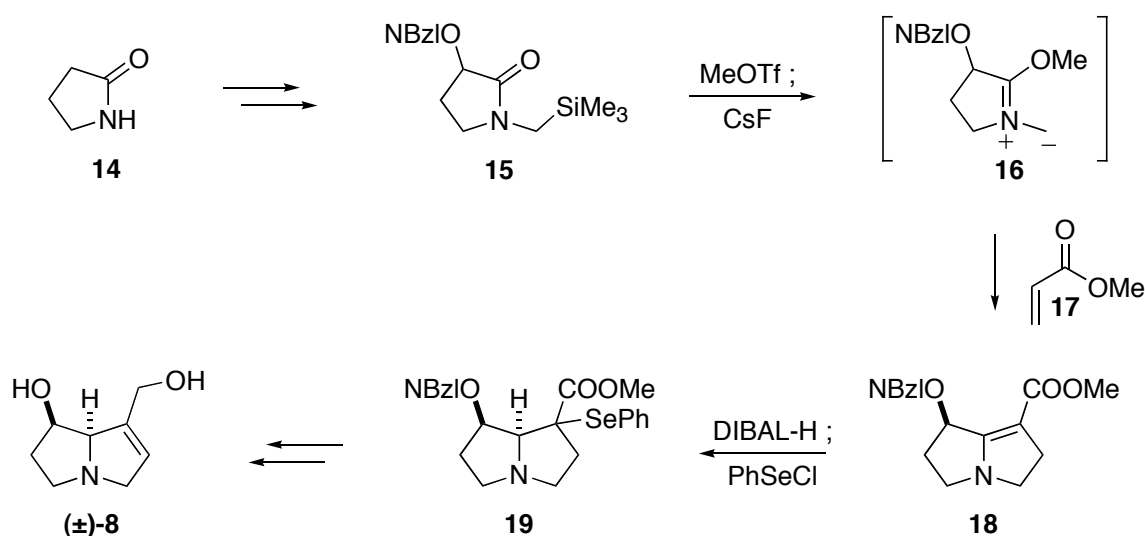


Schéma 9 : Synthèse de la rétronécine selon Vedejs et collaborateurs

Les auteurs obtiennent le lactame **15** par addition d'un groupement triméthylsilyléméthyle sur l'atome d'azote du butyrolactame de départ **14**, suivi de l'hydroxylation en α du carbonyle par un oxyde de molybdène (MoOPH) via l'énolate correspondant et protection de l'hydroxyle formé par un groupement *o*-nitrobenzyle (noté NBzl). Le dipôle intermédiaire **16** est obtenu à partir de **15** par action du triflate de méthyle pour former un imidate qui est alors désilylé par l'ion fluorure. Cet intermédiaire subit immédiatement la réaction de cycloaddition [2+3] en présence de l'acrylate de méthyle **17** pour former la pyrrolizidine insaturée **18** après élimination d'une molécule de méthanol. Il est alors possible d'obtenir le sélénure **19** par une réduction 1,4 non usuelle de **18** par le DIBAL-H suivie du piégeage de l'énolate d'aluminium intermédiaire par PhSeCl. Une séquence oxydation/élimination du sélénure ainsi formé, réduction de l'ester méthylique au DIBAL-H, puis déprotection de l'hydroxyle secondaire permet ensuite d'obtenir la rétronécine (\pm)-**8**.

La rétronécine est donc synthétisée en 8 étapes à partir du butyrolactame, et ce avec un rendement global de 9,0 %.

b. Via une nitronne

De leur côté, Tufariello et collaborateurs ont développé une synthèse de la rétronécine via la cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitronne sur le dipolarophile adéquat³⁴ (Schéma 10).

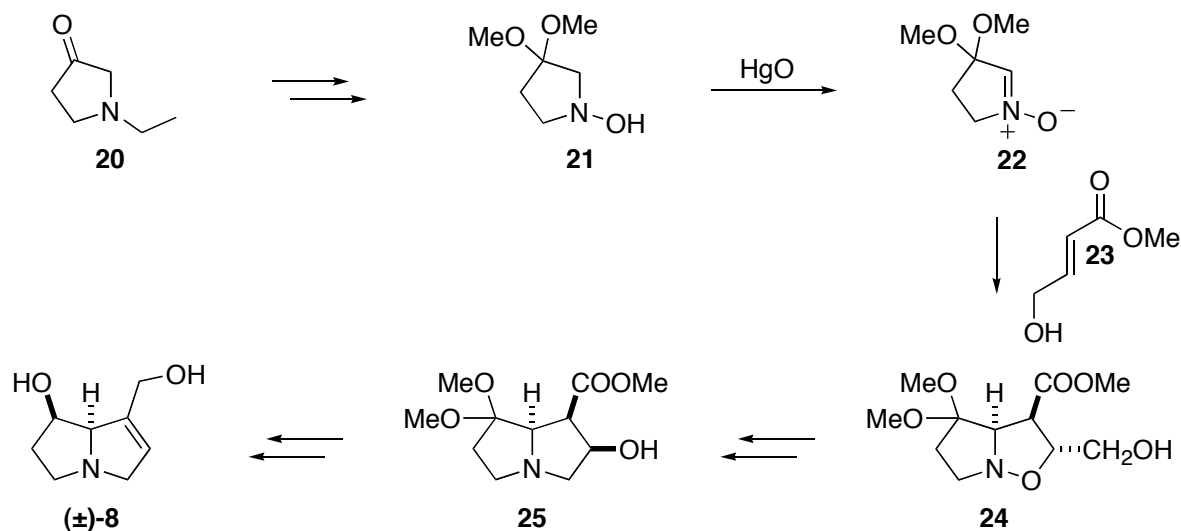


Schéma 10 : Synthèse de la rétronécine selon Tufariello et collaborateurs

L'hydroxylamine **21** est préparée à partir de la *N*-éthylpyrrolidin-3-one **20** via la formation de l'acétal suivie d'une séquence *N*-oxydation/élimination de Cope. Elle est ensuite traitée par de l'oxyde mercurique pour donner la nitronne **22** de manière régiosélective. Ce composé est alors engagé dans l'étape de cycloaddition sur le γ -hydroxycrotonate de méthyle **23** pour conduire au cycloadduit sous la forme d'un mélange de deux diastéromères où **24** est majoritaire. Ce mélange conduit à l'intermédiaire **25** après hydrogénéolyse de la liaison azote-oxygène de **24** et cyclisation spontanée de l'amine secondaire sur l'hydroxyle primaire préalablement activé sous forme de mésylate. La synthèse est alors complétée par la formation de l'insaturation, la déprotection de la fonction cétone puis la réduction de cette dernière ainsi que du groupement méthoxycarbonyle pour conduire à la rétronécine (**±**)-**8**.

Ainsi, la rétronécine est synthétisée en 10 étapes à partir de la pyrrolidinone de départ, mais les données publiées ne permettent pas de déterminer le rendement global de cette synthèse.

³⁴ Tufariello, J. J.; Lee, G. E. *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 373-374.

3. Synthèse via cyclisation d'un macrocycle

Une autre voie d'accès à la rétronécine racémique a été développée par Yamada et collaborateurs en 1983³⁵. Celle-ci est basée sur des cyclisations successives par voie anionique ainsi que sur une γ -hydroxylation d'ester, cette dernière réaction constituant l'étape clé de la synthèse (Schéma 11).

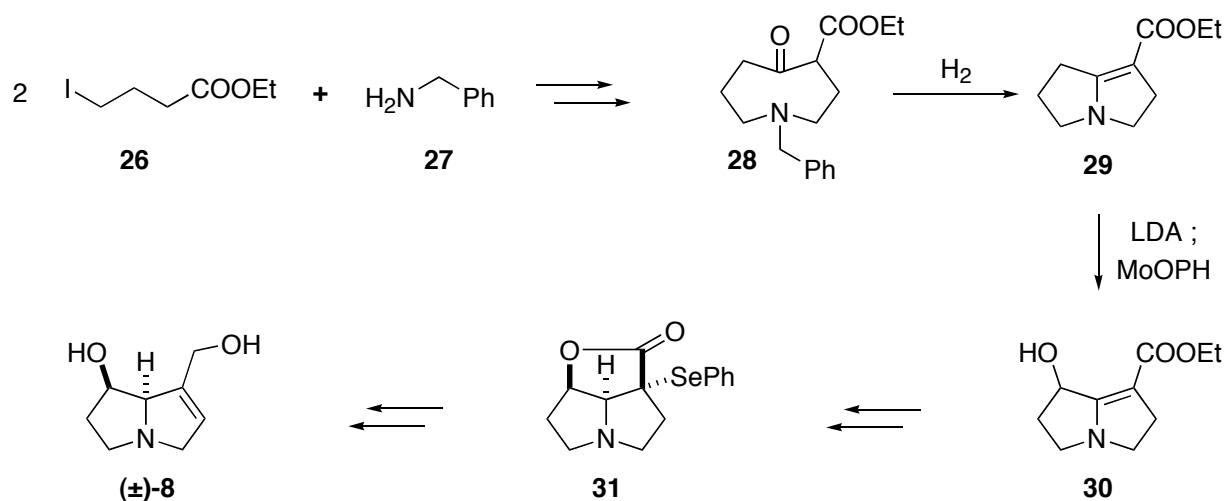


Schéma 11 : Synthèse de la rétronécine selon Yamada et collaborateurs

Le macrocycle intermédiaire **28** est préparé, à partir de la benzylamine **27** et du γ -iodobutyrate d'éthyle **26**, par une voie classique qui conduit à l'ester insaturé **29** par simple hydrogénation catalytique contrôlée. Les auteurs effectuent alors la γ -hydroxylation de cet ester par oxydation de l'énolate correspondant. L'alcool **30** ainsi obtenu permet de former la lactone **31** après une nouvelle hydrogénation catalytique suivie de la phénylsélation de l'intermédiaire, puis séparation de diastéréomères ne pouvant pas lactoniser. La réduction de cette lactone suivie d'une séquence oxydation/élimination du groupement sélénié conduit alors à la rétronécine racémique (\pm)-**8**.

La molécule cible est par conséquent obtenue en 8 étapes à partir de l'amine et du butyrate de départ avec un rendement global de 2,3 % à partir du composé macrocyclique **28** (6 étapes). Ce rendement relativement faible est principalement dû à la mise en place du sélénure (21 %), mais aussi à la perte des diastéréomères lors de la formation de la lactone.

³⁵ Niwa, H.; Kuroda, A.; Yamada, K. *Chem. Lett.* **1983**, 125-126.

4. Synthèse par sulfénocycloamination

Ce type de cyclisation, développé par Kametani et collaborateurs au début des années 1980³⁶, est obtenu par attaque nucléophile d'une amine sur un ion *epi*-sulfonium dont le précurseur est obtenu par réarrangement sigmatropique [3,3] (Schéma 12).

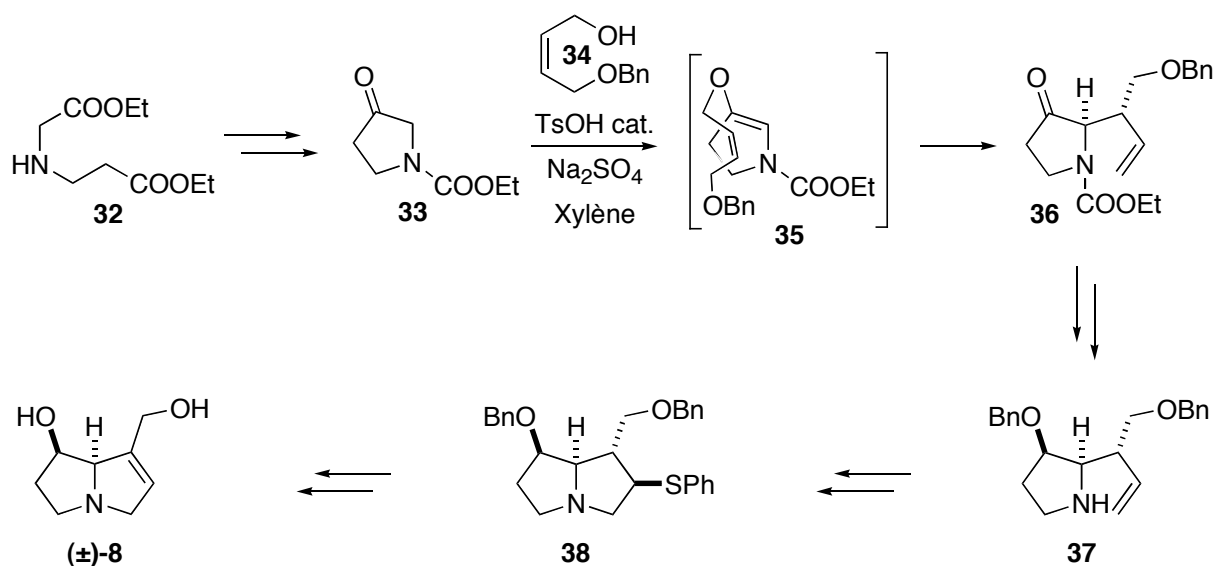


Schéma 12 : Synthèse de la rétronécine selon Kametani et collaborateurs

La pyrrolidinone **33** est préparée, selon des procédures déjà décrites dans la littérature, par une séquence cyclisation/décarboxylation du carbamate obtenu par protection de l'aminodiester de départ **32**. Cette pyrrolidinone est condensée sur un dérivé du *cis*-butènediol **34** pour former l'éther d'énol **35** intermédiaire, qui subit dans les conditions opératoires un réarrangement sigmatropique [3,3] conduisant au composé **36**, avec un excellent rendement. La stéréochimie relative de ce réarrangement est expliquée par la conformation pseudo-chaire de l'état de transition **35**. Le précurseur de cyclisation **37** est alors facilement obtenu, à partir de **36**, par réduction de la cétone suivie d'une séquence protection/déprotection. La mise en présence de cette pyrrolidine **37** avec du chlorure de benzènesulfényle conduit donc à la formation d'un ion *epi*-sulfonium intermédiaire puis au sulfure **38** après traitement basique. Finalement, la rétronécine (**±**)-**8** est obtenue par une séquence oxydation/élimination à partir de ce sulfure **38**, suivie de la déprotection des fonctions hydroxyles de la molécule.

³⁶ Ohsawa, T.; Ihara, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3644-3648.

Les auteurs ont par conséquent mis en œuvre une synthèse de la rétronécine racémique en 10 étapes à partir du diester décrit ci-dessus, et avec un rendement global de 2,5 % après recristallisation de la molécule cible. Cependant, notons que l'étape d'élimination du sulfure via la formation de son sulfoxyde constitue la faiblesse de cette synthèse (seulement 30 % de rendement).

5. Synthèse par transfert intramoléculaire de diénophile

Après avoir développé leur méthodologie de transfert intramoléculaire de diénophile, Keck et collaborateurs ont démontré l'utilité de cette réaction en synthèse de produits naturels et notamment en développant, dès 1980, une voie d'obtention de la rétronécine³⁷. La mise en œuvre de cette méthodologie présente l'avantage de mettre en place, au cours d'une seule et même étape clé, un grand nombre d'éléments structuraux de la molécule cible. L'étape de transfert de diénophile permet en effet de former un premier cycle du squelette azabicyclo[3.3.0]octane, de mettre en place son insaturation et d'avoir à disposition une fonction permettant la formation ultérieure du second cycle de la pyrrolizidine (Schéma 13).

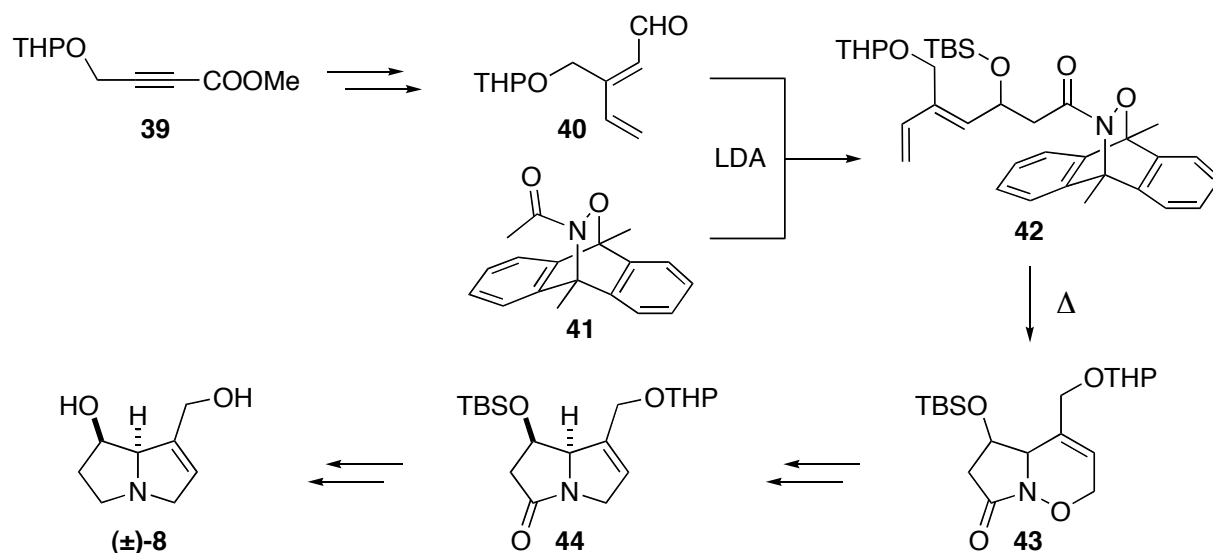


Schéma 13 : Synthèse de la rétronécine selon Keck et collaborateurs

L'ester acétylénique **39**, un composé facilement obtenu et déjà connu dans la littérature, est traité par du divinylcuprate de lithium pour conduire à l'aldéhyde **40** après une séquence

³⁷ Keck, G. E.; Nickell, D. G. *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3632-3634.

de réduction/oxydation de la fonction ester du diène intermédiaire. L'addition de l'énolate du composé **41** sur cet aldéhyde, suivie de la protection de l'hydroxyle ainsi formé, permet d'isoler le diène **42**. Cet intermédiaire clé, comportant tous les éléments nécessaires à la formation de la pyrrolizidine cible, est alors engagé dans une étape de thermolyse de manière à effectuer le transfert de diénophile conduisant à la formation de la 1,2-oxazine **43** avec un très bon rendement (86 %) mais sous forme d'un mélange de diastéréomères. Les étapes de coupure de la liaison azote-oxygène et d'attaque nucléophile du lactame déprotoné sur l'hydroxyle préalablement activé ont conduit au lactame **44**, après séparation des diastéréomères par chromatographie. Enfin, la déprotection des fonctions hydroxyles de la molécule suivie de la réduction du lactame complètent cette synthèse de la rétronécine (**±**)-**8**.

Les auteurs ont ainsi obtenu la rétronécine racémique en 12 étapes à partir de l'ester acétylénique de départ, et ce avec un rendement de 11 % jusqu'au diol déprotégé (le rendement de l'étape de réduction du lactame n'étant pas indiqué dans la publication).

B. Synthèses en série optiquement active

Après avoir synthétisé la rétronécine sous sa forme racémique, la communauté des chimistes s'est tournée vers l'obtention de la molécule naturelle : la (+)-rétronécine, dont les centres de chiralité (carbones 7 et 7a) sont de configuration (*R*). Ainsi, de nombreuses approches de cet alcaloïde énantiopur ont été proposées dans la littérature : celles-ci s'appuient généralement sur les synthèses racémiques existantes et introduisent la chiralité de la molécule en se basant presque exclusivement sur des composés issus du "pool chiral".

1. A partir de la proline ou d'un dérivé

La lactone de Geissman-Waiss **45** (*Figure 17*) constitue, comme nous avons pu le voir précédemment, un intermédiaire important de la synthèse de la rétronécine. Effectivement, bien que tous les atomes de carbone nécessaires à la formation du second cycle de la pyrrolizidine ne soient pas encore mis en place, les centres asymétriques de la molécule cible sont déjà présents sur cet intermédiaire avancé.

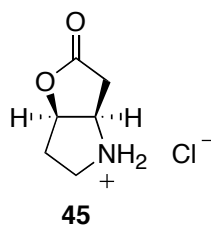


Figure 17 : La (+)-lactone de Geissman-Waiss

Ainsi, l'obtention de cette lactone sous sa forme optiquement active permet d'accéder facilement à la rétronécine naturelle énantio pure par des manipulations déjà décrites dans la littérature^{29, 31}.

La première synthèse énantiosélective de la (+)-rétronécine a été effectuée dès 1983 par Rüeger et Benn³⁸ via l'obtention de la (+)-lactone de Geissman-Waiss par homologation de l'acide carboxylique et transposition de la fonction hydroxyle du dérivé commercial **46** de la (-)-proline³⁹ (Schéma 14).

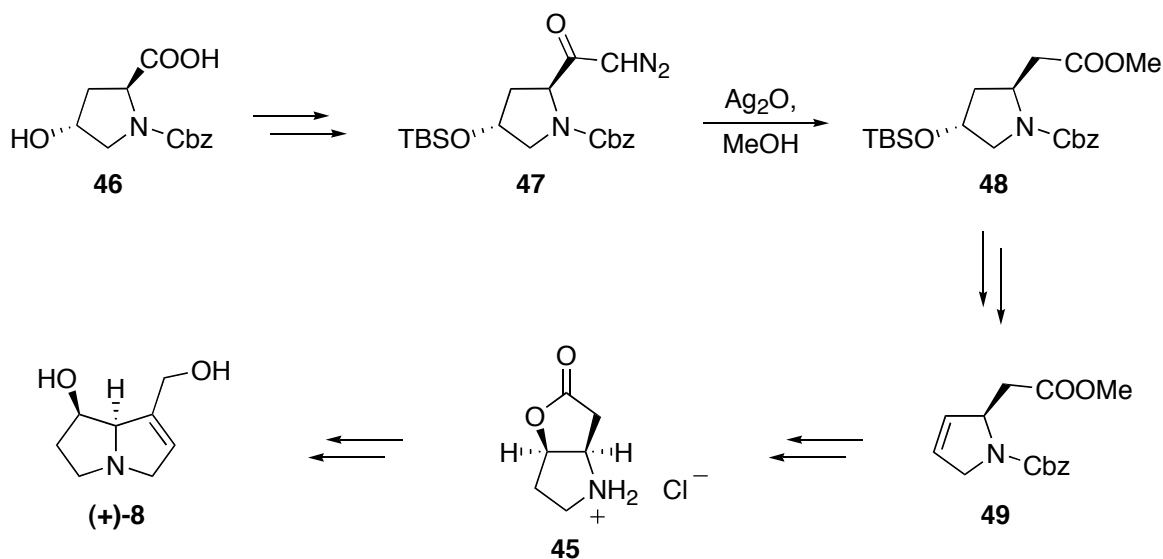


Schéma 14 : Synthèse de la (+)-rétronécine selon Rüeger et Benn

La diazocétone **47**, composé précurseur de l'homologation de la fonction acide carboxylique, est obtenue par diazotation d'un anhydride mixte intermédiaire, après protection de l'hydroxyle secondaire du dérivé de la proline **46**. Cette diazocétone subit alors

³⁸ Rüeger, H.; Benn, M. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1331-1334.

³⁹ Rüeger, H.; Benn, M. *Heterocycles* **1982**, *19*, 23-25.

un réarrangement de Wolff pour conduire au composé homologué **48** qui est transformé, après déprotection, en méthylxanthate correspondant qui permet d'obtenir, par pyrolyse, la pyrrolidine insaturée **49**. Cet intermédiaire est ensuite saponifié pour effectuer une iodolactonisation dont l'iodure résultant est réduit à l'hydrure d'étain. Une déprotection de l'atome d'azote conduit alors à la (+)-lactone de Geissman-Waiss **45** avec un excellent excès énantiomérique (> 99 % d'après l'analyse des esters de Mosher). Cette lactone énantiomériquement pure, possédant tous les centres asymétriques de la molécule cible, est alors transformée en (+)-rétronécine selon la procédure, très légèrement modifiée, de Narasaka et collaborateurs³¹.

Cette synthèse constitue donc une approche hautement énantiosélective de la (+)-rétronécine dont l'efficacité ne peut être déterminée car les rendements ne sont pas indiqués par les auteurs.

En 1994, Pandey et collaborateurs ont mis au point une synthèse très courte de la (+)-rétronécine à partir du même dérivé de la proline en s'appuyant sur la cycloaddition [3+2] d'un ylure d'azométhine non stabilisé (*Schéma 15*)⁴⁰.

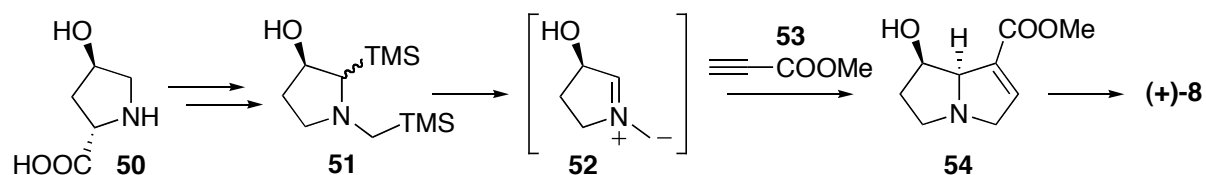


Schéma 15 : Synthèse de la (+)-rétronécine selon Pandey et collaborateurs

Ainsi, le précurseur de cyclisation **51** est obtenu à partir de la 4-hydroxyproline **50**. Ce composé est ensuite engagé dans l'étape de cycloaddition [3+2] en formant dans un premier temps l'ylure **52** intermédiaire qui conduit majoritairement, en présence du propionate de méthyle **53**, au cycloadduit **54** sous forme d'un mélange de régioisomères (3:1) facilement séparables. La (+)-rétronécine est alors obtenue par réduction de l'ester méthylique de l'isomère majoritaire.

Les auteurs ont donc mis au point une synthèse de la (+)-rétronécine en 7 étapes à partir d'un dérivé naturel (et commercial) de la proline, et ce avec un rendement global de 34 % sur

⁴⁰ Pandey, G.; Lakshmaiah, G. *Synlett* **1994**, 277-278.

les cinq dernières étapes (28 % avec recristallisation de la molécule cible). Cette méthodologie constitue donc une voie d'accès courte et efficace à cette base de nécine, malgré un rendement moyen de l'étape clé de cycloaddition (55 %) principalement dû au manque de régiosélectivité de l'approche du propionate.

2. A partir de sucres

Après avoir effectué une synthèse formelle de la (+)-rétronécine à partir du D-ribose⁴¹, Buchanan et Wightman ont développé une approche à partir d'un autre dérivé de sucre : le 2,3-*O*-isopropylidène-D-érythrose⁴². En effet, la première synthèse mise au point ne leur donnant pas satisfaction au niveau du rendement de certaines étapes, les auteurs se sont alors tournés vers une voie alternative d'obtention de la (+)-lactone de Geissman-Waiss (Schéma 16).

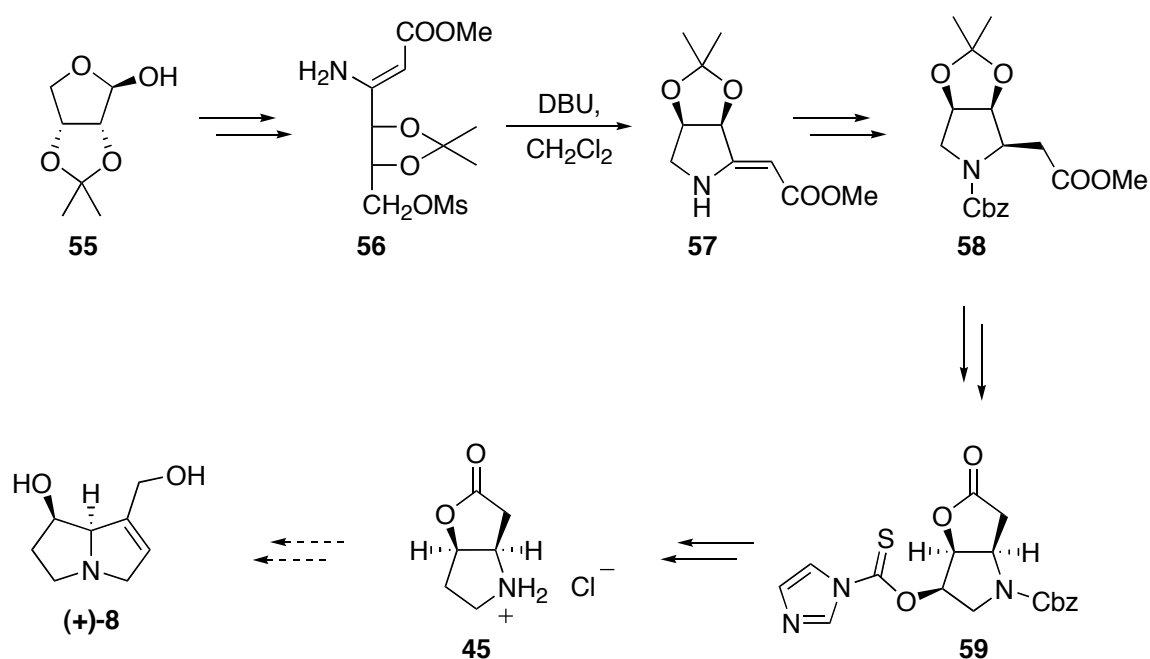


Schéma 16 : Obtention de la (+)-lactone de Geissman-Waiss selon Buchanan et Wightman

Le mésylate **56** est obtenu à partir du composé **55**, facilement préparé à partir du D-arabinose, via la formation de l'oxime puis la mésylation de l'hydroxyle primaire. L'oxime

⁴¹ Buchanan, J. G.; Jigajinni, V. B.; Singh, G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2377-2384.

⁴² Buchanan, J. G.; Singh, G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1299-1300.

est alors déshydratée pour former le nitrile correspondant qui subit une réaction de Reformatsky avec du bromoacétate de méthyle de manière à obtenir l'énamine avec une stéréochimie parfaitement contrôlée (rapport Z/E d'environ 30:1). Le traitement basique de **56** permet de former la pyrrolidine **57** par simple déplacement du mésylate. La pyrrolidine obtenue subit ensuite une réduction stéréosélective (NaBH_3CN) pour conduire, après protection, à la pyrrolidine **58**. La coupure de l'acétonide est suivie d'une lactonisation spontanée, et l'hydroxyle secondaire restant est activé en formant l'imidazolide de thiocarbonyle **59**. Ce dernier composé est alors réduit par l'hydruire de tributylétain de manière à effectuer une désoxygénation et fournir, après déprotection de l'amine secondaire, la (+)-lactone de Geissman-Waiss **45**.

Les auteurs ont donc mis au point une synthèse de la (+)-lactone de Geissman-Waiss en 10 étapes, à partir d'un dérivé du D-érythrose, avec un rendement global de 37 %.

De leur côté, Nishimura et collaborateurs ont développé une voie de synthèse de la (+)-rétronécine à partir du D-glucose⁴³ permettant également d'accéder à son énantiomère. Cette synthèse s'appuie sur la formation de chacun des cycles de la pyrrolizidine via l'attaque nucléophile d'une amine sur un hydroxyle préalablement activé (*Schéma 17*).

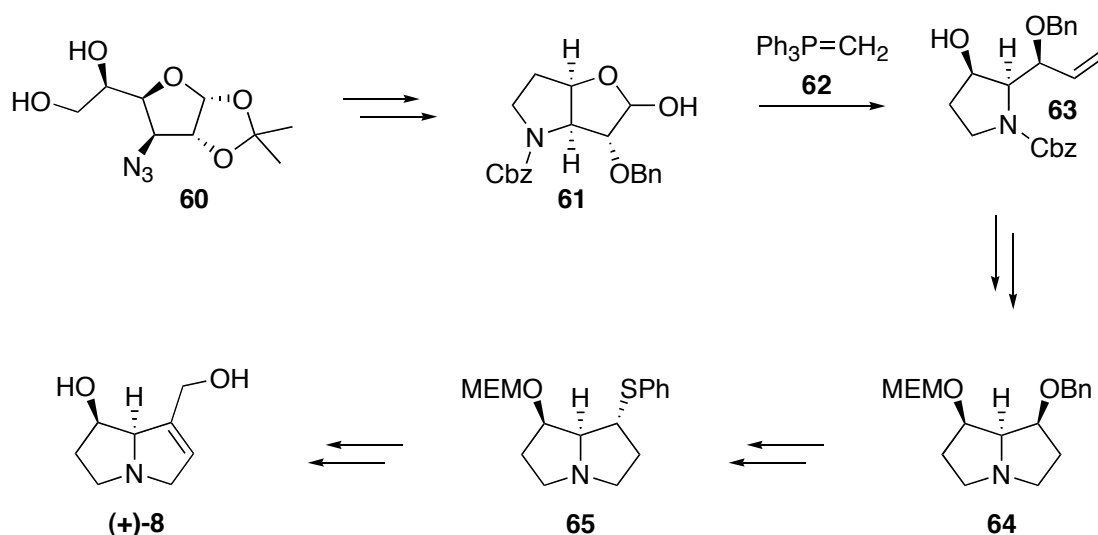


Schéma 17 : Synthèse de la (+)-rétronécine selon Nishimura et collaborateurs

⁴³ Nishimura, Y.; Kondo, S.; Umezawa, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5210-5214.

Ainsi, le dérivé **60** de l' α -glucopyranose (obtenu à partir du D-glucose selon une procédure connue dans la littérature) est dimésylé puis engagé dans une étape de réduction catalytique (Nickel de Raney) conduisant à la formation d'une pyrrolidine. Celle-ci subit alors une désoxygénation, par réduction du chlorure correspondant à l'hydruure de tributylétain, ainsi que différentes étapes de protection/déprotection pour former l'intermédiaire **61**. Ce dernier est alors engagé dans une réaction de Wittig de manière à obtenir la pyrrolidine insaturée **63** qui subit, après protection de l'hydroxyle secondaire, une séquence hydroboration/oxydation/mésylation suivie de la déprotection de l'atome d'azote pour conduire au motif bicyclique **64**. La déprotection sélective de cet intermédiaire puis la mésylation de l'hydroxyle obtenu permet la formation du sulfure **65** par action du thiophénolate de sodium. Ce dernier est alors oxydé (*m*-CPBA) en sulfoxyde puis alkylé par le chlorométhyl benzyl éther après déprotonation. La (+)-rétronécine est alors obtenue après élimination du sulfoxyde et déprotection des hydroxyles intermédiaires.

Cette synthèse est donc réalisée en 20 étapes avec un rendement de 4,7 % à partir du dérivé dimésylé du glucose. De plus, l'intermédiaire **64** conduit à l'énantiomère de la rétronécine naturelle par la déprotection sélective du second hydroxyle en appliquant la même méthodologie.

3. A partir de l'acide malique

Yamada et collaborateurs ont développé une synthèse de la (+)-rétronécine qui s'appuie sur l'obtention d'un dérivé de la lactone de Geissman-Waiss énantio pure⁴⁴ via une réaction de Wittig intramoléculaire (*Schéma 18*).

⁴⁴Niwa, H.; Okamoto, O.; Miyachi, Y.; Uosaki, Y.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2941-2943.

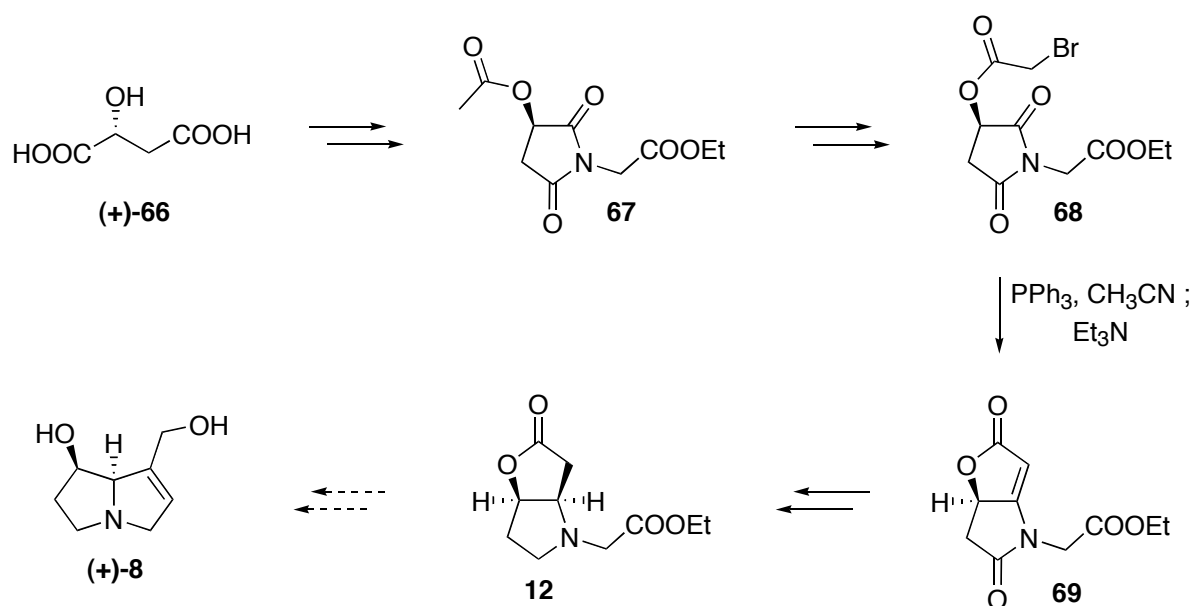


Schéma 18 : Obtention d'un dérivé de la (+)-lactone de Geissman-Waiss selon Yamada et collaborateurs

Le (+)-acide malique **(+)-66** est tout d'abord acétylé de manière à conduire, après traitement avec l'ester éthylique de la glycine, à l'imide **67** qui subit quant à lui une séquence déprotection/acylation pour fournir le dérivé bromé **68**. Cet intermédiaire contient tous les éléments nécessaires à la mise en œuvre de la réaction de Wittig intramoléculaire conduisant à la lactone insaturée **69**. Celle-ci est alors engagée dans une étape d'hydrogénation catalytique suivie de la réduction sélective du lactame (NaBH_3CN), via le thiolactame correspondant, pour aboutir à la lactone **12** recherchée.

Cet intermédiaire avancé de la synthèse de la (+)-rétronécine a ainsi pu être isolé en 7 étapes à partir du (+)-acide malique avec un rendement global de 62 % et un excès énantiomérique supérieur à 98 % (déterminé par analyse RMN des déplacements chimiques induits par $\text{Eu}(\text{hfc})_3$).

Yamada et Niwa ont alors continué à développer leurs stratégies de synthèse de la rétronécine^{35, 44} en les combinant de manière à obtenir efficacement la (+)-rétronécine via la formation successive d'un dérivé énantio pur de la lactone de Geissman-Waiss et de leur lactone tricyclique intermédiaire **31** (Schéma 19)^{45, 46}.

⁴⁵ Niwa, H.; Miyachi, Y.; Okamoto, O.; Uosaki, Y.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4605-4608.

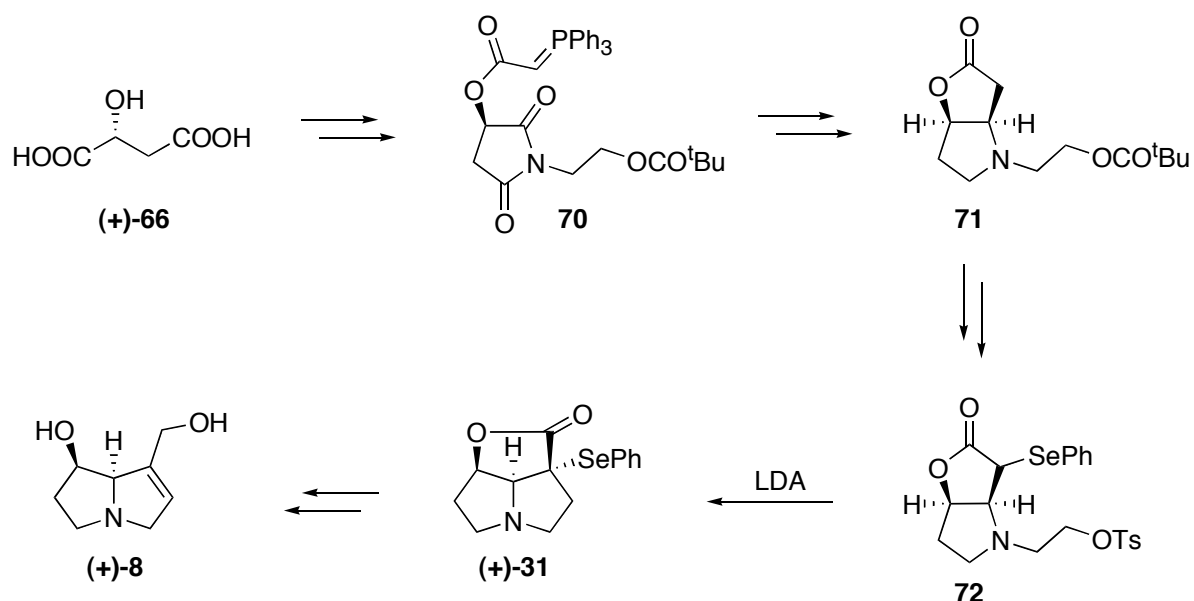


Schéma 19 : Synthèse de la (+)-rétronécine selon Yamada et Niwa

L'ylure **70** est en effet obtenu à partir du (+)-acide malique et d'éthanolamine puis subit une réaction de Wittig intramoléculaire de manière à conduire au dérivé de la (+)-lactone de Geissman-Waiss **71** selon la procédure développée par les auteurs quelques années auparavant⁴⁴. Cet intermédiaire est alors sélénié et activé sous forme de tosylate pour former, après traitement basique, le dérivé tricyclique **(+)-31** qui conduit à la (+)-rétronécine d'après la synthèse racémique développée précédemment par les auteurs³⁵.

Cette procédure de sélélation/cyclisation a été préférée à la voie "plus classique" de cyclisation/sélélation car la cyclisation du composé non sélénié n'a jamais été fructueuse. De plus, ceci permet de contourner le problème de conversion rencontré, dans l'approche du produit racémique, lors de la formation du séléniure à partir de la lactone tricyclique. Ainsi, la (+)-rétronécine a été préparée en 16 étapes à partir du (+)-acide malique avec un rendement global de 4,6 %.

Après avoir développé une synthèse d'un précurseur de la (+)-lactone de Geissman-Waiss à partir du (+)-tartrate de diéthyle qui ne leur a pas donné entière satisfaction (produit minoritaire de la synthèse), Fukumoto et collaborateurs ont alors envisagé une

⁴⁶ Niwa, H.; Miyachi, Y.; Okamoto, O.; Uosaki, Y.; Kuroda, A.; Ishiwata, H.; Yamada, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 393-412.

nouvelle approche, à partir du (-)-acide malique, via une cyclisation intramoléculaire de Michael hautement diastéréosélective⁴⁷ (Schéma 20).

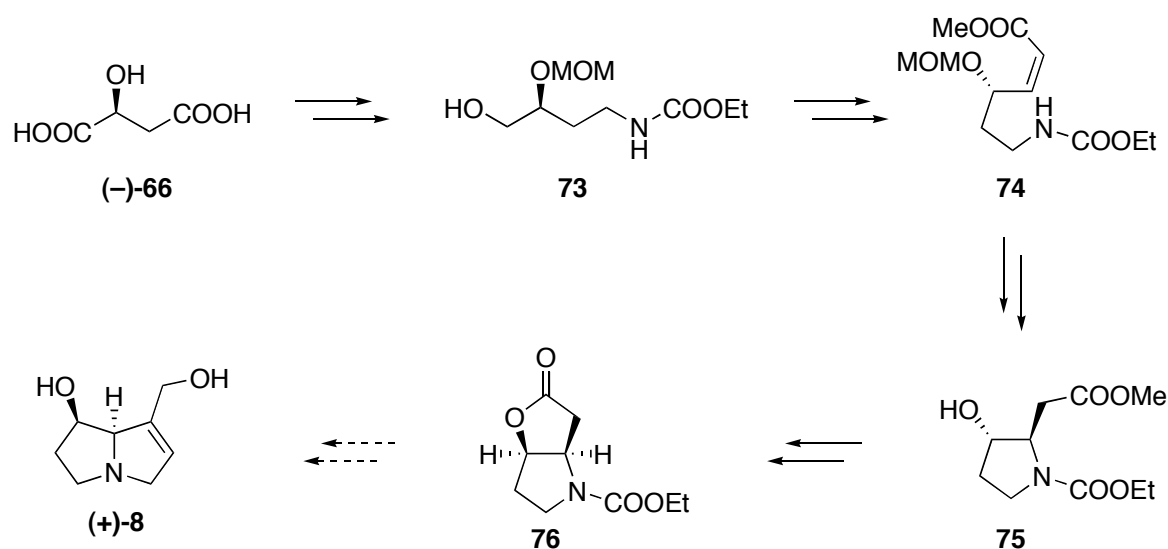


Schéma 20 : Obtention d'un dérivé de la (+)-lactone de Geissman-Waiss selon Fukumoto et collaborateurs

Le carbamate **73** est obtenu par réduction du (-)-acide malique (**-66**) suivie de la mise en place de la fonction carbamate, via un uréthane, et de différentes étapes de protection/déprotection. Ce carbamate subit ensuite une oxydation de Swern permettant d'effectuer une réaction de Wittig suivant la modification de Still, qui conduit à la formation exclusive de l'isomère *Z* de l'insaturation. La cyclisation du composé **74** ainsi obtenu, suivie de la déprotection de l'hydroxyle secondaire, permet d'isoler le pyrrolidinol **75** avec un excellent rapport des diastéréomères (39:1). Une inversion de configuration du carbone de l'hydroxyle secondaire est ensuite réalisée très efficacement, suite au déplacement du mésylate correspondant par le carboxylate résultant de la saponification de l'ester méthylique, de manière à obtenir la lactone **76**.

Les auteurs ont ainsi mis au point la synthèse énantiosélective d'un dérivé de la (+)-lactone de Geissman-Waiss à partir du (-)-acide malique avec un rendement de 18% sur 16 étapes dont les 9 premières conduisent à l'obtention du carbamate **73** avec un rendement global de 86 % alors que les 7 suivantes sont nettement moins efficaces (21 %). Ce travail

⁴⁷ Shishido, K.; Sukegawa, Y.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 993-1004.

constitue donc la synthèse d'un intermédiaire avancé de la (+)-rétronécine dont les propriétés spectroscopiques sont identiques à celles obtenues par d'autres voies de synthèse.

Après avoir développé une méthode d'obtention asymétrique du squelette pyrrolizidine par cyclisation dirigée d'un acyliminium, Chamberlin et Chung ont appliqué cette méthodologie à l'obtention de quelques pyrrolizidines naturelles, dont la (+)-rétronécine⁴⁸, à partir du (-)-acide malique (*Schéma 21*).

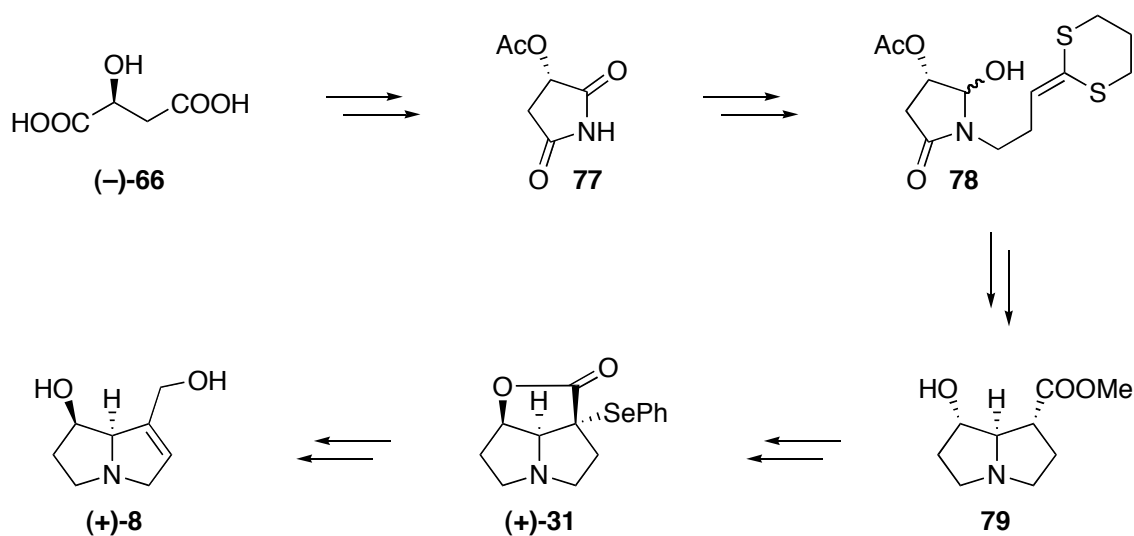


Schéma 21 : Synthèse de la (+)-rétronécine selon Chamberlin et collaborateurs

Ainsi, l'acétoxy-succinimide **77** est obtenu suite à l'acétylation du (-)-acide malique (**-**)-**54** et au traitement de l'intermédiaire obtenu avec de l'ammoniaque gazeux. Ce composé subit ensuite un couplage de Mitsunobu avec le 2-(3-hydroxypropylidène)-1,3-dithiane suivi de la réduction sélective du succinimide (NaBH_4) pour conduire à l'hydroxylactame **78** précurseur de la cyclisation, sous forme d'un mélange de diastéréomères (11:1). Ce composé est alors mésoylé de manière à obtenir l'acyliminium correspondant qui cyclise spontanément pour former le squelette de la pyrrolizidine et conduire au bicyclic **79** après une série de transformations de groupements fonctionnels (réduction de l'acétate et du lactame, conversion du cétène dithioacétal en ester méthylique). Celui-ci subit alors une double inversion de configuration : l'inversion de l'hydroxyle en position 7 (suite à une séquence oxydation de

⁴⁸ Chamberlin, A. R.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4425-4431.

Swern/réduction sélective) oriente alors celle de l'ester méthylique par épimérisation en position 1 avec de l'éthoxyde de sodium, laquelle est déplacée grâce à la formation de la lactone tricyclique correspondante. Cette lactone conduit à la (+)-rétronécine via l'intermédiaire **(+)-31** selon la procédure décrite par Yamada et collaborateurs³⁵.

Les auteurs ont donc mis au point une synthèse de la (+)-rétronécine en 14 étapes à partir du (-)-acide malique et avec un rendement global de 0,9 %. Néanmoins, cette voie de synthèse s'appuie, pour les étapes finales, sur la première méthodologie de Yamada et collaborateurs qui souffre, comme nous avons pu le voir précédemment, d'un très faible rendement de formation du sélénuire.

Kametani et collaborateurs se sont appuyés sur deux des synthèses précédentes de manière à effectuer une synthèse formelle de la (+)-rétronécine en appliquant leur méthodologie de formation du bicyclic de la pyrrolizidine⁴⁹ (Schéma 22) via le réarrangement [1,2] d'un ylure de soufre (réarrangement de Stevens).

