



# Synthèse Totale d'Alcaloïdes Polyhydroxylés : la (-)-Swainsonine, la (+)-6-Épicastanospermine, la (+)-Castanospermine et la (-)-Détoxinine

Julien Cecon

## ► To cite this version:

Julien Cecon. Synthèse Totale d'Alcaloïdes Polyhydroxylés : la (-)-Swainsonine, la (+)-6-Épicastanospermine, la (+)-Castanospermine et la (-)-Détoxinine. Chimie organique. Université Joseph Fourier, 2006. Français. <tel-01201927>

**HAL Id: tel-01201927**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01201927>**

Submitted on 18 Sep 2015

**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

Présentée et soutenue publiquement par

**Julien CECCON**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
GRENOBLE 1**

**Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE**

---

**Synthèse Totale d'Alcaloïdes Polyhydroxylés :  
la (-)-Swainsonine, la (+)-6-Épicastanospermine,  
la (+)-Castanospermine et la (-)-Détoxinine**

---

Soutenue le 01 décembre 2006 devant la commission d'examen composée de

Dr. Jacques EINHORN  
Dr. Pierre MANGENEY  
Prof. Olivier PIVA  
Dr. Andrew GREENE  
Dr. Jean-François POISSON

Président  
Rapporteur  
Rapporteur  
Directeur de thèse  
Codirecteur de thèse

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



# Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier vivement les Dr. Jacques Einhorn, Dr. Pierre Mangeney et Prof. Olivier Piva d'avoir accepté de juger ce travail.

Durant ces quatre années passées au LEDSS, j'ai eu l'occasion de rencontrer et de sympathiser avec de nombreuses personnes que je tiens à remercier, en commençant tout particulièrement par mes directeurs de thèse, les Dr. Jean-François Poisson et Dr. Andrew E. Greene. Je leur suis extrêmement reconnaissant pour leur disponibilité, leur patience et leur bonne humeur, mais également et surtout de m'avoir transmis leur goût pour la recherche. Je souhaiterais également les remercier pour leurs conseils, notamment dans l'élaboration des demandes de bourses post-doctorales.

Un grand merci aussi à ceux et celles qui ont contribué à la bonne ambiance au laboratoire, qui m'ont supporté, en commençant par Amaël, mon camarade promotion et de recherche, dont les bouclettes dorées sont maintenant en Angleterre. Concernant Seb, j'attends toujours le nom de ce petit vin blanc que tu nous avais fait goutté lors de ta thèse. Thomas restera pour moi le plus grand mordu d'histoires impossibles ou en tout cas difficiles. Mauro, maintenant que son transfert à été réalisé avec le Gremio à Porto Alegre, ne laisse aucune chance au LEDSS 3 pour gagner les prochaines éditions du tournoi de football du labo ; la fin de toute une époque. Je garderai également le souvenir de cette semaine à la SECO, en présence de mes deux autres collègues de promotions, Xavier et Malek. Pour les conseils de jardinage et de cinéma, merci à Benjamin (Mathilde te remercie aussi beaucoup).

Je tiens également à remercier énormément mes deux collègues à la fois du labo et du tennis, Stéphane et Jérémy, qui ont maintenant trois bons mois pour s'entraîner à fond avant mon retour sur le circuit. Merci à tous les autres amis, Ella, Christophe (le petit), Fabrice, les trois Slovaques (Matej, Barbora et Peter), Sushil ; aux « anciens » du labo, Aurélien, Arturo, Charly, Christophe et Audrey, Stéphanie, Wei ; aux « permanents » du labo, Solange, Eliane, Yves, Philippe et Alice, Jean-Pierre, Marie ; à Marie-Louise pour son aide en informatique ; à Béatrice et Sylvette pour leur aide en RMN.

D'autres personnes ont également contribué sans le savoir à cette thèse, avec une pensée pour les bénévoles de l'Ecole de Glisse des Universités de Grenoble, que je quitte après neuf ans de participation, qui m'ont permis de m'échapper de temps en temps du laboratoire.

Enfin, je n'oublierai pas bien sûr de remercier ma famille (et ma belle-famille), particulièrement ma mère, qui m'a aidé, notamment financièrement, pendant toutes mes études, et Mathilde, qui a supporté sans trop pester les longues journées de travail. Cet épisode formidable de ma vie est sur le point de se terminer, et j'espère maintenant que l'aventure continuera de plus belle lors de mon Post-doc en Allemagne.

Merci à tous... et à bientôt.

# Table des matières

<b>Abréviations .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>A. Les alcaloïdes :</b>	<b>3</b>
A-I. Le rôle des alcaloïdes chez les organismes vivants :	4
A-II. Utilisations des alcaloïdes par l'homme :	5
<b>B. Cycloaddition [2+2] et expansion de cycle :</b>	<b>7</b>
B-I. Cycloaddition [2+2] du dichlorocétène :	9
B-II. Expansion de cycle :	11
<b>C. Objectif de notre travail :</b>	<b>13</b>
<b>Chapitre I : Synthèse de l'Intermédiaire Commun.....</b>	<b>19</b>