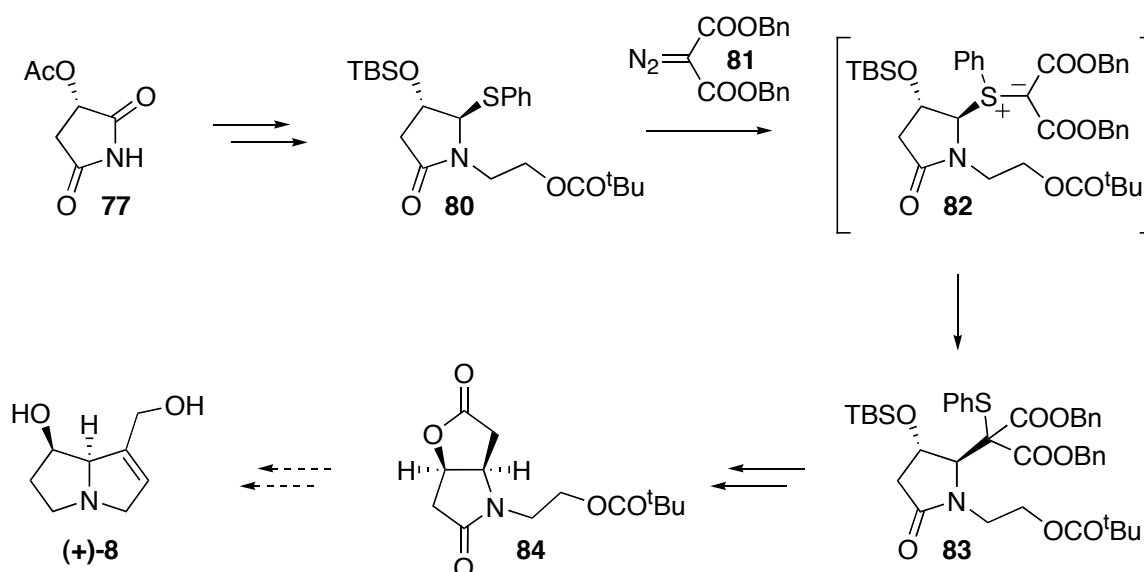


Schéma 22 : Synthèse d'un précurseur de la (+)-rétronécine selon Kametani et collaborateurs

Ainsi, l'acétoxy succinimide **77**, préparé selon la procédure de Chamberlin et collaborateurs à partir du (-)-acide malique⁴⁸, est traité par un monoester de l'éthylène glycol dans les conditions de Mitsunobu suivi de diverses manipulations de groupements

⁴⁹ Kametani, T.; Yukawa, H.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 685-687.

fonctionnels de manière à obtenir le sulfure **80**. Ce composé est alors engagé, par traitement avec le dibenzyl α -diazomalonate **81**, pour former l'ylure **82** qui conduit, par réarrangement de Stevens, à l'adduit **83**. Ce dernier est alors désulfurisé (Nickel de Raney), puis soumis à une séquence hydrogénolyse/décarboxylation/déprotection pour former un γ -hydroxyacide qui est alors engagé dans une nouvelle réaction de Mitsunobu de manière à obtenir le dérivé de la (+)-lactone de Geissman-Waiss **84**.

Ce composé, précurseur connu de la (+)-rétronécine^{45, 46}, est obtenu en 15 étapes et avec un rendement global de 5,7 % à partir du (-)-acide malique. L'approche mise au point constitue donc une synthèse formelle de cette base de nécine.

4. Via induction asymétrique

Cette voie de synthèse, développée en 1989 par Nagao et collaborateurs⁵⁰, constitue la seule synthèse asymétrique antérieure à nos travaux permettant d'atteindre la (+)-rétronécine. Néanmoins, il s'agit simplement d'une synthèse formelle puisque les auteurs ont limité leur étude à la méthode d'obtention de dérivés énantiomériquement purs de la (+)-lactone de Geissman-Waiss par réaction aldolique via un énoilate d'étain chiral (*Schéma 23*).

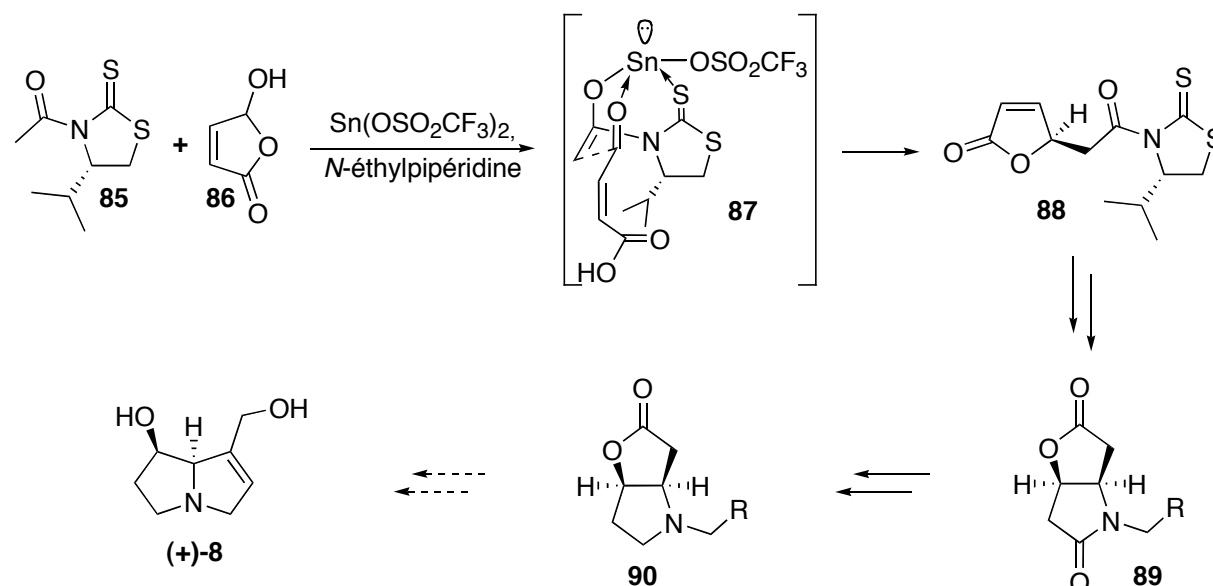


Schéma 23 : Obtention de dérivés de la (+)-lactone de Geissman-Waiss selon Nagao et collaborateurs

⁵⁰ Nagao, Y.; Dai, W-M.; Ochiai, M.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211-5217.

La formation énantiosélective des centres chiraux de la molécule cible est basée sur l'addition stéréosélective, en présence d'un acide de Lewis, du précurseur **85** sur la forme ouverte du γ -hydroxybuténolide **86**. Ainsi, après lactonisation, cette procédure conduit au composé **88**, avec un bon rendement (86 %) et un excellent excès diastéréomérique (99 %, déterminé par HPLC). Cette réaction s'effectue via un état de transition cyclique **87** fortement chélaté dans lequel l'aldéhyde approche par la face la moins encombrée et où le résidu acide carboxylique α,β -insaturé occupe préférentiellement une position pseudo-équatoriale. Cet état de transition très favorisé du point de vue stérique conduit quasi-exclusivement au composé souhaité. L'intermédiaire réactionnel **88** subit ensuite une aminolyse suivie d'une addition de Michael stéréocontrôlée de manière à former le motif bicyclique **89**. Ce dernier est réduit sélectivement, en suivant la procédure développée par Yamada et collaborateurs⁴⁴, pour conduire au dérivé de la lactone de Geissman-Waiss **90** énantiomériquement pur.

Ainsi, trois dérivés de la lactone de Geissman-Waiss (dont deux connus dans la littérature comme des précurseurs de la (+)-rétronécine) ont été isolés au terme de ce travail avec des rendements de 58 % sur 5 étapes (pour R=ester éthylique : **12**) et de 44 et 47 % sur 6 étapes (pour R=*tert*-butoxycarbamate de méthyle et R=acétate de méthyle respectivement).

5. Synthèses de la (-)-rétronécine

Certains auteurs ont également rapporté la synthèse de l'énantiomère non naturel de la rétronécine.

L'approche développée par Knight et collaborateurs est basée sur une réduction enzymatique de la céto-proline racémique par de la levure de boulanger⁵¹. Cette étape conduisant à un précurseur de la (-)-lactone de Geissman-Waiss, les auteurs ont ainsi mis au point une synthèse formelle de la (-)-rétronécine (*Schéma 24*).

⁵¹ Cooper, J.; Gallagher, P. T.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 509-510.

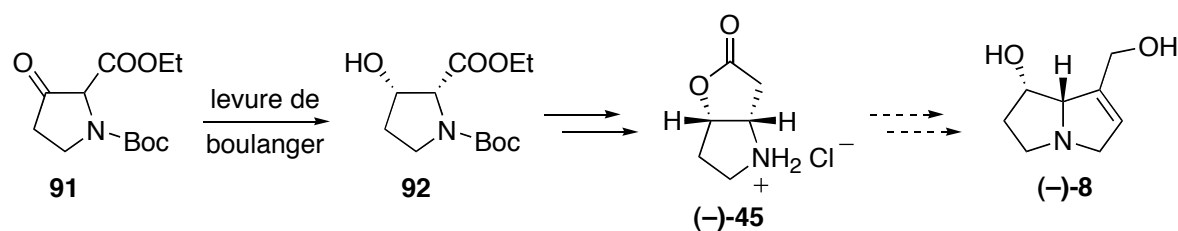


Schéma 24 : Synthèse de la (-)-lactone de Geissman-Waiss selon Knight et collaborateurs

Ainsi, la réduction enzymatique de la céto-proline racémique **91** (obtenue par cyclisation de Dieckmann) conduit au dérivé de la 3-hydroxyproline **92** diastéréomériquement pur mais sous forme d'un mélange d'énantiomères (9:1) d'après l'analyse des esters de Mosher. Ce composé est alors préparé en vue de l'homologation de Arndt-Eistert puis de la lactonisation du γ -hydroxyester intermédiaire qui conduisent à la (-)-lactone de Geissman-Waiss **(-)-45** (présentant un excès énantiomérique de 93 % après recristallisation d'un des intermédiaires).

Cette méthodologie constitue donc une synthèse de la (-)-lactone de Geissman-Waiss en 6 étapes à partir du dérivé de la proline **91**. L'efficacité de cette approche n'a pas pu être déterminée du fait de l'omission de nombreux rendements par les auteurs.

Enfin, Tsai et collaborateurs ont développé une autre synthèse de la (-)-rétronécine à partir du (-)-acide malique via la cyclisation radicalaire d'une sulfone⁵². Cette voie s'appuie sur l'obtention de l'acétoxysuccinimide **77** de Chamberlin⁴⁸ de manière à orienter une alkylation intramoléculaire diastéréosélective pour obtenir le précurseur de cyclisation radicalaire (*Schéma 25*).

⁵² Huang, J.-M.; Hong, S.-C.; Wu, K.-L.; Tsai, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3047-3050.

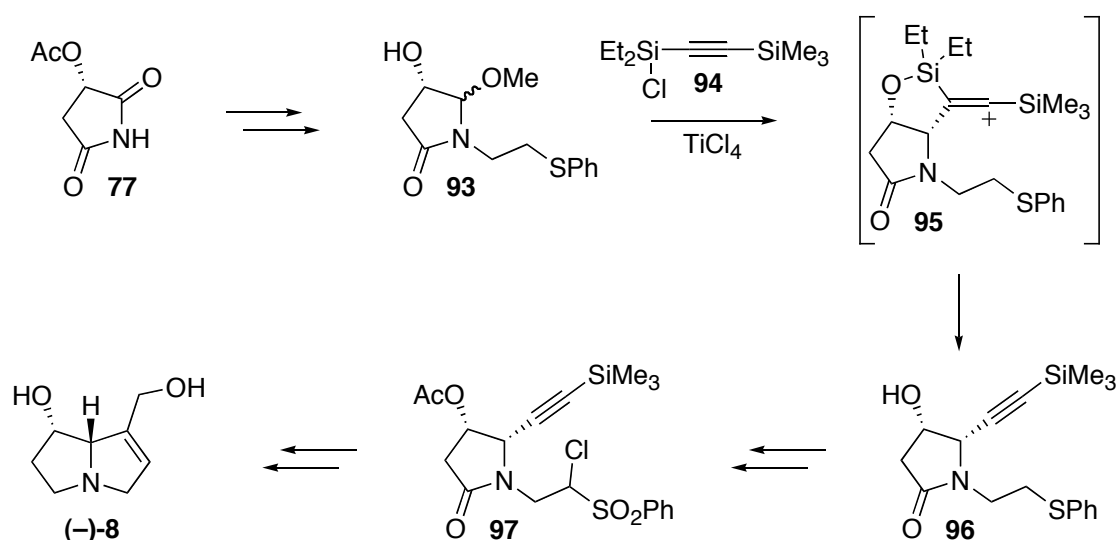


Schéma 25 : Synthèse de la (-)-rétronécine selon Tsai et collaborateurs

Ainsi l'hydroxy-sulfure **93**, précurseur de l'alkylation contrôlée, est préparé à partir de l'acétoxysuccinimide **77** par couplage de Mitsunobu avec le 2-(phénylthio)éthanol, puis déprotection de l'hydroxyle secondaire. Ce dernier permet la réduction régiosélective du carbonyle en α pour former un hydroxyle qui est alors échangé par un groupement méthoxy. La silylation de l'hydroxyle secondaire par le réactif approprié **94** suivie de l'action de TiCl_4 conduit à la pyrrolidinone **96** via l'espèce cationique **95**. Le précurseur de la cyclisation radicalaire **97** est alors obtenu par acétylation, chloration en α du soufre (NCS) puis oxydation de ce dernier (*m*-CPBA). La sulfone **97** est par la suite engagée dans l'étape de cyclisation radicalaire (Bu_3SnH , AIBN) pour conduire au cycloadduit qui est alors soumis à diverses manipulations de groupements fonctionnels (bromation, acétylation désilylante puis réduction des acétates) de manière à isoler la (-)-rétronécine.

Les auteurs ont par conséquent mis au point une synthèse efficace de la (-)-rétronécine en 12 étapes, avec un rendement global de 15 %, à partir du succinimide **77**. Néanmoins, la faiblesse de cette approche réside dans l'étape clé de cyclisation radicalaire dont l'efficacité moyenne (58 %) limite le rendement global de la synthèse.

C. Conclusion

La rétronécine, de par son importance biologique, a donc suscité de nombreuses études dans la communauté chimique internationale. Il existe effectivement de nombreuses voies

d'accès à cette molécule naturelle qui ont, pour certaines, été motivées par l'étude de ses propriétés (sa biosynthèse notamment) ou par la synthèse d'un alcaloïde de la pyrrolizidine. De plus, un certain nombre d'entre elles représente une mise en valeur d'une méthodologie de synthèse développée précédemment par les auteurs.

Ainsi, il existe dans la littérature 18 synthèses de la rétronécine dont 7 du composé racémique, 9 de la (+)-rétronécine naturelle et 2 de son énantiomère non naturel. Cependant, nous avons pu constater que les synthèses en série optiquement active sont presque exclusivement effectuées à partir de molécules issues du "pool chiral", à l'exception d'une seule synthèse, par ailleurs formelle, dont les centres chiraux sont mis en place par induction asymétrique.

Constatant qu'aucune synthèse totale de la (+)-rétronécine par induction asymétrique n'avait été achevée lors du commencement de nos travaux, cette molécule a donc été choisie comme cible, en vue de l'élargissement à de nouveaux alcaloïdes de notre méthodologie de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énol chiraux.

III. Résultats et discussions

A. Approche envisagée

Dans un premier temps, l'approche envisagée de la (+)-rétronécine était vue comme une variation de la synthèse des amphorogynines, récemment réalisée au laboratoire lors de la thèse de Caroline ROCHE^{18, 53}. Notre cible pourrait ainsi provenir du β -céto-ester **I** par des étapes de réductions et d'élimination. Cet intermédiaire résulterait à son tour de la fonctionnalisation du pyrrolizidinol **II** après oxydation en cétone et méthoxycarbonylation de cette dernière (*Schéma 26*).

⁵³ Roche, C.; *Synthèse Asymétrique de Pyrrolizidines : Application à la Préparation des Amphorogynines A et D*; thèse, Grenoble, Université Joseph Fourier, janvier 2003.

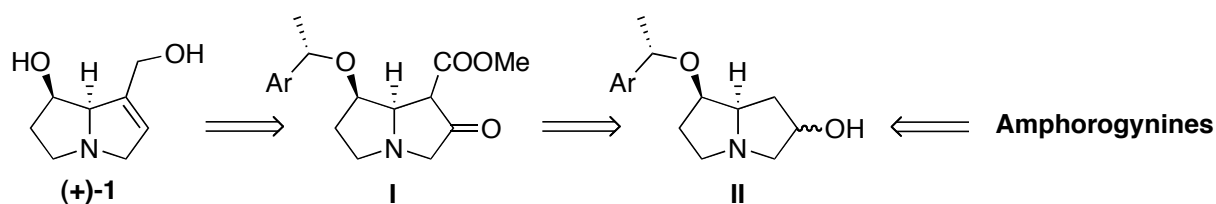


Schéma 26 : Première approche envisagée de la (+)-rétronécine

Dans les faits, le pyrrolizidinol **II**, intermédiaire avancé de la synthèse des amphorogynines, est oxydé dans les conditions de Swern : la cétone résultante, très instable, est alors traitée par une base forte (LiHMDS) de manière à former l'énolate correspondant. Celui-ci est ensuite traité par le réactif de Mander ($\text{CH}_3\text{OCO-CN}$) de manière à minimiser le phénomène d'*O*-méthoxycarbonylation⁵⁴, ce qui permet d'isoler le céto-ester **I** de façon régiosélective via la formation préférentielle de l'énolate non substitué par un second hétéroatome. Une fois de plus, ce composé s'est avéré instable et a donc été directement réduit (NaBH_4) et acétylé pour former le diester correspondant. Malheureusement, et malgré de très nombreux essais, ce diester n'a jamais pu être isolé avec un rendement supérieur à 29 % depuis le pyrrolizidinol **II**. D'autre part, des résultats peu encourageants lors des essais préliminaires d'élimination de l'acétate ont confirmé que cette voie constitue une impasse synthétique.

Devant ces difficultés, une nouvelle approche a donc été envisagée, en utilisant un intermédiaire en amont de la synthèse des amphorogynines. Ainsi, la molécule cible pourrait provenir du pyrrolizidinol **III** suite à un couplage en position 1 puis à la coupure de l'inducteur chiral. Cet intermédiaire serait quant à lui obtenu à partir de l'hydroxylactame **IV** par activation de la double liaison terminale suivie de la réduction du lactame conduisant ainsi à la formation du motif pyrrolizidine. Ce lactame pourrait alors être le résultat de l'oxydation allylique du lactame insaturé **V**, intermédiaire commun à la synthèse des amphorogynines (Schéma 27).

⁵⁴ Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425-5428.
Crabtree, S. R. Mander, L. N. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 256-264.

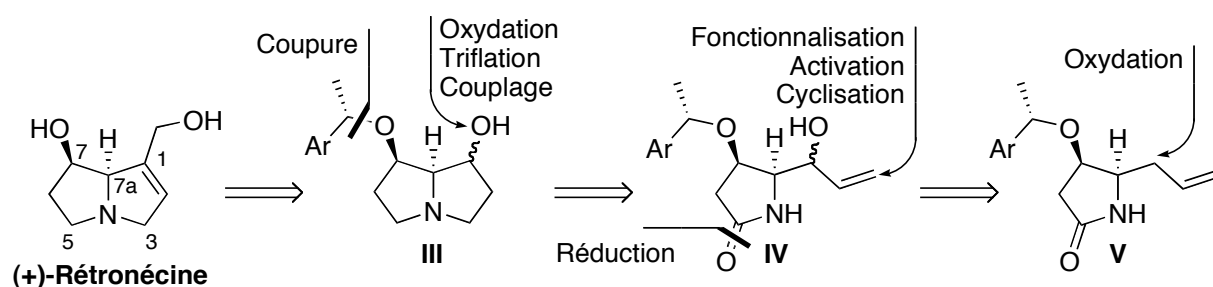


Schéma 27 : Seconde approche envisagée de la (+)-rétronécine

Nous présenterons donc, dans cette partie, les résultats obtenus lors de la mise en œuvre de cette approche, ainsi que les résultats provenant du travail d'optimisation de la préparation du lactame **V**.

B. Obtention de l'intermédiaire clé

Cette synthèse débute de façon classique par la préparation de l'éther d'énol dichloré **98**, composé stable et purifiable, qui est obtenu avec un bon rendement par addition de trichloroéthylène sur l'alcoolate de l'inducteur chiral **1** de configuration (*S*) (Schéma 28).

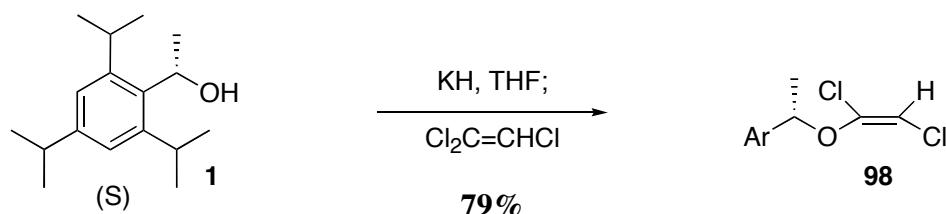


Schéma 28 : Obtention de l'éther d'énol dichloré

Le choix de la configuration de cet auxiliaire chiral est basé sur les précédents du laboratoire^{13d, 13e, 15, 18} qui permettent d'établir une règle empirique selon laquelle l'inducteur de configuration (*S*) conduit à la cyclobutanone dichlorée dont le carbone portant la copule chirale est également de configuration (*S*). De plus, des calculs par modélisation moléculaire de l'éther d'énol **101** de cette configuration ont permis d'identifier sa conformation de plus basse énergie (Figure 18). Celle-ci montre très clairement que la face C_α -re de ce composé est la plus accessible car un des groupements isopropyles de l'inducteur vient bloquer la face C_α -si de la molécule, favorisant ainsi l'approche du dichlorocétène sur la face opposée. De plus,

la deuxième conformation de plus basse énergie calculée (1,5 kcal.mol⁻¹ de différence) favorise elle aussi de façon hautement préférentielle l'attaque par la face C_α-re.

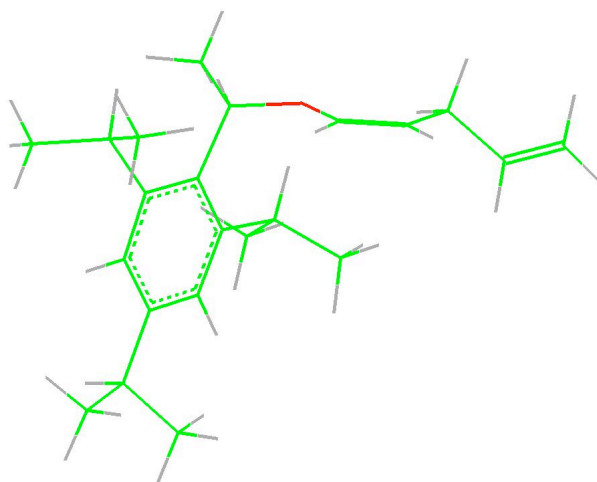


Figure 18 : Conformation de plus basse énergie du précurseur de cycloaddition **101**

L'éther d'énol dichloré **98** est ensuite traité avec 2 équivalents de butyllithium pour effectuer une élimination conduisant à un acétylure intermédiaire qui est alors piégé par de l'iodure d'allyle de manière à former l'éther acétylénique **99** (Schéma 29).

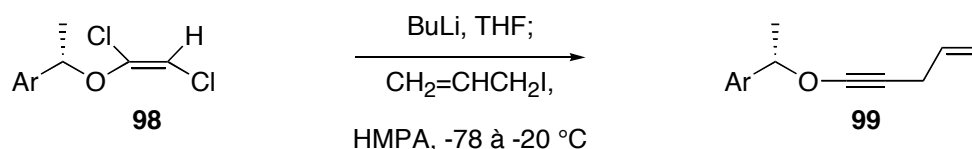


Schéma 29 : Obtention de l'éther acétylénique

Le produit de cette réaction est très instable à température ambiante, mais nettement plus stable à 0 °C. Ainsi, le traitement de cette manipulation et l'évaporation des solvants d'extraction sont effectués à des températures inférieures ou égales à 0 °C de manière à éviter la dégradation du produit formé. Néanmoins, cette décomposition conduit inévitablement à la formation du dérivé du styrène **100** en proportions plus ou moins importantes (Schéma 30). Du point de vue mécanistique, elle peut provenir d'une élimination thermique de l'éther acétylénique, ce type de réaction étant en effet connu comme méthode de préparation de

cétènes⁵⁵. Un respect strict des conditions opératoires permet toutefois de limiter la présence du composé **100** dans le brut réactionnel à moins de 10 %.

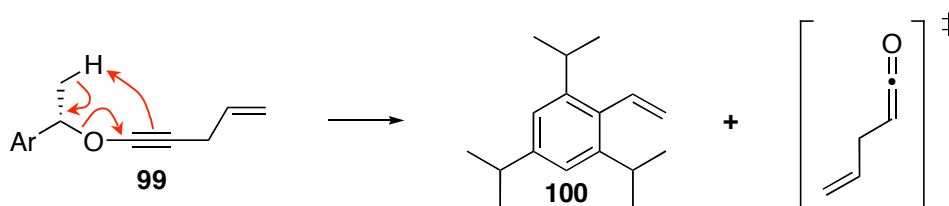


Schéma 30 : Mécanisme de dégradation de l'éther acétylénique

L'intermédiaire **99** est alors rapidement engagé dans l'étape de réduction sélective de la triple liaison de manière à former l'éther d'énol **101** (Schéma 31).

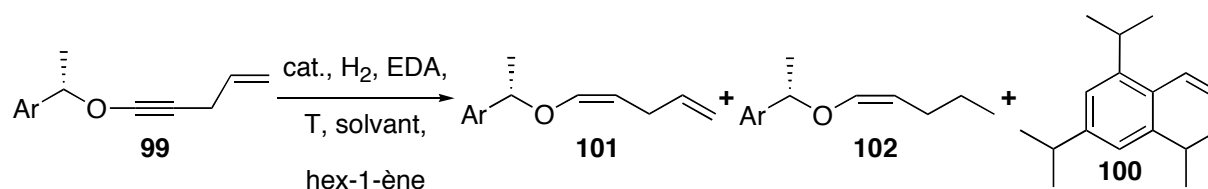


Schéma 31 : Hydrogénation catalytique, schéma général

Cette étape essentielle, permettant de fixer la stéréochimie de la double liaison, a nécessité une étude approfondie : il est en effet important de maîtriser au mieux la conversion de l'éther acétylénique de manière à former l'éther d'énol **101** tout en limitant l'hydrogénation de la double liaison terminale (phénomène conduisant à la formation de l'éther d'énol surréduit **102**) ainsi que la dégradation du substrat en dérivé du styrène **100**. Cette dernière est effectivement favorisée par un temps de réaction long et/ou une température de travail trop élevée. Pour cela, un nombre significatif de paramètres a été étudié de manière à optimiser cette réaction : température, nature et quantité de catalyseur, quantité d'agent empoisonnant, nature du solvant, concentration de la réaction...

Tout d'abord, un échantillon authentique de l'éther d'énol surréduit **102** a été synthétisé en appliquant la même méthodologie mais en piégeant l'acétylène avec le triflate de propanol. Il a ainsi été possible de déterminer les différences spectrales entre les composés **101** et **102** et donc d'étudier l'hydrogénation de **99** par analyse directe des spectres RMN des

⁵⁵ Mahesh Ramaseshan, L.L.; MaGee, D. I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2159-2168.

bruts réactionnels. Jusqu'alors, cette réaction conduisait à des quantités non négligeables de composé surréduit (de l'ordre de 20 %) ainsi qu'à des proportions variables de produit de décomposition **100** (environ 10 %). Il était donc nécessaire d'améliorer cette étape pour qu'elle n'handicape plus l'efficacité de la synthèse.

Cette étude a été particulièrement motivée par la publication, début 2003, par Campos, Journet, Cai et collaborateurs, d'un problème similaire lors de la synthèse du squelette d'un antagoniste de prostaglandine⁵⁶. Les auteurs ont pu montrer qu'un ligand bidentate (le meilleur étant l'éthylène diamine : EDA) empoisonnait efficacement le catalyseur de Lindlar et permettait de supprimer la surréduction d'une triple liaison à l'intérieur d'une chaîne carbonée. Dans un premier temps, l'application de cette méthodologie à notre substrat a effectivement permis de limiter la formation du composé **102**. Malheureusement, nous nous sommes très vite heurtés à de gros problèmes de reproductibilité, et ce, malgré l'utilisation de solvants scrupuleusement distillés et de différentes sources de catalyseur. Néanmoins, ces manipulations ont mis en évidence la capacité de l'EDA à limiter la formation du produit de surréduction dans notre cas.

Ainsi, la résolution de notre problème ne passerait-elle pas simplement par l'ajout d'EDA aux conditions utilisées précédemment au laboratoire⁵³, à savoir l'utilisation de palladium supporté sur sulfate de baryum (Pd/BaSO₄) dans la pyridine ? A notre grande satisfaction, ce ligand a également montré son efficacité dans ces conditions. Ainsi, après optimisation de la quantité de catalyseur et d'EDA, et de la concentration, il a été possible de limiter la proportion de composé surréduit à une valeur *inférieure à 10 %*, tout en évitant la formation supplémentaire du dérivé du styrène (moins de 10 %). Cette étude a permis de remarquer que le rapport **101/102** est généralement meilleur lorsque la réaction est stoppée juste avant la conversion totale du substrat. De plus, nous avons remarqué que le DMF ne modifiait pas significativement la composition du brut réactionnel. Ce solvant peut alors remplacer avantageusement la pyridine du point de vue de la sécurité (toxicité moindre) et car il est plus facile à éliminer, notamment sur des échelles importantes.

Cette étape intervenant en tout début de synthèse, une étude d'augmentation d'échelle a été effectuée de manière à assurer une bonne reproductibilité de cette méthodologie (*Tableau 1*).

⁵⁶ Campos, K. R.; Journet, M.; Cai, D.; Kowal J. J.; Lee, S.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2338-2342.

Entrée ^a	Echelle (g)	Pd (éq.)	Composition (en %)			
			99	101	102	100
I	0,1	0,100	0	80	10	10
II	1,0	0,050	5	83	6	6
III	10,0	0,035	0	84	9	7
IV	25,0	0,035	6	79	8	7

^a: Pd/BaSO₄ (10 % en Pd), EDA 0,6 éq., T = 0 °C, C = 0,58 M, DMF, hexène

Tableau 1 : Etude de l'augmentation d'échelle de la réduction catalytique

Nous avons alors pu vérifier qu'il est nécessaire de diminuer la quantité de catalyseur afin de maintenir une vitesse de réaction permettant un suivi de l'avancement par IR et d'effectuer le traitement juste avant conversion totale de l'éther acétylénique de départ. Ainsi, nous avons développé une procédure efficace et reproductible de réduction, à échelle importante, de l'éther acétylénique **99** en éther d'énol **101**, tout en limitant systématiquement la surréduction de ce dernier à moins de 10 %.

Une fois cet éther d'énol chiral en main, il est engagé dans l'étape de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène⁵⁷ (généré *in situ*), pour conduire sélectivement à la dichlorocyclobutanone **103** sous forme d'un mélange de diastéréomères (évalué par RMN à (93:7)). Ce mélange est alors traité par le réactif de Tamura⁵⁸ (MSH) de manière à mettre en œuvre une expansion de cycle (par un réarrangement de Beckmann) hautement régiosélective, probablement due à l'effet électronique induit par la présence des atomes de chlore⁵⁹. Le lactame dichloré intermédiaire subit alors une déchloration⁶⁰ par le couple Zn-Cu de manière à conduire, après purification sur colonne de silice, au lactame **3** dont les deux centres chiraux sont hautement contrôlés et avec un excellent rendement global de 72 % depuis l'éther d'énol dichloré **98** (5 étapes soit 94 % par étape) (*Schéma 32*). Néanmoins, le composé ainsi isolé contient environ 8 % de lactame saturé et 7 % de diastéréomère minoritaire qui seront progressivement éliminés lors des purifications des étapes suivantes. Ceci constitue une

⁵⁷ Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3173-3179.

Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2560-2564.

revues : voir réf. 6b et :

Tidwell, T. T. *Ketenes*; Wiley: New York, 1995.

Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 563-576.

⁵⁸ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1-17.

⁵⁹ Luh, T-Y.; Chow, H-F; Leung, W. Y.; Tam, S. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 519-525.

⁶⁰ Johnston, B. D.; Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 114-117.

amélioration significative dans la mesure où, avant ces travaux, cet intermédiaire était obtenu sous forme d'un mélange (4:1) de composés saturé et insaturé et avec un rendement de 42 % sur les 5 étapes.

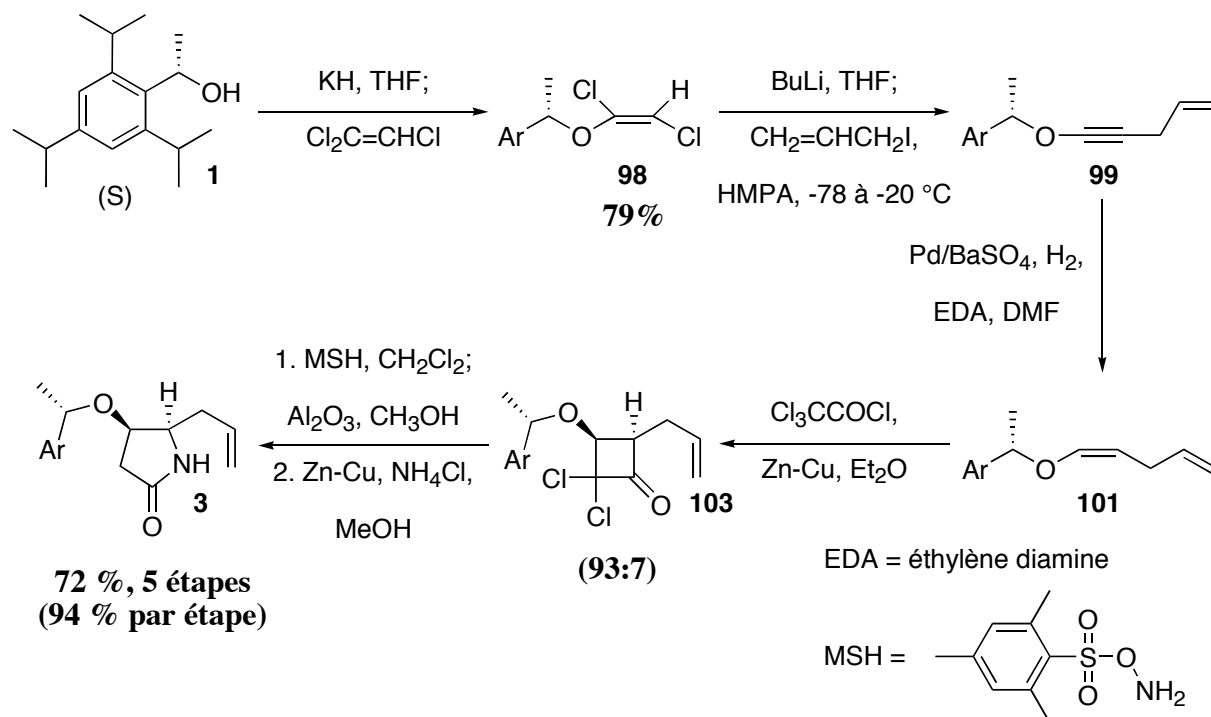


Schéma 32 : Obtention du lactame intermédiaire clé de la synthèse, schéma récapitulatif

Ainsi, une très grande rigueur dans la conservation des “éthers d’énol” intermédiaires à basse température conjuguée à l’optimisation de la réduction de l’éther acétylénique ont permis d’améliorer de manière tout à fait significative le rendement global de cette série d’étapes. Le lactame **3** est alors prêt à subir les transformations chimiques nécessaires à l’obtention du squelette pyrrolizidine de la (+)-rétronécine.

C. Obtention du squelette pyrrolizidine

Le lactame ainsi obtenu, intermédiaire clé de cette synthèse, possède déjà les centres asymétriques de la (+)-rétronécine, par conséquent les transformations mises en jeu lors des diverses manipulations effectuées dorénavant sont uniquement d’ordre chimique.

L'étape suivante consiste alors en une oxydation allylique de manière à fonctionnaliser la future position 1 de la pyrrolizidine. Celle-ci a fait l'objet d'une série de manipulations visant à tester diverses méthodes d'oxydation allylique, basées notamment sur l'utilisation de différents catalyseurs.

1. Oxydation allylique

Il existe très peu de méthodes permettant d'effectuer une oxydation allylique de manière contrôlée, la plupart d'entre elles pouvant effectivement conduire à la formation d'une cétone α,β -insaturée dans des proportions variables (comme avec CrO_3) ou à la migration de la double liaison (avec l'oxygène singulet par exemple)⁶¹. Dans un premier temps, l'oxydation allylique au dioxyde de sélénium (SeO_2) développée par Sharpless⁶² nous a semblé être la meilleure méthodologie. Néanmoins, des travaux menés par d'autres chercheurs du laboratoire⁶³ montrent que la réactivité de ce composé n'est pas suffisante dans les conditions classiques décrites par Sharpless (24 heures à température ambiante) et qu'il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel de manière importante (reflux du 1,2-dichloroéthane : 90 °C). De plus, ces conditions opératoires conduisent à des composés de dégradation si le temps de réaction est trop long, que la réaction soit effectuée à température ambiante pendant plusieurs jours ou à 90 °C pendant quelques heures. D'autres part, d'autres possibilités s'offraient à nous et notamment les oxydations catalysées au cuivre et au palladium qui nous sont apparues intéressantes au vu de la littérature et de nos difficultés à mettre en œuvre l'oxydation allylique par SeO_2 avec un très bon rendement.

En effet, une revue récente de la littérature traitant de l'oxydation allylique avec des peresters catalysée par le cuivre⁶⁴ nous a incité à explorer la possibilité de mettre en œuvre la réaction de Kharasch-Sosnovsky⁶⁵. Ces derniers obtiennent de très bons rendements d'oxydation allylique (supérieurs à 75 %) lors de la réaction du perbenzoate de *tert*-butyle sur le cyclohexène, en présence d'une quantité catalytique de bromure de cuivre I. Bien que les rendements soient moins probants sur les oléfines acycliques (de 35 à 55 %), la

⁶¹ Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; ACS Monograph 186; ACS: Washington DC, 1990; 84-87.

⁶² Umbreit M. A.; Sharpless K. B. *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528.

⁶³ Cecon, J.; Poisson, J-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1413-1416.

⁶⁴ Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845-866.

⁶⁵ Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G.; Yang, N. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1952**, *23*, 5819-5824.

régiosélectivité de l'oxydation est parfaite puisque celle-ci conduit uniquement aux esters allyliques secondaires. Néanmoins, une étude plus approfondie de la littérature met en évidence l'inconvénient majeur de cette méthodologie : les rendements des manipulations effectuées sont généralement calculés par rapport à la quantité de perester engagée, le substrat oléfinique étant quant à lui en très large excès (environ 10 équivalents). Etant donné le caractère précieux du composé oléfinique **3**, il n'était pas envisageable de suivre telles quelles les conditions de la littérature. Dans cette optique, les différentes expériences ont été réalisées avec des quantités stœchiométriques de réactifs de manière à obtenir l'ester benzylique **104** (Schéma 33).

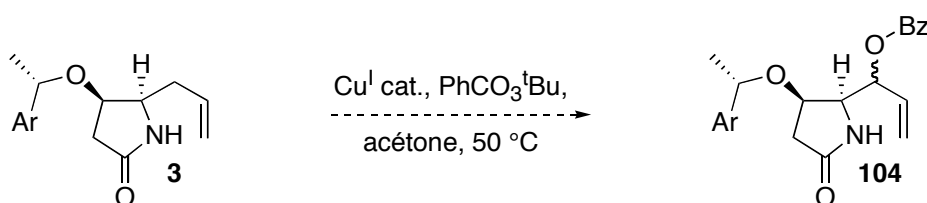


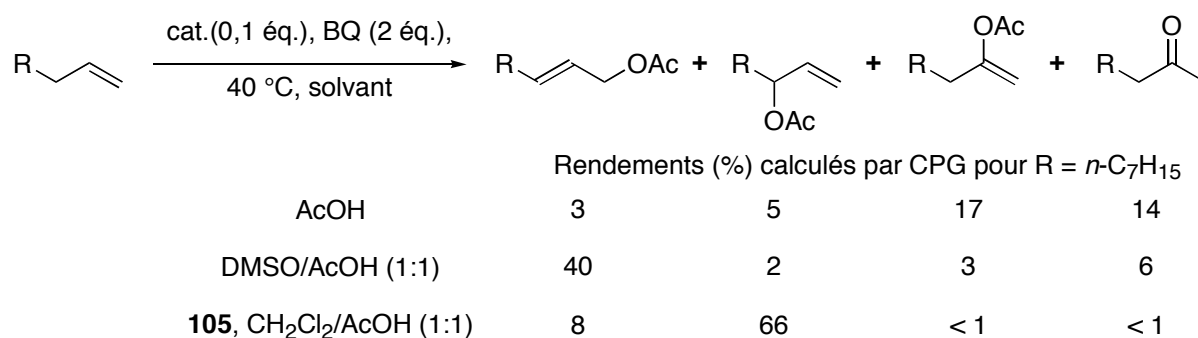
Schéma 33 : Oxydation allylique via la réaction de Kharasch-Sosnovsky

Malheureusement, aucune conversion de notre substrat n'a pu être observée alors que le cyclohexène a été oxydé avec une efficacité proche de celle décrite dans la littérature. Ce manque de réactivité pourrait être expliqué par une gêne stérique trop importante au voisinage de la double liaison.

Au cours de notre étude, White et collaborateurs ont publié, au tout début de l'année 2004, une méthodologie d'oxydation allylique des oléfines terminales catalysée au palladium et utilisant la benzoquinone (BQ) en tant que cooxydant⁶⁶. Précédemment⁶⁷, ce type d'oxydation était réservé aux oléfines internes alors que les oléfines terminales conduisaient majoritairement aux acétates de vinyle et aux cétones méthylées selon une oxydation de type Wacker (Schéma 34).

⁶⁶ Chen, M. S.; White, M. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346-1347.

⁶⁷ Moiseev, I. I.; Vargaftik, M. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2381-2391.



Sch\u00e9ma 34 : Oxydation allylique catalys\u00e9e au palladium, sch\u00e9ma g\u00e9n\u00e9ral

Ainsi, les auteurs ont d\u00e9couvert que l'addition de DMSO dans le milieu r\u00e9actionnel apporte un changement radical dans la composition du brut r\u00e9actionnel. En effet, cette manipulation effectu\u00e9e avec du Pd(OAc)₂ dans l'acide ac\u00e9tique conduit majoritairement (et avec des rendements faibles) \u00e0 l'ac\u00e9tate de vinyle et \u00e0 la c\u00e9tone m\u00e9thyl\u00e9e, alors que lorsqu'elle est r\u00e9alis\u00e9e dans un m\u00e9lange (1:1) de DMSO et d'acide ac\u00e9tique, on obtient tr\u00e8s majoritairement l'ac\u00e9tate allylique primaire (avec un rendement de 40 \u00e0 65 % selon la nature du substrat). Les auteurs ont suppos\u00e9 que ces r\u00e9sultats pouvaient s'expliquer par la formation d'un complexe DMSO-Pd(II) et ont alors montr\u00e9 qu'en l'absence de DMSO, le complexe **105** (*Figure 19*) permet de r\u00e9duire la formation des produits de type Wacker tout en pr\u00e9sentant une s\u00e9lectivit\u00e9 d'oxydation en faveur de l'ac\u00e9tate secondaire.

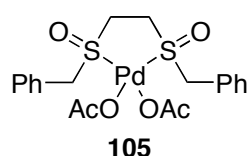


Figure 19 : Complexe bis-sulfoxyde du diac\u00e9tate de palladium

Ainsi, dans un m\u00e9lange CH₂Cl₂/AcOH (1:1) et en pr\u00e9sence de 10 % de catalyseur **105**, la r\u00e9action conduit \u00e0 la formation de l'ac\u00e9tate secondaire avec des rendements sup\u00e9rieurs \u00e0 65 % (d\u00e9termin\u00e9s par chromatographie en phase gazeuse) alors que l'ac\u00e9tate primaire est pr\u00e9sent de mani\u00e8re minoritaire : rapports sup\u00e9rieurs \u00e0 (5:1). La r\u00e9giochimie de la r\u00e9action a ainsi totalement \u00e9t\u00e9 invers\u00e9e par rapport \u00e0 l'utilisation de DMSO.

Ces r\u00e9sultats particuli\u00e8rement int\u00e9ressants nous ont incit\u00e9s \u00e0 synth\u00e9tiser ce complexe de mani\u00e8re \u00e0 tester cette m\u00e9thodologie d'oxydation allylique sur notre substrat. Dans un premier temps, les r\u00e9sultats annonc\u00e9s par les auteurs ont pu \u00eatre reproduits sur le d\u00e9c\u00e8ne, prouvant

ainsi l'activité de notre complexe. Par contre, notre substrat s'est avéré être beaucoup moins réactif, augmentant ainsi fortement les temps de réaction en milieu acide ce qui conduit à la formation d'environ 30 % d'acétate de l'inducteur (d'après l'analyse RMN du brut réactionnel). Par ailleurs, il a été possible d'isoler de cette réaction : 36 % d'un mélange (3:1) de produit de départ et d'acétate secondaire et 20 % d'acétate primaire. Cette méthodologie ne conduit donc pas, dans notre cas, à la sélectivité attendue : le composé souhaité est en effet minoritaire par rapport à l'acétate primaire (rapport d'environ (1:2)). Plus récemment, le même groupe⁶⁸ a montré que cette méthodologie est applicable à des molécules plus complexes. Cependant, les substrats étudiés comportent tous des chaînes carbonées relativement longues ce qui semble indiquer que la réactivité insuffisante de notre substrat soit, de nouveau, liée à un encombrement stérique trop important de la position allylique. Par ailleurs, cet encombrement pourrait également être à la base de la régiochimie surprenante de la réaction.

Devant ces difficultés, il a été nécessaire de reprendre l'oxydation allylique au dioxyde de sélénium bien que celle-ci pose des problèmes de dégradation importants (*Schéma 35*).

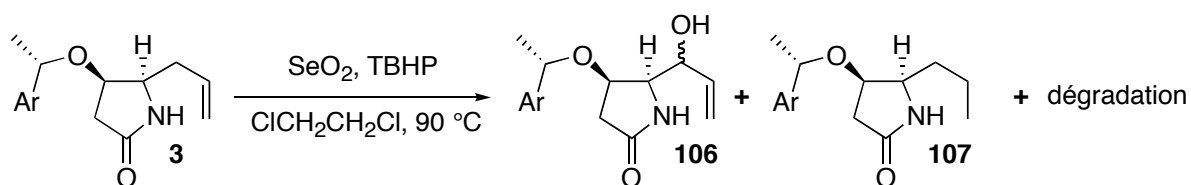


Schéma 35 : Oxydation allylique catalysée au SeO₂, schéma général

Dans un premier temps, nous avons montré que l'alcool allylique **106** ne subit qu'une légère suroxydation, quantifiée à 8 % par analyse du spectre RMN, ce qui nous a conduit à fixer arbitrairement la durée de la réaction à 1 heure. Dans ces conditions, la conversion n'est pas totale mais les composés de départ et d'arrivée étant facilement séparables par chromatographie sur gel de silice, il est alors possible de recycler le substrat (*Tableau 2*).

⁶⁸ Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, M. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970-6971.

Fraunhofer, K. J.; Prabakaran, N.; Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032-9033.

Réaction n°	3 + 107		106^a		Rendement global (%)
	%	Rapport 107/3	masse (g)	Rendement (%)	
1	39	35/65	2,97	47	62
2	66	55/45	0,66	27	
3	71	75/25	0,28	17	

^a: 0,5 éq. SeO₂, 2 éq. TBHP, ClCH₂CH₂Cl, T = 90 ° C, 1h (6,0 g de produit de départ)

Tableau 2 : Optimisation de l'oxydation allylique par recyclage du substrat

Durant les recyclages, le produit de départ de la réaction *n* est le produit de récupération de la réaction *n-1*, celui-ci s'enrichit donc progressivement en lactame saturé **107** : le dernier mélange récupéré contient 25 % de lactame **3**, soit seulement 4,5 % de la quantité initiale. Ainsi en partant de 6,0 g de lactame de départ, il est possible, en recyclant par deux fois le mélange **3/107** non réagi, d'obtenir 3,91 g d'alcool allylique ce qui correspond à un rendement de 62 %, très satisfaisant pour ce type de transformation. De plus, ayant pu séparer le lactame saturé **107** au cours de cette étape, le rendement corrigé de cette dernière est de 68 %, ce qui est particulièrement bon pour ce substrat encombré. L'alcool allylique **106** est alors obtenu sous la forme d'un mélange (1:1) de diastéréomères qui sera ensuite oxydé en carbonyle dans une étape ultérieure de la synthèse.

2. Activation de la double liaison

L'étape d'oxydation allylique mise au point, il s'agit de fonctionnaliser la double liaison terminale de l'alcool **97** de manière à être en mesure de former le second cycle de la pyrrolizidine. Pour cela, la stratégie envisagée se base sur une étape d'hydroboration de la double liaison avec un borane encombré, de manière à favoriser la formation du diol 1,3 selon la méthodologie décrite par Rao et collaborateurs⁶⁹.

De nombreux boranes ont été testés dans le but d'effectuer cette hydroboration. Cependant, les réactifs borés classiques (tels que le disiamylborane, le complexe borane-diméthyle sulfure, le dihexylborane, et le 9-BBN) se sont révélés trop faiblement régiosélectifs ou pas suffisamment réactifs. Néanmoins, la méthodologie développée par

⁶⁹ Rao, A. V. R.; Mysorekar, S. V.; Yadav, J. S. *Syn. Commun.* **1987**, *17*, 1339-1347.

Evans et collaborateurs (particulièrement efficace pour la formation de diols 1,3 à partir d'alcools allyliques) à l'aide de catécholborane en présence de catalyseur de Wilkinson ((PPh₃)₃RhCl)⁷⁰ conduit, après oxydation du borane intermédiaire, au diol **98** avec un rendement de 72 % (Schéma 36).

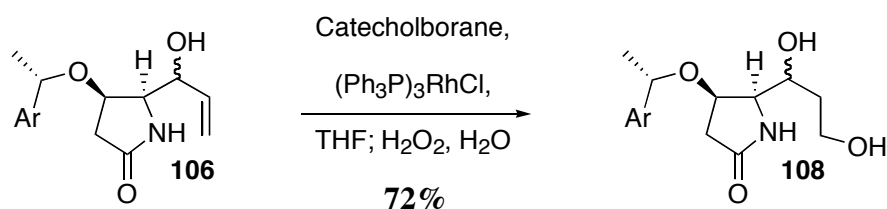


Schéma 36 : Obtention du diol 1,3

Un mécanisme plausible pour cette réaction (Schéma 37) passe par une addition oxydante de catécholborane sur le métal qui conduit à la formation du complexe **A** puis, après échange de ligands, au complexe **B**⁷¹. Une migration d'hydrure pourra alors avoir lieu préférentiellement sur le carbone central du motif allylique, plaçant ainsi le rhodium en position primaire pour des raisons stériques. Le complexe **C** ainsi obtenu subira alors une élimination réductrice de manière à former le borane et à régénérer le catalyseur.

⁷⁰ a) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179-1191.

b) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671-6679.

⁷¹ Un mécanisme dirigé par l'hydroxyle de la molécule est inenvisageable dans ce cas. En effet, le catécholborane réagit rapidement avec cette fonction pour former des esters boroniques qui sont connus comme des ligands très faibles du rhodium. (voir réf. 70b)

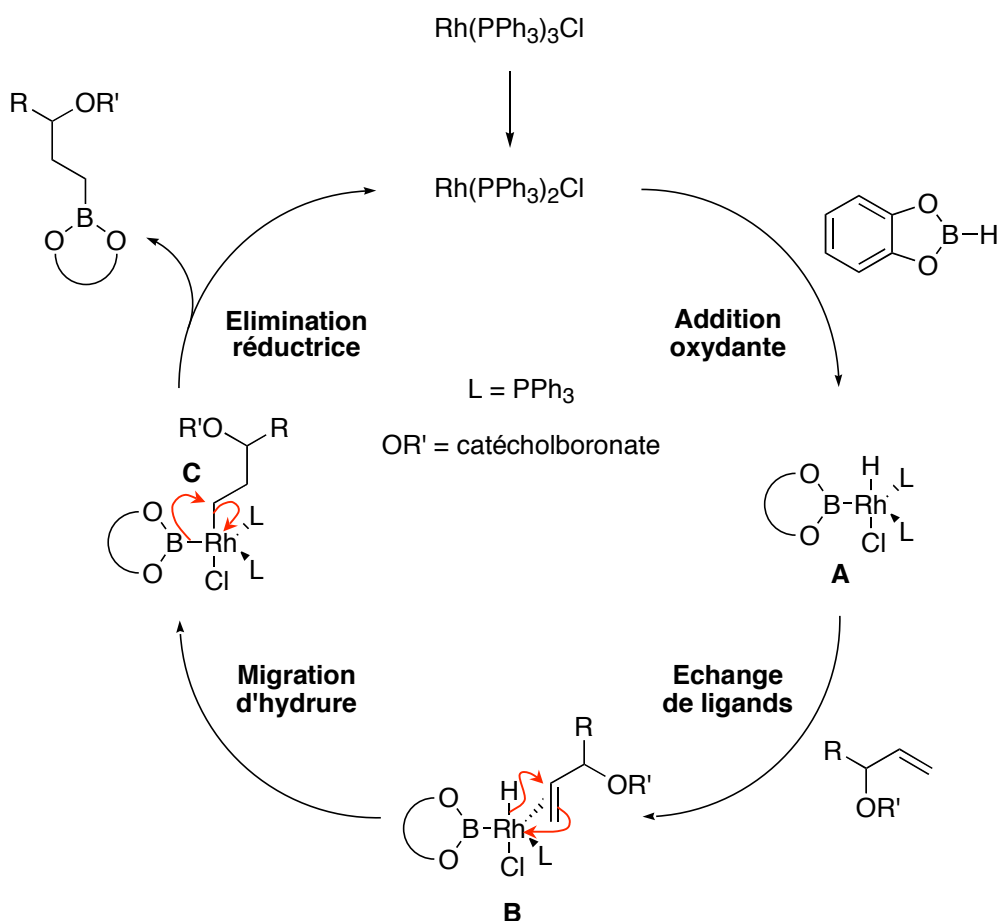


Schéma 37 : Cycle catalytique de l'hydroboration catalysée par (PPh₃)₃RhCl

Ce diol en main, il était nécessaire d'effectuer une activation sélective de l'hydroxyle primaire afin d'envisager la formation du second cycle de la molécule cible. Cette étape, en apparence triviale, a néanmoins nécessité une certaine optimisation (*Schéma 38*). En effet, la réactivité des deux fonctions hydroxyles vis-à-vis de la sulfonylation n'est pas identique, mais la tosylation de ce diol à température ambiante conduit inévitablement à la formation d'une quantité non négligeable de diol ditosylé **110**. De plus, l'abaissement de la température ralentit considérablement la cinétique de la réaction sans toutefois pouvoir éliminer totalement la formation de ce produit secondaire.

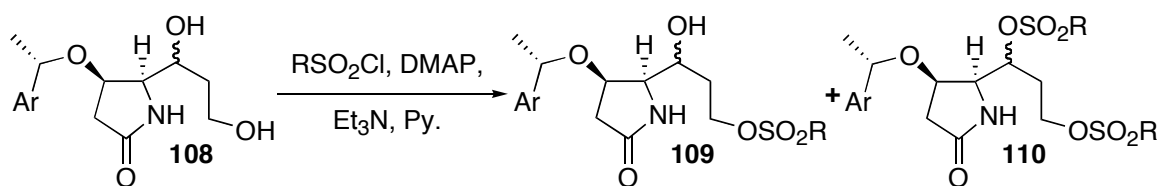


Schéma 38 : Sulfonylation sélective du diol 1,3, schéma général

Par ailleurs, l'oxyde de dibutylétain (Bu_2SnO), connu comme très bon activateur de la position primaire (par formation du stannylène) lors de la tosylation de diols 1,2⁷², avait été utilisé avec succès au laboratoire lors de la synthèse d'une indolizidine^{17a}. Cependant, à notre grande surprise, ce réactif s'est avéré être totalement inefficace pour notre diol 1,3 : aucune conversion du substrat n'ayant été observée même sous conditions forcées (fort excès de réactif, à reflux pendant une nuit). Finalement, une simple augmentation de l'encombrement stérique de l'agent de sulfonation a permis d'obtenir une très bonne sélectivité vis-à-vis de la position primaire. En effet, l'utilisation de chlorure de triisopropylbenzylsulfonyl (TIPBSCl), malgré quelques difficultés de purification du produit final, a permis d'isoler le sulfonate **109a** (où R = triisopropylbenzylsulfonyl) avec un rendement de 75 %.

3. Formation du squelette bicyclique

A présent, il ne reste plus qu'à réduire la fonction lactame en amine secondaire de manière à augmenter la nucléophilie de l'atome d'azote et à effectuer la cyclisation. Cette réduction a alors été mise en œuvre par action d'un excès de complexe borane diméthyle sulfure, selon la procédure utilisée au laboratoire⁵³. Ainsi, comme attendu, cette étape conduit directement au pyrrolizidinol **111**. En effet, la nucléophilie de l'amine secondaire est telle, que celle-ci déplace de manière spontanée le sulfonate terminal de la molécule intermédiaire et effectue ainsi la cyclisation. Cependant, ce pyrrolizidinol n'est obtenu qu'après coupure du complexe amine-borane qui peut être réalisée de manière particulièrement efficace dans les conditions douces décrites par Couturier et collaborateurs⁷³ (Schéma 39).

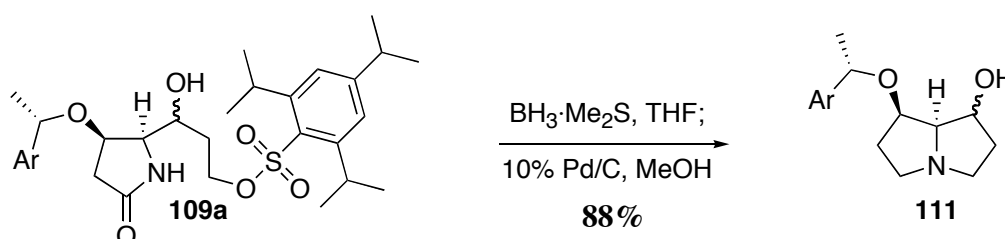


Schéma 39 : Formation spontanée du squelette bicyclique

⁷² Ley, S. V.; Brown, D. S.; Clase, J. A.; Fairbanks, A. J.; Lennon, I. C.; Osborn, H. M. I.; Stokes, E. S. E.; Wadsworth, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1998**, 2259-2276.

⁷³ Couturier, M.; Tucker, J. L.; Andresen, B. M.; Dubé, P.; Negri, J. T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 465-467.

Finalement, ce pyrrolizidinol est obtenu sous la forme d'un mélange (1:1) de diastéréomères avec un excellent rendement. Cet intermédiaire avancé de la synthèse de la (+)-rétronécine est donc isolé en 4 étapes à partir du lactame intermédiaire **3** avec un rendement global de 29 %, soit environ 74 % par étape (*Schéma 40*).

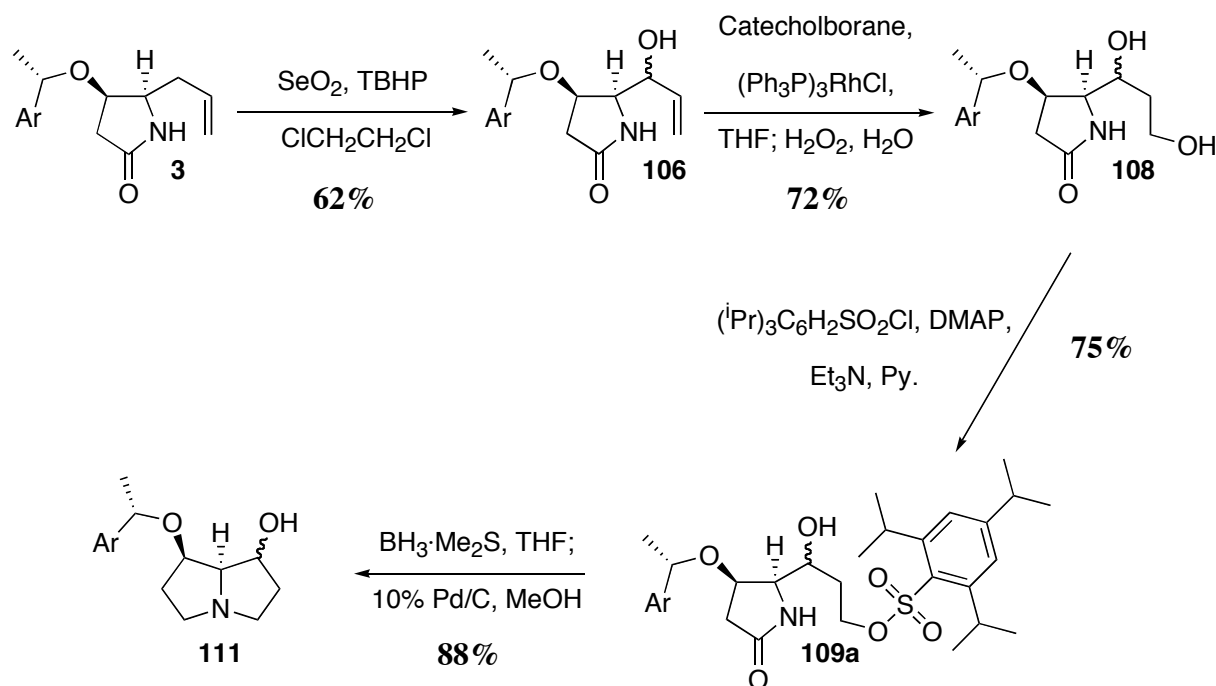


Schéma 40 : Obtention du squelette bicyclique de la (+)-rétronécine, schéma récapitulatif

Ainsi, la synthèse de notre base de nécine se résume désormais à l'introduction du groupement hydroxyméthyle et de l'insaturation endocyclique.

D. Vers le produit naturel

L'introduction du carbone manquant du squelette de la molécule cible a alors été envisagée via une réaction de méthyoxycarbonylation, catalysée au palladium, inspirée de la synthèse des amphorogynines.

Dans les faits, après une tentative d'oxydation à l'aide de periodinane de Dess-Martin⁷⁴ conduisant à notre grande surprise à la cétone totalement épimérisée, le pyrrolizidinol

⁷⁴ Dess, D. B.; Martin J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156-4158.

intermédiaire est oxydé dans des conditions de Swern particulièrement optimisées de manière à obtenir la cétone **112** sans épimérisation (*Schéma 41*).

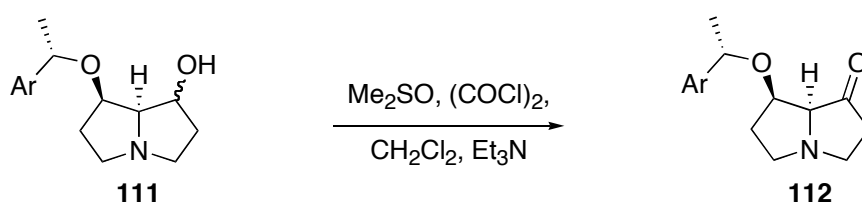


Schéma 41 : Oxydation de Swern du pyrrolizidinol

Cette cétone fortement instable est donc directement engagée dans l'étape suivante. Elle est alors traitée par une base encombrée (KHMDS) afin de former l'énolate cinétique qui est alors piégé par le réactif de Comins⁷⁵ (*N*-(5-chloro-2-pyridyl)triflimide) pour conduire au triflate vinylique **113** avec un rendement de 50 % pour les deux étapes depuis le pyrrolizidinol **111**. La formation de ce triflate met ainsi en place l'insaturation de la molécule cible ainsi qu'une fonction permettant l'introduction d'un précurseur de l'hydroxyméthyle (*Schéma 42*).

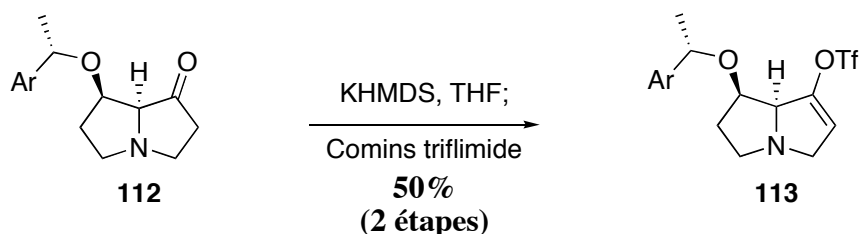


Schéma 42 : Obtention du triflate vinylique

Ce triflate est alors engagé dans une étape de méthoxycarbonylation, catalysée par du palladium, sous atmosphère de monoxyde de carbone. D'un point de vue pratique, cette étape a nécessité un lourd travail d'optimisation dont certains résultats sont difficilement interprétables. Par exemple, une réaction réalisée sous pression de CO (8 atm) permet d'isoler deux fois moins de produit qu'une réaction réalisée sous une atmosphère dans les mêmes conditions, et ce avec une conversion incomplète !

⁷⁵ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299-6302.

D'autre part, l'addition de LiCl est connue pour faciliter les couplages de Stille⁷⁶, probablement par formation de complexes chloro-palladium supposés plus stables que les complexes triflate-palladium, évitant ainsi la rupture du cycle catalytique par formation de palladium métallique. Néanmoins, aucun effet n'a été mis en évidence lors de l'utilisation de cet additif pour notre réaction. Après de nombreuses variations de solvant, de température, de base et de catalyseur, il a été possible d'obtenir l'ester méthylique insaturé **114** avec un rendement de 61 % (*Schéma 43*).

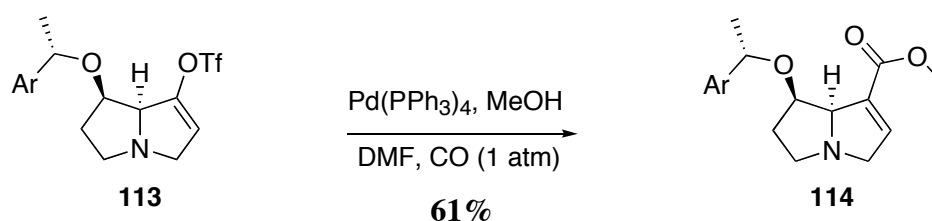


Schéma 43 : Introduction du précurseur du groupement hydroxyméthyle en position 1

Du point de vue mécanistique⁷⁷ (*Schéma 44*), il est largement accepté que le catalyseur subit une addition oxydante en s'insérant dans la liaison carbone-oxygène, puis après échange de ligands, une molécule de monoxyde de carbone (CO) vient s'insérer dans la liaison carbone-palladium. Le complexe σ -acyle palladium résultant subit alors une coupure nucléophile de manière à former l'ester **114** et un nouveau complexe qui régénère le catalyseur suite à une élimination réductrice.

⁷⁶ Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Amer. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040.

Pour une revue sur le mécanisme de la réaction de Stille et de l'effet de sel voir : Espinet, P.; Echavarren, A. *M. Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

⁷⁷ Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of complex Organic Molecules*; University science Books: Sausalito, 1999, 2nd Ed., 93.

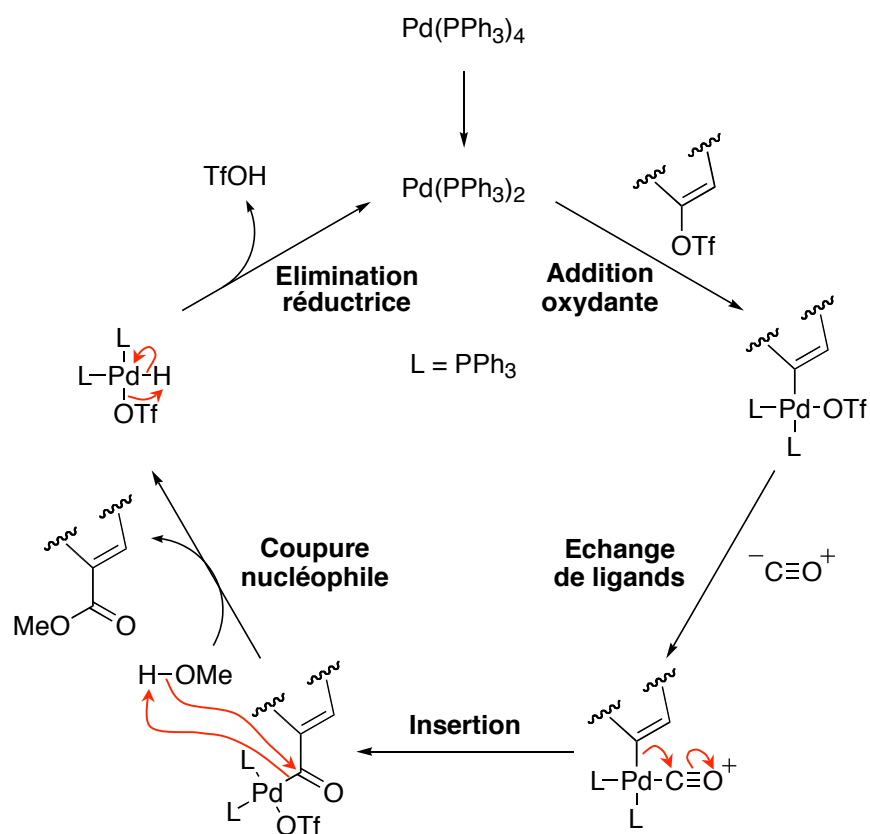


Schéma 44 : Cycle catalytique de la méthoxycarbonylation

Cette étape, mise en œuvre avec succès, a permis d'isoler pour la première fois depuis le début de notre étude le squelette carboné complet de notre produit naturel. Ce composé a alors été engagé dans l'étape de coupure de la copule chirale en milieu acide, de manière à libérer l'hydroxyle en position 7 avec un rendement quantitatif et à fournir l'hydroxy-ester **115**. Cet intermédiaire de la synthèse de la (+)-rétronécine est connu dans la littérature⁴⁰ et constitue à ce stade la synthèse formelle de cette molécule. Cependant, l'ester méthylique est réduit en hydroxyle primaire par le DIBAL-H par reproduction de la méthodologie décrite par ces auteurs, ce qui permet d'isoler la molécule cible **(+)-8** avec un rendement de 65 % (Schéma 45). La (+)-rétronécine ainsi préparée (117-118 °C (acétone) ; $[\alpha]_D^{25} = +51,3$ (c 0,3 EtOH)) est spectroscopiquement identique au produit naturel (118-119 °C (acétone) ; $[\alpha]_D^{25} = +52,5$ (c 0,2, EtOH)) obtenu par hydrolyse de la monocrotaline naturelle⁷⁸.

⁷⁸ Donohoe, T. J.; Guillermin, J-B.; Walter, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **2002**, 1369-1375.

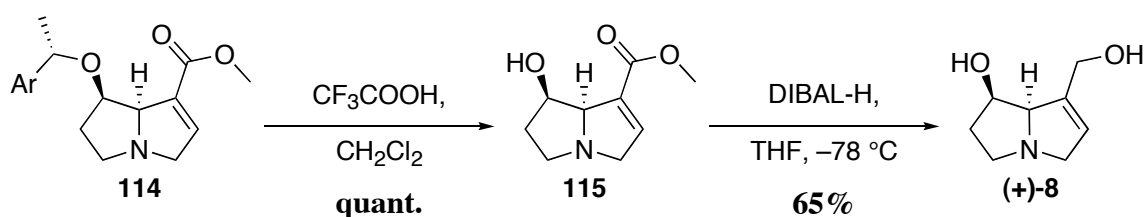


Schéma 45 : Obtention de la (+)-rétronécine

E. Conclusion

La synthèse de la (+)-rétronécine a donc été effectuée, par une cycloaddition [2+2] hautement sélective du dichlorocétène sur un éther d'énol chiral, avec un rendement global de 3,3 % sur 15 étapes (soit 80 % de rendement moyen par étape). Ainsi, cette molécule naturelle a-t-elle été obtenue pour la première fois par induction asymétrique (et non pas à partir d'un produit issu du "pool chiral").

Par conséquent, cette molécule naturelle, présentant un intérêt sanitaire de premier ordre de par la toxicité engendrée par les alcaloïdes qu'elle forme (PAs), peut être obtenue sous sa forme stéréochimiquement pure, à partir de l'inducteur chiral **1**, selon le schéma réactionnel résumé ci-dessous (*Schéma 46*).

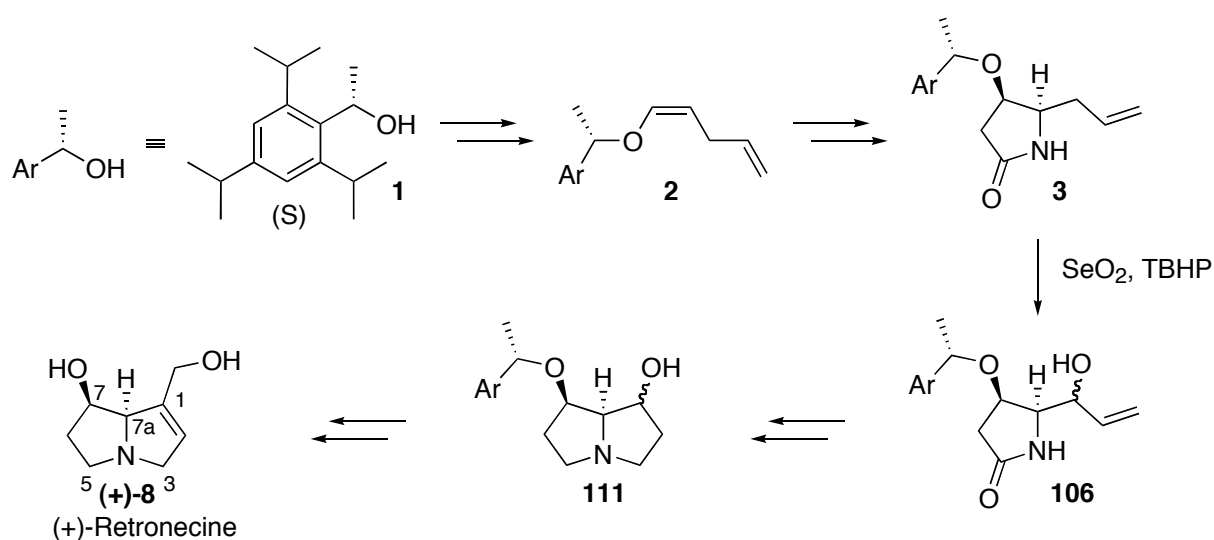


Schéma 46 : Synthèse de la (+)-rétronécine, schéma général

Ainsi, l'obtention de cette nouvelle pyrrolizidine, après celle des amphorogynines A et D, permet d'élargir le champ d'application de la méthodologie de cycloaddition développée ces dernières années au laboratoire. Ainsi, cette dernière permet l'accès au motif azabicyclo[3.3.0]octane fonctionnalisé en positions 1, 2 et/ou 7.

Il existe cependant de nombreuses autres classes de pyrrolizidines naturelles (les alexines et les australines par exemple) dont la substitution est à la fois différente et plus complexe. Afin de montrer toute la souplesse de notre approche et de compléter la gamme de composés naturels accessibles par ce biais, nous nous sommes ensuite orientés vers l'obtention de pyrrolizidines alkylées en positions 3 et/ou 5, et en particulier vers la (+)-hyacinthacine A₁, une pyrrolizidine naturelle trisubstituée isolée récemment, dont nous décrirons la synthèse dans le deuxième chapitre de ce travail.

Chapitre 2

La (+)-hyacinthacine

A_1

I. Généralités

A. Structure et propriétés biologiques

La (+)-hyacinthacine A₁ est un produit naturel isolé récemment⁷⁹, parmi d'autres alcaloïdes de structures voisines, des bulbes de *Muscari armeniacum*, plante de la famille des *Hyacinthaceae* (Figure 20).



Figure 20 : *Muscari armeniacum*

Il s'agit d'une pyrrolizidine polyhydroxylée, isolée à hauteur de 5 mg par kg, comportant un groupement hydroxyméthyle en position 3 (Figure 21) et dont la stéréochimie absolue a été confirmée lors d'une synthèse totale de la molécule et de l'un de ses épimères⁸⁰.

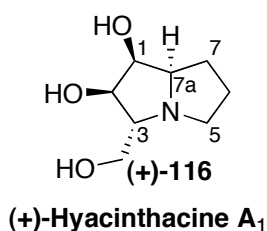


Figure 21 : Structure de la (+)-hyacinthacine A₁

⁷⁹ Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adashi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1-8.

⁸⁰ Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590.

Une fois isolées, les nouvelles pyrrolizidines ont été testées sur diverses glycosidases, de manière à mettre en évidence les activités inhibitrices de chacune d'elles. Ainsi, la hyacinthacine A₁ a montré une forte sélectivité inhibitrice d'une β -galactosidase chez le rat (lactase intestinale : IC₅₀ de 4,4 μ M). Elle est également un inhibiteur modéré de deux autres glycosidases : les α -L-fucosidases et les amyloglucosidases (IC₅₀ respectivement de 46 et 25 μ M pour les exemples choisis) alors qu'elle est inactive, ou très faiblement inhibitrice, sur d'autres enzymes telles que des α - et β -glucosidases ou des α - et β -mannosidases.

D'autre part, cette étude met en évidence que des structures parfois très proches ont une activité totalement différente sur une même glycosidase. Ainsi, il est impossible, en l'état actuel de nos connaissances, de prédire la capacité d'inhibition d'une pyrrolizidine en fonction de ses substituants ou de la configuration absolue de ses hydroxyles. Par conséquent, la compréhension des éléments indispensables à l'inhibition des glycosidases par les pyrrolizidines nécessite de maîtriser l'accès à une grande variété de pyrrolizidines polyhydroxylées, de manière à effectuer les tests nécessaires à ce type d'étude.

B. Les glycosidases et leurs inhibiteurs^{81, 82}

Comme nous venons de le voir, et malgré une littérature plutôt succincte, la hyacinthacine A₁ est un inhibiteur de certaines glycosidases. Ces enzymes sont impliquées dans une large gamme de processus biologiques de première importance, tels que la digestion intestinale des polysaccharides et certains processus faisant intervenir des composés glycoconjugués (leur synthèse et leur dégradation notamment). L'intérêt croissant envers les inhibiteurs de ces enzymes est principalement dû au potentiel thérapeutique prometteur qu'ils représentent pour le traitement de nombreuses maladies : diabète, infections virales (dont le VIH), ou cancers de type métastatique par exemple. De plus, ces inhibiteurs intéressent aussi les biologistes afin d'étudier les mécanismes d'action des enzymes correspondantes. Par exemple, des études structure-activité de ces composés permettent de mieux cerner l'état de transition des enzymes en vue d'optimiser l'activité de leurs inhibiteurs.

Parmi les différents types d'inhibiteurs de glycosidases, les iminosucres (parfois nommés azasucres) ont reçu une attention particulière du fait que leur structure ressemble à

⁸¹ Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680.

⁸² Borges de Melo, E.; da Silveira Gomes, A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277-10302.

celle des substrats naturels de ces enzymes dont l'atome d'oxygène endocyclique est remplacé par un atome d'azote. Ainsi, l'inhibition des glycosidases par ces composés pourrait être due à leur forme protonée qui formerait un mime d'un des intermédiaires de la coupure de la liaison glycosidique sans toutefois pouvoir subir cette rupture.

Il existe donc une dynamique de recherche autour de ce type de composés (telle la hyacinthacine A₁ par exemple), suscitant de ce fait un intérêt croissant chez les scientifiques, qui cherchent à les obtenir selon une voie d'accès aussi souple et directe que possible ou à en déterminer les activités biologiques précises.

II. Synthèses de la hyacinthacine A₁

Son isolation étant relativement récente, ce produit naturel n'a pour l'instant pas fait l'objet d'un grand nombre de publications décrivant sa synthèse. De manière remarquable, la première mention de la synthèse de la hyacinthacine A₁ dans la littérature est apparue *avant* l'isolement de cette pyrrolizidine en tant que composé naturel. En effet, lors d'une étude structure-activité de l'inhibition d' α -mannosidases⁸³, Choi, Fleet et Winchester mentionnent avoir préparé cette molécule à partir d'un dérivé du glucose, mais sans en détailler la synthèse.

En 2003, Tamura et Ishibashi ont rapporté une *approche* de la synthèse de la (+)-hyacinthacine A₁ basée sur une cycloaddition 1,3 dipolaire diastéréosélective⁸⁴ (*Schéma 47*).

⁸³ Winchester, B.; Al Daher, S.; Carpenter, N. C.; Cenci di Bello, I.; Choi, S. S.; Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. J. *Biochem. J.* **1993**, *290*, 743-749.

⁸⁴ Toyao, A.; Tamura, O.; Takagi, H.; Ishibashi, H. *Synlett* **2003**, 35-38.

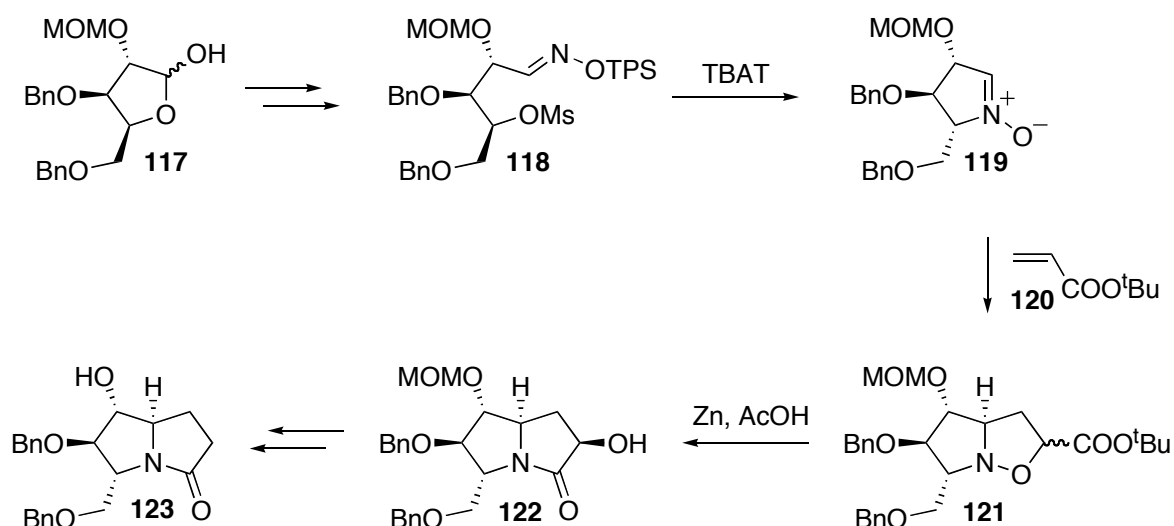


Schéma 47 : Vers la synthèse de la (+)-hyacinthacine A₁ selon Tamura et Ishibashi

Concrètement le lactol **117**, facilement préparé à partir L-xylose, est traité par une hydroxylamine *O*-silylée puis mésylé de manière à obtenir la mésoxyoxime silylée **118**. Ce composé est alors désilylé (difluorotriphénylsilicate de tetrabutylammonium : TBAT) pour conduire à la nitronne **119** par déplacement du mésylate. Cette nitronne est alors engagée dans une étape de cycloaddition [3+2] avec l'acrylate de *tert*-butyle **120** de manière à former, avec un excellent rendement (95 %), le cycloadduit **121** sous forme d'un mélange séparable (2:1) des deux diastéréomères. La coupure de la liaison azote-oxygène est ensuite réalisée séparément sur le stéréoisomère majoritaire et conduit directement au lactame **122**. Celui-ci subit alors une désoxygénation selon la méthode de Barton-McCombie, puis la coupure du groupement MOM de manière à obtenir le lactame **123** avec un rendement de 39 % à partir de **122**.

L'intermédiaire **123** a donc pu être obtenu par cette procédure avec un rendement global de 6,5 % sur les 11 dernières étapes. Ce composé est vu par les auteurs comme un précurseur de la (+)-hyacinthacine A₁ naturelle en considérant une séquence faisant intervenir une inversion de configuration de l'hydroxyle, une réduction du lactame et une double débenzylation. Curieusement, après l'obtention de cet intermédiaire avancé du produit naturel, ceux-ci n'ont pas souhaité conduire cette synthèse à son terme.

Ce n'est qu'en 2005, que Donohoe et collaborateurs ont publiés la première synthèse de la hyacinthacine A₁⁸⁵. Les auteurs ont effectivement mis au point une synthèse de cette pyrrolizidine (sous forme racémique) basée sur une réaction de réduction-protonation stéréosélective d'un pyrrole disubstitué (*Schéma 48*).

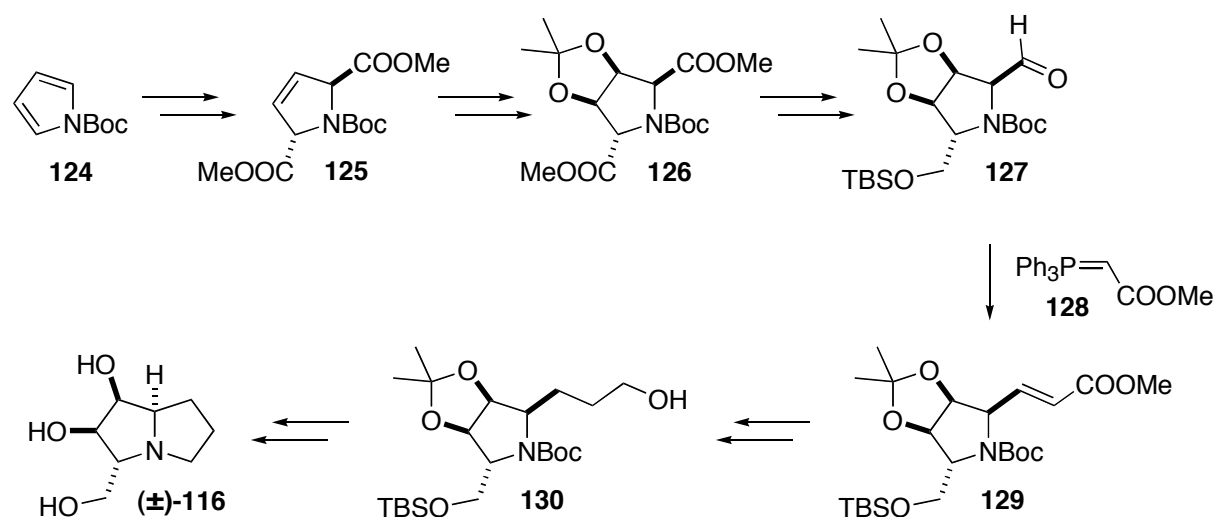


Schéma 48 : Synthèse de la hyacinthacine A₁ selon Donohoe et collaborateurs

Ainsi, le pyrrole protégé **124** est traité par une base forte puis par le chloroformate de méthyle de manière à former le pyrrole disubstitué en position α et α' . Cet intermédiaire subit alors une réduction partielle au lithium dans l'ammoniaque. La protonation par NH_4Cl du diénolate correspondant conduit alors à la dihydropyrrolidine racémique **125** trans⁸⁶ (rapport cis/trans de (1:6)) avec un rendement de 80 %. La dihydroxylation de l'insaturation, suivie de la protection du diol sous forme d'acétonide, permet d'isoler la pyrrolidine **126** avec un excellent rendement pour ces deux étapes. Par la suite, le traitement de ce composé par NaBH_4 conduit, pour des raisons stériques, à la réduction sélective de l'ester méthylique se trouvant sur la face opposée à l'acétonide. L'alcool obtenu est alors protégé et le second groupement méthoxycarbone est engagé avec précaution dans une étape de réduction partielle (DIBAL-H à -40°C) de manière à conduire à l'aldéhyde **127**. Celui-ci subit ensuite une réaction d'oléfination de Wittig par traitement avec le phosphoranylidène **128** qui permet d'isoler l'oléfine **129** avec un rendement quasi quantitatif. Après hydrogénation catalytique (Pt) et réduction au DIBAL-H de cet ester α,β -insaturé, il est possible d'isoler l'alcool **130**,

⁸⁵Donohoe, T. J.; Sintim, H. O.; Hollinshead, J. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297-7304.

⁸⁶ Par ailleurs, la protonation par le 2,6-di-*tert*-butylphénol conduit sélectivement à **125** cis, pour des raisons stériques (cis/trans > (10:1)).

qui est ensuite activé de manière à former spontanément le second cycle de la pyrrolizidine lors de la déprotection de l'azote. Cet intermédiaire bicyclique conduit à l'isolation de la molécule cible après déprotection de ses hydroxyles.

Ainsi, la hyacinthacine A₁ a été synthétisée, sous sa forme racémique, en 13 étapes à partir du pyrrole commercial de départ, et ce avec un rendement global de 30 %.

Dans le même temps, Landais et Renaud ont rapporté, quant à eux, la première synthèse totale de la (+)-hyacinthacine A₁⁸⁰. Cette voie d'accès, dont l'étape clé est une carboazidation stéréocontrôlée, s'appuie sur une stratégie visant à former le squelette bicyclique en une étape en fin de synthèse alors que les différents centres stéréogènes de la molécule ont été préalablement mis en place (*Schéma 49*).

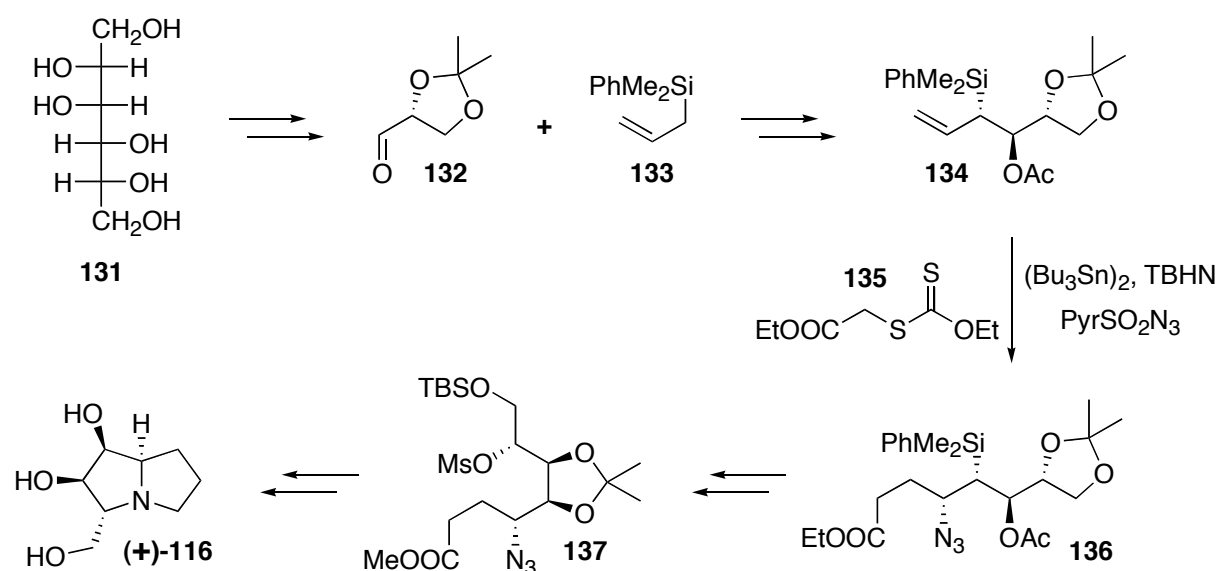


Schéma 49 : Synthèse de la (+)-hyacinthacine A₁ selon Landais et Renaud

Le glycéraldéhyde **132**, facilement obtenu à partir du D-mannitol **131**, est engagé dans une allylation stéréosélective de Roush à partir de l'allylsilane **133**. L'alcool homoallylique correspondant, obtenu avec un rendement de 90 % et une excellente diastéréosélectivité de (23:1), est ensuite acylé pour conduire à l'allylsilane chiral **134**. La carboazidation⁸⁷ radicalaire stéréocontrôlée⁸⁸ de ce composé en présence d'hexabutyldistannane ((Bu₃Sn)₂), du xanthate **135** et d'un initiateur de radicaux (1,2-di-*tert*-butylhyponitrite : TBHN) fournit alors

⁸⁷ Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Amer. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717-4727.

⁸⁸ Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4257-4260.

l'azoture syn **136** avec un rendement de 69 % et une bonne diastéréosélectivité (l'isomère anti étant quant à lui isolé à hauteur de 15 % seulement). L'intermédiaire **136** subit alors une oxydation de Tamao-Fleming, puis une série de protections/déprotections (incluant une transestérification) conduit au mésylate **137** après activation de la position désirée. La déprotection de l'hydroxyle primaire de ce composé conduit alors à la formation d'un époxyde par déplacement du mésylate en α . Cet intermédiaire est alors engagé dans la réduction de l'azoture, puis l'amine correspondante conduit directement, en milieu basique, au motif bicyclique après cyclisation et formation du lactame. La réduction de ce dernier, suivie de la déprotection du diol 1,2 permettent ensuite d'obtenir la hyacinthacine A₁ naturelle **(+)-116**.

Les auteurs ont ainsi mis au point une synthèse de la (+)-hyacinthacine A₁ avec un rendement de 8 % sur 13 étapes à partir du produit de départ **132**. Cette voie d'accès, dont le contrôle stéréochimique s'appuie sur un composé issu du "pool chiral", constitue donc la première synthèse totale de cet alcaloïde sous forme énantiopure et a de ce fait permis de confirmer la stéréochimie absolue de la molécule naturelle.

Ainsi, au début de nos travaux, il n'existait que deux synthèses de la hyacinthacine A₁, l'une sous forme racémique et la seconde à partir d'un sucre. Ce produit naturel nous est donc apparu comme une cible intéressante pour l'élargissement de la méthodologie de cycloaddition [2+2] hautement sélective du dichlorocétène vers les pyrrolizidines polysubstituées. En effet, il est clairement apparu que cette cible pourrait être obtenue par l'application de cette méthodologie qui permettrait ainsi d'effectuer la première synthèse par induction asymétrique de la (+)-hyacinthacine A₁.

III. Résultats et discussions

A. Approche envisagée

Comme nous avons pu le voir dans le premier chapitre de ce travail, le lactame **V** constitue un intermédiaire clé de la synthèse des pyrrolizidines obtenues jusqu'à présent au laboratoire⁸⁹. Ainsi, la stratégie d'accès à des pyrrolizidines plus complexes s'est tout naturellement appuyée sur cet intermédiaire dont la synthèse est désormais bien maîtrisée. La (+)-hyacinthacine A₁ pourrait alors être obtenue à partir de la pyrrolizidine **VI**, via la déshydratation de la position 1 de cet intermédiaire suivie d'une dihydroxylation et d'une déprotection du groupement protecteur ou d'une oxydation du groupement silylé. Cette pyrrolizidine pourrait à son tour provenir de l'activation de la double liaison de la pyrrolidine **VII** et de la cyclisation qui pourrait en découler. Finalement, la pyrrolidine **VII** proviendrait de l'alkylation du lactame **V** convenablement protégé, qui serait quant à lui obtenu via notre méthodologie (Schéma 50).

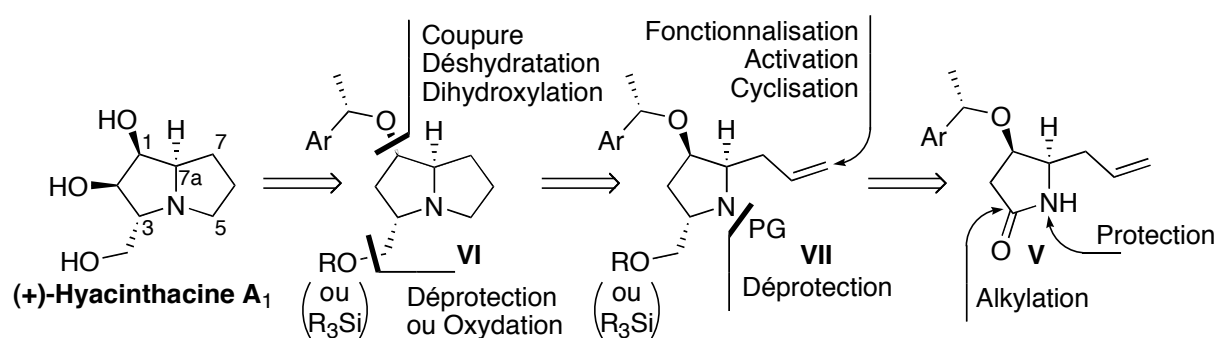


Schéma 50 : Approche envisagée de la (+)-hyacinthacine A₁

Cette partie présentera donc la mise en œuvre de l'approche décrite ci-dessus ainsi que le travail de mise au point nécessaire à l'obtention de notre produit naturel avec un contrôle stéréochimique satisfaisant.

⁸⁹ Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363.

B. Alkylation et obtention du squelette pyrrolizidine

Dans un premier temps le lactame **3**, intermédiaire commun de la synthèse des deux produits naturels ciblés, a été engagé dans les étapes nécessaires à l'introduction du groupement précurseur de l'hydroxyméthyle en position 3. Ainsi, l'atome d'azote de ce composé a été protégé par un groupement *tert*-butoxycarbone (Boc) conduisant au lactame **138** (Schéma 51).

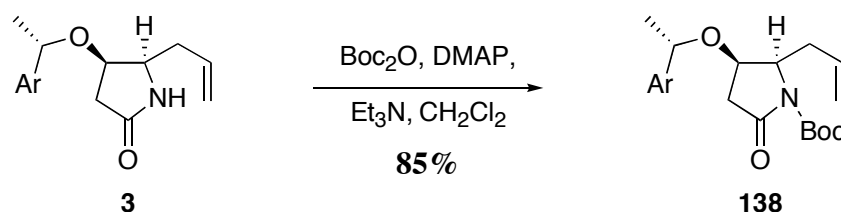


Schéma 51 : Protection du lactame intermédiaire

Une synthèse précédente effectuée au laboratoire^{16a}, montre que l'addition d'un organomagnésien sur ce type d'imide, suivie d'une réduction ($\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), conduit au composé alkylé où tous les substituants sont *cis*⁹⁰. En effet, cette réduction passe, sous l'action d'un acide de Lewis, par la formation de l'iminium intermédiaire où l'attaque de l'hydruure sera favorisée par la face moins encombrée, conduisant alors à la pyrrolidine *cis*. Cependant, en inversant les étapes (réduction puis alkylation), l'introduction du groupement alkyle devrait être favorisée, comme l'ont montré Pedregal et collaborateurs⁹¹, en position *trans* par rapport aux autres substituants de la pyrrolidine. En effet, dans leurs travaux, les auteurs montrent que le facteur le plus important de la diastéréosélectivité de cette addition est la gêne stérique engendrée lors de l'attaque de l'organocuprate sur l'iminium intermédiaire. Ainsi, l'introduction par cette méthodologie d'un groupement encombré sur notre substrat nous a semblé être une voie d'accès privilégiée aux pyrrolidines *trans*-alkylées.

Tout d'abord, le lactame **138** est réduit partiellement par le Super-Hydruure (LiEt_3BH) puis l'hémiacétal obtenu est engagé dans une étape de méthanolyse par catalyse acide (acide *para*-toluènesulfonique) pour obtenir l'intermédiaire **139** (Schéma 52), substrat de l'étape d'alkylation.

⁹⁰ Yoda, H.; Yamazaki, H.; Kawauchi, M.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2669-2672.

⁹¹ Collado, I.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011-5015.

Devant ces difficultés, l'utilisation d'un groupement hydroxyméthyle masqué semblait s'imposer. Le groupement (phényldiméthylsilyl)méthyle nous est ainsi apparu comme un choix judicieux, son encombrement stérique favorisant son addition trans sur le motif pyrrolidine. D'autre part, celui-ci peut subir une oxydation de Tamao-Fleming permettant de convertir la liaison carbone-silicium en liaison carbone-oxygène. Dans ce cas, les conditions de Pedregal et collaborateurs ont permis de mettre en œuvre cette alkylation avec un très bon rendement (*Schéma 55*). Cependant, malgré de nombreuses variations de conditions expérimentales (température, nature du groupement protecteur de l'atome d'azote), cette réaction a conduit, au mieux, à un mélange d'isomères trans/cis de (7:3).

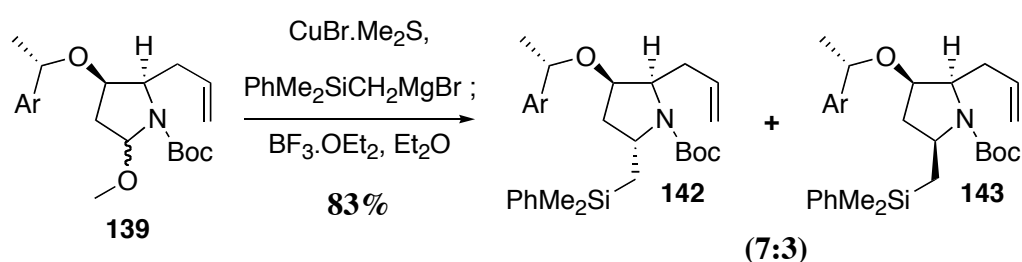


Schéma 55 : Alkylation de l'aminol

Ce rapport de diastéréomère n'a pu être calculé que par une analyse minutieuse des spectres RMN ^1H à haut champ après purification du brut réactionnel. En effet, les spectres obtenus dans le chloroforme ou le DMSO deutérés à température ambiante ne sont pas exploitables, certainement du fait de la présence de rotamères engendrés par le groupement Boc. Une étude de montée en température a alors été effectuée, conduisant à la simplification du spectre de ce mélange de diastéréomères à 358 K (*Figure 22*).

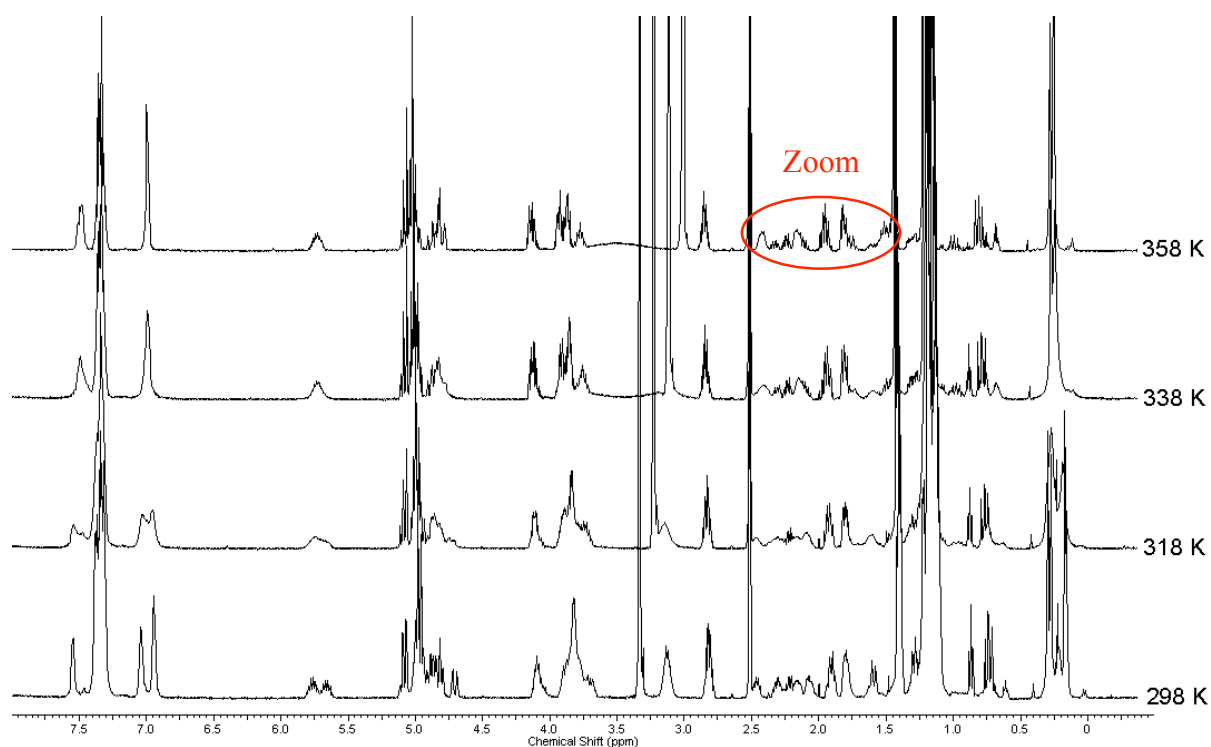


Figure 22 : Effets de la température sur le spectre RMN ¹H du mélange **142/143**

Dans ces conditions, les signaux RMN de chacun des diastéréomères ont pu être attribués grâce à une étude minutieuse des expériences de RMN à deux dimensions (GCOSY et NOESY) et à la comparaison de spectres de ce mélange dans d'autres proportions. De plus, n'ayant pas totalement réagi lors d'un essai de déprotection sélective du groupement Boc, l'isomère minoritaire a pu être isolé et caractérisé. Ainsi, certains signaux du mélange se sont avérés suffisamment définis pour pouvoir effectuer une estimation du rapport des diastéréomères par cette méthode (*Figure 23*).

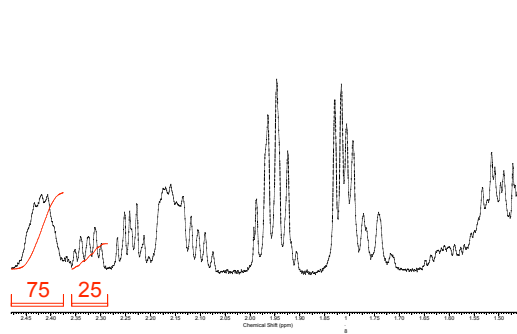


Figure 23 : Zoom *Figure 22*, estimation du rapport de diastéréomères dans le mélange

D'autre part, une étude de modélisation moléculaire de l'iminium intermédiaire **144** de cette réaction a conduit à l'obtention des conformères de plus basses énergies dont les plus significatifs sont représentés ci-dessous (*Figure 24*).

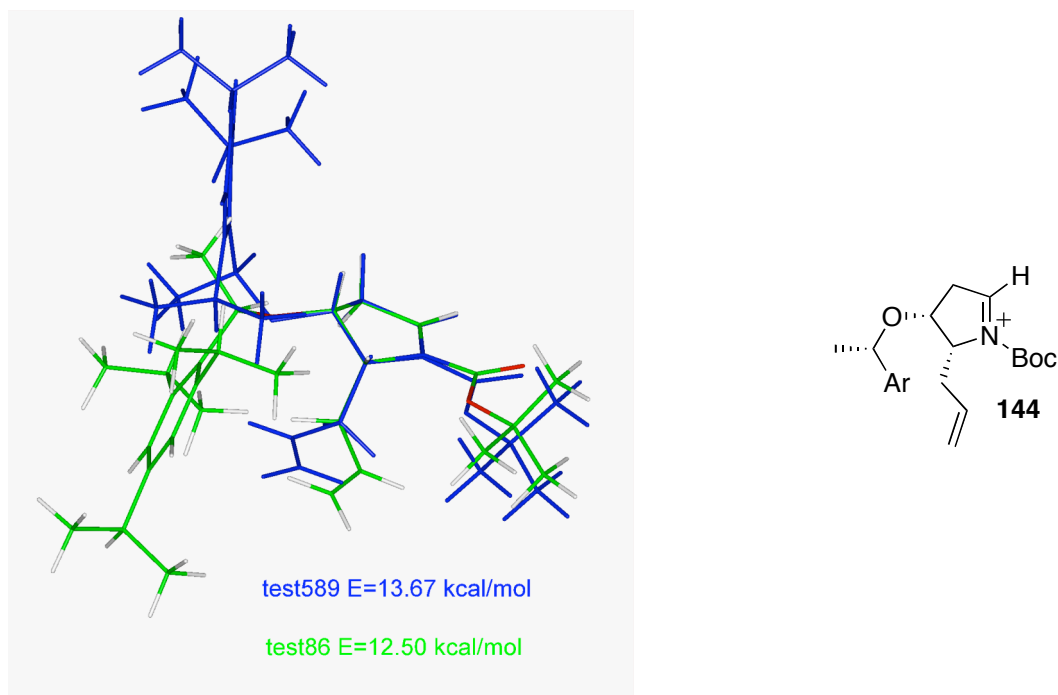


Figure 24 : Conformation de plus basses énergies de l'iminium intermédiaire

Ces résultats semblent accréditer l'hypothèse selon laquelle la face C_α-re de cet intermédiaire est plus accessible. En effet, la conformation de plus basse énergie résultant de cette étude (représentée en vert) montre que, dans ce cas, le groupement aromatique de la copule chirale bloque la face C_α-si de la molécule alors que la première conformation susceptible de bloquer la face C_α-re est défavorisée énergétiquement (d'environ 1,2 kcal/mol). Néanmoins, cette gêne stérique ne semble pas suffisamment importante pour empêcher totalement l'approche de l'organocuprate, ce qui pourrait expliquer la sélectivité observée pour cette alkylation.

Le mélange **142/143** ainsi obtenu, inséparable par chromatographie, est alors engagé sans séparation dans les étapes conduisant à l'activation de la position terminale de la double liaison. Dans ce cas, une procédure usuelle d'hydroboration suivie d'une méthylation a été parfaitement efficace. En effet, l'action du disiamylborane suivie d'un traitement oxydatif conduit à l'alcool primaire avec une très bonne sélectivité. Cette étape permet également de

séparer la pyrrolidine substituée par la chaîne saturée, toujours présente dans le substrat depuis la préparation du lactame intermédiaire **3**. Une simple méthylation conduit à la pyrrolidine fonctionnalisée **145** sous forme d'un mélange de stéréoisomères (*Schéma 56*). Celle-ci est alors isolée avec un rendement de 66 % pour les deux étapes à partir du mélange **142/143** (rendement corrigé de 82 % en tenant compte de la quantité de lactame saturé non réactive).

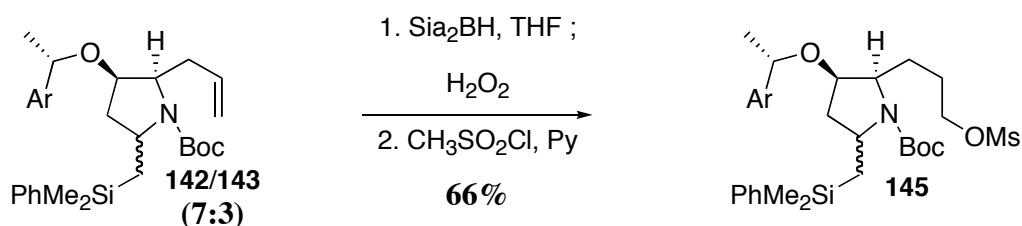


Schéma 56 : Activation de la position terminale de la double liaison

Par la suite, la déprotection sélective de l'atome d'azote devrait conduire rapidement à la formation du second cycle de la pyrrolizidine par déplacement du mésylate. Il avait déjà été constaté dans le groupe⁹² qu'un traitement en milieu acide de ce type de composés conduit à la coupure de l'éther benzylique plus rapidement qu'à celle du groupement Boc. Cependant, une déprotection sélective du Boc a pu être réalisée très efficacement sous l'action de TBSOTf suivie d'un traitement au fluorure (TBAF)⁹³, conduisant ainsi directement au motif bicyclique désiré. Cette pyrrolizidine subit alors la coupure de la copule chirale en milieu acide (TFA) pour conduire au pyrrolizidinol correspondant (91 %) sous la forme d'un mélange de diastéréomères (7:3). Ce dernier est alors séparé par chromatographie sur gel de silice et le composé majoritaire, le pyrrolizidinol **146**, est obtenu sous forme énantiopure, avec un rendement de 70 % pour les deux étapes (*Schéma 57*). D'autre part, la déprotection simultanée des deux fonctions à l'aide de TFA est beaucoup moins efficace.

⁹² Pourashraf, M.; *Synthèse Asymétrique de Cyclopentanones et de Lactames : Application à la Synthèse de la (+)-Taonianone et de la (-)-Slaframine*; thèse, Grenoble, Université Joseph Fourier, décembre 1999.

⁹³ Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870-876.

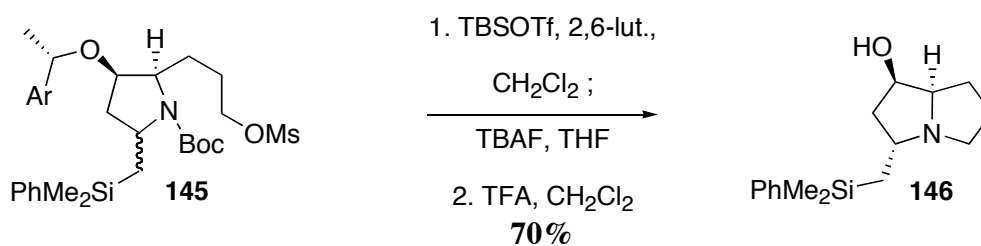


Schéma 57 : Obtention du pyrrolizidinol intermédiaire

Ainsi, il a été possible d'isoler le pyrrolizidinol **146** sous sa forme optiquement active, à partir du lactame intermédiaire **3** (Schéma 58), avec un rendement global de 33 % sur 8 étapes (87 % par étape).

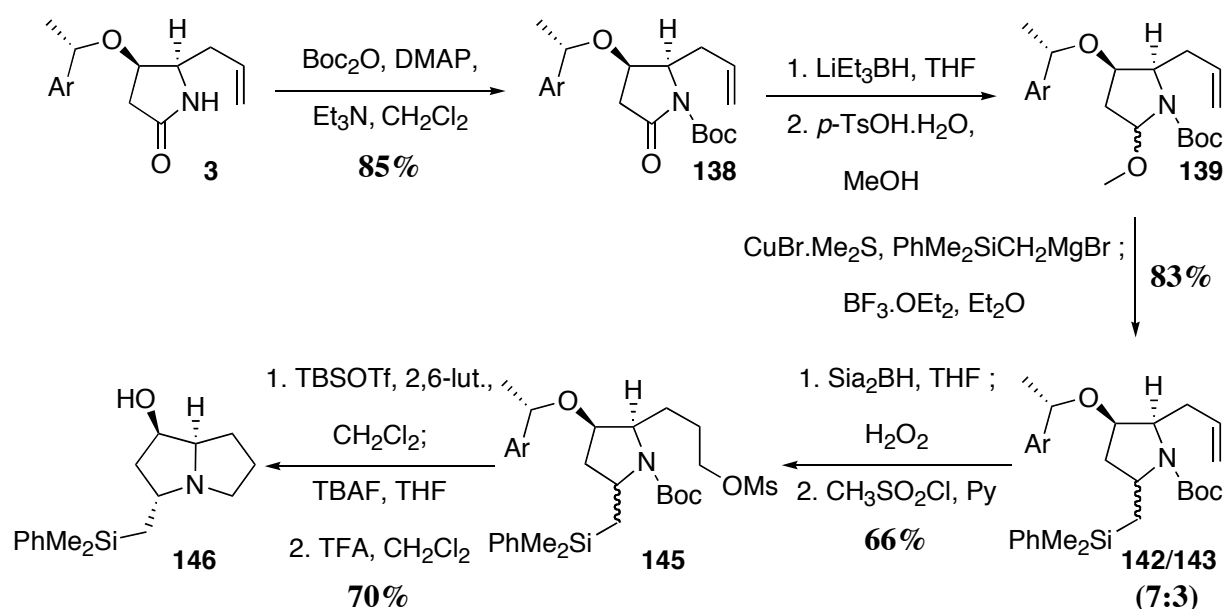


Schéma 58 : Obtention du squelette de la (+)-hyacinthacine A₁, schéma récapitulatif

Cette série d'étapes nous a donc permis de former le squelette carboné de la (+)-hyacinthacine A₁, prouvant ainsi qu'il est possible d'obtenir des composés substitués en position 3 à partir de notre lactame intermédiaire. Une fois ce pyrrolizidinol en main, il s'agit alors de mettre en place les groupements hydroxyles nécessaires à l'obtention de la molécule cible.

A partir de ce composé, les intermédiaires réactionnels se sont avérés très sensibles à la protonation. Ainsi, l'analyse des spectres RMN ¹H s'est avérée très délicate et a fait l'objet d'une alcalinisation, de manière à obtenir l'amine tertiaire libre, lorsque cela était possible (Annexe I).

C. Vers le produit naturel

1. Elimination

Une fois le squelette carboné de notre produit naturel obtenu avec la configuration relative et absolue souhaitée, notre synthèse passe par la mise en place des hydroxyles. Ainsi, la présence du motif cis-1,2 diol nous a conduits à envisager son introduction à l'aide d'une cis-dihydroxylation sur une double liaison. Le pyrrolizidinol **146** a donc été engagé dans une étape de déshydratation de manière à obtenir l'oléfine correspondante via un intermédiaire activé **147**, isolable ou non (Schéma 59).

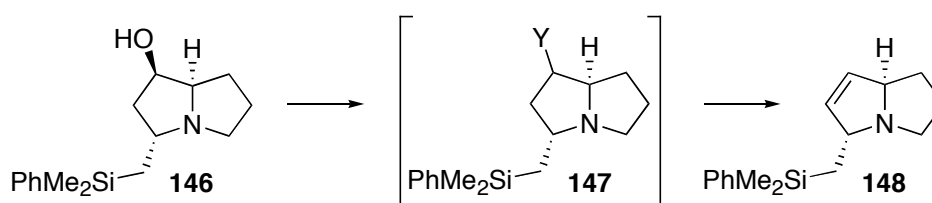


Schéma 59 : Déshydratation du pyrrolizidinol, schéma général

Parmi les différentes possibilités de formation d'une double liaison à partir d'un alcool secondaire, nous nous sommes tout naturellement tournés vers des réactifs de déshydratation tels que le sulfurane de Martin^{94, 17b} ou le sel interne de Burgess^{95, 14b} qui avaient été utilisés avec succès au cours de synthèses effectuées précédemment au laboratoire. Dans notre cas, le sulfurane de Martin conduit à une très légère élimination, qui a lieu dès les premières heures de réaction, mais laissant le produit de départ très majoritairement inchangé et ce malgré des ajouts réguliers de réactif (Schéma 60). Ce même milieu réactionnel, légèrement chauffé, ne permet pas d'augmenter la proportion de pyrrolizidine insaturée obtenue, mais conduit plutôt à la dégradation du composé de départ n'ayant pas réagi.

⁹⁴ a) Arhart, R. J.; Martin, J. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003-5010.

b) Cecon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742.

⁹⁵ Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31.

Ichikawa, S.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10270-10280.

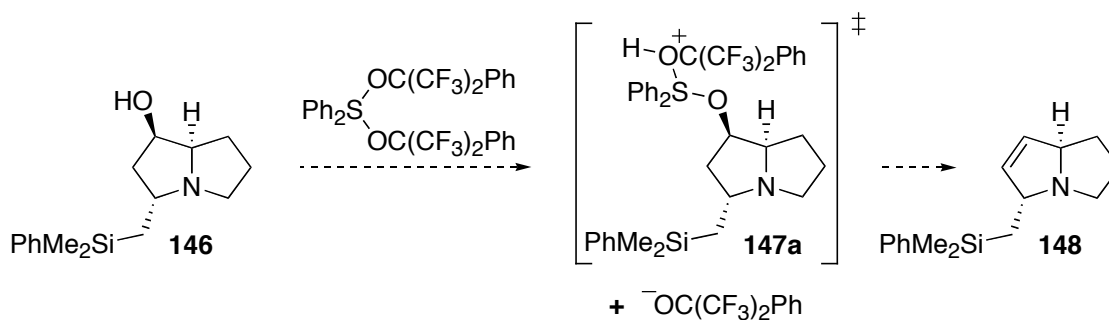


Schéma 60 : Déshydratation à l'aide du sulfure de Martin

Devant ce manque de réactivité, nous nous sommes tournés vers l'utilisation du sel interne de Burgess dont le principe de fonctionnement est aussi basé sur l'activation de l'hydroxyle suivi de l'élimination de l'intermédiaire **147b** ainsi obtenu. Malheureusement, cette transformation n'a pas pu être appliquée avec succès à notre substrat, qui est toutefois consommé lors de la réaction. Les données spectrales semblent indiquer que celle-ci conduit, là encore, à des composés de dégradation et non à la pyrrolizidine insaturée souhaitée (*Schéma 61*).

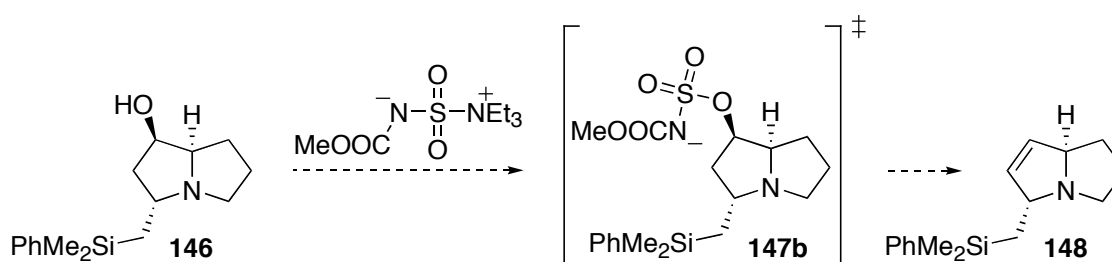


Schéma 61 : Déshydratation via le sel interne de Burgess

Après ce nouvel échec, nous avons décidé de revenir à des méthodes plus classiques d'élimination, notamment via le traitement basique de ce composé après activation de son hydroxyle. Dans un premier temps, l'activation du pyrrolizidinol **146** a été effectuée via la formation du mésylate **147c** correspondant, qui est ensuite traité par différentes bases. D'une manière générale, les résultats obtenus se sont avérés très insatisfaisants, conduisant soit à de la dégradation si la réaction est effectuée à haute température (DBU dans le DMF à reflux ; ^tBuOK dans le THF à reflux), soit au retour à l'alcool de départ si la réaction est conduite à basse température en présence d'une base forte (LDA ou KHMDS à 0 °C). La formation de l'alcool peut s'expliquer par une réaction préférentielle de la base avec un proton du méthyle du groupement mésoxyloxy. L'intermédiaire obtenu subit alors une fragmentation conduisant

à un sulfène⁹⁶ et à l'alcoolate correspondant, qui sera protoné au cours du traitement (Schéma 62).

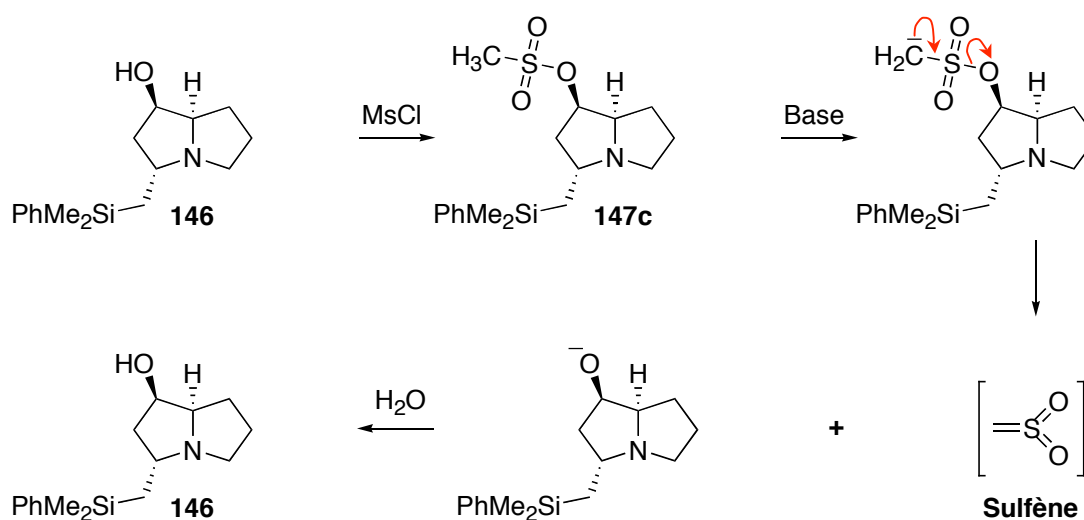


Schéma 62 : Elimination du mésylate correspondant

Néanmoins, des traces de produit éliminé ont pu être détectées par analyse des spectres RMN. La solution paraissait alors toute simple : utiliser un sulfonate ne possédant pas de proton en α . L'élimination via un benzènesulfonate ou un tosylate intermédiaire, par exemple, permettrait sans doute d'atteindre la structure attendue. Cependant, à notre grande surprise, une tentative d'introduction d'un tosylate s'est soldée par un résultat totalement inattendu, conduisant à la pyrrolizidine *N*-tosylée **149** avec une excellente efficacité. Celle-ci provient vraisemblablement d'une tosylation sélective de l'amine tertiaire au détriment de l'hydroxyle secondaire. Le tosylammonium intermédiaire subit ensuite une fragmentation conduisant au produit observé (Schéma 63).

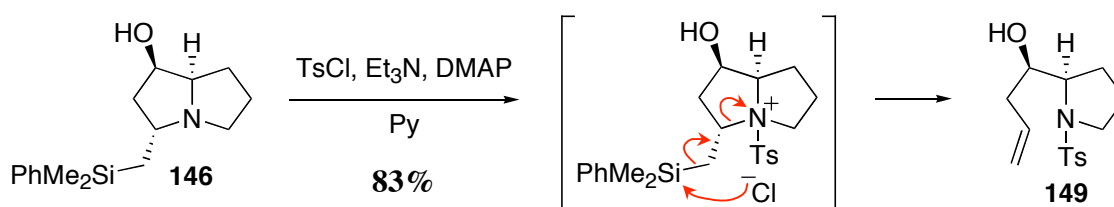


Schéma 63 : Effet des conditions standards de tosylation sur le pyrrolizidinol

⁹⁶ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5461-5469.

Cette réactivité est d'autant plus surprenante que la réaction de **146** en présence du chlorure de thionyle⁹⁷ dans la pyridine a conduit au chlorure **147d** correspondant (Y = Cl) sans qu'aucun produit de fragmentation ne soit observé. Malheureusement, une tentative d'élimination de ce chlorure s'est également révélée inefficace, laissant le substrat inchangé.

Ainsi, les agents de déshydratation classiques et les réactions d'élimination de sulfonates étant infructueuses, une élimination par pyrolyse a été examinée. Pour tester cette approche, nous avons tout d'abord préparé le xanthate de méthyle **147e**, à partir du pyrrolizidinol **146**, selon une procédure classique. Le chauffage de ce xanthate dans le toluène nous a en effet permis d'isoler pour la première fois l'oléfine cible et de la caractériser par analyse spectrale. Néanmoins, bien que permettant l'accès à des quantités significatives de composé souhaité, cette méthode s'est avérée conduire de façon préférentielle à un dérivé pyrrolique : la 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine⁹⁸ **150**. La déshydrogénation de l'oléfine désirée n'a donc pas pu être évitée, et ce malgré de nombreuses variations de conditions expérimentales (température et solvant : toluène, xylène ou DMF) (*Schéma 64*).

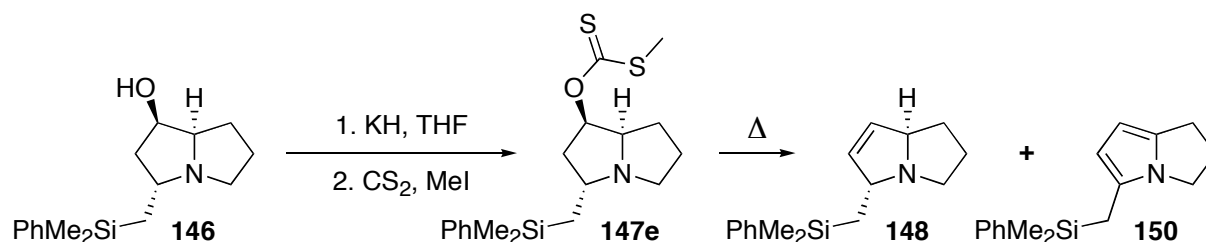


Schéma 64 : Pyrolyse du xanthate de méthyle

Même si le mécanisme d'obtention de ce dérivé pyrrolique n'est pas connu avec certitude, nous avons émis l'hypothèse que sa formation était due, en partie, à la température trop élevée nécessaire à l'élimination du xanthate **147e**. Ainsi, la formation d'un composé pouvant subir une pyrolyse à température moins haute est apparue comme la solution à notre problème. Nous nous sommes alors tournés vers l'élimination de sélénures, via le sélénoxyde correspondant, étant donné que ces dérivés sont connus pour leur pyrolyse dans des conditions douces. Dans un premier temps, l'utilisation du réactif de Grieco⁹⁹ semblait très

⁹⁷ Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7162-7164.

⁹⁸ Moss, G. P. *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 143-216.

⁹⁹ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.

Inoue, M.; Hatano, S.; Kodama, M.; Sasaki, T.; Kikuchi, T.; Hirama, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3833-3836.

attractive puisqu'elle permettrait de mettre en place le sélénure en une seule étape à partir de l'alcool. Malheureusement, l'essai réalisé n'a conduit qu'à la récupération du pyrrolizidinol de départ, l'intermédiaire réactionnel **147f** ne semblant pas se former (Schéma 65).

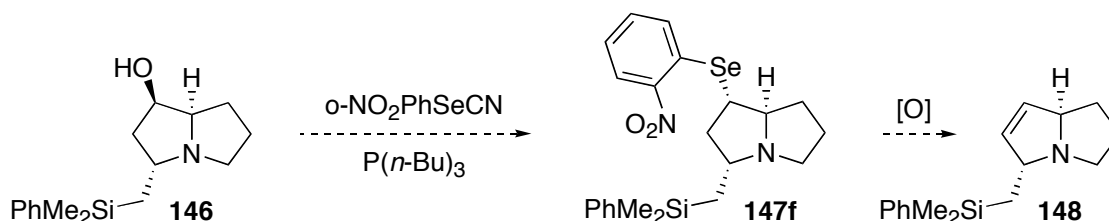


Schéma 65 : Elimination via le réactif de Grieco

Suite à cet échec, la formation du sélénure a été tentée par une voie plus classique, à partir du mésylate **147c** précédemment utilisé. Concrètement, le phénylsélénure de sodium, généré par réduction du diphenyldisélénure, effectue très proprement le déplacement du mésylate **147c** pour fournir la pyrrolizidine sélénée **151** désirée. Cependant, celle-ci se dégrade lors de sa purification, que ce soit sur gel de silice, sur alumine basique ou, dans une moindre mesure, sur florisil. Lorsque celle-ci est effectuée très rapidement sur florisil, il est alors possible d'isoler l'intermédiaire **151** avec un rendement de 71 % (sur deux étapes) depuis le pyrrolizidinol **146** (Schéma 66). Malgré le fait que les spectres RMN des produits brut et purifié soient très peu différents, cette purification est indispensable afin d'éliminer le phénylsélénol formé au cours de la réduction du diphenyldisélénure (le lavage du brut réactionnel par une solution aqueuse basique ne permet pas d'éliminer efficacement ce composé).

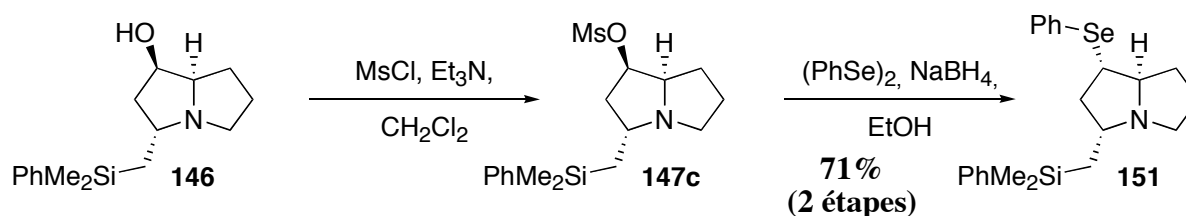


Schéma 66 : Obtention du sélénure intermédiaire

Une fois le sélénure **151** en main, il est nécessaire de l'oxyder sélectivement de manière à obtenir le sélénoxyde tout en évitant l'oxydation de l'atome d'azote. En effet, lorsque l'on engage 2 équivalents d'acide *meta*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), le composé majoritaire est

l'hydroxylamine insaturée **152**, isolée avec un rendement de 40 %. Ce produit provient, très certainement, d'une part de l'élimination attendue du sélénioxyde, et d'autre part d'une élimination de Cope résultant de l'oxydation de l'azote tertiaire (Schéma 67).

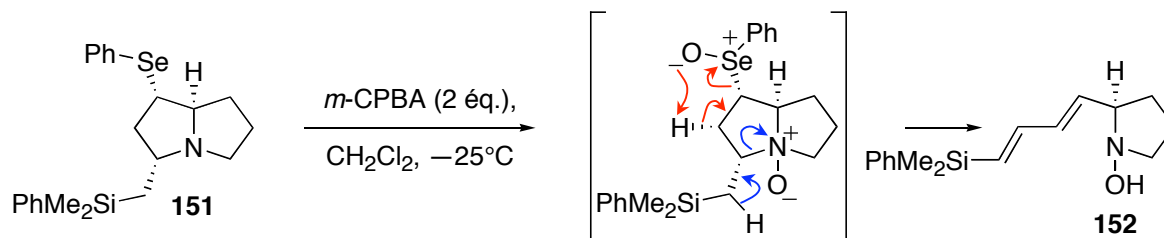


Schéma 67 : Suroxydation du sélénure **151**, élimination de Cope

Ainsi, cette élimination doit être effectuée dans des conditions stœchiométriques de manière à permettre l'oxydation du sélénure tout en évitant, dans la mesure du possible, celle de l'amine tertiaire. Effectivement, cette même réaction, réitérée en utilisant cette fois seulement un très léger excès de réactif, a permis d'éliminer la formation de **152** (seules quelques traces sont observables par RMN). La réaction est toutefois incomplète d'après l'analyse du spectre RMN du brut réactionnel (rapport **151/148** de (83:17)), mais permet d'isoler la pyrrolizidine insaturée **148** avec un rendement non optimisé de 60 % (Schéma 68).

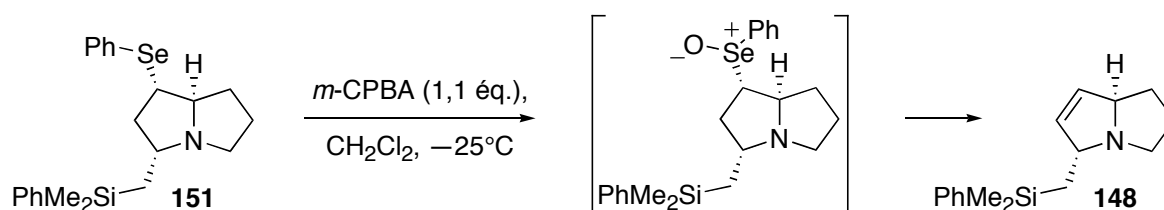


Schéma 68 : Oxydation-élimination du sélénure

Une fois cette réaction réalisée, nous avons exploré les étapes suivantes afin de sécuriser la voie d'accès à la (+)-hyacinthacine A₁, avant d'en optimiser toutes les étapes.

2. Dihydroxylation

L'étude de la dihydroxylation de la double liaison a donc été entreprise, afin de mettre en place les hydroxyles secondaires (Schéma 69). Nous avons émis l'hypothèse que la gène

stérique importante du groupement phényldiméthylsilylméthyle en position 3 engendrait une différence significative d'encombrement entre les deux faces de l'insaturation. L'approche du réactif de dihydroxylation devrait ainsi permettre la formation préférentielle du diol **153**, stéréoisomère favorable à notre synthèse.

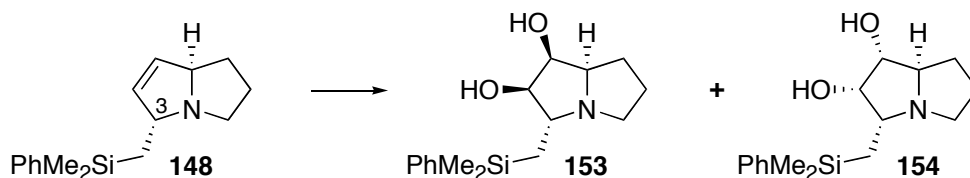


Schéma 69 : Dihydroxylation, schéma général

Ce type de transformation a déjà été mis en œuvre avec succès au laboratoire lors de la synthèse d'indolizidines^{94b, 17b}. Ainsi, le traitement de la pyrrolizidine insaturée **148** par une quantité catalytique de OsO₄, en présence de triméthylamine *N*-oxyde, dans le *tert*-butanol permet d'obtenir un mélange (1:1) de deux diols. Néanmoins, l'analyse des données spectrales (IR et RMN) montre que le diastéréomère souhaité a subi une suroxydation en α de l'atome d'azote pour conduire au lactame bicyclique **155**, alors que le diastéréomère **154** n'a pas subi ce phénomène. Ainsi, cette approche classique s'est avérée inefficace sur notre substrat du fait de son manque de sélectivité et de cette suroxydation tout à fait inattendue (*Schéma 70*).

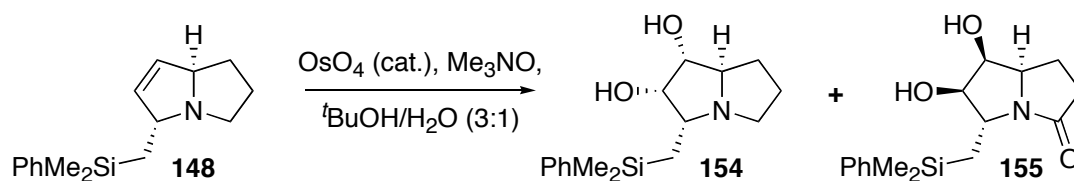


Schéma 70 : Dihydroxylation catalytique dans le *tert*-butanol

Ce type d'oxydation, bien que connu dans la littérature avec RuO₄¹⁰⁰, n'avait jamais été rapporté, à notre connaissance, avant la publication très récente de Liotta et collaborateurs¹⁰¹. Les auteurs observent exactement le même phénomène : un seul stéréoisomère de leur

¹⁰⁰ Murahashi, S.-I.; Komiya, N. In *Modern Oxidation Methods*; Bäckvall, J.-E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004, Chapter 6.

¹⁰¹ Sletten, E. M.; Liotta, L. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1335-1343.

pyrrolizidine est suroxydé. Néanmoins, l'explication de ce comportement reste pour l'instant mal définie.

Après étude de la littérature, des résultats de Lundt et collaborateurs¹⁰², publiés récemment, ont tout particulièrement attiré notre attention. En utilisant les conditions standards de Upjohn (OsO₄ solide et 1 éq. de suroxydant), le composé bicyclique **156** conduit très majoritairement, après protection, à l'acétonide **157** dont la stéréochimie correspond à une attaque en anti par rapport à l'hydrogène en jonction de cycle (donc sur la face concave) (*Schéma 71*).

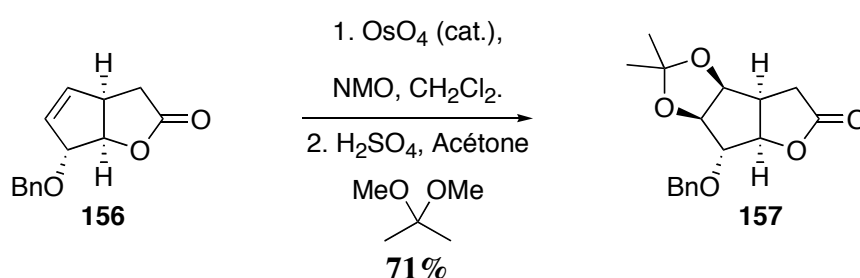


Schéma 71 : Dihydroxylation selon Lundt et collaborateurs

Cependant, de manière surprenante, notre composé **148** conduit uniquement, dans ces conditions, au diastéréomère non désiré **154** avec un rendement non optimisé de 51 % (*Schéma 72*).

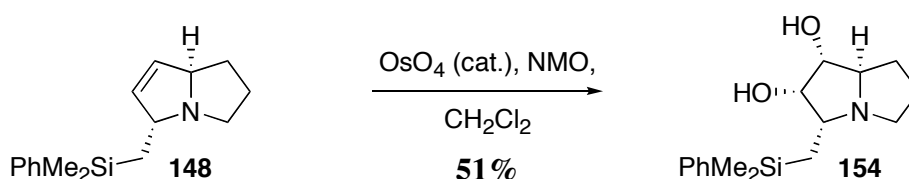


Schéma 72 : Dihydroxylation dans les conditions de Upjohn

Ce résultat semble montrer que, dans ces conditions, le second cycle de la pyrrolizidine est plus encombrant que le groupement silylé, ce qui nous a amenés à envisager une dihydroxylation dans les conditions de Woodward. En effet, cette méthodologie consiste à former dans un premier temps l'ion iodonium (sur la face la moins encombrée de l'oléfine) qui subit alors l'attaque nucléophile d'un carboxylate de manière à conduire, après hydrolyse,

¹⁰² Bøjstrup, M.; Lundt, I. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1738-1745.

au diol sur la face la plus encombrée (Schéma 73). Malheureusement, malgré de nombreuses variations du mode opératoire¹⁰³, il n'a jamais été possible d'obtenir une conversion significative de notre substrat.

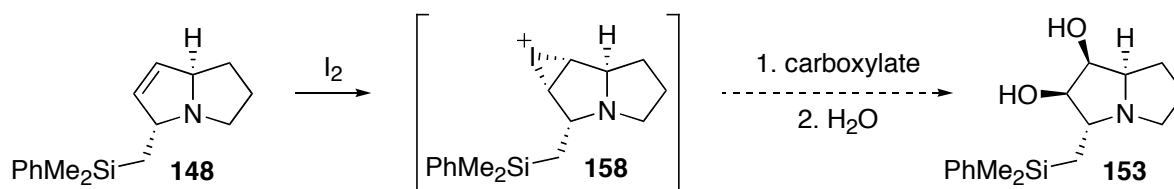


Schéma 73 : Dihydroxylation de Woodward

Ces résultats nous ont contraints à revenir aux oxydations par le tetroxyde d'osmium et, afin de mieux maîtriser la quantité d'agent oxydant dans le mélange ainsi que de tenter d'éviter autant que possible le produit de suroxydation, nous nous sommes intéressés à des conditions stœchiométriques en agent oxydant. De plus, une publication de Donohoe et collaborateurs¹⁰⁴ a montré que l'utilisation de la tetraméthyléthylènediamine (TMEDA) modifie profondément la stéréochimie pour certaines dihydroxylation. Cette approche semblait séduisante de manière à éviter la formation du lactame **155**, et aussi dans l'espoir d'obtenir une stéréosélectivité favorable. En effet, l'application de ces conditions à notre substrat s'est avérée très encourageante : le diol **153** a pu être isolé avec seulement une légère trace du second diastéréomère (Schéma 74). Néanmoins, cette étape reste encore à optimiser car l'hydrolyse de l'ester osmique, nécessaire à la libération du diol, semble provoquer une dégradation importante dans les conditions actuelles. Malgré tout, nous avons pu isoler le diol désiré avec un rendement de 35 % sur une échelle d'une dizaine de milligrammes.

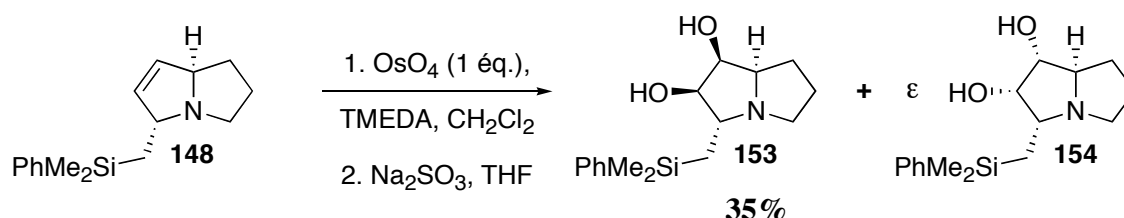


Schéma 74 : Dihydroxylation selon la procédure de Donohoe et collaborateurs

¹⁰³ Berluenga, J.; Martínez-Gallo, J. M.; Nájera, C.; Yus, M. *J. Chem. Res. (M)* **1986**, 2410-2418.

Whitesell, J. K.; Minton, M. A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6403-6408.

Brimble, M. A.; Nairn, M. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4801-4805.

Hamm, S.; Hennig, L.; Findeisen, M.; Müller, D.; Welsel, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1345-1348.

¹⁰⁴ Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946-7956.

Devant ces résultats où le groupement silylé semble engendrer, cette fois-ci, plus de gêne stérique que le second cycle de la pyrrolizidine, l'utilisation d'un réactif plus encombré nous a semblé être un choix judicieux. Malheureusement, l'utilisation d'AD-mix (α ou β)¹⁰⁵ n'a pas montré de stéréosélectivité en notre faveur. La compréhension des phénomènes stériques (et éventuellement électroniques) mis en jeu lors de cette dihydroxylation est donc loin d'être parfaitement maîtrisée.

Bien que non satisfaisantes, les conditions précédentes (*Schéma 74*) nous permettent d'entreprendre l'étude de l'oxydation du groupement phényldiméthylsilylé de notre substrat. Ainsi, l'optimisation de cette dihydroxylation restera à effectuer après confirmation de la viabilité de la stratégie envisagée pour obtenir la (+)-hyacinthacine A₁.

3. Obtention de l'hydroxyle primaire

Tout d'abord, l'étude d'un modèle de notre substrat final a été effectuée de façon à étudier la compatibilité de la présence de l'azote tertiaire avec les conditions de l'oxydation de Tamao-Fleming¹⁰⁶. La structure du pyrrolizidinol intermédiaire **146** est très proche de celle du diol **153** ce qui nous a permis de mener cette étude dès que nous avons ce modèle en main. Comme ce type d'oxydation s'effectue à l'aide de peracides ou de peroxydes, ce travail a été abordé avec prudence étant donné les problèmes d'oxydation de l'atome d'azote rencontrés lors de l'étape d'élimination du sélénure (*Schéma 67*). Cependant, cette transformation a été mise en œuvre plusieurs fois dans la littérature : des conditions douces et adaptées à la présence de fonctions oxydables ont donc été utilisées, dans un premier temps, de manière à limiter les risques de décomposition de notre substrat. En particulier, Woerpel et Molander ont rapporté des conditions particulièrement bien adaptées à ce problème¹⁰⁷. L'utilisation de *tert*-butylhydroperoxyde en présence d'une base et d'ions fluorures a en effet permis d'oxyder la quinolizidine **159**, avec une efficacité tout à fait acceptable, pour conduire à l'épilupinine racémique **160** (*Schéma 75*).

¹⁰⁵ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. W. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

¹⁰⁶ Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 317-337.

Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.

¹⁰⁷ Molander, G. A.; Nichols, P. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6040-6043.

Smitrovich, J. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6044-6046.

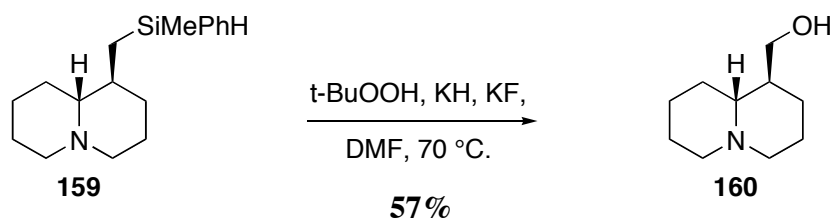


Schéma 75 : Oxydation douce du silane selon Woerpel et Molander

Mais cette méthode s'est avérée inefficace du fait du manque de réactivité de notre substrat à 45 °C, ou de l'obtention de produits de dégradation à 70 °C.

Une méthodologie plus classique, décrite par Dillard et collaborateurs sur des substrats possédant une fonction amine tertiaire¹⁰⁸, a alors été mise en œuvre. Le traitement du pyrrolizidinol **146** par le complexe $\text{HBF}_4 \cdot \text{OMe}_2$ conduit très proprement (d'après le spectre RMN du brut réactionnel) au silanol intermédiaire **161** après lavage basique. Malheureusement, de nombreux essais d'oxydations n'ont jamais permis d'isoler le diol espéré. L'oxydation de **161** par l'acide peracétique (AcOOH) laisse le substrat inchangé alors que l'action de l'eau oxygénée en présence d'ions fluorures a conduit à un résultat particulièrement surprenant. En effet, outre l'oxydation de l'azote tertiaire, ces conditions entraînent une protodésilylation fournissant la pyrrolizidine méthylée *N*-oxydée **162** avec un rendement non optimisé de 61 % (Schéma 76). A notre connaissance, cette protodésilylation n'a pas été décrite pour ce type de réaction.

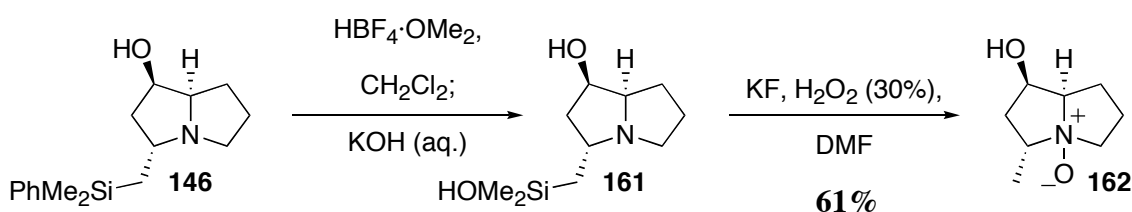


Schéma 76 : Oxydation du silanol intermédiaire

Afin de protéger l'atome d'azote lors de l'oxydation, nous avons envisagé la possibilité d'effectuer cette étape sur la forme protonée de l'intermédiaire. Le lavage basique du milieu réactionnel résultant de l'étape de déphénylation de **146** a donc été supprimé, conduisant cette fois-ci à la pyrrolizidine fluorée protonée **163** (la présence du fluorure est caractérisée par

¹⁰⁸ Polniaszek, R. P.; Dillard, L. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4103-4110.

spectrométrie de masse). Cette dernière est alors engagée directement dans l'étape suivante de manière à oxyder le groupement silylé. A notre grande satisfaction, le phénomène de protodésilylation décrit ci-dessus a été fortement limité (20 %), permettant ainsi d'atteindre le diol **164** (Schéma 77).

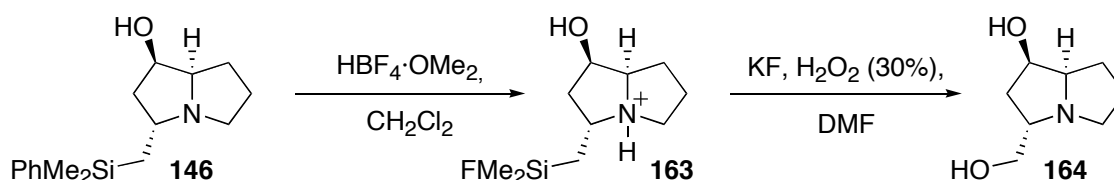


Schéma 77 : Oxydation du fluorure

Forts de ce résultat, nous avons appliqué la même méthodologie au diol **153**. Comme attendu, cette transformation a conduit proprement à la (+)-hyacinthacine A₁ sans permettre de mettre en évidence les phénomènes d'oxydation de l'atome d'azote et de protodésilylation (Schéma 78).

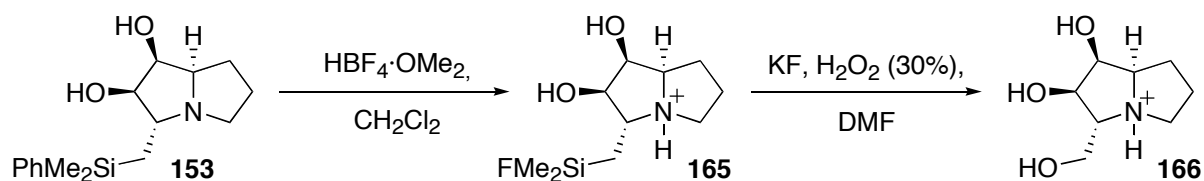


Schéma 78 : Oxydation de Tamao-Fleming du diol **153**

Afin de faciliter la purification de cet amino-triol, le brut réactionnel est engagé dans une étape de peracétylation (Ac₂O, pyridine). Le triacétate correspondant est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (rendement de 49 % depuis le diol **153**) puis saponifié sur résine échangeuse d'ions (Amberlite IRA-402, forme OH⁻). Nous avons ainsi pu isoler la (+)-hyacinthacine A₁ (**+**)-**116** dont le spectre RMN ¹H correspond à celui décrit dans la littérature⁸⁰.

Néanmoins, les dernières étapes de cette synthèse restent à optimiser. En effet, l'oxydation de Tamao-Fleming a été effectuée sur une faible quantité de matière introduisant une imprécision certaine sur le rendement calculé. La (+)-hyacinthacine A₁ a toutefois été obtenue de manière contrôlée à partir du pyrrolizidinol **146** suivant le schéma réactionnel décrit ci-dessous (Schéma 79).

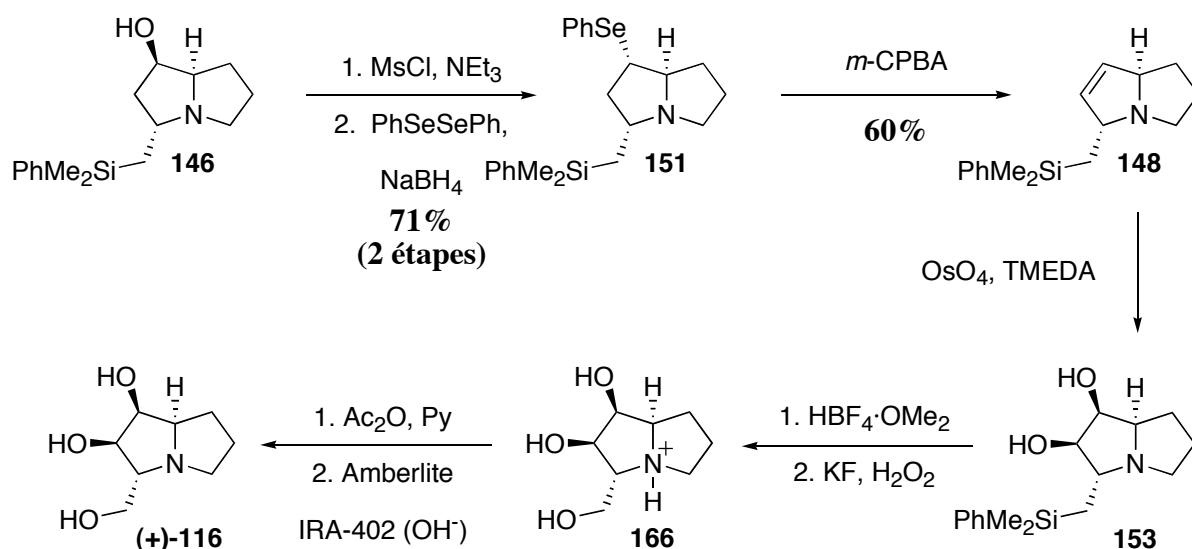


Schéma 79 : Obtention du produit naturel, schéma récapitulatif

D. Conclusion

La stratégie d'obtention de la (+)-hyacinthacine A₁ à partir du lactame **3**, intermédiaire clé de la synthèse de différentes pyrrolizidines, a pu être confirmée sur le plan expérimental. Il a en effet été possible d'obtenir, au terme de ce travail, le spectre RMN ¹H de la molécule cible identique à celui obtenu pour ce produit naturel dans la littérature. Nous avons par conséquent sécurisé la voie d'accès envisagée, bien que quelques étapes nécessitent encore une certaine optimisation. Ce travail constitue donc la première synthèse énantiosélective non issue du "pool chiral" de cet inhibiteur de glycosidases de la famille des iminosucres dont les représentants sont considérés comme des composés à visées thérapeutiques de première importance pour le traitement de nombreuses maladies.

La (+)-hyacinthacine A₁ peut donc être obtenue de manière hautement stéréocontrôlée, en 22 étapes à partir de l'inducteur chiral **1** (avec un rendement de 6,5 % sur les 17 premières transformations conduisant à la pyrrolizidine insaturée **148**) suivant le schéma réactionnel résumé ci-dessous (*Schéma 80*).

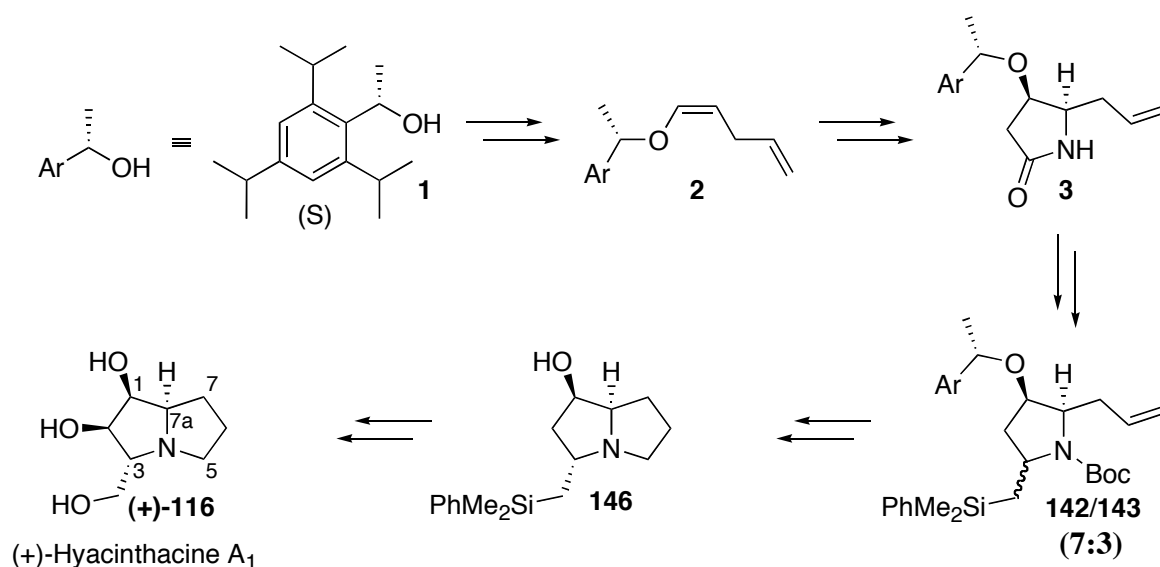


Schéma 80 : Obtention de la (+)-hyacinthacine A₁, schéma général

De ce fait, nous avons prouvé que la méthodologie de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énol chiraux permet d'obtenir, de manière contrôlée, des pyrrolizidines naturelles comportant un groupement hydroxyméthyle en position 3. Ainsi, ce travail a permis d'élargir notre méthodologie à une nouvelle classe de pyrrolizidines, en complétant le panel de composés azabicyclo[3.3.0]octane pouvant être synthétisés par ce biais.

Conclusion Générale

et

Perspectives

I. Conclusion générale

Les travaux mis en œuvre au cours de cette thèse ont ainsi conduit à la synthèse de deux pyrrolizidines naturelles, sous leur forme énantiopure, à partir d'un même lactame intermédiaire. La (+)-rétronécine et la (+)-hyacinthacine A₁ ont en effet été obtenues en appliquant la méthodologie de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur les éthers d'énols chiraux, développée depuis quelques années au laboratoire (Schéma 81).

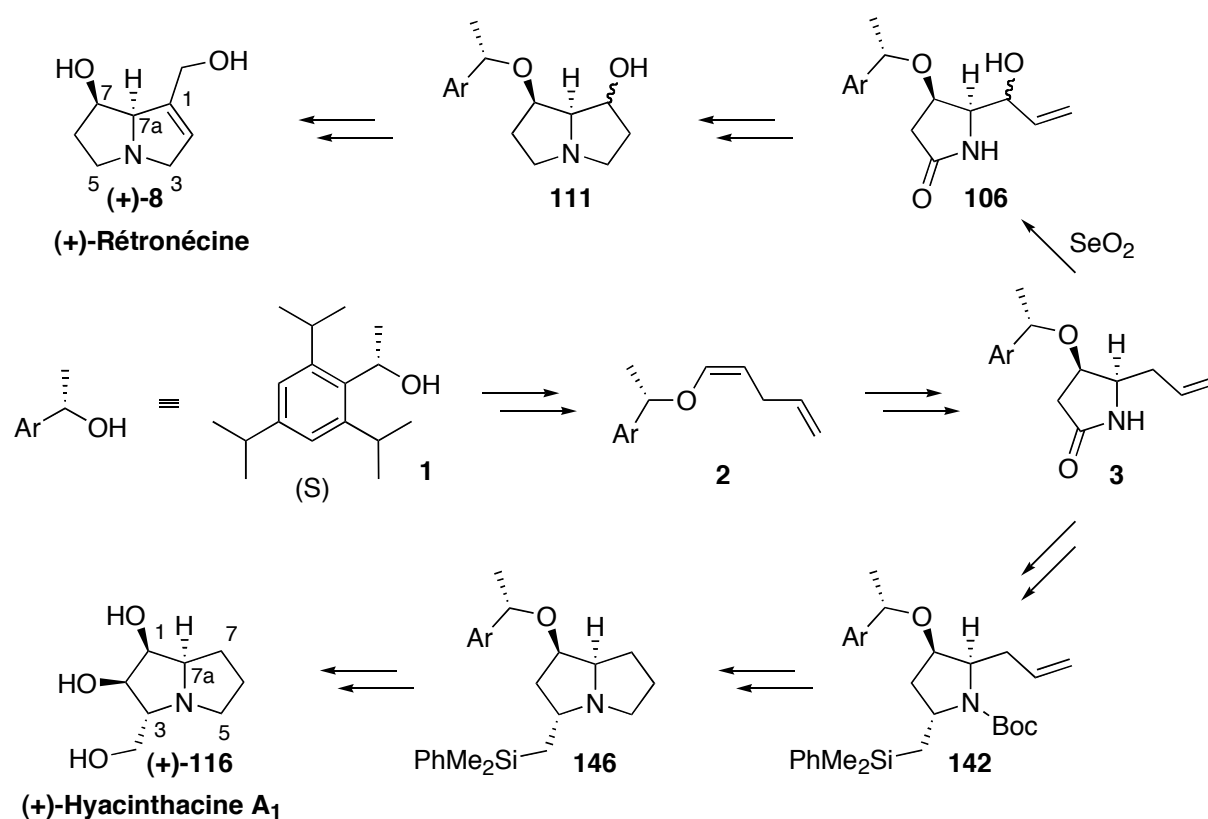


Schéma 81 : Voies d'accès aux produits naturels

Dans un premier temps, l'obtention du lactame **3** intermédiaire commun a été optimisée, en limitant la formation de différents produits secondaires indésirables. En effet, l'application rigoureuse de conditions expérimentales contrôlées a permis d'obtenir cet intermédiaire avec une très bonne efficacité.

Une fois ce travail accompli, nous nous sommes appuyés sur cet intermédiaire clé pour mettre au point la première synthèse totale énantiosélective, non basée sur des composés du

“pool chiral”, de deux pyrrolizidines naturelles. La (+)-rétronécine a alors été obtenue en 15 étapes, avec un rendement de 3,3 % à partir de l’inducteur chiral **1** (80 % par étape). D’autre part, la synthèse de la (+)-hyacinthacine A₁ a été sécurisée (en 22 étapes) mais nécessite encore l’optimisation de quelques étapes, travail en cours au laboratoire. Les dernières étapes de cette synthèse ont effectivement été effectuées de manière à s’assurer de leur viabilité chimique, sans réellement chercher à en optimiser l’efficacité.

Au cours de cette thèse et de travaux antérieurs, notre laboratoire a développé une voie d’accès à différents types de pyrrolizidines, mettant ainsi en évidence que la méthodologie de cycloaddition peut conduire à des substitutions variées du squelette azabicyclo[3.3.0]octane (*Schéma 82*).

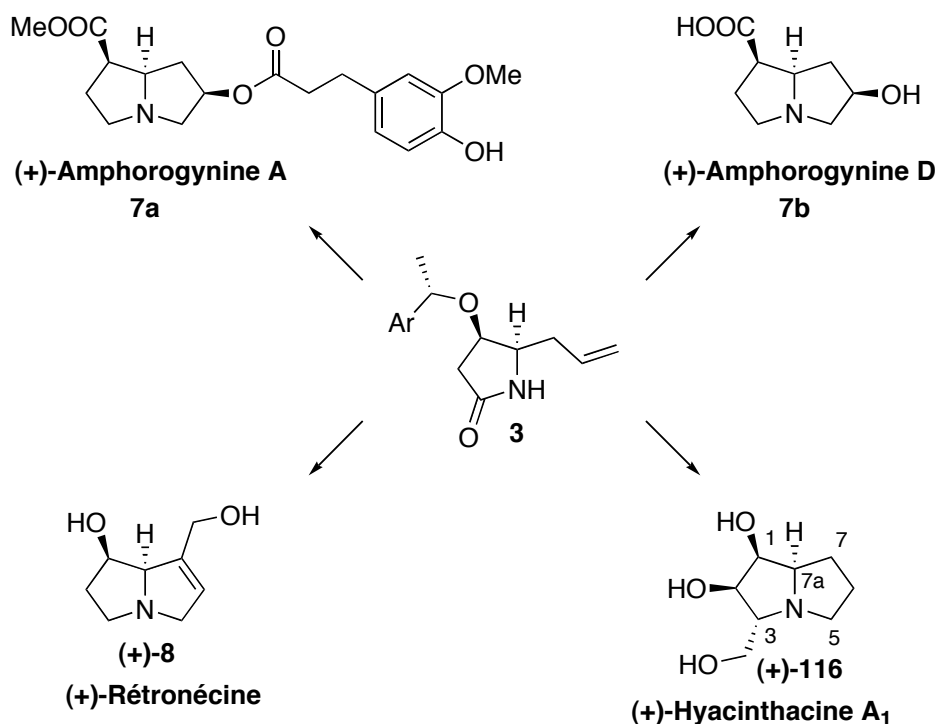


Schéma 82 : Pyrrolizidines obtenues au laboratoire

Ainsi, il est désormais possible d’obtenir des azabicyclo[3.3.0]octanes alkylés en positions 1, 3 et 7 et diversement hydroxylés. La grande majorité des produits naturels contenant ce squelette bicyclique peut donc désormais être obtenu par notre approche. Cette dernière représente donc une méthodologie flexible d’obtention, par induction asymétrique, de ces composés naturels sous forme énantiopure.

II. Perspectives

Le principal développement de ce travail se focalise sur la fonctionnalisation de la position 5 du squelette des pyrrolizidines. Notamment, la (+)-hyacinthacine B₂ a attiré notre attention compte tenu d'une similitude structurale assez importante avec la (+)-hyacinthacine A₁. La stratégie envisagée pour obtenir ce type de produit naturel est largement inspirée de celle mise en œuvre lors de la synthèse de notre seconde cible (*Schéma 83*). En effet, la (+)-hyacinthacine B₂ pourrait être obtenue à partir de la pyrrolizidine disilylée **VIII**, en particulier par une double oxydation de Tamao-Fleming. Cette dernière proviendrait quant à elle du lactame bicyclique **IX** par réaction de Bruylants sur l' amino-nitrile intermédiaire, lui-même issu de la réduction partielle du lactame et d'un traitement par une source de cyanure. Ce lactame serait quant à lui obtenu par transformation de la pyrrolidine **X**. Cette pyrrolidine constitue le premier intermédiaire commun avec la synthèse de la (+)-hyacinthacine A₁ : elle correspond en effet à l'intermédiaire **142** de la synthèse de notre seconde cible.

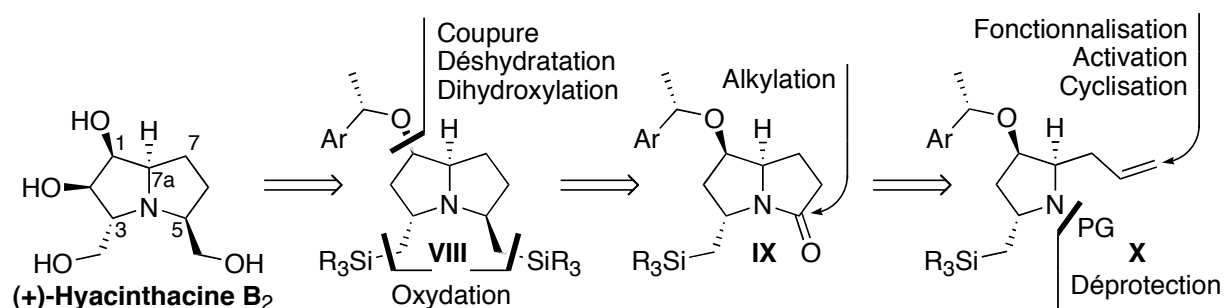


Schéma 83 : Approche envisagée de la (+)-hyacinthacine B₂

D'autre part, l'obtention d'alcaloïdes de structure plus complexe a aussi été envisagée dans le cadre de l'élargissement de notre méthodologie à de nouveaux types de molécules. En effet, des travaux amorcés récemment au laboratoire ont pour objectif la synthèse de l'alcaloïde (-)-205B, dont la structure tricyclique est d'un type relativement rare dans la nature (*Schéma 84*). Cet alcaloïde pourrait ainsi être obtenu à partir du composé tricyclique **XI** par réduction de la double liaison, élimination de l'hydroxyle tertiaire et désoxygénation du carbone portant la copule chirale. Cet intermédiaire proviendrait quant à lui de l'introduction de deux nouveaux atomes de carbone sur le squelette de l'indolizidine **XII** (par oléfination et

alkylation), suivie de la formation du troisième cycle via l'iminium correspondant. Cette indolizidine serait formée par réduction sélective de la double liaison conjuguée de la lactone **XIII** et lactamisation de l'intermédiaire obtenu après déprotection sélective de l'atome d'azote. Cet intermédiaire pourrait provenir, par alkylation de l'hémiaminal correspondant, de la pyrrolidine **XIV**, qui serait quant à elle obtenue en appliquant la méthodologie du laboratoire à partir de la copule **XV** de configuration (*R*).

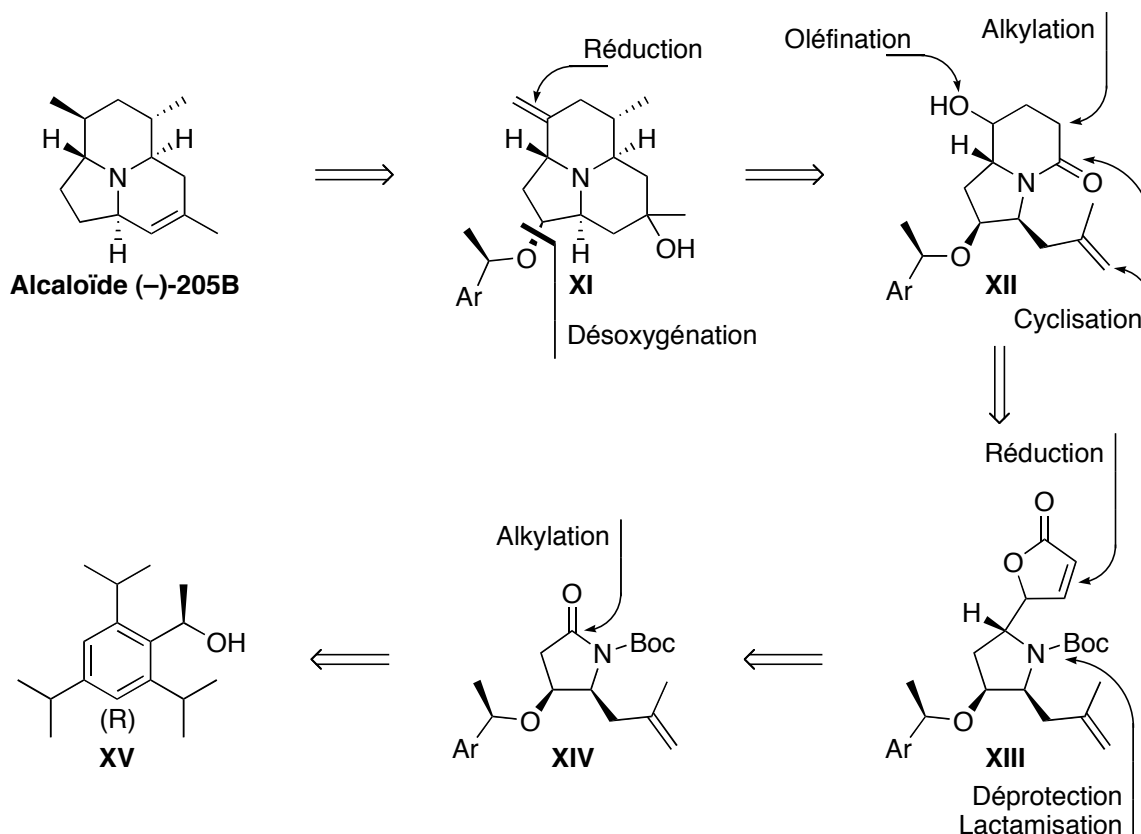


Schéma 84 : Approche envisagée de l'alcaloïde (-)-205B

Ainsi, le travail réalisé au cours de cette thèse constitue non seulement un élargissement du domaine d'application de la méthodologie de cycloaddition développée au laboratoire, mais aussi une base importante vers la synthèse d'alcaloïdes naturels de structures de plus en plus complexes.

Partie

Expérimentale

Procédures générales

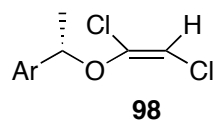
Par souci de gain de temps, les modes opératoires de cette partie expérimentale ont été décrits en anglais, de manière à être directement incorporables dans la publication de nos résultats.

Les réactions ont été effectuées, de manière générale, sous atmosphère d'argon et dans des solvants distillés. La verrerie utilisée a été préalablement séchée (à l'étuve ou par passage à la flamme) et les liquides sensibles à l'air ont été transférés à l'aide de seringues à travers des septums. Le THF et le diéthyléther ont été distillés sur sodium/benzophénone ou séchés (appareil : BRAUN, MB SPS) sur colonnes : tamis (THF) ou alumine (éther, dichlorométhane). La triéthylamine, la TMEDA, l'EDA, la pyridine et le DMF sont distillés sur hydrure de calcium. Le triflimide de Comins a, quant à lui, été distillé au four à boules et conservé sous atmosphère d'argon à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice Merck Geduran SI 60 (0,063-0,2 ou 0,04-0,063 mm), éventuellement désactivé par 2,5 % en volume de triéthylamine, ou sur florisil 100-200 mesh pour les composés plus sensibles.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Brücker AC 200, Brücker Avance 300 ou Varian U⁺ 500 dans le chloroforme deutéré, sauf mention contraire. Les déplacements chimiques sont donnés en δ (ppm), avec comme référence le signal du tétraméthylsilane ($\delta = 0$ ppm) ou le pic résiduel du solvant utilisé. Les massifs complexes (m) ont été analysés, dans la mesure du possible, selon la méthode de Hoye et collaborateurs¹⁰⁹. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Nicolet 397 : échantillons purs, en pastille (KBr), ou en solution concentrée (dichlorométhane) entre deux pastilles de KBr. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 589 nm (lampe à sodium) dans une cuve thermostatée et les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil Büchi B-545. Les spectres de masse et les analyses élémentaires ont été effectués par les services correspondants du LEDSS.

¹⁰⁹ Hoye, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4096-4103.
Hoye, T. R.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4014-4016.

2-[(*S*)-1-(*E*)-1,2-Dichlorovinyl]oxyethyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (**98**).

A suspension of 11.2 g (0.084 mol) of 30% KH in mineral oil was placed in an argon-flushed flask and washed three times with pentane. A solution of 10.0 g (0.040 mol) of (*S*)-(-)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol **1** in 140 mL of THF was then added dropwise. The mixture was stirred until hydrogen evolution was complete (ca. 2 h), cooled to $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, and treated dropwise over 30 min with 4.00 mL (0.045 mol) of trichloroethylene. The reaction mixture was then allowed to warm to $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 2 h and treated carefully with methanol until the end of the effervescence. The crude product was isolated with pentane in the usual manner and purified by filtration through silica gel (triethylamine-deactivated) with pentane to afford 11.0 g (79%) of dichloro enol ether **98**.

Mp 38-41 $^{\circ}\text{C}$ (pentane).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16.0$ (c 1.0, chloroform).

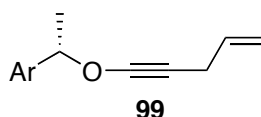
IR 3086, 1623, 1609, 1078, 1040 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz) δ 1.20-1.35 (m, 18 H), 1.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.15-3.75 (m, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 6.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.05 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 20.3 (CH_3), 23.9 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.7 (CH_3), 29.4 (CH), 34.1 (CH), 76.4 (CH), 98.3 (CH), 122.1 (CH), 131.2 (C), 142.9 (C), 148.5 (C).

MS (EI) m/z 343 and 341 (M^+), 248, 231 (100%).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{O}$: C, 66.47; H, 8.22. **Found:** C, 66.63; H, 8.36.

2-[(*S*)-1-(Pent-4-en-1-ynyl)oxy]-ethyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (**99**).

To a solution of 15.25 g (44.42 mmol) of dichloro enol ether **98** in 350 mL of THF at $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise 46.2 mL (115.5 mmol) of a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexanes. The reaction mixture was allowed to warm to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated dropwise with 12.2 mL (133.1 mmol) of allyl iodide (filtered over basic alumina) and then with 33 mL of

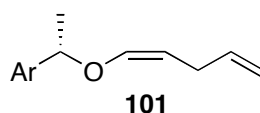
HMPA. The resulting solution was allowed to warm to 0 °C over 2 h and then poured into cold saturated NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with cold pentane. The organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give 15.19 g of acetylenic enol ether **99** as a yellow oil, which was used immediately without purification.

IR (film) 3005, 2960, 2930, 2869, 2269, 1608, 1460, 1230 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.15-1.35 (m, 18 H), 1.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 2.75-2.95 (m, 3 H), 3.15-3.45 (m, 2 H), 4.85-5.05 (m, 2 H), 5.65-5.80 (m, 2 H), 7.00 (s, 2 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 21.6 (CH₃), 23.9 (CH), 23.9 (CH₃), 24.5 (CH₃), 29.3 (CH), 34.1 (CH₂), 83.0 (CH), 91.7 (C), 114.8 (CH₂), 119.3 (CH), 120.4 (CH), 122.0 (C), 130.9 (C), 134.1 (CH), 148.5 (C).

2-[(*S*)-1-((*Z*)-Penta-1,4-dienyloxy)-ethyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (101**).**

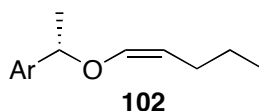


To a solution of 15.19 g of crude ynol ether **99** in 82 mL of DMF at 0 °C was added 1.8 g of 10% palladium on barium sulfate and 2.00 mL (29.9 mmol) of ethylenediamine. The mixture was vigorously stirred at 0 °C under a hydrogen atmosphere for 10 min, after which 17.1 mL of 1-hexene was added dropwise. After being stirred for 9 h (the reaction was followed by IR), the mixture was diluted with pentane and filtered over Celite. The filtrate was thoroughly washed with cold water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated at 0 °C under reduced pressure to provide 14.19 g of enol ether **101** as a yellow oil, which was used without further purification.

IR (film) 2961, 2935, 2867, 1667, 1612, 1464, 1384 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.20-1.35 (m, 18 H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 2.80-3.00 (m, 2 H), 3.30-3.70 (m, 2 H), 4.31 (m: dddd, *J* = 7.3, 7.3, 6.3, 1.1 Hz, 1 H), 4.95 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.05 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 5.37 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.85 (m: dddd, *J* = 17.2, 10.0, 6.2, 6.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.03 (m: dddd, *J* = 6.3, 1.4, 1.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.03 (s, 2 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 22.5 (CH₃), 23.9 (CH₃), 24.5 (CH₃), 28.5 (CH₂), 29.1 (CH), 34.0 (CH), 75.4 (CH), 103.3 (CH), 113.9 (CH₂), 121.9 (CH), 133.0 (C), 137.7 (CH), 144.5 (CH), 147.7 (C).

(Z)-1,3,5-Triisopropyl-2-[1-(pent-1-enyloxy)ethyl]benzene (102).

To a stirred solution of 2.8 mL (16.6 mmol) of trifluoromethanesulfonic anhydride in 9.5 mL of dichloromethane at 0 °C was added dropwise a solution of 1.3 mL (17.3 mmol) of 1-propanol and 1.4 mL (18.2 mmol) of pyridine in 4.1 mL of dichloromethane. After the addition, the mixture was stirred for an additional 1 h and then partially evaporated at 0 °C. The precipitate was filtered off and washed with ether/pentane (1:1). The combined filtrate was washed rapidly with water and brine, dried, and evaporated (ice bath) leaving propyl trifluoromethanesulfonate as a slightly purple liquid.

IR (film) 3430, 2982, 1414, 1248, 1206, 1146, 938 cm^{-1} .

^1H NMR (200 MHz) δ 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.87 (m: ddddd, $J = 7.2, 7.2, 7.2, 6.5, 6.5$ Hz, 2 H), 4.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H).

To a solution of 0.506 g (1.47 mmol) of dichloro enol ether **98** in 4.8 mL of THF at –78 °C was added dropwise 1.3 mL (3.20 mmol) of a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexanes. The reaction mixture was allowed to warm to –40 °C and treated dropwise with 0.430 g (2.24 mmol) of propyl trifluoromethanesulfonate. The resulting solution was allowed to warm to 0 °C over 1 h and then poured into cold saturated NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with cold pentane. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give 0.500 g of the corresponding saturated acetylenic enol ether as a brown-orange oil, which was used immediately without purification.

IR (film) 2961, 2932, 2870, 2268, 1457, 1232, 1055 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz) δ 0.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.20-1.35 (m, 18 H), 1.25-1.40 (m, 2 H), 1.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.75-2.95 (m, 1 H), 3.15-3.45 (m, 2 H), 5.63 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.00 (s, 2 H).

To a solution of 0.101 g (0.32 mmol) of the above acetylenic enol ether in 1.8 mL of pyridine at 0 °C, was added 0.033 g of 10% palladium on barium sulfate. The mixture was vigorously stirred under hydrogen (balloon pressure) for 6 h at 0 °C. (The reaction was monitored by IR spectroscopy and stopped just before the complete disappearance of the

characteristic absorption of the triple bond at 2268 cm^{-1}). The mixture was then diluted with pentane and filtered over Celite. The chilled filtrate was thoroughly washed with cold water, saturated aqueous CuSO_4 , water, and saturated aqueous NH_4Cl , dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under reduced pressure to provide 0.081 g of saturated enol ether **102** as a brown oil.

IR (film) 2960, 2931, 2870, 1663, 1469, 1383, 1099, 1082 cm^{-1} .

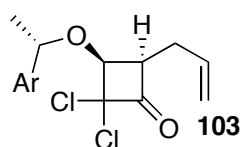
^1H NMR (300 MHz) δ 0.90 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3 H), 1.15-1.30 (m, 18 H), 1.25-1.45 (m, 2 H), 1.59 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H), 1.95-2.20 (m, 1 H), 2.85 (sept, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1 H), 3.15-3.85 (m, 2 H), 4.26 (q: ddd, $J = 7.2, 7.2, 7.2\text{ Hz}$, 1 H), 5.31 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1 H), 5.94 (m: ddd, $J = 6.4, 1.5, 1.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.00 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 13.8 (CH_3), 22.5 (CH_3), 23.0 (CH_2), 23.90 (CH_3), 23.93 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.6 (CH_3), 26.3 (CH_2), 29.1 (CH), 34.0 (CH), 75.2 (CH), 106.3 (CH), 120.4 (CH), 133.2 (C), 143.9 (CH), 147.6 (C).

Zn-Cu couple

25.1 g of zinc powder was treated for 5 min with 100 mL of aqueous HCl (10%). This suspension was filtered and the zinc washed two times with 100 mL of acetone and two times with 100 mL of ether, and then dried under high vacuum at $20\text{ }^\circ\text{C}$. A suspension of 20.2 g of the activated zinc in 80 mL of water was deoxygenated with an argon stream for 15 min, and then treated with CuSO_4 (3.45 g, 21.6 mmol) and PbCl_2 (0.433 g, 1.5 mmol). The argon was continued for 45 min, whereupon the mixture was then filtered under argon and the black solid obtained was washed successively with 200 mL of deoxygenated water and 200 mL of deoxygenated acetone. The Zn-Cu (20.1 g) was rapidly collected, dried ($100\text{ }^\circ\text{C}$, 0.05 mmHg) for 6 h and then stored under an argon.

(3*S*,4*R*)-4-Allyl-2,2-dichloro-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-ethoxy]-cyclobutanone (103).



To a stirred suspension of 14.14 g of crude enol ether **101** and 14.7 g (224.8 mmol) of Zn-Cu couple in 420 mL of ether was added over 25 min a solution of 6.00 mL (53.8 mmol) of freshly distilled trichloroacetyl chloride in 105 mL of ether. The mixture was vigorously stirred for an additional 1 h at 20 °C, after which the ethereal mixture was filtered over Celite and diluted with a large volume of pentane. The resulting mixture was partially concentrated under reduced pressure, filtered over Celite, and diluted with pentane again. These steps were repeated until the complete removal of the zinc chloride. The filtrate was then washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give 17.97 g of cyclobutanone **103** as yellow solid, which was used below without further purification.

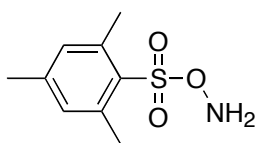
IR (film) 2965, 2931, 2871, 1806, 1608, 1458, 1382 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.10-1.40 (m, 18 H), 1.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.87 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.29 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.52 (m: ddd, *J* = 9.4, 9.4, 6.3 Hz, 1 H), 3.83 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.33 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 5.02-5.18 (m, 2 H), 5.45 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.86 (m: dddd, *J* = 17.0, 10.1, 6.9, 6.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 22.5 (CH₃), 23.9 (CH₃), 24.9 (CH₃), 25.4 (CH₃), 28.2 (CH), 29.2 (CH), 29.7 (CH₂), 34.0 (CH), 58.5 (CH), 73.4 (CH), 77.2 (CH), 88.3 (C), 117.1 (CH₂), 120.8 (CH), 123.4 (CH), 134.5 (CH), 147.1 (C), 148.3 (C), 148.9 (C), 195.8 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) *m/z* 444, 429, 427, 425 (MH⁺), 232, 231 (100%), 230.

***O*-Mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH).**



To a mixture of 10.0 g (97.0 mmol) of ethyl *N*-hydroxyacetimidate and 14 mL of triethylamine (194.9 mmol) in 26 mL of DMF at 0 °C was added portionwise 21.2 g of 2-mesitylenesulfonyl chloride (96.9 mmol). A white precipitate formed instantly and the mixture was stirred for 2 h. After the addition of cold water, the aqueous layer was extracted with ether and the organic phase was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give 26.7 g of ethyl *O*-(mesitylenesulfonyl)-acetohydroxamate as a yellow oil, which was used without further purification.

IR (film), 2988, 2947, 1763, 1682, 1649, 1608 cm⁻¹.

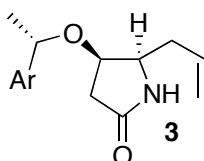
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz) δ 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.65 (s, 6 H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz 2 H), 6.96 (s, 2 H).

To a mixture of 26.7 g of the above crude ethyl *O*-(mesitylenesulfonyl)-acetohydroxamate in 26 mL of 1,4-dioxane at 0 °C was added 9.25 mL (153.8 mmol) of perchloric acid (70%). The resulting mixture was stirred for 1 h and then poured onto ice, which produced a white precipitate (MSH). The solid was filtered and washed rapidly with cold water, followed by cold pentane, to yield 38.1 g of MSH, containing a considerable amount of pentane and water¹¹⁰. The wet product was rapidly transferred and stored at -30 °C.

IR 3339, 3266, 2979, 2939, 1600 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz) δ 2.33 (s, 3 H), 2.65 (s, 6 H), 3.00 (br s, 2H), 7.00 (s, 2 H).

(4*R*,5*R*)-5-Allyl-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-ethoxy]-pyrrolidin-2-one (3).



A solution of 18.31 g of crude cyclobutanone **103** in 460 mL of dichloromethane at 20 °C was treated with 13.9 g of *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine and a small amount of Na_2SO_4 and stirred for 9 h. Additional 1.0-g portions of *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine were added after 4, 6, and 7 h. After filtration of the mixture over Celite, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in 200 mL of toluene and placed on a column of 650 mL of basic alumina, which was eluted with methanol. The fractions were combined and concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was triturated with dichloromethane and filtered over Celite. Evaporation of the solvent left 17.46 g of dichloro lactam (4*R*,5*R*)-5-allyl-3,3-dichloro-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-ethoxy]-pyrrolidin-2-one as a yellow solid.

Mp 112-116 °C (pentane).

IR (film) 3248, 2964, 2924, 2864, 1735, 1610, 1462 cm^{-1} .

¹¹⁰ When dry, this reagent can decompose violently at room temperature. However, wet MSH can be stored at -30 °C for several months without any noticeable degradation.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.12-1.40 (m, 18 H), 1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.15-2.40 (m, 1 H), 2.55-2.65 (m, 1 H), 2.84 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.34 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 3.89 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 5.08-5.18 (m, 2 H), 5.60-5.80 (m, 2 H), 6.10 (br s, 1H), 6.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 23.9 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.5 (CH₃), 28.3 (CH), 28.9 (CH), 33.9 (CH), 34.4 (CH₂), 55.0 (CH), 73.6 (CH), 81.8 (CH), 82.5 (C), 119.0 (CH₂), 120.9 (CH), 123.4 (CH), 133.5 (CH), 146.5 (C), 148.1 (C), 148.8 (C), 167.5 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) m/z 461, 459, 457, 444, 442, 440 (MH⁺, 100%), 406, 231, 230.

Anal. calcd for C₂₄H₃₅Cl₂NO₂: C, 65.45; H, 8.01; N, 3.18; Cl, 16.10. **Found:** C, 65.43; H, 8.12; N, 3.15; Cl, 16.18.

A suspension of 17.46 g of the above crude dichloro lactam and 6.77 g (103.5 mmol) of Zn/Cu couple in 380 mL of methanol saturated with NH₄Cl was stirred at 20 °C under argon for 15 h and then filtered over Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in dichloromethane, which was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. Evaporation of the solvent left the crude product, which was filtered over dry silica gel chromatography with 0-2% methanol in dichloromethane to provide 12.40 g of lactam **3** containing some monochloro lactam¹¹¹. The mixture was resubjected to the above conditions to afford 12.05 g of lactam **3** (72% overall yield from **98**).

Mp 102-104 °C (pentane)

IR (film) 3213, 2955, 2927, 2867, 1703, 1107, 1080 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.10-1.30 (m, 18 H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.10-2.30 (m, 1 H), 2.45-2.55 (m, 3 H), 2.83 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.13 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.62 (m: ddd, $J = 10.2, 7.0, 2.8$ Hz, 1 H), 3.85 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.14 (m: ddd, $J = 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 1 H), 5.00-5.15 (m, 3 H), 5.74 (m: dddd, $J = 17.8, 9.7, 8.2, 6.1$ Hz, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H).

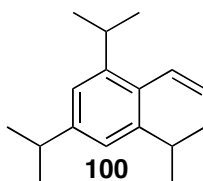
¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.8 (CH₃), 27.9 (CH), 29.0 (CH), 33.8 (CH), 34.6 (CH₂), 36.5 (CH₂), 57.2 (CH), 71.1 (CH), 72.2 (CH), 118.0 (CH₂), 120.4 (CH), 123.1 (CH), 131.9 (C), 134.5 (CH), 145.7 (C), 147.5 (C), 148.6 (C), 175.1 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) m/z 372 (MH⁺, 100%), 371, 231.

¹¹¹ This reaction has been optimized recently: the cleavage of the second chlorine atom is much faster (and total) when the reaction mixture is heated to reflux ($T = 85$ °C) for 3.5 h.

Anal. calcd for C₂₄H₃₇NO₂: C, 77.58; H, 10.04; N, 3.77. **Found:** C, 77.61; H, 10.10; N, 3.62.

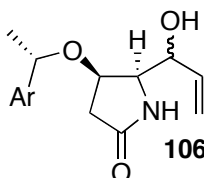
1,3,5-Triisopropyl-2-vinylbenzene (100).



The acetylenic enol ether decomposition product (**100**, colorless oil) was separated from the lactams during the above chromatography.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 12 H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 2.88 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.24 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 5.17 (dd, *J* = 17.9, 2.3 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 17.9, 11.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 2 H).

(4*R*,5*S*)-5-(1-Hydroxy-2-propenyl)-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-ethoxy]-pyrrolidin-2-one (106).



Selenium dioxide (0.72 g, 6.49 mmol) in 5.20 mL (26.0 mmol) of a 5.0 M solution of *tert*-butylhydroperoxide in decane was stirred under an argon atmosphere for 1.25 h. A solution of 6.02 g (16.2 mmol) of pyrrolidinone **3** in 62 mL of dichloroethane was added and the resulting mixture was refluxed for 1 h and then allowed to cool to 20 °C and concentrated. Ethyl acetate was added and organic phase was washed with water, brine, and NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The resultant crude product was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate in pentane to give 2.97 g of alcohol **106** as a ca. 1:1 mixture of diastereomers and 2.37 g of starting material, which was reused in the same reaction. The combined yield of the product was 62% after three cycles.

Less polar diastereomer:

Mp 52-53 °C; $[\alpha]_D^{25} -71.7$ (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (film, mixture of diastereomers) 3259, 3052, 2957, 2937, 2875, 1703, 1608 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.12-1.34 (m, 18 H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.15 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.53 (m: ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1 H), 3.70 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.30-4.44 (m, 2 H), 5.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.30 (m: ddd, *J* = 10.5, 1.5, 1.0 Hz, 1 H), 5.37 (m: ddd, *J* = 17.3, 1.1, 1.1 Hz, 1 H), 5.48 (br s, 1 H), 5.84 (m: ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.8 Hz, 1 H), 6.14 (br s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.1 (CH₃), 25.2 (CH₃), 28.5 (CH), 29.2 (CH), 34.0 (CH), 36.1 (CH₂), 59.8 (CH), 72.5 (CH), 73.2 (CH), 118.4 (CH₂), 121.0 (CH), 123.4 (CH), 130.6 (C), 136.5 (CH), 146.1 (C), 148.2 (C), 148.7 (C), 174.2 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) *m/z* 388 (MH⁺, 100%), 387 (M⁺), 231, 184.

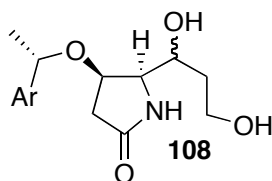
More polar diastereomer:

¹H NMR (300 MHz) δ 1.13-1.34 (m, 18 H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.50 (A of ABX, *J* = 16.6, 6.7 Hz, 1 H), 2.59 (B of ABX, *J* = 16.6, 8.7 Hz, 1 H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.03 (br s, 1 H), 3.14 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.63 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 3.82 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.32 (m: ddd, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 4.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 5.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.25 (m: ddd, *J* = 10.7, 1.6, 1.6 Hz, 1 H), 5.42 (m: ddd, *J* = 17.3, 1.6, 1.6 Hz, 1 H), 5.82 (m: ddd, *J* = 17.3, 10.7, 4.6 Hz, 1 H), 6.26 (br s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.2 (CH₃), 23.8 (CH₃), 28.2 (CH), 29.1 (CH), 33.9 (CH), 37.4 (CH₂), 60.6 (CH), 70.5 (CH), 71.6 (CH), 72.3 (CH), 116.5 (CH₂), 120.9 (CH), 123.4 (CH), 130.8 (C), 136.4 (CH), 146.3 (C), 148.1 (C), 148.6 (C), 175.3 (C).

Anal. calcd for C₂₄H₃₅NO₃·1/3H₂O (mixture of diastereomers): C, 73.24; H, 9.65; N, 3.56. **Found:** C, 73.32; H, 9.57; N, 3.49.

(4*R*,5*R*)-5-(1,3-Dihydroxypropyl)-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]-pyrrolidin-2-one (108**).**



A 1 M solution of catecholborane in THF (3.25 mL, 3.25 mmol) was added dropwise to a solution of 0.250 g (0.645 mmol) of alcohol **106** and 0.060 g (0.065 mmol) of Rh(P(C₆H₅)₃)₃Cl in 2.5 mL of THF. The mixture was stirred at 20 °C for 2 h and then cooled to 0 °C and carefully treated with a solution of 2 M NaOH (0.5 mL), water (1.5 mL), and 35% aqueous hydrogen peroxide (0.5 mL). The resulting mixture was stirred overnight and then extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with 1 M NaOH until the aqueous wash was colorless, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was triturated with ethyl acetate to provide 0.129 g of solid diol **108** after filtration. The filtrate was then concentrated and the residue was purified by silica gel chromatography to give an additional 0.059 g (72% combined yield) of diol **108**.

Less polar diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 1.13-1.35 (m, 18 H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.55-1.72 (m, 1 H), 1.80-1.92 (m, 1 H), 2.43 (A of ABX, *J* = 16.1, 7.9 Hz, 1 H), 2.48 (B of ABX, *J* = 16.1, 7.9 Hz, 1 H), 2.88 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.23-3.41 (m, 1 H), 3.41-3.55 (m, 1 H), 3.68-3.77 (m, 3 H), 3.80-3.94 (m, 1 H), 3.98-4.10 (m, 1 H), 4.39 (m: ddd, *J* = 7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 5.30 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 6.78 (br s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.2 (CH₃), 25.3 (CH₃), 34.7 (CH), 36.3 (CH₂), 37.3 (CH₂), 60.1 (CH₂), 61.6 (CH), 70.3 (CH), 73.1 (CH), 74.8 (CH), 121.5 (CH), 123.9 (CH), 133.0 (C), 146.9 (C), 148.5 (C), 149.5 (C), 173.9 (C).

More polar diastereomer:

Mp 200.5-201 °C (ethyl acetate).

[α]²⁵_D -77.6 (*c* 0.4, CH₃OH).

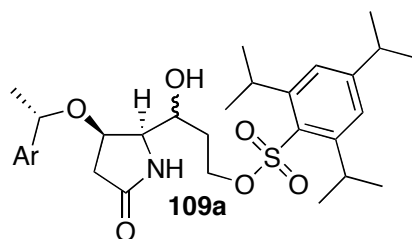
IR (KBr) 3374, 3228, 2957, 2867, 1678 cm⁻¹.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 1.12-1.36 (m, 18 H), 1.53-1.66 (m, 1 H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.66-1.80 (m, 1 H), 2.39 (A of ABX, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1 H), 2.54 (B of ABX, $J = 16.0, 7.3$ Hz, 1 H), 2.87 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.20-3.42 (m, 2 H), 3.56 (dd, $J = 7.4, 2.2$, 1 H), 3.61-3.71 (m, 2 H), 3.88-4.03 (m, 1 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 4.28 (m: ddd, $J = 7.7, 7.7, 7.7$ Hz, 1 H), 5.25 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.72 (br s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD) δ 23.5 (CH_3), 24.4 (CH_3), 25.5 (CH_3), 29.4 (CH), 30.2 (CH), 35.4 (CH), 37.4 (CH_2), 38.6 (CH_2), 59.8 (CH_2), 62.9 (CH), 67.9 (CH), 73.4 (CH), 74.2 (CH), 121.8 (CH), 124.3 (CH), 133.4 (C), 147.6 (C), 149.2 (C), 150.1 (C), 178.4 (C).

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_4$: C 71.08, H 9.70, N 3.46. **Found:** C 71.11, H 9.76, N 3.35.

2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonic Acid 3-Hydroxy-3-[(2*S*,3*R*)-5-oxo-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl-phenyl)ethoxy]-pyrrolidin-2-yl]-propyl Ester (109a).



To a stirred solution of 0.755 g (1.86 mmol) of diol **108** in 9.0 mL of pyridine at 0 °C was added dropwise 1.30 mL (9.33 mmol) of triethylamine, 0.230 g (1.88 mmol) of DMAP, and 1.130 g (3.73 mmol) of 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride. The resulting mixture was stirred at 20 °C for 7 h and then treated at 0 °C with an aqueous solution of NaHCO_3 . After being stirred for 30 min at 0 °C, the mixture was extracted with ether. The organic phase was washed with water, 5% HCl, saturated NaHCO_3 , and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The crude material was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate in pentane to give 0.934 g (75%) of sulfonate **109a** as a mixture of diastereomers.

Less polar diastereomer:

Mp 132-133 °C (pentane).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -51.4 (c 0.4, CHCl_3).

IR 3200, 2958, 2928, 2871, 1701, 1601, 1460 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz) δ 1.10-1.35 (m, 36 H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.81 (m: dddd, $J = 14.0, 10.2, 5.0, 5.0$ Hz, 1 H), 1.95-2.07 (m, 1 H), 2.50 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 2 H), 2.85 (sept, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.91 (sept, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.14 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.54 (m: ddd, $J = 9.1, 9.1, 1.5$ Hz, 1 H), 3.58-3.68 (m, 2 H), 4.03 (m: dddd, $J = 11.1, 2.8, 2.8, 2.8$ Hz, 1 H), 4.13 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.08-4.18 (m, 1 H), 4.20-4.31 (m, 2 H), 4.36 (m: ddd, $J = 8.2, 8.2, 8.2$ Hz, 1 H), 5.17 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.97 (br s, 1 H), 6.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.18 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.2 (CH_3), 23.7 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.2 (CH_3), 24.9 (CH_3), 25.5 (CH_3), 29.4 (CH_3), 29.8 (CH), 34.2 (CH), 34.4 (CH), 35.7 (CH_2), 59.6 (CH), 65.9 (CH_2), 67.4 (CH), 72.6 (CH), 73.7 (CH), 121.3 (CH), 123.6 (CH), 123.9 (CH), 124.0 (CH), 129.3 (C), 130.4 (C), 146.5 (C), 148.5 (C), 148.8 (C), 151.0 (C), 153.9 (C), 173.8 (C).

More polar diastereomer:

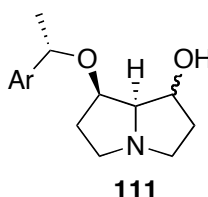
IR 2958, 2928, 2871, 1701, 1601, 1460 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz) δ 1.10-1.35 (m, 36 H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.77-1.87 (m, 2 H), 2.52 (m: ddd, $J = 7.7, 7.7, 7.7$ Hz, 2 H), 2.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.92 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.13 (sept, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.54 (m: ddd, $J = 7.8, 7.8, 7.8$ Hz, 1 H), 3.76 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.04-4.25 (m, 5 H), 4.31 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1 H), 5.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.4 (CH_3), 23.7 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.9 (CH_3), 25.0 (CH_3), 28.4 (CH_3), 29.3 (CH), 34.2 (CH_2), 34.4 (CH), 37.4 (CH_2), 60.8 (CH), 66.4 (CH_2), 66.5 (CH), 71.8 (CH), 72.4 (CH), 121.1 (CH), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 129.4 (C), 130.1 (C), 146.6 (C), 148.4 (C), 148.9 (C), 151.0 (C), 153.9 (C), 175.5 (C).

MS (DCI, NH_3 +isobutane) m/z 672 (MH^+), 671 (M^+), 340, 267, 232, 231 (100%).

Anal. calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{NO}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (mixture of diastereomers): C, 67.89; H, 9.20; N, 2.03. **Found:** C, 67.93; H, 9.18; N, 2.00.

(1R,7aR)-7-Hydroxy-1-[(S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]-pyrrolizidine (111).

Borane-dimethyl sulfide complex (2.70 mL, 28.5 mmol) was added to a stirred solution of 2.15 g (3.20 mmol) of sulfonate **109a** in 29 mL of THF. The mixture was refluxed for 6 h and then cooled at 0 °C and treated carefully with methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure and methanol was again added and evaporated (three times). The resulting crude oil was dissolved in 14 mL of methanol and stirred with 0.35 g of 10% palladium on carbon and 1.4 mL (9.8 mmol) of triethylamine for 12 h at 20 °C. The palladium was removed by filtration and the filtrate concentrated. The resulting oil was then dissolved in ether, which was washed with water, brine, and 10% NaOH, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 0-15% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 1.05 g (88%) of alcohol **111** as a white solid.

Less polar diastereomer:

Mp 105-106 °C (pentane).

[α]_D²⁵ -41.9 (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (film) 3498, 2963, 2933, 2869 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.10-1.35 (m, 18 H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.95-2.10 (m, 3 H), 2.80-3.05 (m, 4 H), 3.10-3.25 (m, 2 H), 3.36 (dd, *J* = 7.7, 3.3 Hz, 1 H), 3.84 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 4.23 (dd, *J* = 14.1, 6.4 Hz, 1 H), 4.30-4.40 (m, 2 H), 5.20 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.5 (CH₃), 24.0 (CH₃), 32.2 (CH₂), 34.1 (CH), 36.1 (CH₂), 52.7 (CH₂), 53.7 (CH₂), 70.5 (CH), 72.2 (CH), 73.9 (CH), 79.0 (CH), 120.9 (CH), 123.6 (CH), 131.6 (C), 148.0 (C); MS (CI) *m/z* 374 (MH⁺, 100), 373 (M⁺), 231.

Anal. calcd for C₂₄H₃₉NO₂·1/2H₂O: C, 75.35; H, 10.54; N, 3.66. **Found:** C, 75.04; H, 10.52; N, 3.58..

More polar diastereomer:

Mp 115-116 °C (pentane).

$[\alpha]_D^{25} -58.7$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (film) 3361, 2962, 2961, 2868 cm^{-1} .

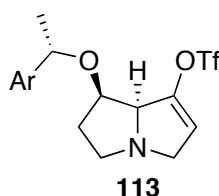
^1H NMR (300 MHz) δ 1.12-1.32 (m, 18 H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.70-1.85 (m, 2 H), 1.96-2.05 (m, 2 H), 2.10 (m: dddd, $J = 12.7, 6.3, 6.3, 6.3$ Hz, 1 H), 2.58-2.70 (m, 2 H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.01 (m: ddd, $J = 11.9, 6.8, 5.1$ Hz, 1 H), 3.15-3.28 (m, 3 H), 3.87 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.00 (m: ddd, $J = 4.9, 4.9, 4.9$ Hz, 1 H), 4.46 (m: dd, $J = 5.9, 5.9, 4.0$ Hz, 1 H), 5.13 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.5 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.5 (CH_3), 25.5 (CH_3), 28.5 (CH), 29.3 (CH), 31.7 (CH_2), 34.1 (CH), 35.2 (CH_2), 52.5 (CH_2), 53.5 (CH_2), 71.2 (CH), 71.8 (CH), 75.6 (CH), 77.04 (CH), 120.8 (CH), 123.4 (CH), 132.8 (C), 145.9 (C), 147.7 (C), 148.9 (C).

MS (CI) m/z 374 (MH^+ , 100%), 264, 231.

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_2$: C, 77.17; H, 10.53; N, 3.75. **Found:** C, 77.38; H, 10.64; N, 3.82.

Trifluoromethanesulfonic Acid (7*R*,7*aS*)-7-[(*S*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)-ethoxy]-5,6,7,7*a*-tetrahydro-3*H*-pyrrolizin-1-yl Ester (113**).**



To a solution of 0.805 mL (9.23 mmol) of freshly distilled oxalyl chloride in 9.3 mL of dichloromethane at -60 °C was added 1.24 mL (17.5 mmol) of dimethyl sulfoxide. After being stirred for 10 min at -60 °C, the solution was treated dropwise with a solution of 0.619 g (1.66 mmol) of pyrrolizidinol **111** in 9.3 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 1.5 h while being allowed to warm to -40 °C and was then treated with 2.35 mL (16.9 mmol) of triethylamine. The reaction mixture was allowed to warm to -5 °C over 1.5 h and diluted with ether and the organic layer was washed with water, brine, and 10% aqueous NaOH. The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure (at 10 °C) to leave 0.617 g of crude (7*R*,7*aS*)-7-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-ethoxy]-hexahydro-pyrrolizin-1-one **112**, used immediately in the reaction below.

IR (film) 2965, 2935, 2871, 1747, 1605 cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz) δ 1.12-1.27 (m, 18 H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.84 (m: dddd, $J = 17.4, 8.7, 8.7, 4.7$ Hz, 1 H), 2.22-2.33 (m, 1 H), 2.35 (m: ddd, $J = 8.4, 8.4, 0.8$ Hz, 1 H), 2.47 (m: ddd, $J = 17.9, 8.6, 5.1$ Hz, 1 H), 2.84 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.01-3.12 (m, 2 H), 3.15-3.30 (m, 1 H), 3.22 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.32-3.43 (m, 1 H), 3.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.73 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.17 (m: ddd, $J = 4.7, 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 5.12 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.3 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.7 (CH₃), 28.2 (CH), 29.3 (CH), 32.8 (CH₂), 34.1 (CH), 38.7 (CH₂), 51.5 (CH₂), 54.0 (CH₂), 71.8 (CH), 73.6 (CH), 79.0 (CH), 120.7 (CH), 123.2 (CH), 132.2 (C), 145.7 (C), 147.4 (C), 149.2 (C), 216.9 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) m/z 372 (MH⁺, 100%), 371 (M⁺), 231, 142.

HRMS calcd for C₂₄H₃₈NO₂: 372.2903. **Found:** 372.2906 (MH⁺).

A solution of 0.046 g of the above ketone in 0.5 mL of THF at -90°C was treated with 0.37 mL (0.19 mmol) of a 0.5 M solution of KHMDS in THF. The reaction mixture was stirred for 10 min and then a solution of 0.097 g (0.25 mmol) of *N*-(5-chloro-2-pyridyl)triflimide in 0.2 mL THF was added. The reaction mixture was stirred for 1 h, while being allowed to warm to -20°C , and then treated with aqueous NH₄Cl and ether. The organic layer was washed with water, brine, and 10% NaOH, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The resulting crude product was purified on florisil using 0-4% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.031 g (50% overall yield) of triflate **113** as a brown oil.

IR 3054, 2963, 2927, 2868, 1668, 1609, 1486 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.15-1.30 (m, 18 H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 1.85 (m: dddd, $J = 12.7, 8.2, 6.4, 4.4$ Hz, 1 H), 1.97-2.07 (m, 1 H), 2.77 (m: ddd, $J = 14.3, 8.2, 5.9$ Hz, 1 H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.08 (m: ddd, $J = 10.1, 5.9, 5.9$ Hz, 1 H), 3.22 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.41 (m: ddd, $J = 14.8, 5.8, 2.1$ Hz, 1 H), 3.91 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.97 (m: ddd, $J = 14.9, 2.3, 2.3$ Hz, 1 H), 4.05 (m: ddd, $J = 9.6, 4.4, 4.4$ Hz, 1 H), 4.11-4.18 (m, 1 H), 5.17 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 5.67 (m, 1 H), 6.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H).

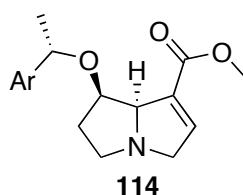
¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.3 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.3 (CH₃), 28.1 (CH₃), 29.2 (CH₃), 32.1 (CH₂), 34.1 (CH), 54.1 (CH₂), 59.3 (CH₂),

71.6 (CH), 72.0 (CH), 77.3 (CH), 114.1 (CH), 118.7 (CF₃, $J = 321$ Hz), 120.8 (CH), 123.3 (CH), 132.4 (C), 144.6 (C), 145.6 (C), 147.6 (C), 149.0 (C).

MS (CI) m/z 504 (MH⁺, 100%), 274, 238.

HRMS calcd for C₂₅H₃₇NO₄SF₃: 504.2395. Found: 504.2406 (MH⁺).

(7R,7aR)-7-[(S)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy]-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-pyrrolizine -1-carboxylic Acid Methyl Ester (114).



A mixture of 0.202 g (0.40 mmol) of triflate **113**, 0.116 g (0.10 mmol) of Pd(P(C₆H₅)₃)₄, and 2.3 mL of methanol in 2.8 mL of DMF was stirred at 45 °C for 3 h under an atmosphere of CO. After being allowed to cool to 20 °C, the reaction mixture was concentrated and 5% NaOH was added. The mixture was extracted with ether, which was washed with water, brine, and 5% NaOH, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography with methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.102 g (61%) of ester **114**.

[α]_D²⁵ +31.5 (c 0.7, CHCl₃).

IR (film) 3059, 2964, 2930, 2870, 1720, 1462 cm⁻¹.

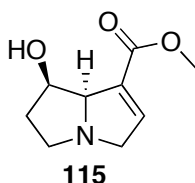
¹H NMR (300 MHz) δ 1.05-1.25 (m, 18 H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.95-2.1 (m, 1 H), 2.11-2.20 (m, 1 H), 2.69 (m: ddd, $J = 14.3, 8.8, 5.4$ Hz, 1 H), 2.82 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.10-3.33 (m, 1 H), 3.17 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.48 (m: ddd, $J = 17.6, 5.3, 2.2$ Hz, 1 H), 3.74 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.96 (m: ddd, $J = 17.6, 3.3, 2.2$ Hz, 1 H), 4.19 (m: ddd, $J = 5.1, 5.1, 1.5$ Hz, 1 H), 4.44-4.51 (m, 1 H), 5.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.49 (dd, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.9 (CH₃), 25.1 (CH₃), 28.9 (CH), 29.3 (CH), 34.1 (CH), 35.4 (CH₂), 51.1 (CH₃), 54.5 (CH₂), 62.2 (CH₂), 75.3 (CH), 76.1 (CH), 79.3 (CH), 120.4 (CH), 122.9 (CH), 132.6 (C), 134.6 (C), 137.9 (CH), 144.6 (C), 147.1 (C), 148.5 (C), 163.7 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) m/z 414 (MH⁺, 100%), 413 (M⁺), 264, 263, 184.

HRMS calcd for $C_{26}H_{40}NO_3$: 414.3008. Found: 414.2977 (MH^+).

(7*R*,7*aR*)-7-Hydroxy-5,6,7,7*a*-tetrahydro-3*H*-pyrrolizine-1-carboxylic Acid Methyl Ester (**115**).



A solution of 0.0200 g (0.048 mmol) of ester **114** in 0.5 mL of dichloromethane at 0 °C was treated with 0.05 mL (0.65 mmol) of TFA and stirred for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, methanol saturated with ammonia was added, and the mixture was again concentrated. The crude product was purified by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 10-20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to give 0.0089 g (100%) of hydroxy ester **115** as a white solid.

Mp 106-109 °C (pentane-ethyl acetate).

$[\alpha]_D^{25} +14.0$ (c 0.4, $CHCl_3$).

IR 3387, 3055, 2946, 2849, 1720, 1643, 1439 cm^{-1} .

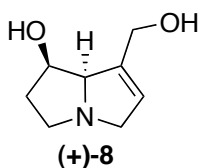
1H NMR (300 MHz) δ 1.95-2.12 (m, 2 H), 2.79 (m: ddd, $J= 15.6, 9.2, 6.5$ Hz, 1 H), 3.37 (m: ddd, $J= 8.7, 6.6, 1.7$ Hz, 1 H), 3.60 (m: ddd, $J= 18.2, 5.4, 2.3$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.08-4.19 (m, 1 H), 4.52-4.60 (m, 1 H), 6.76-6.82 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 35.6 (CH_2), 52.3 (CH_3), 54.2 (CH_2), 61.6 (CH_2), 71.0 (CH), 77.3 (CH), 131.1 (C), 139.4 (CH), 164.0 (C).

MS (DCI, NH_3 +isobutane) m/z 184 (MH^+ , 100 %), 152, 134.

HRMS calcd for $C_9H_{14}NO_3$: 184.0974. Found: 184.0982 (MH^+).

(1*R*,7*aR*)-7-Hydroxymethyl-2,3,5,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-1-ol ((+)-Retronecine) ((+)-**8**).



To 0.47 mL (0.47 mmol) of a 1 M solution of DIBAL-H in dichloromethane at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ was slowly added a solution of 0.0170 g (0.093 mmol) of hydroxy ester **115** in 0.70 mL of dichloromethane. The mixture was stirred for 3 h, while allowing the temperature to rise slowly to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Methanol (6 mL) and Na_2SO_4 were then added and mixture was stirred for 3 h at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting precipitate was removed by filtration through Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 10-20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to give 0.0093 g (65%) of (+)-rétronécine (**+**)-**8** as a white solid.

Mp 117-118 $^{\circ}\text{C}$ (acetone).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +51.3$ (c 0.3, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

IR (KBr) 3320, 3067, 2931, 2866, 1318, 1201, 1101, 1039, 1002 cm^{-1} .

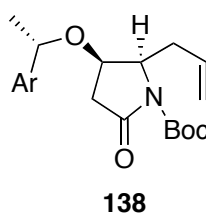
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.89-1.99 (m, 2 H), 2.68-2.79 (m, 1 H), 3.17 (m: ddd, $J = 9.1, 6.7, 2.3$ Hz, 1 H), 3.39 (m: dddd, $J = 15.1, 5.3, 3.6, 1.8$ Hz, 1 H), 3.81 (m: dddd, $J = 8.0, 3.8, 1.8, 1.8$ Hz, 1 H), 4.12-4.33 (m, 3 H), 4.29-4.33 (m, 1 H), 5.66-5.68 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 36.7 (CH_2), 54.8 (CH_2), 59.7 (CH_2), 63.0 (CH_2), 72.0 (CH), 79.4 (CH), 125.8 (CH), 140.2 (C).

MS (DCI, NH_3 +isobutane) m/z 156 (MH^+ , 100 %), 152, 145, 124.

HRMS calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 156.1025. **Found:** 156.1033 (MH^+).

(2R,3R)-tert-Butyl 2-allyl-5-oxo-3-[(S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidine-1-carboxylate (138**).**



A solution of 3.12 g (8.40 mmol) of lactam **3**, 1.2 mL (8.54 mmol) of triethylamine, 3.66 g (16.77 mmol) of Boc anhydride, and 1.03 g (8.43 mmol) of DMAP in 17 mL of dichloromethane was stirred at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate in pentane (1:9) to afford 3.38 g (85%) of protected lactam **138** as a colorless solid.

Mp 146.9-147.4 °C (pentane).

$[\alpha]_D^{21}$ -98.4 (*c* 0.64, CHCl₃).

IR (KBr) 2960, 2928, 2868, 1756, 1726, 1368, 1303, 1204, 1157, 1102, 1058 cm⁻¹.

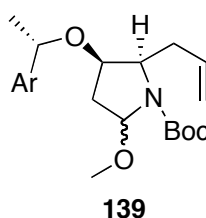
¹H NMR (300 MHz) δ 1.05-1.35 (m, 18 H), 1.45-1.52 (s, 9 H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.35-2.50 (m, 1 H), 2.61 (A of ABX, *J* = 16.7, 10.1 Hz, 1 H), 2.68 (m, 1H), 2.70 (B of ABX, *J* = 16.7, 7.9 Hz, 1 H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.02-3.20 (m, 1 H), 3.77-3.95 (m, 1 H), 4.09 (m: ddd, *J* = 10.1, 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 4.24 (m: ddd, *J* = 7.9, 5.1, 5.1 Hz, 1 H), 4.98-5.15 (m, 3 H), 5.90 (m: dddd, *J* = 17.5, 10.2, 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO) δ 22.7 (CH₃), 23.70 (CH₂), 23.75 (CH₃), 27.7 (CH₃), 27.4 (CH₃), 32.8 (CH₂), 33.3 (CH), 38.3 (CH₂), 59.0 (CH), 69.4 (CH), 71.2 (CH), 81.5 (C), 117.8 (CH₂), 120.2 (CH), 122.7 (CH), 132.4 (C), 134.5 (CH), 145.3 (C), 148.0 (C), 148.8 (C), 169.9 (C), 173.2 (C).

MS (ESI) *m/z* 966 (2MNa⁺), 494 (MNa⁺, 100).

Anal. calcd for C₂₉H₄₅NO₄: C, 73.85; H, 9.62; N, 2.97. **Found:** C, 73.67; H, 9.65; N, 3.06.

(2*R*,3*R*)-*tert*-Butyl 2-allyl-5-methoxy-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidine-1-carboxylate (139**).**



A solution of 3.74 g of crude lactam **138** in 28.5 mL of THF at -78°C was treated with 24.0 mL (24.0 mmol) of a 1 M solution of Super-Hydride (LiEt₃BH) in THF. The reaction mixture was stirred for 30 min and then treated with saturated aqueous NaHCO₃. After being allowed to warm to 0 °C over 1 h, the reaction mixture was treated with 55 drops of hydrogen peroxide (30%). After 1 h, the aqueous layer was extracted with ether and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give 4.38 g of the corresponding hemiaminal,

(2*R*,3*R*)-*tert*-butyl 2-allyl-5-hydroxy-3-((*S*)-1-(2,4,6-

triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidine-1-carboxylate, as a yellow oil, which was used below without purification.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.15-1.37 (m, 18 H), 1.43 (br s, 9 H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.83-2.08 (m, 1 H), 2.15-2.40 (m, 1 H), 2.42-2.62 (m, 2 H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.02-3.30 (m, 1 H), 3.72 (br s, 1 H), 3.75-4.02 (m, 3 H), 4.90-5.15 (m, 3 H), 5.32 (m, 1 H), 5.74-5.95 (m, 1 H), 6.94 (br s, 1 H), 7.04 (br s, 1 H).

A mixture of 4.38 g (≤ 9.25 mmol) of crude hemiaminal and 0.176 g (0.92 mmol) of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate in 12.5 mL of methanol was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (6.4 mL) and the methanol was evaporated under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with ether and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield 4.05 g of hemiaminal ether **139** as an orange oil, which was used without purification.

Major diastereomer (out of mixture):

IR (film) 2960, 2929, 2869, 1703, 1389, 1366, 1168, 1079 cm⁻¹.

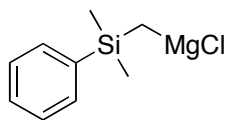
¹H NMR (500 MHz, 85 °C, DMSO) δ 1.16-1.26 (m, 18 H), 1.40 (s, 9 H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.79-1.90 (m, 1 H), 2.14-2.24 (m, 1 H), 2.27-2.35 (m, 1 H), 2.58 (m: ddd, $J = 13.7, 7.3, 7.3$ Hz, 1 H), 2.85 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.05-3.94 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.90 (m: ddd, $J = 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, 1 H), 3.96 (m: ddd, $J = 9.3, 7.3, 4.9$ Hz, 1 H), 4.85-4.97 (m, 2 H), 5.05 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.05-5.09 (m, 1 H), 5.71-5.86 (m, 1 H), 7.00 (s, 2 H).

MS (ESI) m/z 998 (2MNa⁺), 588, 510 (MNa⁺, 100), 231.

HRMS calcd for C₃₀H₄₉NO₄Na: 510.35538. **Found:** 510.35475 (MNa⁺).

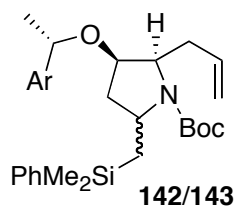
Minor diastereomer (out of mixture):

¹H NMR (500 MHz, 85 °C, DMSO) δ 1.16-1.26 (m, 18 H), 1.42 (s, 9 H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.79-1.90 (m, 1 H), 2.14-2.24 (m, 2 H), 2.45-2.54 (m, 1 H), 2.86 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.05-3.94 (m, 2 H), 3.78-3.87 (m, 1 H), 4.11 (m: ddd, $J = 11.2, 6.8, 6.8$ Hz, 1 H), 4.85-4.97 (m, 3 H), 5.13 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.71-5.86 (m, 1 H), 7.02 (s, 2 H).

[Dimethyl(phenyl)silyl]methylmagnesium Chloride.

Magnesium turnings (3.71 g, 0.15 mol), dried in an oven at 110 °C overnight, were suspended in 20 mL of refluxing THF. Dibromoethane (14 drops) was added, followed by 9.0 mL (0.05 mol) of (chloromethyl)dimethyl(phenyl)silane (over 5 min, so as to maintain a gentle reflux). After an additional 1 h at reflux, the reaction mixture was allowed to cool and 30 mL of THF were added. The solution thus obtained (considered to be 0.7 M) and could be kept at -30 °C for several weeks without any noticeable change.

(2*R*,3*R*)-tert-Butyl 2-allyl-5-{{dimethyl(phenyl)silyl}methyl}-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidine-1-carboxylate (142/143**).**



To a mixture of 6.83 g (33.2 mmol) of CuBr·Me₂S complex in 66 mL of ether at -40 °C was added 47 mL of the above solution of Grignard reagent over 20 min. The greenish mixture was stirred for 45 min, the temperature was then decreased to -78 °C, and 4.2 mL (33.1 mmol) of BF₃·OEt₂ complex was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min, and a solution of 4.03 g (8.26 mmol) of **139** in 12.5 mL of ether was then added dropwise. After 15 min, the temperature was allowed to rise to -20 °C over 1 h and the yellow reaction mixture was stirred at 0 °C for an additional 2 h. It was then treated with 40 mL of a mixture of saturated aqueous NH₄Cl and concentrated NH₃ (1:1) and allowed to warm to 20 °C. After 1 h, the mixture was extracted with ether, which was washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel chromatography with 0-5% ethyl acetate in pentane to afford 4.03 g (84% from **138**) of an inseparable mixture of diastereomers **142** and **143** (7:3) as a very faintly yellow oil.

Minor diastereomer:

IR (film) 2959, 2927, 2868, 1693, 1458, 1387, 1364, 1249, 1177, 1080, 834 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, 85 °C, DMSO) δ 0.32 (s, 3 H), 0.33 (s, 3 H), 0.96 (dd, $J = 13.7$, 11.6 Hz, 1 H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 12 H), 1.36 (s, 9 H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.42-1.50 (m, 1 H), 1.76 (dd, $J = 13.7$, 2.6 Hz, 1 H), 2.06 (m: ddd, $J = 14.8$, 7.4, 7.4 Hz, 1 H), 2.22 (m: ddd, $J = 12.1$, 6.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.10-4.00 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 1 H), 3.74-3.90 (m, 2 H), 4.85-4.93 (m, 2 H), 4.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 5.8 (m: dddd, $J = 17.4$, 10.0, 7.4, 7.4 Hz, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 7.34-7.42 (m, 3 H), 7.50-7.60 (m, 2 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO) δ -3.0 (CH_3), 22.1 (CH_3), 23.00 (CH_3), 23.04 (CH_3), 23.8 (CH_3), 24.0 (CH_3), 27.7 (CH_3), 32.6 (CH), 35.5 (CH_2), 51.4 (CH), 57.8 (CH), 71.1 (CH), 74.3 (CH), 77.8 (C), 115.3 (CH_2), 120.8 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 132.7 (CH), 132.9 (C), 135.8 (CH), 138.1 (C), 146.4 (C), 148.6 (C), 152.4 (C).

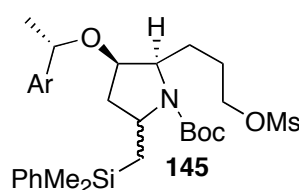
Major diastereomer (out of mixture):

^1H NMR (500 MHz, 110 °C, DMSO) δ 0.32 (s, 6 H), 0.84 (dd, $J = 14.3$, 11.6 Hz, 1 H), 1.14-1.28 (m, 18 H), 1.41 (s, 9 H), 1.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.58 (br d, 1 H), 1.78-1.85 (m, 1 H), 1.91-2.01 (m, 1 H), 2.14-2.22 (m, 1 H), 2.45 (m: ddd, $J = 14.3$, 6.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.87 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.40-3.64 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1 H), 3.86-3.94 (m, 1 H), 4.13 (m: ddd, $J = 10.6$, 6.9, 6.9 Hz, 1 H), 4.84-4.95 (m, 2 H), 5.04 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.72-5.84 (m, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 7.33-7.41 (m, 3 H), 7.50-7.60 (m, 2 H).

MS (ESI) m/z 1234 (2MNa^+), 628 (MNa^+ , 100).

Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{59}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 75.32; H, 9.82; N, 2.32. **Found:** C, 75.51; H, 10.14; N, 2.58.

(2*R*,3*R*)-tert-Butyl 5-{{dimethyl(phenyl)silyl}methyl}-2-[3-(methylsulfonyloxy)propyl]-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidine-1-carboxylate (145).



A solution of 4.00 g (6.60 mmol) of a (7:3) mixture of pyrrolidines **142/143** in 22 mL of THF at 0 °C was treated with 10.2 mL (26.5 mmol) of a freshly prepared 2.6 M solution of disiamylborane in THF¹¹². After 15 min, the reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and stirred for 2 h. It was then cooled to -50 °C and treated successively with water, 3 M aqueous NaOH, and hydrogen peroxide (30%), with the reaction mixture being allowed to warm to 20 °C between additions. Following the additions, the reaction mixture was stirred for 2 h and filtered over Celite. The filtrate was extracted with ether and the organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated, and then re-concentrated twice after the addition of large volumes of pentane. The resulting crude product was purified by silica gel chromatography with 10-20% ethyl acetate in pentane to yield 2.72 g (66%; 82% corrected yield taking into account the 20% of saturated lactam **107**) of (2*R*,3*R*)-*tert*-butyl 5-[[dimethyl(phenyl)silyl]methyl]-2-(3-hydroxypropyl)-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidine-1-carboxylate as an inseparable (7:3) mixture of diastereomers as a colorless oil.

IR (film) 2960, 2929, 2869, 1690, 1668, 1456, 1392, 1250, 1175, 1143, 1097, 1080, 834, 729, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, 85 °C, DMSO) δ 0.31 (s, 6 H), 0.77 (dd, *J* = 13.9, 11.3 Hz, 1 H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H), 1.19-1.25 (m, 12 H), 1.34-1.46 (m, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.52-1.60 (m, 1 H), 1.60-1.70 (m, 1 H), 1.76-1.84 (m, 1 H), 1.87-1.97 (m, 1 H), 2.85 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.06-3.94 (m, 2 H), 3.24-3.31 (m, 2 H), 3.68-3.74 (m, 1 H), 3.83-3.92 (m, 1 H), 4.04 (m: ddd, *J* = 10.9, 6.7, 6.7 Hz, 1 H), 5.01 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 7.33-7.42 (m, 3 H), 7.50-7.60 (m, 2 H).

¹³C NMR (75.5 MHz, 85 °C, DMSO) δ -2.97 (CH₃), -2.96 (CH₃), 22.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 23.00 (CH₃), 23.04 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.1 (CH₃), 25.2 (CH₂), 27.7 (CH₃), 29.2 (CH₂), 32.6 (CH), 35.3 (CH₂), 51.2 (CH), 57.6 (CH), 60.9 (CH₂), 70.9 (CH), 74.3 (CH), 77.8 (C), 120.7 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 132.7 (CH), 132.9 (C), 138.1 (C), 146.4 (C), 152.6 (C).

MS (ESI) *m/z* 1270 (2MNa⁺), 646 (MNa⁺, 100).

Anal. calcd for C₃₈H₆₁NO₄Si·1/4H₂O: C, 72.62; H, 9.86; N, 2.23. **Found:** C, 72.73; H, 9.97; N, 1.92.

¹¹² Pelter, A; Smith, K.; Brown, H. C. in *Borane Reagents*; Academic Press : London 1988; p 426.

To a solution of 2.70 g (4.33 mmol) of the above primary alcohol in 12 mL of pyridine at 0 °C was added 0.600 mL (7.33 mmol) of methanesulfonyl chloride. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min and at 20 °C for 1 h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in ether, which was washed two times with water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield 3.13 g of crude mesylate **145** as a yellow oil. This intermediate was used in the following step without purification.

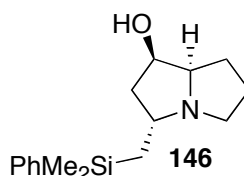
IR (film) 2960, 2929, 2869, 1690, 1460, 1391, 1363, 1250, 1176, 1080, 968, 932, 834, 730, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 0.33 (s, 6 H), 0.60-0.77 (m, 1 H), 1.10-1.30 (m, 19 H), 1.35-1.50 (m, 13 H), 1.65-2.00 (m, 5 H), 2.84 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.00-3.20 (m, 1 H), 3.60-4.30 (m, 6 H), 4.85-5.05 (m, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.30-7.42 (m, 3 H), 7.42-7.60 (m, 2 H).

MS (ESI) *m/z* 1425 (2MNa⁺), 1207, 1055, 724 (MNa⁺, 100), 506.

Anal. calcd for C₃₉H₆₃NO₂SSi: C, 66.73; H, 9.05; N, 2.00. **Found:** C, 66.80; H, 9.45; N, 1.91.

(1*R*,3*S*,7*aR*)-3-[[Dimethyl(phenyl)silyl]methyl]-hexahydro-1*H*-pyrrolizin-1-ol (146).



A solution of 3.11 g (\leq 4.43 mmol) of mesylate **145** and 2.0 mL (17.2 mmol) of 2,6-lutidine was treated with 3.0 mL (13.0 mmol) of *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TBSOTf) and stirred for 1 h. The reaction mixture was then quenched with 35 mL of saturated aqueous NH₄Cl and extracted with ether, which was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The resultant *N*-crude *tert*-butyldimethylsilylcarbonyl derivative (4.36 g), was dissolved in 9.0 mL of THF and treated with 4.6 mL (4.6 mmol) of a 1 M solution of TBAF in THF. After 1 h, the reaction mixture was quenched with 30 mL of saturated aqueous NH₄Cl and extracted with ether. The organic phase was washed with 10% aqueous NaOH, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated.

The resulting crude compound was purified by silica gel chromatography (triethylamine-deactivated) with 0-10% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 2.20 g of protected pyrrolizidine (1*R*,7*aR*)-3- $\{[\text{dimethyl(phenyl)silyl}]\text{methyl}\}$ -1- $[(S)\text{-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy}]$ -hexahydro-1*H*-pyrrolizine, as an orange oil, which was used without purification.

Major diastereomer (out of mixture):

IR (film) 2959, 2926, 2868, 1460, 1427, 1382, 1362, 1249, 1209, 1112, 1078, 834, 792, 729, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz) δ 0.33 (s, 3 H), 0.34 (s, 3 H), 0.77 (dd, $J = 14.3, 11.3$ Hz, 1 H), 1.07-1.30 (m, 18 H), 1.25-1.36 (m, 2 H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.42-1.55 (m, 1 H), 1.63-1.90 (m, 2 H), 1.94-2.06 (m, 2 H), 2.46 (m: ddd, $J = 9.9, 7.3, 7.3$ Hz, 1 H), 2.74-2.95 (m, 3 H), 3.06 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.51 (m: ddd, $J = 7.3, 7.3, 5.2$ Hz, 1 H), 3.58-3.66 (m, 1 H), 3.92 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.89 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.30-7.42 (m, 3 H), 7.46-7.60 (m, 2 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ -2.3 (CH_3), -2.1 (CH_3), 22.6 (CH_2), 23.2 (CH_3), 23.9 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.7 (CH_2), 25.3 (CH_3), 27.4 (CH_2), 27.9 (CH), 29.0 (CH), 33.9 (CH), 41.1 (CH_2), 52.9 (CH_2), 61.3 (CH), 68.6 (CH), 69.8 (CH), 75.6 (CH), 120.5 (CH), 123.1 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 132.8 (C), 133.6 (CH), 139.2 (C), 145.7 (C), 147.2 (C), 148.7 (C).

MS (DCI, NH_3 +isobutane) m/z 506 (MH^+ , 100), 274, 231.

Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NOSi}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 77.66; H, 10.17; N, 2.74. **Found:** C, 77.57; H, 10.48; N, 2.39.

To a solution of 2.18 g (≤ 4.31 mmol) of the above pyrrolizidine in 46 mL of dichloromethane at 0 °C was added 4.6 mL (59.71 mmol) of TFA. After 15 min, the reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and stirred for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue dissolved in dichloromethane, which was concentrated (2x). This was repeated with methanol saturated with ammonia (3x). The resulting oil was dissolved in dichloromethane, washed with 10% aqueous NaOH, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to afford the crude product. This material was purified by silica gel chromatography (triethylamine-deactivated) with 5-20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.809 g (2.94 mmol, 70% from **145**) of pyrrolizidinol

146 as an orange oil (single diastereomer). (The combined yield for both isolated diastereomers, **146** and **3-epi-146**, was 91% from **145**).

Major diastereomer:

$[\alpha]_D^{21} -45.0$ (c 0.91, CHCl_3).

IR (film) 3356, 2957, 2912, 1427, 1249, 1114, 832, 729, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz) δ 0.29 (s, 3 H), 0.30 (s, 3 H), 0.94 (dd, $J = 14.3, 10.9$ Hz, 1 H), 1.33 (dd, $J = 14.3, 3.4$ Hz, 1 H), 1.50-1.68 (m, 2 H), 1.70-1.95 (m, 4 H), 2.49 (m: ddd, $J = 9.9, 7.3, 7.3$ Hz, 1 H), 2.83-2.97 (m, 2 H), 3.50-3.62 (m, 1 H), 4.08 (m: app dd, $J = 4.4, 4.1$ Hz, 1 H), 7.28-7.38 (m, 3 H), 7.45-7.55 (m, 2 H).

^{13}C NMR (75.5 MHz) δ -2.2 (CH_3), -2.1 (CH_3), 23.5 (CH_2), 24.8 (CH_2), 27.4 (CH_2), 45.7 (CH_2), 53.4 (CH_2), 61.3 (CH), 68.9 (CH), 72.0 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 133.5 (CH), 139.3 (C).

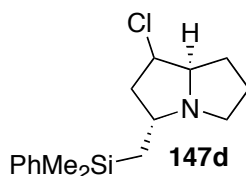
MS (DCI, NH_3 +isobutane) m/z 276 (MH^+ , 100), 274.

HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NOSi}$: 276.17782. **Found:** 276.17748 (MH^+).

Minor diastereomer:

^1H NMR (300 MHz) δ 0.30 (s, 6 H), 1.01 (dd, $J = 14.1, 11.8$ Hz, 1 H), 1.35 (dd, $J = 14.1, 3.2$ Hz, 1 H), 1.42 (m: ddd, $J = 13.4, 10.2, 5.1$ Hz, 1 H), 1.69-2.00 (m, 4 H), 2.15 (m: ddd, $J = 13.4, 6.7, 6.7$ Hz, 1 H), 2.48-2.62 (m, 1 H), 2.73 (m: ddd, $J = 7.8, 7.8, 7.8$ Hz, 1 H), 2.87 (m: dddd, $J = 11.8, 10.2, 6.7, 3.2$ Hz, 1 H), 3.06 (m: ddd, $J = 7.6, 6.1, 6.1$ Hz, 1 H), 4.05-4.16 (m, 1 H), 7.31-7.39 (m, 3 H), 7.45-7.55 (m, 2 H).

(3*S*,7*aR*)-1-Chloro-3-{{Dimethyl(phenyl)silyl}methyl}-hexahydro-1*H*-pyrrolizine (147d).



To a solution of 0.010 g (36.3 μmol) of pyrrolizidinol **146** in 0.450 mL of pyridine was added 0.035 mL (0.48 mmol) of freshly distilled thionyl chloride. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at 20 $^\circ\text{C}$ and 18 h at 40 $^\circ\text{C}$ and then quenched with water (0.120 mL). The resulting mixture was diluted with ether, washed with saturated aqueous NH_4Cl and 10%

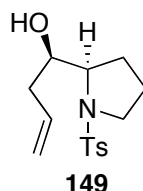
aqueous NaOH, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to afford 0.004 g (37%) of crude orange oil.

IR (film) 2956, 2868, 1590, 1427, 1250, 1115, 831 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 0.298 (s, 3 H), 0.302 (s, 3 H), 1.04 (dd, *J* = 14.5, 10.4 Hz, 1 H), 1.31 (dd, *J* = 14.5, 3.8 Hz, 1 H), 1.53-1.83 (m, 4 H), 1.86-2.01 (m, 1 H), 2.31 (m: ddd, *J* = 12.2, 6.1, 5.1 Hz, 1 H), 2.45-2.56 (m, 1 H), 2.63-2.76 (m, 1 H), 2.82-2.93 (m, 1 H), 3.47-3.57 (m, 1 H), 3.63 (m: ddd, *J* = 10.6, 7.8, 6.1 Hz, 1 H), 7.32-7.41 (m, 3 H), 7.44-7.54 (m, 2 H).

MS (DCI, NH₃+isobutane) *m/z* 296 (MH⁺), 294 (MH⁺, 100), 258, 216.

(*R*)-1-[(*R*)-1-Tosylpyrrolidin-2-yl]but-3-en-1-ol (149**).**



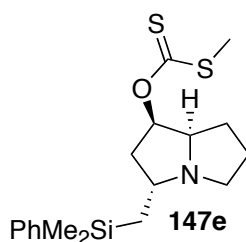
To a solution of 0.020 g (0.073 mmol) of pyrrolizidinol **146** in 0.350 mL of pyridine was added 0.051 mL (0.363 mmol) of triethylamine and 0.010 g (0.082 mmol) of DMAP. The reaction mixture was cooled to 0 °C and treated with 0.029 g (0.152 mmol) of tosyl chloride. After 15 min, the reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and stirred for 1.5 h. The mixture was then treated with saturated aqueous NaHCO₃ (0.090 mL), stirred for an additional 1 h, and diluted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The resulting material was purified by silica gel chromatography with 0-5% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.018 g (84%) of pyrrolidine **149** as a red oil.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.28-1.43 (m, 1 H), 1.50-1.85 (m, 3 H), 2.06-2.24 (m, 1 H), 2.35-2.52 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 3.30-3.44 (m, 2 H), 3.60-3.73 (m, 2 H), 5.17-5.20 (m, 2 H), 5.86-6.04 (m, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ 21.5 (CH₃), 24.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 37.9 (CH₂), 49.8 (CH₂), 64.2 (CH), 72.8 (CH), 117.6 (CH₂), 127.7 (CH), 129.8 (CH), 134.4 (C), 134.6 (CH), 143.8 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) *m/z* 312, 296 (MH⁺, 100), 278, 224, 140.

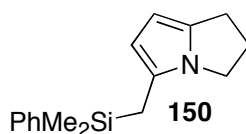
***O*-(1*R*,3*S*,7*aR*)-3-[[Dimethyl(phenyl)silyl]methyl]-hexahydro-1*H*-pyrrolizin-1-yl *S*-Methyl Carbonodithioate (**147e**).**



To a mixture of 0.022 g (0.16 mmol) of KH (30% in mineral oil, washed three times with pentane) in 0.59 mL of THF at 0 °C was added a solution of 0.030 g (0.11 mmol) of **146** in 0.36 mL of THF. The reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and stirred for 30 min, and was then cooled down to 0 °C and treated with 0.009 mL (0.15 mmol) of carbon disulfide. After being stirred for 10 min the mixture was treated with 0.009 mL (0.14 mmol) of methyl iodide. Water (2 mL) was then added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in dichloromethane, which was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to furnish the crude xanthate. This material was purified by silica gel chromatography with 1-5% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.027 g (68%) of xanthate **147e** as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz) δ 0.31 (s, 3 H), 0.32 (s, 3 H), 1.02 (dd, *J* = 14.5, 10.7 Hz, 1 H), 1.33 (dd, *J* = 14.5, 3.6 Hz, 1 H), 1.60-1.75 (m, 2 H), 1.75-1.88 (m, 3 H), 2.10 (m: ddd, *J* = 13.9, 5.0, 1.1 Hz, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.55 (m: ddd, *J* = 10.3, 6.7, 6.7 Hz, 1 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 2.97 (m: ddd, *J* = 10.3, 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 3.88 (m: ddd, *J* = 7.0, 7.0, 5.0 Hz, 1 H), 5.92 (m: app t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.28-7.39 (m, 3 H), 7.43-7.54 (m, 2 H).

5-[[Dimethyl(phenyl)silyl]methyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine (150**).**



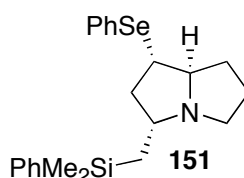
A solution of 0.011 g (0.030 mmol) of xanthate **147e** in 1.0 mL of *o*-xylene was refluxed for 24 h. By NMR analysis, the reaction mixture was composed of 50% of starting material, 24% of the desired unsaturated pyrrolidine **148**, and 25% of compound **150**.

¹H NMR (300 MHz) δ 0.32 (s, 6 H), 2.14 (s, 2 H), 2.23-2.37 (m, 2 H), 2.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 5.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.27-7.37 (m, 3 H), 7.39-7.46 (m, 2 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ -3.1 (CH₃), 15.9 (CH₂), 24.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 44.1 (CH₂), 98.0 (CH), 108.1 (CH), 127.7 (CH), 129.0 (CH), 133.6 (CH).

MS (DCI, NH₃+isobutane) m/z 256 (MH⁺, 100), 255 (MH⁺), 196, 178, 152, 120.

(1S,3S,7aR)-3-{[Dimethyl(phenyl)silyl]methyl}-1-(phenylselanyl)-hexahydro-1H-pyrrolizine (151).



To a solution of 0.201 g (0.73 mmol) of pyrrolizidinol **146** in 16.5 mL of dichloromethane at 0 °C was added 0.350 mL (2.49 mmol) of triethylamine and 0.115 mL (1.48 mmol) of methanesulfonyl chloride. The reaction mixture was stirred for 45 min and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (24 mL), and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield mesylate **147c** as a crude orange oil (0.285 g). This intermediate was used in the following step without purification.

IR (film) 2955, 2918, 2850, 1427, 1357, 1252, 1198, 1176, 1113, 835, 730, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz) δ 0.32 (s, 6 H), 1.01 (dd, $J = 14.5, 10.6$ Hz, 1 H), 1.33 (dd, $J = 14.5, 3.6$ Hz, 1 H), 1.65-1.94 (m, 5 H), 2.12 (m: ddd, $J = 13.9, 5.0, 1.2$ Hz, 1 H), 2.47-2.60 (m, 1 H), 2.85-3.02 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 3.75-3.90 (m, 1 H), 4.98 (m: app dd, $J = 4.2, 4.1$ Hz, 1 H), 7.31-7.39 (m, 3 H), 7.46-7.55 (m, 2 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ -2.3 (CH₃), -2.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 38.5 (CH₃), 42.9 (CH₂), 53.0 (CH₂), 61.9 (CH), 67.9 (CH), 82.7 (CH), 127.9 (CH), 129.1 (CH), 133.5 (CH), 138.6 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) m/z 354 (MH⁺), 258 (100), 180.

Anal. calcd for C₁₇H₂₇NO₃SSi·H₂O: C, 54.95; H, 7.87; N, 3.77. **Found:** C, 54.56; H, 7.82; N, 3.67.

A solution of 0.258 g of the above mesylate (\leq 0.73 mmol) and 0.455 g of diphenyldiselenide (1.46 mmol) in 7.5 mL of absolute ethanol was cooled to 0 °C and treated portionwise with 0.066 g (1.75 mmol) of sodium borohydride. The reaction mixture was stirred for 15 min at this temperature and then refluxed for 16 h, after which it was concentrated under reduced pressure to give the crude product. This material was purified by florisil chromatography with 1-10% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.194 g (71% from **146**) of phenylselenide **151** as an orange oil.

IR (film) 2955, 2922, 2851, 1732, 1437, 1427, 1250, 1113, 834, 733, 693 cm⁻¹.

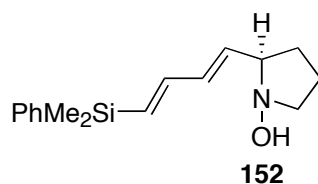
¹H NMR (300 MHz) δ 0.27 (s, 6 H), 0.97 (dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz, 1 H), 1.27 (dd, $J = 14.5, 3.6$ Hz, 1 H), 1.34-1.48 (m, 1 H), 1.54-1.85 (m, 4 H), 2.20 (m: ddd, $J = 12.3, 6.3, 5.0$ Hz, 1 H), 2.51 (m: ddd, $J = 10.6, 6.1, 6.1$ Hz, 1 H), 2.67 (m: dddd, $J = 10.5, 10.5, 5.0, 3.6$ Hz, 1 H), 2.88 (m: ddd, $J = 10.6, 6.4, 6.4$ Hz, 1 H), 3.02 (m: ddd, $J = 11.8, 8.8, 6.3$ Hz, 1 H), 3.53 (m: ddd, $J = 8.8, 7.1, 5.1$ Hz, 1 H), 7.15-7.28 (m, 3 H), 7.28-7.40 (m, 3 H), 7.43-7.57 (m, 4 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ -2.31 (CH₃), -2.28 (CH₃), 22.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 43.5 (CH₂), 45.0 (CH), 53.2 (CH₂), 65.0 (CH), 71.3 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 129.09 (CH), 129.15 (CH), 131.5 (C), 133.5 (CH), 135.5 (CH), 138.4 (C).

MS (DCI, NH₃+isobutane) m/z 418 (MH⁺), 417, 416 (MH⁺, 100), 415, 414 (MH⁺), 413 (MH⁺), 412 (MH⁺), 260, 258.

Anal. calcd for C₂₂H₂₉NSeSi·1/3H₂O: C, 62.83; H, 7.11; N, 3.33. **Found:** C, 62.69; H, 6.91; N, 3.48.

(R)-2-((1E,3E)-4-[Dimethyl(phenyl)silyl]buta-1,3-dienyl)pyrrolidin-1-ol (152).



To a solution of 0.019 g (0.046 mmol) of phenylselenide **151** in 0.57 mL of dichloromethane at -25 °C was added dropwise a solution of 0.017 g (0.098 mmol) of

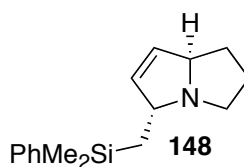
m-CPBA (washed with saturated aqueous NaHCO₃) in 0.57 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 30 min and then treated with 0.010 mL (0.73 mmol) of diisopropylamine. After being stirred for an additional 30 min, the mixture was quenched with aqueous NaOH (1M) and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to afford the crude product. This material was purified by silica gel chromatography with 0-5% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.005 g (40%) of hydroxylamine **152** as a brown-yellow oil.

¹H NMR (300 MHz) δ 0.35 (s, 6 H), 1.52-1.65 (m, 1 H), 1.70-1.86 (m, 2 H), 1.91-2.06 (m, 1 H), 2.73-2.86 (m, 1 H), 3.20-3.35 (m, 2 H), 5.73 (dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 1 H), 5.95 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 15.3, 10.1 Hz, 1 H), 6.58 (dd, *J* = 18.3, 10.1 Hz, 1 H), 7.31-7.41 (m, 3 H), 7.46-7.57 (m, 2 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ -2.6 (CH₃), 19.8 (CH₂), 28.0 (CH₂), 57.3 (CH₂), 70.3 (CH), 127.8 (CH), 129.0 (CH), 131.4 (CH), 133.8 (CH), 135.2 (CH), 138.6 (C), 145.2 (CH).

MS (ESI) *m/z* 274 (MH⁺, 100).

(3*S*,7*aR*)-3-{{Dimethyl(phenyl)silyl}methyl}-5,6,7,7*a*-tetrahydro-3*H*-pyrrolizine (148).

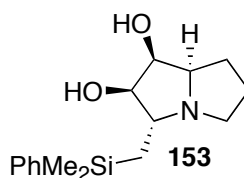


To a solution of 0.194 g (0.47 mmol) of phenylselenide **151** in 5.8 mL of dichloromethane at -25 °C was added dropwise a solution of 0.118 g (0.51 mmol) of *m*-CPBA (75%) in 5.8 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 1.25 h, quenched with aqueous NaOH (1M), and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to afford the crude product. This material was purified by silica gel chromatography with 1-10% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.073 g (60%) of unsaturated pyrrolizidine **148** as an orange oil.

¹H NMR (300 MHz) δ 0.31 (s, 3 H), 0.33 (s, 3 H), 1.05 (dd, *J* = 14.4, 9.4 Hz, 1 H), 1.24 (dd, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 1 H), 1.30-1.48 (m, 1 H), 1.55-1.77 (m, 2 H), 1.82-1.96 (m, 1 H), 2.48 (m: ddd, *J* = 10.1, 6.7, 6.7 Hz, 1 H), 3.01 (m: ddd, *J* = 10.1, 5.7, 5.7 Hz,

1 H), 3.53-3.64 (m, 1 H), 4.14-4.27 (m, 1 H), 5.40 (m: ddd, $J = 5.8, 1.9, 1.9$ Hz, 1 H), 5.58 (m: ddd, $J = 5.8, 1.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.45-7.57 (m, 2 H).

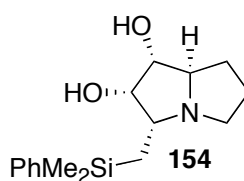
(1*S*,2*R*,3*S*,7*aR*)-3-{{Dimethyl(phenyl)silyl}methyl}-hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1,2-diol (153**).**



To a solution of 0.010 g (0.039 mmol) of unsaturated pyrrolizidine **148** and 0.007 mL (0.046 mmol) of TMEDA in 4.0 mL of dichloromethane at -78 °C was added dropwise 0.055 mL of a solution of 0.020 g (0.079 mmol) of osmium tetroxide in 0.100 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 2 h, allowed to warm to 20 °C over 1.5 h, and stirred for an additional 1 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure to afford a crude orange oil, which was dissolved in THF (2 mL) and 10% aqueous sodium sulfite (2 mL). This mixture was refluxed for 3 h and then concentrated under reduced pressure to afford a crude solid, which was in turn suspended in ethanol (6 mL) and stirred for 1 h. The mixture was filtered over Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 0.007 g of the crude product. This material was purified by silica gel chromatography with 5-20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.004 g (35%) of diol **153** as a single isomer (orange oil).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz) δ 0.32 (s, 3 H), 0.38 (s, 3 H), 1.18-1.36 (m, 2 H), 1.50-2.10 (m, 4 H), 2.35-2.50 (m, 1 H), 2.66-2.79 (m, 1 H), 2.82-3.01 (m, 1 H), 3.51-3.61 (m, 1 H), 3.88 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1 H), 7.30-7.42 (m, 3 H), 7.49-7.62 (m, 2 H).

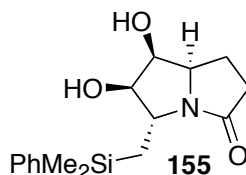
(1*R*,2*S*,3*S*,7*aR*)-3-{{Dimethyl(phenyl)silyl}methyl}-hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1,2-diol (154**).**



To a solution of 0.004 g (0.016 mmol) of pyrrolizidine **148** in 0.400 mL of dichloromethane was added 0.040 mL of a solution of 0.0035 g (0.014 mmol) of osmium tetroxyde in 0.350 mL of dichloromethane and 0.0018 g (0.015 mmol) of 4-methylmorpholine *N*-oxide (NMO). The reaction mixture was stirred for 15 h, whereupon the reactants were added again (0.040 mL of a solution of 0.0014 g (0.006 mmol) of osmium tetroxyde in 0.140 mL of dichloromethane and 0.0028 g (0.024 mmol) of NMO). After 24 h, 0.020 g (0.19 mmol) of sodium hydrogensulfite was added and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by silica gel chromatography with 5-20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.002 g (44%) of diol **154** as a brown oil.

¹H NMR (300 MHz) δ 0.33 (s, 3 H), 0.34 (s, 3 H), 1.03 (dd, $J = 14.7, 3.7$ Hz, 1 H), 1.31 (dd, $J = 14.7, 11.5$ Hz, 1 H), 1.53-1.66 (m, 1 H), 1.72 (quint, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 1.87-2.06 (m, 1 H), 2.41-2.53 (m, 1 H), 2.69 (m: app dt, $J = 11.5, 3.2, 3.2$ Hz, 1 H), 2.86 (m: ddd, $J = 10.7, 6.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.19-3.30 (m, 1 H), 3.62-3.77 (m, 2 H), 7.33-7.41 (m, 3 H), 7.49-7.58 (m, 2 H).

(5*S*,6*R*,7*S*,7*aR*)-5-[[Dimethyl(phenyl)silyl]methyl]-6,7-dihydroxy-hexahydropyrrolizin-3-one (155**).**



To a solution of 0.004 g (0.016 mmol) of pyrrolizidine **148** and 0.004 g (0.036 mmol) of trimethylamine *N*-oxide in 0.130 mL of ^tBuOH/H₂O (3:1) was added 0.032 mL of a solution of osmium tetroxyde (2.5% in ^tBuOH, 0.2 eq.). The reaction mixture was placed at 35 °C for 6 h and then allowed to cool to 20 °C and treated with sodium hydrogensulfite 0.020 g (0.19 mmol). After 30 min, the mixture was filtered over Celite to afford 0.003 g of crude product. This material was purified by silica gel chromatography with 0-50% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.001 g of overoxidized diol **155** as an oil (along with 0.001 g of diol **154**).

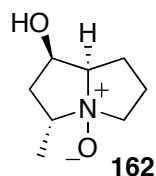
IR (film) 3382, 2953, 2922, 1660, 1426, 1248, 1112, 838, 730, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz) δ 0.37 (s, 3 H), 0.45 (s, 3 H), 1.13 (dd, $J = 14.5, 9.4$ Hz, 1 H), 1.45 (dd, $J = 14.5, 5.4$ Hz, 1 H), 1.89-1.99 (m, 1 H), 2.14-2.24 (m, 1 H), 2.35 (m: ddd, $J = 16.5, 10.4, 3.4$ Hz, 1 H), 2.42-2.58 (m, 1 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 3.79-3.90 (m, 3 H), 7.37-7.42 (m, 3 H), 7.56-7.63 (m, 2 H).

¹³C NMR (75.5 MHz) δ -3.0 (CH₃), -2.2 (CH₃), 18.2 (CH₂), 21.3 (CH₂), 32.9 (CH₂), 57.0 (CH), 62.0 (CH), 71.4 (CH), 81.8 (CH), 128.0 (CH), 129.2 (CH), 133.6 (CH), 139.0 (C), 176.5 (C).

MS (ESI) m/z 633 (2MNa⁺), 344 (MK⁺), 328 (MNa⁺, 100), 305 (M⁺).

(1R,3R,7aR)-3-Methyl-hexahydro-1H-pyrrolizin-1-ol N-oxide (162).



To a solution of 0.020 g (0.073 mmol) of pyrrolizidinol **146** in 1.5 mL of dichloromethane was added 0.220 mL (1.81 mmol) of HBF₄·OMe₂ complex. The reaction mixture was stirred for 14 h and then quenched with 10% aqueous HCl. After 5 min, the mixture was treated with 15% aqueous KOH (until pH>10) and with solid NaCl and extracted with ether. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford crude silanol **161** ((1R,3S,7aR)-3-[(hydroxydimethylsilyl)methyl]-hexahydro-1H-pyrrolizin-1-ol).

¹H NMR (300 MHz) δ 0.10 (s, 6 H), 0.70 (dd, $J = 14.3, 11.1$ Hz, 1 H), 1.12 (m: ddd, $J = 14.3, 3.5, 1.7$ Hz, 1 H), 1.55-1.78 (m, 2 H), 1.78-1.99 (m, 3 H), 2.05-2.17 (m, 1 H), 2.50-2.63 (m, 1 H), 2.86-3.09 (m, 2 H), 3.57-3.70 (m, 1 H), 4.17 (app t, $J = 4.0$, Hz, 1 H).

MS (ESI) m/z 230 (100), 216 (MH⁺).

To a solution of the above crude silanol in 1.5 mL of DMF was added 0.043 g (0.74 mmol) of potassium fluoride. After 15 min, 0.029 mg (0.26 mmol) of 30% H₂O₂ was added and the reaction mixture was stirred at 45 °C for 4 h. The mixture was then cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was deposited on an ion exchange resin (DOWEX 50WX8, H⁺ form) and eluted with water and 1 M NH₄OH to furnish 0.008 g of a

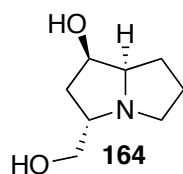
crude oil. This material was purified by silica gel chromatography with 0-20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.007 g (61%) of *N*-oxide **162**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 2.00-2.35 (m, 6 H), 3.21-3.36 (m, 1 H), 3.50-3.62 (m, 1 H), 3.69 (m: ddddd, $J = 17.8, 6.4, 6.4, 6.4, 5.1$ Hz, 1 H), 3.93-4.06 (m, 1 H), 3.69 (m: ddd, $J = 5.7, 4.4, 1.3$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, MeOH) δ 13.1 (CH₃), 24.3 (CH₂), 27.2 (CH₂), 42.4 (CH₂), 69.0 (CH₂), 69.1 (CH), 71.1 (CH), 91.7 (CH).

MS (ESI) m/z 329, 315 (2MH⁺, 100), 158 (MH⁺).

(1*R*,3*S*,7*aR*)-3-(Hydroxymethyl)-hexahydro-1*H*-pyrrolizin-1-ol (**164**).



To a solution of 0.010 g (0.036 mmol) of pyrrolizidinol **146** in 0.730 mL of dichloromethane was added 0.11 mL (0.90 mmol) of HBF₄·OMe₂ complex. The reaction mixture was stirred for 15 h and then concentrated under reduced pressure to afford the protonated fluoride **163** (protonated (1*R*,3*S*,7*aR*)-3-[(fluorodimethylsilyl)methyl]-hexahydro-1*H*-pyrrolizin-1-ol).

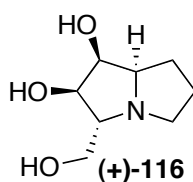
MS (ESI) m/z 232, 218 (MH⁺, 100).

To a solution of the above fluoride in 0.73 mL of DMF was added 0.022 g (0.38 mmol) of potassium fluoride. After 15 min, 0.084 g (0.74 mmol) of 30% H₂O₂ was added and the reaction mixture was stirred at 45 °C for 3 h. The mixture was then cooled to 0 °C and treated with 0.076 g (0.73 mmol) of solid sodium hydrogensulfite and then stirred for an additional 30 min at 20 °C. Concentration of the mixture under reduced pressure afforded the crude protonated diol. This material was purified by silica gel chromatography with 20-100% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford the protonated diol, which was difficult to separate from silica. The solid was dissolved in methanol, which was basified and evaporated under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in dichloromethane, which was filtered over sand and then evaporated to afford 0.002 g (35%) of **164** as an oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 1.86-2.41 (m, 6 H), 3.21-3.31 (m, 1 H), 3.46 (m: ddd, $J = 11.5, 6.9, 6.9$ Hz, 1 H), 3.63-3.77 (m, 2 H), 3.88-4.07 (m, 1 H), 4.21 (m: ddd, $J = 8.7, 4.4, 4.4$ Hz, 1 H), 4.32-4.41 (m, 1 H).

MS (ESI) m/z 158 (MH^+ , 100).

(1*S*,2*R*,3*R*,7*aR*)-3-(Hydroxymethyl)-hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1,2-diol
((+)-Hyacinthacine A₁ (+)-116).



To a solution of 0.004 g (0.014 mmol) of diol **153** in 0.30 mL of dichloromethane was added 0.042 mL (0.35 mmol) of $\text{HBF}_4 \cdot \text{OMe}_2$ complex. The reaction mixture was stirred for 13 h and then concentrated under reduced pressure to afford the protonated fluoride **165** ((1*S*,2*R*,3*S*,7*aR*)-3-[(fluorodimethylsilyl)methyl]-hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1,2-diol):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 0.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 0.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.12-1.30 (m, 1 H), 1.40-1.55 (m, 1 H), 1.90-2.10 (m, 2 H), 2.10-2.30 (m, 1 H), 2.30-2.45 (m, 1 H), 3.13-3.30 (m, 1 H), 3.30-3.45 (m, 1 H), 3.45-3.60 (m, 1 H), 3.92 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 3.8, 3.8$ Hz, 1 H), 4.15-4.25 (m, 1 H).

To a solution of the above fluoride in 0.30 mL of DMF was added 0.007 g (0.12 mmol) of potassium fluoride. After 15 min, 0.031 mg (0.27 mmol) of 30% H_2O_2 was added and the reaction mixture was stirred at 45 °C for 2 h. The mixture was then cooled to 0 °C, treated with 0.028 g (0.27 mmol) of solid sodium hydrogenosulfite, and stirred for 30 min at 20 °C. Concentration of the mixture under reduced pressure afforded the crude protonated triol **166**, which was used in the next step without purification.

To a solution of the crude triol **166** in 0.80 mL of pyridine was added 0.40 mL (4.23 mmol) of acetic anhydride. The reaction mixture was stirred for 16 h and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography with 0-2% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.002 g (49% from **153**) of peracetylated (+)-hyacinthacine A₁ as an oil.

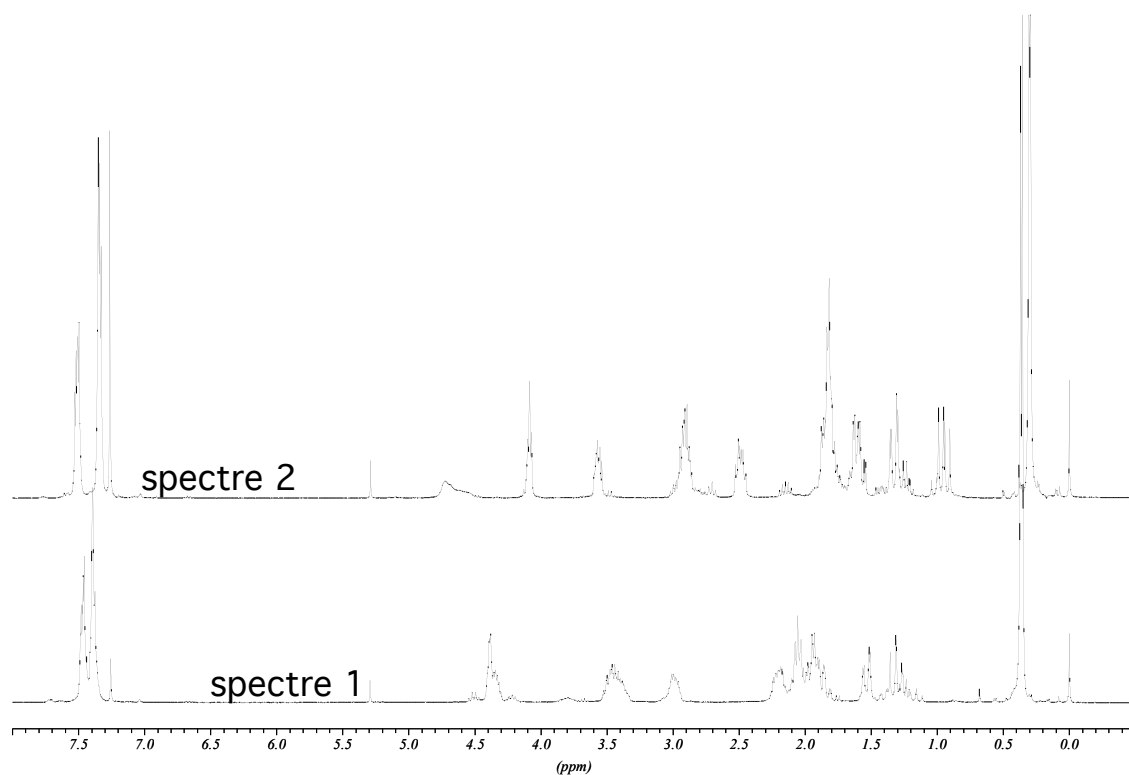
To a solution of 0.002 g of the above peracetylated (+)-hyacinthacine A₁ in 0.11 mL of methanol was added 0.005 g of Amberlite IRA-402 (OH⁻ form). The reaction mixture was shaken for 14 h with a vortex shaker and then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield (+)-hyacinthacine A₁ (oil), which provided ¹H NMR data in accord with that described in literature.

¹H NMR (300 MHz, MeOH) δ 1.65-1.88 (m, 2 H), 1.92-2.23 (m, 2 H), 2.67-2.79 (m, 1 H), 2.80-2.91 (m, 1 H), 3.05-3.17 (m, 1 H), 3.51-3.60 (m, 1 H), 3.62 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 1 H), 3.81 (dd, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 1 H), 3.88-3.96 (m, 2 H).

Annexes

Annexe 1

Exemple de spectres RMN ^1H (300 MHz) du pyrrolizidinol **146** sous forme protonée (spectre 1) et d'amine tertiaire libre (spectre 2).



Annexe 2

La première partie de ce travail a déjà fait l'objet d'une publication : Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363.

New Asymmetric Approach to Natural Pyrrolizidines: Synthesis of (+)-Amphorogynine A, (+)-Amphorogynine D, and (+)-Retronecine[†]

Caroline Roche, Katarína Kadlečíková, Amaël Veyron, Philippe Delair,*
Christian Philouze, and Andrew E. Greene

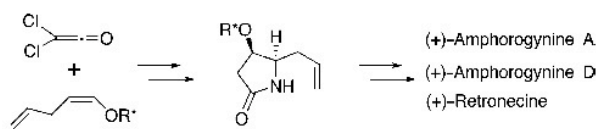
Université Joseph Fourier de Grenoble, Chimie Recherche (LEDSS), 38041 Grenoble Cedex, France

David Flot[‡] and Manfred Burghammer

European Synchrotron Radiation Facility (ID13 Microfocus Beamline), 38043 Grenoble Cedex, France

Philippe.Delair@ujf-grenoble.fr

Received May 17, 2005



Three natural pyrrolizidines, (+)-amphorogynines A and D and (+)-retronecine, have been prepared from a common lactam intermediate. This central compound, in turn, was synthesized in diastereomerically enriched form through a highly selective [2 + 2]-cycloaddition of dichloroketene with a chiral enol ether, followed by Beckmann ring expansion and reduction. Subsequent stereocenters were then cleanly introduced through internal induction.

Introduction

Pyrrolizidine alkaloids are widespread in nature and capable of affecting a large number of biological processes.¹ Their broad spectrum of biological activities, which includes hepatotoxicity, pneumotoxicity, and nucleotoxicity (mutagenesis, carcinogenesis, antimetabolic effects),^{1a} and their often novel structures have made them popular synthetic targets for showcasing new synthetic methods and strategies.² With few exceptions,³ however, the syntheses to date have relied on chiral pool material to produce the natural products.

[†] This paper is dedicated to our friend and colleague, Prof. André Rassat, deceased July 16, 2005.

[‡] To whom inquires concerning the X-ray structure determination should be addressed.

(1) (a) *Naturally Occurring Pyrrolizidine Alkaloids*; Rizk, A.-F. M., Ed.; CRC Press: Boston, 1991. (b) Hartmann, T.; Witte, L. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Elsevier Science, Ltd.: Oxford, 1995; Vol. 9, Chapter 4. (c) *Pyrrolizidine Alkaloids*; World Health Organization: Geneva, 1988. (d) Roeder, R. *J. Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 557–576. (e) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.

(2) Brogini, G.; Zecchi, G. *Synthesis* **1999**, 905–917. Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 363–370. Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 499–507. Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 455–462. Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 441–447. Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773–781.

(3) See, for example: Denmark, S. E.; Hurd, A. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *67*, 2875–2886. Denmark, S. E.; Cottell, J. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4276–4284.

Several years ago, we described an asymmetric preparation of cyclobutanones by [2 + 2]-cycloaddition of dichloroketene to chiral enol ethers⁴ and have since studied the application of this chemistry for the synthesis of several types natural products, in particular alkaloids. We have demonstrated that enantiopure pyrrolidines⁵ and indolizidines⁶ can be readily prepared; we now show that natural pyrrolizidines are also accessible with similar efficiency.⁷

In 1998, Païs and co-workers reported the isolation and structures of four new pyrrolizidines from the New Caledonian plant *Amphorogynine spicata*.⁸ These alkaloids, named amphorogynines A, B, C, and D (**1a–d**), represented an unknown class of pyrrolizidines, characterized by substitution at C-1 and C-6 (Figure 1).

The main pyrrolizidine class, however, is comprised of azabicycles, such as (+)-retronecine (**2**), having at C-1 a

(4) Greene, A. E.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5525–5528.

(5) Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4660–4663. Delair, P.; Brot, E.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1383–1386.

(6) (a) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966–6972. (b) Rasmussen, M.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438–5443.

(7) For a preliminary account of a portion of this work, see: Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741–1744.

(8) Huong, D. T. T.; Martin, M.-T.; Litaudon, M.; Sévenet, T.; Païs, M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1444–1446.

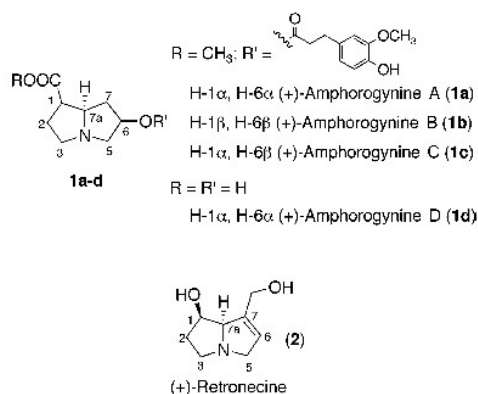


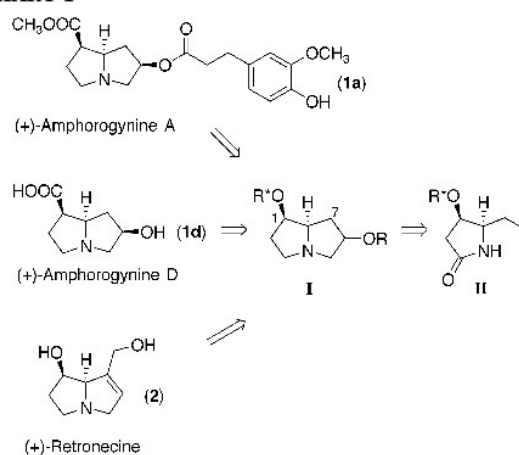
FIGURE 1. Structures of (+)-amphorogynines A–D and (+)-retronecine.

hydroxyl and at C-7 a hydroxymethyl, or functional group derivatives. (+)-Retronecine, the most common of the necine bases, has been isolated from species of *Senecio* and *Crotalaria*^{1b} and is found in a variety of alkaloids, such as monocrotaline, senecionine, and retrorsine. Since the first synthesis of racemic retronecine by Geissman and Waiss in 1962,⁹ several additional preparations have been carried out.¹⁰ In addition, natural retronecine has been prepared from the chiral pool¹¹ and the ent-form of the natural product has formally been synthesized through enzymatic resolution.¹² Detailed below are the first reported asymmetric total syntheses of natural (+)-amphorogynine A, (+)-amphorogynine D, and (+)-retronecine.

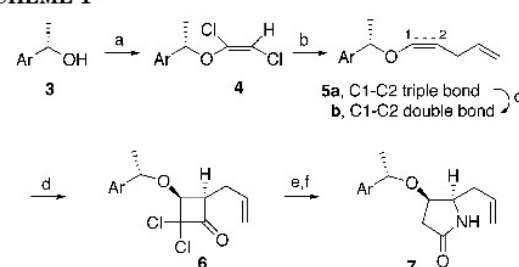
Results and Discussion

Retrosynthetic analysis indicated that intermediate **I** might serve as a common precursor of (+)-amphorogynine A, (+)-amphorogynine D, and (+)-retronecine (Chart 1). Amphorogynines A and D could be derived by methoxy-carbonylation at C-1, followed by simple transformations,

CHART 1



SCHEME 1^a



^a Reagents: (a) KH, THF; Cl₂C=CHCl, 79%. (b) C₄H₉Li, THF; CH₂=CHCH₂I, HMPA. (c) Pd/BaSO₄, H₂, NH₂C₂H₄NH₂, DMF. (d) Cl₃CCOCl, Zn–Cu, (C₂H₅)₂O. (e) NH₂OSO₂C₆H₂(CH₃)₃, CH₂Cl₂; Al₂O₃, CH₃OH. (f) Zn–Cu, NH₄Cl, CH₃OH, 72% from **4** (94%/step). Ar = 2,4,6-triisopropylphenyl.

whereas (+)-retronecine might issue from the same azabicyclo by introduction of a hydroxymethyl equivalent at C-7, followed by elimination and then preceded transformations. Intermediate **I** could result from oxidation, cyclization, and reduction of pyrrolidone **II**, which appeared might easily be secured through asymmetric dichloroethene–chiral enol ether cycloaddition, followed by Beckmann ring expansion and dechlorination.

On the basis of precedent¹³ and molecular modeling studies of the derived enol ether,⁷ the *S* enantiomer of 1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol (**3**), a readily available¹⁴ and effective chiral controller, was used as the starting material in this work (Scheme 1). Treatment of the chiral alcohol with potassium hydride, followed by trichloroethylene, led in 79% yield to the expected dichloroethene enol ether (**4**), which was converted into the fragile enol ether **5a** by reaction with 2.1 equiv of *n*-butyllithium and excess allyl iodide.¹⁵ Careful partial hydrogenation of **5a** with palladium on barium sulfate in the presence of ethylenediamine¹⁶ delivered the corresponding enol ether **5b**, which was contaminated with ca. 8% of the dihydro

(13) B. M. de Azevedo, M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940–4942. Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210–5211. Kanazawa, A.; Delair, P.; Pourashraf, M.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1911–1912.

(14) Delair, P.; Kanazawa, A.; B. M. de Azevedo, M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707–2710.

(15) Kann, N.; Bernardes, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 13–22.

(9) Geissman, T. A.; Waiss, A. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 139–142.

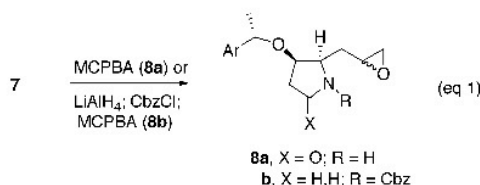
(10) Keck, G. E.; Nickel, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3632–3634. Vedejs, E.; Martinez, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7993–7994. Tufariello, J. J.; Lee, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 373–374. Niwa, H.; Kuroda, A.; Yamada, K. *Chem. Lett.* **1983**, 125–126. Ohsawa, T.; Ihara, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3644–3648. Narasaka, K.; Sakakura, T.; Uchimaru, T.; Guédin-Vuong, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954–2961. Vedejs, E.; Larsen, S.; West, G. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2170–2174.

(11) (a) Rüeger, H.; Benn, M. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1331–1334. (b) Buchanan, J. G.; Singh, G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1299–1300. (c) Chamberlin, A. R.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4425–4431. (d) Nishimura, Y.; Kondo, S.; Umezawa, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5210–5214. (e) Niwa, H.; Miyachi, Y.; Okamoto, O.; Uosaki, Y.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4605–4608. (f) Buchanan, J. G.; Jigajinni, V. B.; Singh, G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2377–2384. (g) Niwa, H.; Okamoto, O.; Miyachi, Y.; Uosaki, Y.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2941–2943. (h) Shishido, K.; Sukegawa, Y.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 993–1002. (i) Kametani, T.; Yukawa, H.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 685–686. (j) Niwa, H.; Miyachi, Y.; Okamoto, O.; Uosaki, Y.; Kuroda, A.; Ishiwata, H.; Yamada, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 393–412. (k) Pandey, G.; Lakshmaiah, G. *Synlett* **1994**, 277–278. (l) For a synthesis of the ent-form, see: Huang, J.-M. H.; Hong, S.-H.; Wu, K.-L.; Tsai, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3047–3050. (m) For an asymmetric formal synthesis, see: Nagao, Y.; Dai, W.-M.; Ochiai, M.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211–5217.

(12) Cooper, J.; Gallagher, P. T.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 509–510.

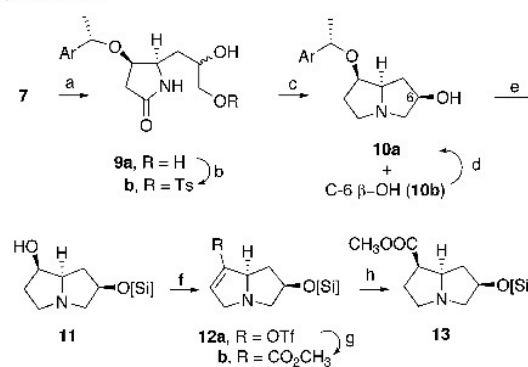
enol ether. As expected, this crude material underwent highly face selective cycloaddition in the presence of in situ generated dichloroketene¹⁷ to give the desired cyclobutanone **6** as the major diastereomer (93:7 mixture). Ring expansion with Tamura's Beckmann reagent,¹⁸ followed by dechlorination¹⁹ with Zn–Cu couple in methanol saturated with ammonium chloride, provided the key pyrrolidinone saturated with amide intermediate **7** in 72% yield overall yield from **4** (94%/step).

Although it appeared that epoxide opening by the ring nitrogen in the epoxide derived from **7** might be problematical because of difficulty in achieving the proper alignment for attack,²⁰ the potential directness of this approach to the desired hydroxylated pyrrolizidine overrode this concern. Lactam **7** was thus epoxidized with *m*-chloroperbenzoic acid to give in 89% yield **8a** as a mixture of diastereomeric epoxides (eq 1). This material,



however, did indeed resist all attempts to effect productive cyclization (C_4H_9Li or NaH, with or without Lewis acid) and provided only complex mixtures.²¹ It was considered possible that the strongly basic conditions applied to **8a**, instead, were behind these failures, and thus epoxy pyrrolidine **8b** was next prepared from **7** and converted into the free amine by hydrogenolysis. This, though, also proved reluctant to cyclize, despite some precedent.²²

In view of these unpromising but not totally unexpected results, an alternative sequence to achieve cyclization, based in part on chemistry used in our slaframine work,^{6a} was next investigated (Scheme 2). Osmium tetroxide-catalyzed dihydroxylation of **7** furnished the corresponding diol **9a** (55:45 diastereomeric mixture), which could be freed now by chromatography from the small amount of accompanying contamination from the earlier overreduction (during **5a** → **5b**) and isolated in 74% yield. The primary hydroxyl group in **9a** was next selectively tosylated via the dibutylstannoxane derivative, formed in situ, to give hydroxy tosylate **9b** in 87% yield.²³ Treatment of **9b** with excess borane–dimethyl sulfide complex, followed by amine–borane decomplexation with 10% Pd/C and triethylamine in methanol,²⁴ provided pyrrolizidinol **10a** and its diaste-

SCHEME 2^a

^a Reagents: (a) OsO₄, (CH₃)₃NO, (CH₃)₃COH/H₂O (74%). (b) (C₄H₉)₂SnO, CH₃OH; TsCl, (C₂H₅)₃N (87%). (c) BH₃·S(CH₃)₂, THF; 10% Pd/C, CH₃OH. (d) (COCl)₂, (CH₃)₂SO, CH₂Cl₂; (C₂H₅)₃N. NaBH₄, C₂H₅OH (51% from **9b**). (e) TBDPSCl, imidazole, DMAP, DMF. CF₃COOH, CH₂Cl₂ (74%). (f) (COCl)₂, (CH₃)₂SO, CH₂Cl₂; (C₂H₅)₃N. LiHMDS, THF; Comins triflimide (68% from **11**). (g) Pd(OCOCH₃)₂, (C₆H₅)₃P, (C₂H₅)₃N, CO, CH₃OH–DMF (63%). (h) 10% Pd/C, H₂, CH₃OH (93%). [Si] = TBDPDS.

reomer **10b** as a readily separable ca. 1:1 mixture. The unwanted isomer **10b** could be converted into **10a** through Swern oxidation to give the corresponding (unstable) ketone, followed by the stereoselective reduction (10:1) with sodium borohydride (51% total yield of **10a** from **9b**). The microcrystalline HCl salt of this pyrrolizidinol permitted the diastereomeric purity of the intermediate to be upgraded to ≥99:1 by recrystallization and, also, its structure and relative (and thus absolute) stereochemistry to be confirmed by X-ray analysis.^{25,26}

The C-6 hydroxyl group in **10a** was now protected as its *tert*-butyldiphenylsilyl ether, which was sufficiently robust to permit selective cleavage of the C-1 ether with trifluoroacetic acid to give alcohol **11** (74%, two steps). The free C-1 hydroxyl group in **11** was next oxidized under Swern conditions to afford the corresponding unstable ketone, which could be converted selectively into enol triflate **12a** in 68% overall yield by enolization with LiHMDS, followed by enolate trapping with the Comins

(23) For a similar conversion, see: Ley, S. V.; Brown, D. S.; Clase, J. A.; Faibanks, A. J.; Lennon, I. C.; Osborn, H. M. I.; Stokes, E. S. E.; Wadsworth, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2259–2276. See also: Martinelli, M. J.; Vaidyanathan, R.; Pawlak, J. M.; Nayyar, N. K.; Dhokte, U. P.; Doecke, C. W.; Zollars, L. H. M.; Moher, E. D.; Khau, V. V.; Kosmrlj, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3578–3585.

(24) Couturier, M.; Tucker, J. L.; Andresen, B. M.; Dubé, P.; Negri, J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 465–467.

(25) Because of the small crystal size (0.3 × 0.04 × 0.04 mm) and its weak diffraction, this analysis could only be achieved with the high-intensity, microfocused source at the European Synchrotron Radiation Facility (ID13 Microfocus Beamline). Diffraction patterns from crystals as small as 3 × 3 × <1 μm can be recorded and refined through the use of this unique tool. See: Gaillet, A. C.; Flot, D.; Drits, V. A.; Manceau, A.; Burghammer, M.; Lanson, B. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 4666–4678. Zolotukhin, M. G.; Colquhoun, H. M.; Sestia, L. G.; Williams, D. J.; Rueda, D. R.; Flot, D. *Polymer* **2004**, *45*, 783–790.

(26) Crystal data for C₂₄O₂N₁H₄₀Cl: monoclinic, C₂/c, a = 40.563(7) Å, b = 6.287(1) Å, c = 18.840(3) Å, β = 93.912(5)°, V = 4793(2) Å³, Z = 8, d_{calcd} = 1.136 mg/m³, F(000) = 1792.0, Θ_{max} range 2.04–29.10°, 117 141 measured reflections, 5949 [R(int) = 0.089] independent reflections, refinement on F: R(1) [I > 2σ(I)] = 0.046, wR2 [all data] = 0.075, GOF (all data) = 1.969. The Crystallographic Information File (CIF) has been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, as CCDC 271614. These data can be obtained from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K.; fax, (+44) 1223-336-033; deposit@ccdc.cam.ac.uk.

(16) Campos, K. R.; Journet, M.; Cai, D.; Kowal, J. J.; Lee, S.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2338–2342. These conditions were more selective than those previously used.⁷

(17) Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3173–3179. Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2560–2564. For reviews on dichloroketene, see: Hyatt, J. A.; Reynolds, P. W. *Org. React.* **1994**, *45*, 159–646. Tidwell, T. T. *Ketenes*; Wiley: New York, 1995.

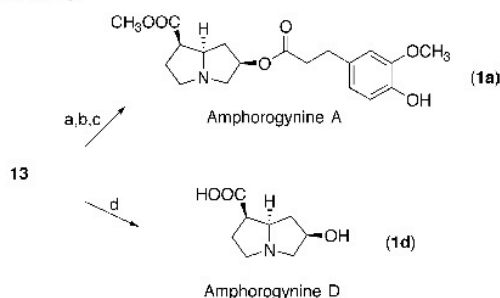
(18) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1–17.

(19) Johnston, B. D.; Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 114–117.

(20) Baldwin, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.

(21) For related examples, see: LaLonde, R. T.; Muhammad, N.; Wong, C. F.; Sturiale, E. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3664–3671.

(22) Ratovelomanana, V.; Vidal, L.; Royer, J.; Husson, H. P. *Heterocycles* **1991**, *32*, 879–888.

SCHEME 3^a

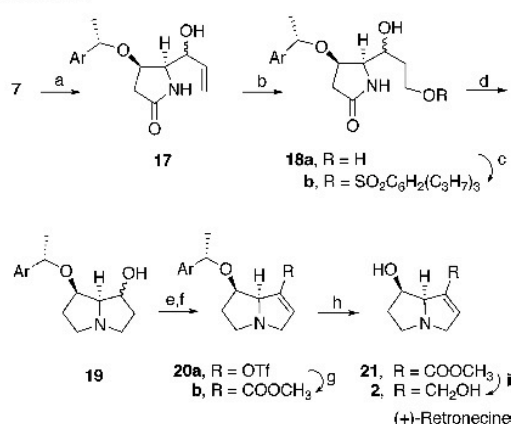
^a Reagents: (a) TBAF, THF (82%). (b) *O*-TBDMS hydroferulic acid, DIC, DMAP, CH₂Cl₂ (70%). (c) TBAF, THF (77%). (d) 12 N HCl, dioxane (77%).

triflimide.²⁷ Palladium-catalyzed carbomethoxylation²⁸ of **12a** delivered in 63% yield the conjugated ester **12b**, which, because of its folded topography and bulky silyloxy group on the concave face, underwent hydrogenation exclusively on the convex face to afford ester **13** in 93% yield.

From this central intermediate, the syntheses of amphorogynines A and D could readily be achieved (Scheme 3). Amphorogynine A was obtained by deprotection of the C-6 hydroxyl group in **13** with TBAF to give the free alcohol (**14**, not shown), which was esterified with *tert*-butyldimethylsilyl-protected hydroferulic acid.²⁹ Removal of the phenolic silyl group in the ester with TBAF then cleanly afforded **1a**. The IR, ¹H NMR, and ¹³C NMR spectra of synthetically derived amphorogynine A (mp 103–104 °C; [α]_D²⁰ +42) were superimposable with those of an authentic sample of the natural product (mp 102–103 °C; [α]_D²⁰ +44).³⁰

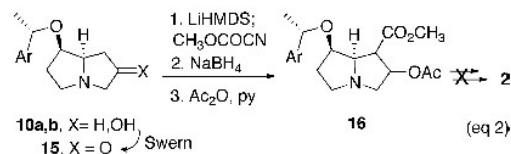
Amphorogynine D, in turn, could be directly accessed from the silyloxy ester **13** by acid hydrolysis, followed by cation exchange chromatography. While the ¹H NMR spectrum of the product was not strictly concordant with the data reported⁸ for the natural compound, an authentic sample, prepared by hydrolysis of natural amphorogynine A, was identical with our material. Furthermore, the methyl esters (HCl salts) and the ethyl esters derived from the synthetic and natural compounds were also indistinguishable.³¹

Given the central position of (+)-retronecine among the natural pyrrolizidines, we next focused on its preparation. It was hoped that the mixture of alcohols **10a,b** could be efficiently oxidized to the corresponding ketone (prepared earlier from pure **10b**). If this were the case, methoxycarbonylation via the probable kinetical enolate (away from the nitrogen atom³²) would then give a keto ester, which might be an effective precursor of retronecine. To

SCHEME 4^a

^a Reagents: (a) SeO₂, TBHP, CICH₂CH₂Cl (62%). (b) Catechol borane, ((C₆H₅)₃P)₃RhCl, THF; H₂O₂, H₂O (72%). (c) (C₃H₇)₃C₆H₂-SO₂Cl, DMAP, (C₂H₅)₃N, DMF (75%). (d) BH₃·(CH₃)₂S, THF; 10% Pd/C, CH₃OH (88%). (e) (CH₃)₂SO, (COCl)₂, CH₂Cl₂; (C₂H₅)₃N. (f) KHMDS, THF; Comins triflimide (50%, two steps). (g) Pd(P(C₆H₅)₃)₄, CH₃OH, DMF, CO (1 atm) (61%). (h) CF₃COOH, CH₂Cl₂ (100%). (i) Dibal-H, THF, -78 °C (65%).

this end, the epimeric mixture of alcohols **10a,b** was converted by Swern oxidation into the corresponding fragile ketone **15** (eq 2). Deprotonation of this ketone at



low temperature with LiHMDS and treatment of the enolate with Mander's reagent,³³ which minimized *O*-methoxycarbonylation, yielded regioselectively the expected keto ester. This unstable compound was immediately reduced with sodium borohydride and acetylated to give diester **16**. Unfortunately, despite considerable experimentation, the overall yield of this diester never exceeded 29% and was often much lower. This, coupled with unpromising results on attempted acetate elimination, prompted us to back up in the sequence and study the attractive alternative approach that involved functionalizing the allylic (pro C-7) position prior to cyclization (Scheme 4).

Lactam **7** was thus converted by using selenium dioxide and *tert*-butyl hydroperoxide into allylic alcohol **17**³⁴ (62%), which, through rhodium-catalyzed hydrobo-

(27) Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.

(28) Cacchi, S.; Morera, E.; Ortari, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109–1112.

(29) Solladié, G.; Gressot-Kempf, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2371–2379. Hydroferulic acid is available from Lancaster Synthesis, Bischheim, Strasbourg, France.

(30) A chiral-pool synthesis of amphorogynine A appeared contemporaneously with our preliminary report.⁷ See: Yoda, H.; Egawa, T.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1643–1646.

(31) The ¹H NMR spectrum of the ethyl ester was in full agreement with the data reported by Robins and Sakdarat. See: Robins, D. J.; Sakdarat, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 909–911.

(32) See, for example: Garst, M. E.; Bonfiglio, J. N.; Grudowski, D. A.; Marks, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2307–2315. Giles, M.; Hadley, M. S.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1047–1048. Sharma, R.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 202–209. Boumendjel, A.; Roberts, J. C.; Hu, E.; Pallai, P. V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4434–4438. Blanco, M.-J.; Paleo, M. R.; Penide, C.; Sardina, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8786–8793.

(33) Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425–5428. Crabtree, S. R.; Mander, L. N. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 256–264.

(34) Allylic alcohol **17** had recently been prepared in our laboratory in conjunction with another project. See: Cecon, J.; Poisson, J.-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1413–1416. Several alternative methods were unsuccessful: Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845–866. Gokhale, A. B.; Minidis, A. E. B.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *36*, 1831–1836. Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347.

ration and oxidation,³⁵ yielded the desired 1,3-diol **18a** as a ca. 1:1 mixture of diastereomers in 72% yield. Selective activation of the primary alcohol, in preparation for cyclization, was best achieved by using bulky triisopropylbenzenesulfonyl chloride, which furnished sulfonate **18b** in 75% yield. The cyclization step was conducted with excess borane–dimethyl sulfide complex in THF, as before, to give pyrrolizidinol **19** in excellent yield (1:1 mixture of diastereoisomers). Carefully controlled Swern oxidation of **19** afforded the corresponding unstable ketone, which could be converted into enol triflate **20a** with KHMDS and the Comins reagent (50% yield, two steps). Palladium-catalyzed methoxycarbonylation²⁸ of this derivative next produced in 61% yield the corresponding unsaturated ester **20b**, which showed only trace amounts of diastereomeric impurities ($\leq 2\%$) in its 500-MHz ¹H NMR spectrum. The C-1 hydroxyl group was now liberated in quantitative yield with 10% trifluoroacetic acid in methylene chloride to provide hydroxy ester **21**, an intermediate common to several syntheses of the natural product. The synthesis was completed by treatment of the hydroxy ester with Dibal-H at -78°C , as previously described,^{11k} to furnish (+)-retronecine, indistinguishable from an authentic sample of the natural product obtained by hydrolysis of natural monocrotaline.³⁶

Conclusion

In summary, three natural pyrrolizidines, (+)-amphorogynines A and D and (+)-retronecine, have been prepared from a common intermediate, lactam **7**. This central intermediate, in turn, was synthesized in diastereomerically enriched form through a highly selective [2 + 2]-cycloaddition of dichloroketene with a chiral enol ether, followed by Beckmann ring expansion and reduction. Subsequent stereocenters were then cleanly introduced through internal induction. The high degree of stereocontrol and flexibility inherent in this approach should allow access to several other types of pyrrolizidines.

Experimental Section³⁷

2-[(S)-1-(E)-1,2-Dichlorovinyl-2-ethoxyethyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (4). A suspension of 11.2 g (0.084 mol) of 30% KH in mineral oil was placed in an argon-flushed flask and washed three times with pentane. A solution of 10.0 g (0.040 mol) of (S)-(-)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol in 140 mL of THF was then added dropwise. The mixture was stirred until hydrogen evolution was complete (ca. 2 h), cooled to -50°C , and treated dropwise over 30 min with 4.00 mL (0.045 mol) of trichloroethylene. The reaction mixture was then allowed to warm to 20°C over 2 h and treated carefully with methanol until the end of the effervescence. The mixture was diluted with pentane, which was then washed with saturated aqueous NH_4Cl , dried over Na_2SO_4 , and filtered. The crude product

obtained on concentration of the filtrate was purified by filtration through silica gel (triethylamine-deactivated) with pentane to afford 11.0 g (79%) of dichloro enol ether **4**: mp $38\text{--}41^\circ\text{C}$ (pentane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16.0$ (c 1.0, chloroform); IR 3086, 1623, 1609, 1078, 1040 cm^{-1} ; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.20–1.35 (m, 18 H), 1.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.15–3.75 (m, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 6.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.05 (s, 2 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 20.3 (CH₃), 23.9 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.7 (CH₃), 29.4 (CH), 34.1 (CH), 76.4 (CH), 98.3 (CH), 122.1 (CH), 131.2 (C), 142.9 (C), 148.5 (C); MS (EI) m/z 343 and 341 (M⁺), 248, 231 (100). Anal. Calcd for C₁₉H₂₈Cl₂O: C, 66.47; H, 8.22. Found: C, 66.63; H, 8.36.

2-[(S)-1-(Pent-4-en-1-ynyloxy)ethyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (5a). To a solution of 15.25 g (44.42 mmol) of dichloro enol ether **4** in 350 mL of THF at -90°C was added dropwise 46.2 mL (115.5 mmol) of a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexanes. The reaction mixture was allowed to warm to -40°C and treated dropwise with 12.2 mL (133.1 mmol) of allyl iodide (filtered over basic alumina) and then with 33 mL of HMPA. The resulting solution was allowed to warm to 0°C over 2 h and then poured into cold saturated NH_4Cl . The aqueous layer was extracted three times with cold pentane. The combined organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give 15.19 g of acetylenic enol ether **5a** as a yellow oil, which was used immediately without purification: IR (film) 3005, 2960, 2930, 2869, 2269, 1608, 1460, 1230 cm^{-1} ; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.15–1.35 (m, 18 H), 1.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.75–2.95 (m, 3 H), 3.15–3.45 (m, 2 H), 4.85–5.05 (m, 2 H), 5.65–5.80 (m, 2 H), 7.00 (s, 2 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 21.6 (CH₃), 23.9 (CH), 23.9 (CH₃), 24.5 (CH₃), 29.3 (CH), 34.1 (CH₂), 83.0 (CH), 91.7 (C), 114.8 (CH₂), 119.3 (CH), 120.4 (CH), 122.0 (C), 130.9 (C), 134.1 (CH), 148.5 (C).

2-[(S)-1-(Z)-Penta-1,4-dienyloxy-ethyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (5b). To a solution of 15.19 g of crude ynoyl ether **5a** in 82 mL of DMF at 0°C were added 1.8 g of 10% palladium on barium sulfate and 2.00 mL (29.9 mmol) of ethylenediamine. The mixture was vigorously stirred at 0°C under a hydrogen atmosphere for 10 min, after which 17.1 mL of 1-hexene was added dropwise. After being stirred for 9 h (the reaction was followed by IR), the mixture was diluted with pentane and filtered over Celite. The filtrate was thoroughly washed with cold water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated at 0°C under reduced pressure to provide 14.19 g of enol ether **5b** as a yellow oil, which was used without further purification: IR (film) 2961, 2935, 2867, 1667, 1612, 1464, 1384 cm^{-1} ; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.20–1.35 (m, 18 H), 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.80–3.00 (m, 2 H), 3.30–3.70 (m, 2 H), 4.31 (m: dddd, $J = 7.3, 7.3, 6.3, 1.1$ Hz, 1 H), 4.95 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 5.05 (br d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 5.37 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 5.85 (m: dddd, $J = 17.2, 10.0, 6.2, 6.2, 1.1$ Hz, 1 H), 6.03 (m: dddd, $J = 6.3, 1.4, 1.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 2 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 22.5 (CH₃), 23.9 (CH₃), 24.5 (CH₃), 28.5 (CH₂), 29.1 (CH), 34.0 (CH), 75.4 (CH), 103.3 (CH), 113.9 (CH₂), 121.9 (CH), 133.0 (C), 137.7 (CH), 144.5 (CH), 147.7 (C).

(3S,4R)-4-Allyl-2,2-dichloro-3-[(S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]cyclobutanone (6). To a stirred suspension of 14.14 g of crude enol ether **5b** and 14.7 g (224.8 mmol) of Zn–Cu couple in 420 mL of ether was added over 25 min a solution of 6.00 mL (53.8 mmol) of freshly distilled trichloroacetyl chloride in 105 mL of ether. The mixture was vigorously stirred for an additional 1 h at 20°C , after which the ethereal mixture was filtered over Celite and diluted with a large volume of pentane. The resulting mixture was partially concentrated under reduced pressure, filtered over Celite, and diluted with pentane again. These steps were repeated until the removal of the zinc chloride was complete. The filtrate was then washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give 17.97 g of cyclobutanone **6** as yellow solid, which was used below without further purification: IR (film) 2965, 2931, 2871, 1806, 1608, 1458, 1382 cm^{-1} ;

(35) Rao, A. V. R.; Mysorekar, S. V.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1339–1347. Uncatalyzed hydroboration with disiamylborane, borane–dimethyl sulfide, dihexylborane, or 9-BBN gave a low yield and/or unsatisfactory regioselectivity.

(36) Donohoe, T. J.; Guillermin, J.-B.; Walter, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1369–1375.

(37) Complex multiplets (m) have been analyzed, when possible, by using the method of Hoyer and co-workers: Hoyer, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4096–4103. Hoyer, T. R.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4014–4016.

¹H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.40 (m, 18 H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.45–2.65 (m, 2 H), 2.87 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.29 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.52 (m: ddd, J = 9.4, 9.4, 6.3 Hz, 1 H), 3.83 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 5.02–5.18 (m, 2 H), 5.45 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.86 (m: dddd, J = 17.0, 10.1, 6.9, 6.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 22.5 (CH₃), 23.9 (CH₃), 24.9 (CH₃), 25.4 (CH₃), 28.2 (CH), 29.2 (CH), 29.7 (CH₂), 34.0 (CH), 58.5 (CH), 73.4 (CH), 77.2 (CH), 88.3 (C), 117.1 (CH₂), 120.8 (CH), 123.4 (CH), 134.5 (CH), 147.1 (C), 148.3 (C), 148.9 (C), 195.8 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 444, 429, 427, 425 (MH⁺), 232, 231 (100), 230.

(4*R*,5*R*)-5-Allyl-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidin-2-one (7). A solution of 18.31 g of crude cyclobutanone **6** in 460 mL of dichloromethane at 20 °C was treated with 13.9 g of *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine and a small amount of Na₂SO₄ and stirred for 9 h. Additional 1.0-g portions of *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine were added after 4, 6, and 7 h. After filtration of the mixture over Celite, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in 200 mL of toluene and placed on a column of 650 mL of basic alumina, which was eluted with methanol. The fractions were combined and concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was triturated with dichloromethane, and the mixture was filtered over Celite. Evaporation of the solvent left 17.46 g of dichloro lactam (4*R*,5*R*)-5-allyl-3,3-dichloro-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidin-2-one as a yellow solid: mp 112–116 °C (pentane); IR (film) 3248, 2964, 2924, 2864, 1735, 1610, 1462 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.12–1.40 (m, 18 H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.15–2.40 (m, 1 H), 2.55–2.65 (m, 1 H), 2.84 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.34 (sept, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.55–3.64 (m, 1 H), 3.89 (sept, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.44 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.08–5.18 (m, 2 H), 5.60–5.80 (m, 2 H), 6.10 (br s, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 23.9 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.5 (CH₃), 28.3 (CH), 28.9 (CH), 33.9 (CH), 34.4 (CH₂), 55.0 (CH), 73.6 (CH), 81.8 (CH), 82.5 (C), 119.0 (CH₂), 120.9 (CH), 123.4 (CH), 133.5 (CH), 146.5 (C), 148.1 (C), 148.8 (C), 167.5 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 461, 459, 457, 444, 442, 440 (MH⁺, 100), 406, 231, 230. Anal. Calcd for C₂₄H₃₅Cl₂NO₂: C, 65.45; H, 8.01; N, 3.18; Cl, 16.10. Found: C, 65.43; H, 8.12; N, 3.15; Cl, 16.18.

A suspension of 17.46 g of the above crude dichloro lactam and 6.77 g (103.5 mmol) of Zn–Cu couple in 380 mL of methanol saturated with NH₄Cl was stirred at 20 °C under argon for 15 h and then filtered over Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in dichloromethane, which was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. Evaporation of the solvent left the crude product, which was filtered over silica gel with 0–2% methanol in dichloromethane to provide 12.40 g of lactam **7** containing some monochloro lactam. The mixture was resubjected to the above conditions to afford 12.05 g of lactam **7** (72% overall yield from **4**): mp 102–104 °C (pentane); IR (film) 3213, 2955, 2927, 2867, 1703, 1107, 1080 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.30 (m, 18 H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.10–2.30 (m, 1 H), 2.45–2.55 (m, 3 H), 2.83 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.13 (sept, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.62 (m: ddd, J = 10.2, 7.0, 2.8 Hz, 1 H), 3.85 (sept, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.14 (m: ddd, J = 7.0, 7.0, 7.0 Hz, 1 H), 5.00–5.15 (m, 3 H), 5.74 (m: dddd, J = 17.8, 9.7, 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.8 (CH₃), 27.9 (CH), 29.0 (CH), 33.8 (CH), 34.6 (CH₂), 36.5 (CH₂), 57.2 (CH), 71.1 (CH), 72.2 (CH), 118.0 (CH₂), 120.4 (CH), 123.1 (CH), 131.9 (C), 134.5 (CH), 145.7 (C), 147.5 (C), 148.6 (C), 175.1 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 372 (MH⁺, 100), 371, 231. Anal. Calcd for C₂₄H₃₇NO₂: C, 77.58; H, 10.04; N, 3.77. Found: C, 77.61; H, 10.10; N, 3.62.

(4*R*,5*R*)-5-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidin-2-one (9a). To a solution of 5.70 g (15.36 mmol) of lactam **7** (containing 15–20% of dihydro derivative⁷) in 50 mL of *tert*-butyl alcohol and 14.5

mL of water were added 1.75 g (15.75 mmol) of trimethylamine oxide dihydrate and 8.0 mL (0.64 mmol) of a 2.5% solution of osmium tetroxide in *tert*-butyl alcohol. The reaction mixture was refluxed and additional trimethylamine oxide dihydrate (0.80 g, 7.20 mmol) was added at 1-h intervals over the first 3 h. After being refluxed for 12 h, the reaction mixture was allowed to cool to 20 °C, treated with 150 mL of 0.75 M aqueous NaHSO₃, and stirred for 30 min. The crude product was isolated with ethyl acetate in the usual manner and purified by dry silica gel chromatography with 2–30% methanol in dichloromethane to provide 4.60 g (74%) of diol **9a** as a mixture of diastereomers. Less polar diastereomer: mp 145–147 °C; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.30 (m, 18 H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.52–1.80 (m, 2 H), 2.45 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.82 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.04–3.18 (m, 2 H), 3.35–3.45 (m, 1 H), 3.50–3.60 (m, 1 H), 3.68–3.90 (m, 4 H), 4.07 (m: ddd, J = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 1 H), 5.05 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.10 (CH₃), 23.14 (CH₃), 25.0 (CH₃), 28.0 (CH), 29.2 (CH), 30.9 (CH), 32.5 (CH₂), 33.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 57.9 (CH), 67.0 (CH₂), 70.9 (CH), 72.2 (CH), 72.6 (CH), 120.7 (CH), 123.2 (CH), 131.8 (C), 146.0 (C), 147.8 (C), 148.7 (C), 175.3 (C). More polar diastereomer: mp 161–162 °C; IR (film) 3292, 3052, 2960, 2929, 2874, 1675, 1607, 1467, 1423, 1265, 1166, 1064, 740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.30 (m, 18 H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.60–1.70 (m, 2 H), 2.46 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.83 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.04–3.18 (m, 1 H), 3.34–3.48 (m, 1 H), 3.50–3.60 (m, 1 H), 3.70–3.94 (m, 4 H), 4.00–4.08 (m, 1 H), 4.11 (m: ddd, J = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 1 H), 5.03 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.1 (CH₃), 23.9 (CH₃), 25.0 (CH₃), 28.0 (CH), 29.1 (CH), 32.4 (CH₂), 34.0 (CH), 36.6 (CH₂), 57.6 (CH), 67.0 (CH₂), 69.0 (CH), 71.1 (CH), 72.5 (CH), 120.6 (CH), 123.2 (CH), 131.9 (C), 145.9 (C), 147.7 (C), 148.8 (C), 176.0 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 406 (MH⁺, 100), 231, 175. Anal. Calcd for C₂₄H₃₉NO₄: C, 71.07; H, 9.69; N, 3.45. Found: C, 71.02; H, 9.78; N, 3.42.

2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonic Acid 3-Hydroxy-3-[(2*R*,3*R*)-5-oxo-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidin-2-yl]propyl Ester (9b). To a solution of 2.00 g (4.90 mmol) of diol **9a** in 30 mL of methanol was added 1.20 g (4.82 mmol) of dibutyltin oxide. After being refluxed for 3 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and treated with 2.50 mL (17.94 mmol) of triethylamine and 2.75 g (14.42 mmol) of freshly recrystallized *p*-toluenesulfonyl chloride. After being stirred for 1 h at 0 °C and 1 h at 20 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and diluted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and filtered over Celite. Evaporation of solvents under reduced pressure left 4.45 g of crude product, which was purified by silica gel chromatography (0–5% methanol in dichloromethane) to yield 2.40 g (87%) of tosylate **9b** as a mixture of diastereomers: mp 98–100 °C (pentane); IR (film) 3416, 3053, 2965, 2929, 2870, 1693, 1608, 1362, 1265 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.08–1.28 (m, 18 H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.52–1.90 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.42–2.50 (m, 2 H), 2.83 (sept, J = 2.3 Hz, 1 H), 3.13 (sept, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.68–4.02 (m, 5 H), 4.02–4.17 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 4.96–5.14 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 22.9 (CH₃), 22.9 (CH₃), 23.7 (CH₃), 24.8 (CH₃), 27.8 (CH), 28.9 (CH), 32.0 (CH₂), 32.3 (CH₂), 33.8 (CH), 36.3 (CH₂), 53.8 (CH), 57.3 (CH), 65.5 (CH), 68.7 (CH), 70.7 (CH), 70.9 (CH), 72.2 (CH), 72.5 (CH), 73.5 (CH₂), 73.9 (CH₂), 120.4 (CH), 120.5 (CH), 123.0 (CH), 127.8 (CH), 129.7 (CH), 131.6 (C), 131.8 (C), 132.4 (C), 132.5 (C), 144.7 (C), 144.7 (C), 145.7 (C), 145.8 (C), 147.4 (C), 147.6 (C), 148.5 (C), 148.5 (C), 175.0 (C), 175.5 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 560 (MH⁺), 388, 231 (100). Anal. Calcd for C₃₁H₄₅NO₆S·1/2H₂O: C, 65.46; H, 8.15; N, 2.46; S, 5.64. Found: C, 65.65; H, 8.15; N, 2.46; S, 6.01.

(1*R*,7*aR*)-[(*S*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy]hexahydro-pyrrolizin-6-ol (10a). From **9b**. A solution of 3.00 g

(5.37 mmol) of tosylate **9b** in 48 mL of THF was treated with 7.7 mL (77 mmol) of borane–dimethyl sulfide complex and then refluxed for 5.5 h. After being cooled to 0 °C, the reaction mixture was carefully treated with 20 mL of methanol until the end of the effervescence and then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with 22 mL of methanol, cooled to 0 °C, and treated with 2.3 mL of triethylamine and 0.585 g of 10% palladium on carbon. The mixture was stirred overnight at 20 °C and then filtered over Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane. The organic layer was washed with water, 1 N HCl, 10% NaOH, and brine. After being dried over Na₂SO₄ and filtered, the solvent was evaporated to give a crude mixture of diastereomers **10a** and **10b**. Purification of this material by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with methanol saturated with ammonia in dichloromethane, followed by a 10% NaOH wash (necessary because of partial protonation during chromatography), yielded 0.740 g of pure diastereomer **10a** and 0.672 g of diastereomer **10b**, slightly contaminated with **10a** (71% combined yield). Less polar diastereomer **10a**: mp 95–97 °C (pentane); $[\alpha]_D^{26}$ –62.5 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz) δ 1.08–1.33 (m, 18 H), 1.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.65–1.78 (m, 1 H), 1.86–1.98 (m, 1 H), 2.11–2.26 (m, 2 H), 2.75–2.88 (m, 2 H), 2.91–3.06 (m, 2 H), 3.13–3.30 (m, 2 H), 3.53–3.63 (m, 1 H), 3.71–3.80 (m, 1 H), 3.84 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.15–4.25 (m, 1 H), 4.74 (br s), 5.31 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.9 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.5 (CH₃), 27.8 (CH), 29.0 (CH), 31.2 (CH₂), 33.7 (CH₂), 33.9 (CH), 53.4 (CH₂), 62.8 (CH₂), 68.0 (CH), 69.2 (CH), 73.3 (CH), 75.7 (CH), 120.8 (CH), 123.2 (CH), 130.7 (C), 146.4 (C), 147.8 (C), 148.7 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 408, 375, 374 (MH⁺, 100), 231, 144. Anal. Calcd for C₂₄H₃₉NO₂·²/₃H₂O: C, 74.76; H, 10.54; N, 3.63. Found: C, 74.75; H, 10.34; N, 3.67. More polar diastereomer **10b**: IR 3442, 2962, 2929, 2868, 1609, 1460, 1362, 1075 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.30 (m, 18 H), 1.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.58–1.69 (m, 1 H), 1.75–1.90 (m, 1 H), 2.10–2.30 (m, 2 H), 2.52–2.64 (m, 2 H), 2.82 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 2.96–3.08 (m, 2 H), 3.20 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 3.60–3.68 (m, 1 H), 3.70–3.75 (m, 1 H), 3.88 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.39–4.47 (m, 1 H), 5.10 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.58 (br s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.2 (CH₃), 23.7 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.7 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.1 (CH₃), 27.8 (CH), 28.9 (CH), 32.8 (CH₂), 33.2 (CH₂), 33.7 (CH), 51.8 (CH₂), 63.2 (CH₂), 66.8 (CH), 69.9 (CH), 74.5 (CH), 75.4 (CH), 120.3 (CH), 122.9 (CH), 132.5 (C), 145.6 (C), 147.1 (C), 148.6 (C).

From 10b. To a solution of 0.350 mL (4.01 mmol) of freshly distilled oxalyl chloride in 9.2 mL of dichloromethane at –60 °C was added 0.565 mL (7.96 mmol) of dimethyl sulfoxide. After being stirred for 10 min at –60 °C, the solution was treated dropwise with a solution of 0.565 g (1.51 mmol) of pyrrolizidine **10b** in 9.2 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 1.5 h, while the temperature was allowed to rise to –40 °C, and then treated with 2.0 mL (14.3 mmol) of triethylamine. After 15 min at –40 °C, the reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and was then diluted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl, water, 10% aqueous NaOH, water, and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give 0.600 g of crude (1*R*,7*aR*)-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]tetrahydropyrrolizin-6-one as a brown oil, which was used below without further purification: IR (film) 2959, 2933, 2869, 1756, 1608, 1459 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.35 (m, 18 H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.80–1.95 (m, 1 H), 2.15–2.45 (m, 2 H), 2.75–2.92 (m, 3 H), 3.09 (A of AB $J = 17.8$ Hz, 1 H), 3.12–3.30 (m, 2 H), 3.41 (B of AB $J = 17.8$ Hz, 1 H), 3.60–3.68 (m, 1 H), 3.80 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.85–3.92 (m, 1 H), 5.13 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 23.3 (CH₃), 23.7 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 27.7 (CH), 28.9 (CH), 31.3 (CH₂), 33.7 (CH), 36.3 (CH₂), 52.8 (CH₂), 62.0 (CH₂), 65.4 (CH), 69.6 (CH), 76.3

(CH), 120.4 (CH), 122.9 (CH), 131.8 (C), 145.3 (C), 147.3 (C), 148.6 (C), 216.7 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 372 (MH⁺, 41), 231 (100). To a solution of 0.670 g of crude pyrrolizidinone in 25 mL of ethanol at 0 °C was added 0.425 g (11.23 mmol) of sodium borohydride. After being stirred at 0 °C for 4 h, the reaction mixture was treated with water and diluted with dichloromethane. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were then washed with 10% aqueous NaOH and water. The crude product was isolated in the usual manner and purified by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 2–50% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to give an additional 0.266 g of diastereomer **10a** (51% combined yield).

(1*R*,6*R*,7*aR*)-6-Hydroxy-1-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]hexahydropyrrolizinium Chloride (10a·HCl). A solution of 1.63 g (4.36 mmol) of diastereomer **10a** in 150 mL of ether was washed with 100 mL of 2 N aqueous HCl and then concentrated under reduced pressure to give 1.63 g of the pyrrolizidine hydrochloride salt. Recrystallization of this material several times from pentane-dichloromethane afforded 1.30 g of the diastereomerically pure salt as white needles, suitable for X-ray diffraction with a high-intensity, microfocused source:^{26,38} mp 183–189 °C (pentane-dichloromethane; decomposition); $[\alpha]_D^{26}$ –65.4 (c 1.3, CHCl₃); IR (film) 3322, 2958, 2931, 2868, 2575, 1459, 1264 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.06–1.30 (m, 18 H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.02–2.20 (m, 1 H), 2.24 (m: ddd, $J = 15.2, 10.2, 4.9$ Hz, 1 H), 2.32–2.48 (m, 2 H), 2.83 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.05–3.18 (m, 2 H), 3.22–3.38 (m, 1 H), 3.54 (m: dd, $J = 12.5, 3.6$ Hz, 1 H), 3.65 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.89 (m: dd, $J = 10.5, 7.4$ Hz, 1 H), 4.04 (m: dd, $J = 4.5, 4.5$ Hz, 1 H), 4.34–4.46 (m, 1 H), 4.48–4.56 (m, 2 H), 5.31 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 12.5–13.0 (br s, 1 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 22.7 (CH₃), 23.7 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.5 (CH₃), 28.2 (CH), 29.3 (CH), 31.2 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.0 (CH), 53.3 (CH₂), 60.2 (CH₂), 68.7 (CH), 71.0 (CH), 71.9 (CH), 74.0 (CH), 121.3 (CH), 123.5 (CH), 129.0 (C), 146.5 (C), 148.4 (C), 148.8 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 374 (MH⁺, 100), 231, 141. Anal. Calcd for C₂₄H₄₀ClNO₂: C, 70.30; H, 9.83; N, 3.42. Found: C, 69.93; H, 9.84; N, 3.44. This salt was dissolved in dichloromethane, which was washed with saturated NaHCO₃ and then concentrated under reduced pressure to yield 1.08 g of pure pyrrolizidine **10a** as a white solid.

(1*R*,7*aR*,6*S*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)hexahydropyrrolizin-1-ol (11). A solution of 0.740 g (1.98 mmol) of pyrrolizidine **10a** and 0.740 g (10.9 mmol) of imidazole in 25

(38) An undulator (U46) beam monochromatized by a silicon (111) double monochromator and focused on the sample by a polished ellipsoidal mirror was used with the ID13 beam-line to afford a very high flux and to guarantee a strong, yet small, incoming beam. The wavelength was set at $\lambda = 0.721$ Å. The ESRF-EMBL microdiffractometer (single horizontal φ -axis goniometer, sample rotation within a 1- μ m radius sphere, semiautomatic sample alignment) was used. Perfect centering of the crystal was performed through motor-controlled φ -axis xyz translation stages (crucial when using a very small beam). The detector was a 2D CCD detector (MarCCD 130, 2048 × 2048 pixels; pixel size 0.06445 × 0.06445 mm²) mounted on a translation rail, which in turn was mounted on a rotation arm. The rotation arm and φ -axis were aligned in order to be collinear. The crystal was embedded with a cryoprotectant (Paratone-N from Hampton) and then taken in a nylon loop (from Hampton Research). Several crystals were tested to select a single crystal of suitable quality for data collection. Two data sets were collected by the oscillation technique (the first, 100 frames, each with an exposure time of 2 s and 6° oscillation; the second, 100 frames, each with an exposure time of 2 s and 4° oscillation), using a two-dimensional CCD detector at 45 mm and with the cryoloop axis approximately parallel to the oscillation axis. To probe only a homogeneous part of the needle-shaped crystal, the focused beam was reduced to 30 μ m in diameter by using a beam-defining aperture. The measurement was carried out at a fixed temperature of 100(2) K by using an Oxford Cryostream device. The frames were indexed and the reflections integrated using the XDS software suite (Kabsch, W. *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 795–800). Each reflection intensity was corrected for intensity loss due to air absorption. The two data sets were merged with XSCALE.

mL of dimethylformamide was treated with 2.10 mL (8.08 mmol) of *tert*-butyldiphenylsilyl chloride and 0.025 g (0.2 mmol) of DMAP. The reaction mixture was stirred overnight at 20 °C, treated with 5% aqueous NaOH, and then processed with dichloromethane to furnish 3.08 g of crude product. Purification of this material by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 1–10% methanol saturated with ammonia in dichloromethane afforded 1.00 g (82%) of pure (1*R*,6*S*,7*aR*)-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]hexahydropyrrolizine: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -27.9 (*c* 1.3, CHCl₃); IR (film) 3070, 2959, 2927, 2863, 1607, 1470, 1382, 1360, 1112, 1076 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.03 (s, 9 H), 1.10–1.30 (m, 18 H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.62–1.81 (m, 2 H), 2.10–2.25 (m, 2 H), 2.52 (m: dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1 H), 2.73 (m: ddd, *J* = 9.7, 9.7, 6.0 Hz, 1 H), 2.83 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 2.94–3.08 (m, 2 H), 3.15–3.29 (m, 2 H), 3.72 (m: ddd, *J* = 4.8, 4.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.98 (sept, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.41 (m: dddd, *J* = 8.4, 8.4, 6.6, 6.6 Hz, 1 H), 5.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.30–7.42 (m, 6 H), 7.60–7.68 (m, 4 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 19.1 (C), 23.6 (CH₃), 23.9 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.2 (CH₃), 26.9 (CH₃), 28.0 (CH), 29.1 (CH), 32.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 33.9 (CH), 52.1 (CH₂), 62.1 (CH₂), 65.9 (CH), 70.4 (CH), 75.3 (CH), 76.2 (CH), 120.4 (CH), 123.1 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 133.1 (C), 134.1 (C), 134.2 (C), 135.6 (CH), 135.7 (CH), 147.2 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* 612 (MH⁺, 100), 611, 379, 231, 105; HRMS calcd for C₄₀H₅₆NO₂Si 612.4236, found 612.4178 (MH⁺). A solution of 0.960 g (1.59 mmol) of the above pyrrolizidine in 16 mL of dichloromethane was treated at 0 °C with 1.6 mL of trifluoroacetic acid. After being stirred at 20 °C for 2.5 h, the reaction mixture was treated at 0 °C with water and 5% NaOH and the organic layer was washed with 5% NaOH. The usual workup furnished the crude product, which was purified by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 2–15% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to yield 0.540 g (90%) of pyrrolizidinol **11**: mp 113–115 °C (pentane); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +22.9 (*c* 1.1, CHCl₃); IR (film) 3432–3350, 3070, 2962, 2931, 2857, 1589, 1473, 1430, 1116 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.06 (s, 9 H), 1.78–2.15 (m, 2 H), 2.23 (m: dddd, *J* = 14.3, 1.9, 1.9, 1.9 Hz, 1 H), 2.64 (m: ddd, *J* = 12.8, 1.9, 1.9 Hz, 1 H), 2.73 (m: dd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 1 H), 2.96–3.07 (m, 1 H), 3.20 (m: ddd, *J* = 7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 3.65–3.73 (m, 1 H), 3.88–3.95 (m, 1 H), 4.08–4.16 (m, 1 H), 4.30–4.37 (m, 1 H), 7.33–7.48 (m, 6 H), 7.60–7.70 (m, 4 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 18.9 (C), 26.8 (CH₃), 33.8 (CH₂), 37.1 (CH₂), 53.7 (CH₂), 61.5 (CH₂), 68.9 (CH), 72.5 (CH), 76.2 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 130.0 (CH), 130.1 (CH), 132.5 (C), 132.8 (C), 135.8 (CH); MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* 383, 382 (MH⁺, 100); HRMS calcd for C₂₃H₃₂NO₂Si 382.2202, found 382.2226 (MH⁺). Anal. Calcd for C₂₃H₃₁NO₂Si·2H₂O: C, 66.15; H, 8.45; N, 3.35. Found: C, 66.33; H, 8.14; N, 3.17.

Trifluoromethanesulfonic Acid (6*S*,7*aR*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-5,6,7,7*a*-tetrahydro-3*H*-pyrrolizin-1-yl Ester (12*a*). To a solution of 0.044 mL (0.50 mmol) of freshly distilled oxalyl chloride in 0.640 mL of dichloromethane at -60 °C was added 0.075 mL (1.06 mmol) of dimethyl sulfoxide. After being stirred for 10 min at -60 °C, the solution was treated dropwise with a solution of 0.050 g (0.13 mmol) of pyrrolizidinol **11** in 0.640 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 2 h while being allowed to warm to -40 °C and then treated with 0.195 mL (1.40 mmol) of triethylamine. After 15 min at -40 °C, the reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and diluted with dichloromethane, and the organic layer was washed with cold 5% aqueous NaOH and cold water. The crude product was isolated in the usual manner and purified by rapid filtration through Florisil with 5% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to give 0.050 g of (7*aR*,6*S*)-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hexahydropyrrolizin-1-one: IR (film) 2934, 2891, 2864, 1749, 1470, 1427, 1113, 1033 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.00 (s, 9 H), 1.93–2.10 (m, 2 H), 2.28–2.41 (m, 1 H), 2.66–

2.82 (m, 2 H), 3.17 (dd, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 1 H), 3.26–3.36 (m, 2 H), 3.42–3.53 (m, 1 H), 4.23–4.29 (m, 1 H), 7.30–7.45 (m, 6 H), 7.55–7.68 (m, 4 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 18.9 (C), 26.8 (CH₃), 26.8 (CH₃), 35.5 (CH₂), 39.0 (CH₂), 50.5 (CH₂), 64.2 (CH₂), 67.5 (CH), 73.7 (CH), 127.7 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 133.0 (CH), 133.3 (C) 135.6 (C), 135.8 (C), 218.6 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* 380 (MH⁺), 274, 196, 140, 102 (100). A solution of 0.050 g (0.13 mmol) of the above ketone in 1.2 mL of THF at -90 °C was treated with 0.165 mL (0.16 mmol) of a 1 M solution of LiHMDS in THF. The reaction mixture was stirred for 1.5 h while being allowed to warm to -65 °C and then a solution of 0.055 g (0.14 mmol) of *N*-(5-chloro-2-pyridyl)triflimide in 0.225 mL of THF was added at -80 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h while being allowed to warm to -50 °C and then treated with 5% NaOH, diluted with dichloromethane, and allowed to warm to 20 °C. The organic layer was washed with 5% NaOH and the crude product was then isolated in the usual manner and purified by Florisil chromatography with 0–5% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to provide 0.046 g (68% from **11**) of triflate **12a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -13.4 (*c* 1.1, CHCl₃); IR (film) 3071, 3049, 2959, 2931, 2859, 1670, 1471, 1428, 1214, 1139 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 1.01 (s, 9 H), 1.83–1.90 (m, 2 H), 2.74 (A of ABX *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1 H), 2.98 (B of ABX *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1 H), 3.69 (m: ddd, *J* = 15.0, 5.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.01 (m: ddd, *J* = 15.0, 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 4.06–4.16 (m, 1 H), 4.34 (m: dddd, *J* = 4.0, 4.0, 4.0 Hz, 1 H), 5.65–5.70 (m, 1 H), 7.32–7.45 (m, 6 H), 7.56–7.68 (m, 4 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 18.9 (C), 26.7 (CH₃), 37.0 (CH₂), 59.7 (CH₂), 64.3 (CH₂), 66.5 (CH), 74.0 (CH), 112.2 (CH), 118.5 (CF₃, *J* = 320 Hz), 127.7 (CH), 129.80 (CH), 129.84 (CH), 133.4 (CH), 133.5 (C), 135.6 (CH), 135.7 (CH), 148.1 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* 512 (MH⁺, 100); HRMS calcd for C₂₄H₂₉F₃NO₄SSi 512.1538, found 512.1544 (MH⁺).

(6*S*,7*aR*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-5,6,7,7*a*-tetrahydro-3*H*-pyrrolizine-1-carboxylic Acid Methyl Ester (12*b*). A mixture of 0.050 g (0.10 mmol) of triflate **12a**, 0.021 g (0.08 mmol) of P(C₆H₅)₃, 0.006 g (0.03 mmol) of Pd(OAc)₂, 0.047 mL (0.34 mmol) of (C₂H₅)₃N, and 0.260 mL of methanol in 0.650 mL of DMF was purged with CO for 10 min and then stirred at 40 °C for 4 h under an atmosphere of CO. After being allowed to cool to 20 °C, the reaction mixture was treated with 5% NaOH, diluted with dichloromethane, and washed with 5% NaOH and water. The combined aqueous layers were extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified by Florisil chromatography with 0–10% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to furnish 0.026 g (63%) of ester **12b**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -1.1 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (film) 3416, 3070, 2952, 2856, 1721, 1437, 1264, 1114 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz) δ 0.99 (s, 9 H), 1.80–1.90 (m, 1 H), 2.10 (m: ddd, *J* = 13.0, 7.5, 4.5 Hz, 1 H), 2.68 (m: ddd, *J* = 10.7, 4.6, 1.2 Hz, 1 H), 3.01 (m: dd, *J* = 10.7, 4.4 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.80 (m: ddd, *J* = 18.0, 5.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.03 (m: ddd, *J* = 18.0, 3.6, 2.0 Hz, 1 H), 4.24–4.35 (m, 2 H), 6.72 (m: ddd, *J* = 2.0, 2.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.28–7.70 (m, 10 H); ¹³C NMR (75.5 MHz) δ 19.0 (C), 26.7 (CH₃), 39.2 (CH₂), 51.4 (CH₃), 63.5 (CH₂), 63.8 (CH₂), 69.2 (CH), 74.0 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 132.0 (CH), 132.1 (CH), 133.7 (C), 133.8 (C), 135.6 (CH), 135.7 (CH), 136.8 (C), 139.0 (CH), 164.2 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* 422 (MH⁺), 279; HRMS calcd for C₂₅H₃₂NO₃Si 422.2151, found 422.2166 (MH⁺).

(1*R*,7*aR*,6*S*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hexahydropyrrolizine-1-carboxylic Acid Methyl Ester (13). To a solution of 0.029 g (0.069 mmol) of ester **12b** in 1.0 mL of methanol at 20 °C was added 0.010 g of 10% palladium on carbon. The mixture was vigorously stirred overnight under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was then filtered over Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide 0.027 g (93%) of ester **13**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +9.2 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (film) 3440, 3070, 3052, 2931, 2857, 1734, 1437,

1197, 1118 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz) δ 1.02 (s, 9 H), 1.46 (m: ddd, $J = 17.8, 9.9, 8.0$ Hz, 1 H), 1.80–1.94 (m, 2 H), 2.20–2.46 (m, 1 H), 2.58 (m: dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1 H), 2.90–3.12 (m, 4 H), 3.55–3.65 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 4.27–4.38 (m, 1 H), 7.30–7.70 (m, 10 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 19.0 (C), 26.3 (CH), 26.8 (CH₃), 37.5 (CH₂), 47.5 (C), 51.6 (CH₃), 53.9 (CH₂), 61.9 (CH₂), 63.8 (CH), 73.7 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 131.9 (CH), 131.9 (CH), 132.0 (CH), 132.2 (CH), 133.7 (C), 133.8 (C), 135.7 (CH), 135.7 (CH), 173.5 (C); HRMS calcd for C₂₅H₃₄NO₃-Si 424.2308, found 424.2311 (MH⁺).

(1R,7aR,6S)-6-Hydroxyhexahydropyrrolizine-1-carboxylic Acid Methyl Ester (14). To a stirred solution of 0.014 g (0.033 mmol) of ester **13** in 0.550 mL of THF at 20 °C was added 0.046 mL (0.046 mmol) of a 1 M solution of TBAF in THF. The reaction mixture was stirred overnight at 20 °C and then filtered over 2 mL of Florisil with 0–15% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to provide 0.005 g (82%) of hydroxy ester **14**: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +40.2$ (c 0.9, CHCl₃); IR (film) 3290, 3117, 2924, 2884, 1725, 1439, 1374, 1205 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz) δ 1.45–1.56 (m, 1 H), 1.92–2.05 (m, 1 H), 2.15–2.39 (m, 2 H), 2.66 (m: dd, $J = 10.4, 6.3$ Hz, 1 H), 2.97–3.20 (m, 3 H), 3.34 (m: dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.87 (m: ddd, $J = 8.1, 8.1, 8.1$ Hz, 1 H), 4.38–4.48 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 27.3 (CH₂), 37.4 (CH₂), 47.4 (CH), 51.9 (CH₃), 54.1 (CH₂), 62.2 (CH₂), 64.9 (CH), 72.4 (C), 174.2 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 186 (MH⁺); HRMS calcd for C₉H₁₆NO₃ 186.1130, found 186.1114 (MH⁺).

((1R,7aR,6S)-6-[4-Hydroxy-3-methoxyphenyl]propionyloxy)hexahydropyrrolizine-1-carboxylic Acid Methyl Ester (+)-Amphorogynine A (1a). To a solution of 0.010 g (0.054 mmol) of hydroxy ester **14**, 0.0185 g (0.059 mmol) of *tert*-butyldimethylsilyl-protected hydroferulic acid,²⁹ and 0.0007 g (0.006 mmol) of DMAP in 0.035 mL of dichloromethane was added 0.0125 mL (0.080 mmol) of diisopropylcarbodiimide. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 3 h and then filtered over Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with pentane and filtered over Celite. Evaporation of the solvent left the crude product, which was purified by Florisil chromatography with 0–10% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to provide 0.018 g (70%) of (1R,6S,7aR)-6-{3-[4-*tert*-butyldimethylsilyloxy]-3-methoxyphenyl}propionyloxy}hexahydropyrrolizine-1-carboxylic acid methyl ester: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +30.5$ (c 0.9, CHCl₃); IR (film) 2954, 2929, 2857, 1734, 1514, 1283 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz) δ 0.10 (s, 8 H), 0.96 (s, 9 H), 1.50 (m: ddd, $J = 14.1, 8.4, 6.0$ Hz, 1 H), 1.85–1.97 (m, 1 H), 2.18–2.32 (m, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.73 (m: dd, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1 H), 2.77–2.88 (m, 3 H), 2.97–3.07 (m, 1 H), 3.15–3.30 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.70–3.85 (m, 1 H), 5.12–5.21 (m, 1 H), 6.55–6.75 (m, 3 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ -4.7 (CH₃), 18.4 (C), 25.7 (CH₃), 26.4 (CH₂), 30.6 (CH₂), 34.4 (CH₂), 36.2 (CH₂), 47.2 (CH), 51.7 (CH₃), 53.9 (CH₂), 55.5 (CH₃), 59.4 (CH₂), 64.6 (CH), 75.4 (CH), 112.4 (CH), 120.3 (CH), 120.8 (CH), 133.8 (C), 143.5 (C), 150.8 (C), 172.6 (C), 173.4 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 478 (MH⁺); HRMS calcd for C₂₅H₄₀NO₆Si 478.2625, found 478.2638 (MH⁺). To a stirred solution of 0.012 g (0.025 mmol) of the above diester in 0.450 mL of THF at 20 °C was added 0.040 mL (0.040 mmol) of a 1 M solution of TBAF in THF. The reaction mixture was stirred for 1 h at 20 °C, diluted with cyclohexane, and partially concentrated under reduced pressure. The resulting solution was filtered over 1.5 mL of Florisil with 0–15% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to give 0.007 g (77%) of amphorogynine A (**1a**): mp 103–104 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +42$ (c 0.9, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz) δ 1.48 (m: ddd, $J = 14.0, 8.2, 5.9$ Hz, 1 H), 1.83–1.97 (m, 1 H), 2.12–2.30 (m, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.73 (m: dd, $J = 11.8, 5.9$ Hz, 1 H), 2.84 (m, 3 H), 2.97–3.07 (m, 1 H), 3.13–3.23 (m, 1 H), 3.26 (m: dd, $J = 11.8, 5.9$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.75 (m: ddd, $J = 8.2, 8.2, 8.2$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.16 (m: dddd, $J = 5.9, 5.9, 5.9, 5.9$ Hz, 1 H), 6.60–6.70 (m, 2 H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1

H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 26.3 (CH₂), 30.6 (CH₂), 34.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 47.2 (CH), 51.7 (CH₃), 53.9 (CH₂), 55.9 (CH₃), 59.4 (CH₂), 64.6 (CH), 75.4 (CH), 111.0 (CH), 114.5 (CH), 120.8 (CH), 132.2 (C), 144.2 (C), 146.6 (C), 172.6 (C), 173.4 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 364 (MH⁺); HRMS calcd for C₁₉H₂₆NO₆ 364.1760, found 364.1778 (MH⁺). This material was identical to an authentic sample of amphorogynine A.

(1R,6R,7aR)-6-Hydroxyhexahydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylic Acid ((+)-Amphorogynine D) (1d). A solution of 0.029 g (0.068 mmol) of ester **13** in 0.100 mL of dioxane and 4 mL of 12 N HCl was stirred at 80 °C for 3.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by cation exchange chromatography (Dowex 50 × 8–200), eluting with 2 N NH₄OH. After evaporation of solvents, the residue was dissolved in 2 N NH₄OH and washed with dichloromethane. Concentration of the aqueous layer under reduced pressure left 0.009 g (77%) of **1d**: ^1H NMR (300 MHz, D₂O) δ 1.55–1.68 (m, 1 H), 1.95–2.10 (m, 1 H), 2.18–2.43 (m, 2 H), 2.93 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1 H), 3.10–3.32 (m, 2 H), 3.34–3.48 (m, 1 H), 3.67 (dd, $J = 12.0, 6.0, 1$ H), 4.27 (ddd, $J = 8.8, 8.8, 8.8$ Hz, 1 H), 4.36 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, D₂O) δ 26.1 (CH₂), 35.7 (CH₂), 49.5 (CH), 55.5 (CH₂), 60.2 (CH₂), 67.2 (CH), 69.3 (CH), 177.4 (C). This material was the same as a sample obtained from natural amphorogynine A.

(1R,7aR,6S)-6-Hydroxy-1-methoxycarbonylhexahydropyrrolizinium Chloride (14·HCl). To a solution of 0.006 g (0.035 mmol) of **1d** in 1.5 mL of methanol was added 0.400 mL of 12 N HCl. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 1 h and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Florisil chromatography to give 0.004 g (52%) of ester **14·HCl**: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +11.5$ (c 0.6, CH₃OH); ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.85 (m: ddd, $J = 13.8, 8.2, 5.6$ Hz, 1 H), 2.23–2.35 (m, 1 H), 2.49 (m: ddd, $J = 14.2, 8.2, 5.6$ Hz, 1 H), 2.59–2.75 (m, 1 H), 3.08 (dd, $J = 12.1, 5.2$ Hz, 1 H), 3.48–3.68 (m, 3 H), 3.73 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.46–4.56 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CD₃OD, calibrated to the natural product derivative⁸ (C-6, 54.6 ppm)) δ 25.5 (C), 35.4 (C), 45.8 (C), 51.3 (CH₃), 54.6 (C), 60.4 (C), 66.5 (C), 69.3 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 186 (MH⁺). This material was the same as a sample obtained from natural amphorogynine A. The corresponding free amine (CH₃OH, NH₃) was identical to ester **14** above.

(4R,5S)-5-(1-Hydroxy-2-propenyl)-4-(S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy pyrrolidin-2-one (17). Selenium dioxide (0.72 g, 6.49 mmol) in 5.20 mL (26.0 mmol) of a 5.0 M solution of *tert*-butylhydroperoxide in decane was stirred under an argon atmosphere for 1.25 h. A solution of 6.02 g (16.2 mmol) of pyrrolidinone **7** in 62 mL of dichloroethane was added and the resulting mixture was refluxed for 1 h and then allowed to cool to 20 °C and concentrated. Ethyl acetate was added and organic phase was washed with water, brine, and NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The resultant crude product was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate in pentane to give 2.97 g of alcohol **17** as a ca. 1:1 mixture of diastereomers and 2.37 g of starting material, which was reused in the same reaction. The combined yield of the product was 62% after three cycles. Less polar diastereomer: mp 52–53 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -71.7$ (c 0.5, CHCl₃); IR (film, mixture of diastereomers) 3259, 3052, 2957, 2937, 2875, 1703, 1608 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz) δ 1.12–1.34 (m, 18 H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.86 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.15 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 3.53 (m: ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.0$ Hz, 1 H), 3.70 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.30–4.44 (m, 2 H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.30 (m: ddd, $J = 10.5, 1.5, 1.0$ Hz, 1 H), 5.37 (m: ddd, $J = 17.3, 1.1, 1.1$ Hz, 1 H), 5.48 (br s, 1 H), 5.84 (m: ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.8$ Hz, 1 H), 6.14 (br s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.1 (CH₃), 25.2 (CH₃), 28.5 (CH), 29.2 (CH), 34.0 (CH), 36.1 (CH₂), 59.8 (CH), 72.5 (CH), 73.2 (CH), 118.4 (CH₂), 121.0 (CH), 123.4 (CH), 130.6 (C), 136.5 (CH), 146.1 (C), 148.2 (C), 148.7 (C), 174.2 (C); MS (DCI, NH₃

+ isobutane) m/z 388 (MH^+ , 100), 387 (M^+), 231, 184. More polar diastereomer: 1H NMR (300 MHz) δ 1.13–1.34 (m, 18 H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.50 (A of ABX, $J = 16.6$, 6.7 Hz, 1 H), 2.59 (B of ABX, $J = 16.6$, 8.7 Hz, 1 H), 2.86 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.03 (br s, 1 H), 3.14 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 3.63 (dd, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 1 H), 3.82 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.32 (m: ddd, $J = 7.3$, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 4.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 5.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.25 (m: ddd, $J = 10.7$, 1.6, 1.6 Hz, 1 H), 5.42 (m: ddd, $J = 17.3$, 1.6, 1.6 Hz, 1 H), 5.82 (m: ddd, $J = 17.3$, 10.7, 4.6 Hz, 1 H), 6.26 (br s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.2 (CH_3), 23.8 (CH_3), 28.2 (CH), 29.1 (CH), 33.9 (CH), 37.4 (CH_2), 60.6 (CH), 70.5 (CH), 71.6 (CH), 72.3 (CH), 116.5 (CH_2), 120.9 (CH), 123.4 (CH), 130.8 (C), 136.4 (CH), 146.3 (C), 148.1 (C), 148.6 (C), 175.3 (C). Anal. Calcd for $C_{24}H_{35}NO_3 \cdot 1/3 H_2O$ (mixture of diastereomers): C, 73.24; H, 9.65; N, 3.56. Found: C, 73.32; H, 9.57; N, 3.49.

(4R,5R)-5-(1,3-Dihydroxypropyl)-4-[(S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidin-2-one (18a). A 1 M solution of catecholborane in THF (3.25 mL, 3.25 mmol) was added dropwise to a solution of 0.250 g (0.645 mmol) of alcohol **17** and 0.060 g (0.065 mmol) of $Rh(P(C_6H_5)_3)_3Cl$ in 2.5 mL of THF. The mixture was stirred at 20 °C for 2 h, cooled to 0 °C, and carefully treated with 2 M NaOH (0.5 mL), water (1.5 mL), and 35% aqueous hydrogen peroxide (0.5 mL). The resulting mixture was stirred overnight and then extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with 1 M NaOH until the aqueous wash was colorless, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The crude product was triturated with ethyl acetate to provide 0.129 g of solid diol **18a** after filtration. The filtrate was then concentrated and the residue was purified by silica gel chromatography to give an additional 0.059 g (72% combined yield) of diol **18a**. Less polar diastereomer: 1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 1.13–1.35 (m, 18 H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.55–1.72 (m, 1 H), 1.80–1.92 (m, 1 H), 2.43 (A of ABX, $J = 16.1$, 7.9 Hz, 1 H), 2.48 (B of ABX, $J = 16.1$, 7.9 Hz, 1 H), 2.88 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.23–3.41 (m, 1 H), 3.41–3.55 (m, 1 H), 3.68–3.77 (m, 3 H), 3.80–3.94 (m, 1 H), 3.98–4.10 (m, 1 H), 4.39 (m: ddd, $J = 7.6$, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 5.30 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 6.78 (br s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3COCD_3) δ 23.2 (CH_3), 25.3 (CH_3), 34.7 (CH), 36.3 (CH_2), 37.3 (CH_2), 60.1 (CH_2), 61.6 (CH), 70.3 (CH), 73.1 (CH), 74.8 (CH), 121.5 (CH), 123.9 (CH), 133.0 (C), 146.9 (C), 148.5 (C), 149.5 (C), 173.9 (C); MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z 406 (MH^+), 264, 231 (100), 176. More polar diastereomer: mp 200.5–201 °C (ethyl acetate); $[\alpha]^{25}_D -77.6$ (c 0.4, CH_3OH); IR (KBr) 3374, 3228, 2957, 2867, 1678 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 1.12–1.36 (m, 18 H), 1.53–1.66 (m, 1 H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.66–1.80 (m, 1 H), 2.39 (A of ABX, $J = 16.0$, 8.0 Hz, 1 H), 2.54 (B of ABX, $J = 16.0$, 7.3 Hz, 1 H), 2.87 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.20–3.42 (m, 2 H), 3.56 (dd, $J = 7.4$, 2.2, 1 H), 3.61–3.71 (m, 2 H), 3.88–4.03 (m, 1 H), 4.12–4.22 (m, 1 H), 4.28 (m: ddd, $J = 7.7$, 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 5.25 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.72 (br s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD) δ 23.5 (CH_3), 24.4 (CH_3), 25.5 (CH_3), 29.4 (CH), 30.2 (CH), 35.4 (CH), 37.4 (CH_2), 38.6 (CH_2), 59.8 (CH_2), 62.9 (CH), 67.9 (CH), 73.4 (CH), 74.2 (CH), 121.8 (CH), 124.3 (CH), 133.4 (C), 147.6 (C), 149.2 (C), 150.1 (C), 178.4 (C); MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z 406 (MH^+), 231, 176 (100). Anal. Calcd for $C_{24}H_{35}NO_4$: C 71.08, H 9.70, N 3.46. Found: C 71.11, H 9.76, N 3.35.

2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonic Acid 3-Hydroxy-3-[(2S,3R)-5-oxo-3-[(S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolidin-2-yl]propyl Ester (18b). To a stirred solution of 0.755 g (1.86 mmol) of diol **18a** in 9.0 mL of pyridine at 0 °C were added dropwise 1.30 mL (9.33 mmol) of triethylamine, 0.230 g (1.88 mmol) of DMAP, and 1.130 g (3.73 mmol) of 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride. The resulting mixture was stirred at 20 °C for 7 h and then treated at 0 °C with an aqueous solution of $NaHCO_3$. After being stirred for 30 min at 0 °C, the mixture was extracted with ether. The organic phase was washed with water, 5% HCl, saturated $NaHCO_3$,

and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The crude material was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate in pentane to give 0.934 g (75%) of sulfonate **18b** as a mixture of diastereomers. Less polar diastereomer: mp 132–133 °C (pentane); $[\alpha]^{25}_D -51.4$ (c 0.4, $CHCl_3$); IR 3200, 2958, 2928, 2871, 1701, 1601, 1460 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.35 (m, 36 H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.81 (m: dddd, $J = 14.0$, 10.2, 5.0, 5.0 Hz, 1 H), 1.95–2.07 (m, 1 H), 2.50 (dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, 2 H), 2.85 (sept, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.91 (sept, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.14 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.54 (m: ddd, $J = 9.1$, 9.1, 1.5 Hz, 1 H), 3.58–3.68 (m, 2 H), 4.03 (m: dddd, $J = 11.1$, 2.8, 2.8, 2.8 Hz, 1 H), 4.13 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.08–4.18 (m, 1 H), 4.20–4.31 (m, 2 H), 4.36 (m: ddd, $J = 8.2$, 8.2, 8.2 Hz, 1 H), 5.17 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.97 (br s, 1 H), 6.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.18 (s, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.2 (CH_3), 23.7 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.2 (CH_3), 24.9 (CH_3), 25.5 (CH_3), 29.4 (CH_3), 29.8 (CH), 34.2 (CH), 34.4 (CH), 35.7 (CH_2), 59.6 (CH), 65.9 (CH_2), 67.4 (CH), 72.6 (CH), 73.7 (CH), 121.3 (CH), 123.6 (CH), 123.9 (CH), 124.0 (CH), 129.3 (C), 130.4 (C), 146.5 (C), 148.5 (C), 148.8 (C), 151.0 (C), 153.9 (C), 173.8 (C). Anal. Calcd for $C_{39}H_{61}NO_6S$: C 69.71, H 9.15, N 2.09. Found: C 69.71, H 9.37, N 2.00. More polar diastereomer: IR 2958, 2928, 2871, 1701, 1601, 1460 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.35 (m, 36 H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.77–1.87 (m, 2 H), 2.52 (m: ddd, $J = 7.7$, 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 2.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.92 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.13 (sept, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.54 (m: ddd, $J = 7.8$, 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 3.76 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.04–4.25 (m, 5 H), 4.31 (dd, $J = 15.2$, 7.6 Hz, 1 H), 5.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 2 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.4 (CH_3), 23.7 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.9 (CH_3), 25.0 (CH_3), 28.4 (CH_3), 29.3 (CH), 34.2 (CH_2), 34.4 (CH), 37.4 (CH_2), 60.8 (CH), 66.4 (CH_2), 66.5 (CH), 71.8 (CH), 72.4 (CH), 121.1 (CH), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 129.4 (C), 130.1 (C), 146.6 (C), 148.4 (C), 148.9 (C), 151.0 (C), 153.9 (C), 175.5 (C); MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z 672 (MH^+), 671 (M^+), 340, 267, 232, 231 (100). Anal. Calcd for $C_{39}H_{61}NO_6S \cdot H_2O$ (mixture of diastereomers): C, 67.89; H, 9.20; N, 2.03. Found: C, 67.93; H, 9.18; N, 2.00.

(1R,7aR)-7-Hydroxy-1-[(S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]pyrrolizidine (19). Borane–dimethyl sulfide complex (2.70 mL, 28.5 mmol) was added to a stirred solution of 2.15 g (3.20 mmol) of sulfonate **18b** in 29 mL of THF. The mixture was refluxed for 6 h, cooled at 0 °C, and treated carefully with methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure and methanol was again added and evaporated (three times). The resulting crude oil was dissolved in 14 mL of methanol and stirred with 0.35 g of 10% palladium on carbon and 1.4 mL (9.8 mmol) of triethylamine for 12 h at 20 °C. The palladium was removed by filtration and the filtrate concentrated. The resulting oil was then dissolved in ether, which was washed with water, brine, and 10% NaOH, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 0–15% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 1.05 g (88%) of alcohol **19** as a white solid. Less polar diastereomer: mp 105–106 °C (pentane); $[\alpha]^{25}_D -41.9$ (c 0.5, $CHCl_3$); IR (film) 3498, 2963, 2933, 2869 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz) δ 1.10–1.35 (m, 18 H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.95–2.10 (m, 3 H), 2.80–3.05 (m, 4 H), 3.10–3.25 (m, 2 H), 3.36 (dd, $J = 7.7$, 3.3 Hz, 1 H), 3.84 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.23 (dd, $J = 14.1$, 6.4 Hz, 1 H), 4.30–4.40 (m, 2 H), 5.20 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.5 (CH_3), 24.0 (CH_3), 32.2 (CH_2), 34.1 (CH), 36.1 (CH_2), 52.7 (CH_2), 53.7 (CH_2), 70.5 (CH), 72.2 (CH), 73.9 (CH), 79.0 (CH), 120.9 (CH), 123.6 (CH), 131.6 (C), 148.0 (C); MS (CI) m/z 374 (MH^+ , 100), 373 (M^+), 231. Anal. Calcd for $C_{24}H_{39}NO_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 75.35; H, 10.54; N, 3.66. Found: C, 75.04; H, 10.52; N, 3.58. More polar diastereomer: mp 115–116 °C (pentane); $[\alpha]^{25}_D -58.7$ (c 0.5, $CHCl_3$); IR (film) 3361, 2962, 2961, 2868 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz) δ

1.12–1.32 (m, 18 H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.96–2.05 (m, 2 H), 2.10 (m: dddd, $J = 12.7, 6.3, 6.3, 6.3$ Hz, 1 H), 2.58–2.70 (m, 2 H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.01 (m: ddd, $J = 11.9, 6.8, 5.1$ Hz, 1 H), 3.15–3.28 (m, 3 H), 3.87 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.00 (m: ddd, $J = 4.9, 4.9, 4.9$ Hz, 1 H), 4.46 (m: ddd, $J = 5.9, 5.9, 4.0$ Hz, 1 H), 5.13 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.5 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.5 (CH₃), 25.5 (CH₃), 28.5 (CH), 29.3 (CH), 31.7 (CH₂), 34.1 (CH), 35.2 (CH₂), 52.5 (CH₂), 53.5 (CH₂), 71.2 (CH), 71.8 (CH), 75.6 (CH), 77.04 (CH), 120.8 (CH), 123.4 (CH), 132.8 (C), 145.9 (C), 147.7 (C), 148.9 (C); MS (CI) m/z 374 (MH⁺, 100), 264, 231. Anal. Calcd for C₂₄H₃₅NO₂: C, 77.17; H, 10.53; N, 3.75. Found: C, 77.38; H, 10.64; N, 3.82.

Trifluoromethanesulfonic Acid (7R,7aS)-7-[(S)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy]-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-pyrrolizin-1-yl Ester (20a). To a solution of 0.805 mL (9.23 mmol) of freshly distilled oxalyl chloride in 9.3 mL of dichloromethane at -60 °C was added 1.24 mL (17.5 mmol) of dimethyl sulfoxide. After being stirred for 10 min at -60 °C, the solution was treated dropwise with a solution of 0.619 g (1.66 mmol) of pyrrolizidinol **19** in 9.3 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 1.5 h while being allowed to warm to -40 °C and was then treated with 2.35 mL (16.9 mmol) of triethylamine. The reaction mixture was allowed to warm to -5 °C over 1.5 h and diluted with ether, and the organic layer was washed with water, brine, and 10% aqueous NaOH. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to leave 0.617 g of crude (7R,7aS)-7-[(S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy]hexahydro-pyrrolizin-1-one, which was used immediately in the reaction below: IR (film) 2965, 2935, 2871, 1747, 1605 cm⁻¹; ^1H NMR (300 MHz) δ 1.12–1.27 (m, 18 H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.84 (m: dddd, $J = 17.4, 8.7, 8.7, 4.7$ Hz, 1 H), 2.22–2.33 (m, 1 H), 2.35 (m: ddd, $J = 8.4, 8.4, 0.8$ Hz, 1 H), 2.47 (m: ddd, $J = 17.9, 8.6, 5.1$ Hz, 1 H), 2.84 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.01–3.12 (m, 2 H), 3.15–3.30 (m, 1 H), 3.22 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.32–3.43 (m, 1 H), 3.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.73 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.17 (m: ddd, $J = 4.7, 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 5.12 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.3 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.7 (CH₃), 28.2 (CH), 29.3 (CH), 32.8 (CH₂), 34.1 (CH), 38.7 (CH₂), 51.5 (CH₂), 54.0 (CH₂), 71.8 (CH), 73.6 (CH), 79.0 (CH), 120.7 (CH), 123.2 (CH), 132.2 (C), 145.7 (C), 147.4 (C), 149.2 (C), 216.9 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 372 (MH⁺, 100), 371 (M⁺), 231, 142; HRMS calcd for C₂₄H₃₅NO₂ 372.2903, found 372.2906 (MH⁺). A solution of 0.046 g of the above ketone in 0.5 mL of THF at -90 °C was treated with 0.37 mL (0.19 mmol) of a 0.5 M solution of KHMDS in THF. The reaction mixture was stirred for 10 min and then a solution of 0.097 g (0.25 mmol) of *N*-(5-chloro-2-pyridyl)-triflimide in 0.2 mL of THF was added. The reaction mixture was stirred for 1 h, while being allowed to warm to -20 °C, and then treated with aqueous NH₄Cl and ether. The organic layer was washed with water, brine, and 10% NaOH, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The resulting crude product was purified on Florisil using 0–4% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.031 g (50% overall yield) of triflate **20a** as a brown oil: IR 3054, 2963, 2927, 2868, 1668, 1609, 1486 cm⁻¹; ^1H NMR (300 MHz) δ 1.15–1.30 (m, 18 H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 1.85 (m: dddd, $J = 12.7, 8.2, 6.4, 4.4$ Hz, 1 H), 1.97–2.07 (m, 1 H), 2.77 (m: ddd, $J = 14.3, 8.2, 5.9$ Hz, 1 H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.08 (m: ddd, $J = 10.1, 5.9, 5.9$ Hz, 1 H), 3.22 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.41 (m: ddd, $J = 14.8, 5.8, 2.1$ Hz, 1 H), 3.91 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.97 (m: ddd, $J = 14.9, 2.3, 2.3$ Hz, 1 H), 4.05 (m: ddd, $J = 9.6, 4.4, 4.4$ Hz, 1 H), 4.11–4.18 (m, 1 H), 5.17 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 5.67 (m, 1 H), 6.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.3 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.3 (CH₃), 28.1 (CH₃), 29.2 (CH₃), 32.1 (CH₂), 34.1 (CH), 54.1 (CH₂), 59.3 (CH₂), 71.6 (CH), 72.0 (CH), 77.3 (CH), 114.1 (CH), 118.7 (CF₃, $J =$

321 Hz), 120.8 (CH), 123.3 (CH), 132.4 (C), 144.6 (C), 145.6 (C), 147.6 (C), 149.0 (C); MS (CI) m/z 504 (MH⁺, 100), 274, 238; HRMS calcd for C₂₅H₃₇NO₄ 504.2395, found 504.2406 (MH⁺).

(7R,7aR)-7-[(S)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy]-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-pyrrolizin-1-carboxylic Acid Methyl Ester (20b). A mixture of 0.202 g (0.40 mmol) of triflate **20a**, 0.116 g (0.10 mmol) of Pd(P(C₆H₅)₃)₄, and 2.3 mL of methanol in 2.8 mL of DMF was stirred at 45 °C for 3 h under an atmosphere of CO. After being allowed to cool to 20 °C, the reaction mixture was concentrated and 5% NaOH was added. The mixture was extracted with ether, which was washed with water, brine, and 5% NaOH, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography with methanol saturated with ammonia in dichloromethane to afford 0.102 g (61%) of ester **20b**: [α]_D²⁵ +31.5 (c 0.7, CHCl₃); IR (film) 3059, 2964, 2930, 2870, 1720, 1462 cm⁻¹; ^1H NMR (300 MHz) δ 1.05–1.25 (m, 18 H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.95–2.1 (m, 1 H), 2.11–2.20 (m, 1 H), 2.69 (m: ddd, $J = 14.3, 8.8, 5.4$ Hz, 1 H), 2.82 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.10–3.33 (m, 1 H), 3.17 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.48 (m: ddd, $J = 17.6, 5.3, 2.2$ Hz, 1 H), 3.74 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.96 (m: ddd, $J = 17.6, 3.3, 2.2$ Hz, 1 H), 4.19 (m: ddd, $J = 5.1, 5.1, 1.5$ Hz, 1 H), 4.44–4.51 (m, 1 H), 5.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.49 (dd, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 23.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.9 (CH₃), 25.1 (CH₃), 28.9 (CH), 29.3 (CH), 34.1 (CH), 35.4 (CH₂), 51.1 (CH₃), 54.5 (CH₂), 62.2 (CH₂), 75.3 (CH), 76.1 (CH), 79.3 (CH), 120.4 (CH), 122.9 (CH), 132.6 (C), 134.6 (C), 137.9 (CH), 144.6 (C), 147.1 (C), 148.5 (C), 163.7 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 414 (MH⁺, 100), 413 (M⁺), 264, 263, 184; HRMS calcd for C₂₆H₄₀NO₃ 414.3008, found 414.2977 (MH⁺).

(7R,7aR)-7-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-pyrrolizin-1-carboxylic Acid Methyl Ester (21). A solution of 0.0200 g (0.048 mmol) of ester **20b** in 0.5 mL of dichloromethane at 0 °C was treated with 0.05 mL (0.65 mmol) of TFA and stirred for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, methanol saturated with ammonia was added, and the mixture was again concentrated. The crude product was purified by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 10–20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to give 0.0089 g (100%) of hydroxy ester **21** as a white solid: mp 106–109 °C (pentane–ethyl acetate); [α]_D²⁵ +14.0 (c 0.4, CHCl₃); IR 3387, 3055, 2946, 2849, 1720, 1643, 1439 cm⁻¹; ^1H NMR (300 MHz) δ 1.95–2.12 (m, 2 H), 2.79 (m: ddd, $J = 15.6, 9.2, 6.5$ Hz, 1 H), 3.37 (m: ddd, $J = 8.7, 6.6, 1.7$ Hz, 1 H), 3.60 (m: ddd, $J = 18.2, 5.4, 2.3$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.08–4.19 (m, 1 H), 4.52–4.60 (m, 1 H), 6.76–6.82 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 35.6 (CH₂), 52.3 (CH₃), 54.2 (CH₂), 61.6 (CH₂), 71.0 (CH), 77.3 (CH), 131.1 (C), 139.4 (CH), 164.0 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 184 (MH⁺, 100), 152, 134; HRMS calcd for C₉H₁₄NO₃ 184.0974, found 184.0982 (MH⁺).

(1R,7aR)-7-Hydroxymethyl-2,3,5,7a-tetrahydro-1H-pyrrolizin-1-ol ((+)-Retronecine) (2). To 0.47 mL (0.47 mmol) of a 1 M solution of DIBAL-H in dichloromethane at -80 °C was slowly added a solution of 0.0170 g (0.093 mmol) of hydroxy ester **21** in 0.70 mL of dichloromethane. The mixture was stirred for 3 h, while the temperature was allowed to rise slowly to -10 °C. Methanol (6 mL) and Na₂SO₄ were then added, and the mixture was stirred for 3 h at 20 °C. The resulting precipitate was removed by filtration through Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel (triethylamine-deactivated) chromatography with 10–20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane to give 0.0093 g (65%) of (+)-retronecine **2** as a white solid: mp 117–118 °C (acetone); [α]_D²⁵ +51.3 (c 0.3, C₂H₅OH); IR (KBr) 3320, 3067, 2931, 2866, 1318, 1201, 1101, 1039, 1002 cm⁻¹; ^1H NMR (300 MHz, CD₃-OD) δ 1.89–1.99 (m, 2 H), 2.68–2.79 (m, 1 H), 3.17 (m: ddd, $J = 9.1, 6.7, 2.3$ Hz, 1 H), 3.39 (m: dddd, $J = 15.1, 5.3, 3.6,$

1.8 Hz, 1 H), 3.81 (m: dddd, $J = 8.0, 3.8, 1.8, 1.8$ Hz, 1 H), 4.12–4.33 (m, 3 H), 4.29–4.33 (m, 1 H), 5.66–5.68 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ 36.7 (CH₂), 54.8 (CH₂), 59.7 (CH₂), 63.0 (CH₂), 72.0 (CH), 79.4 (CH), 125.8 (CH), 140.2 (C); MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z 156 (MH⁺, 100), 152, 145, 124; HRMS calcd for C₈H₁₄NO₂ 156.1025, found 156.1033 (MH⁺).

Acknowledgment. We thank Prof. P. Dumy for his interest in our work, Drs. T. Sévenet and M. Païs for a sample of natural (+)-amphorogynine A, and Dr. M-L. Dheu-Andries and Ms. B. Escudé for their technical support. In addition, we are grateful to the administra-

tors of the European Synchrotron Radiation Facility for allocation of beam time and the CNRS and the Université Joseph Fourier (UMR 5616, FR 2607) for financial support.

Supporting Information Available: ^1H and/or ^{13}C NMR spectra of compounds **1a**, **1a** (protected), **1d**, **1d** (CH₃ ester·HCl and C₂H₅ ester), **2**, **12a**, **12b**, **13**, **14**, **20a**, **20b**, **21**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO050983O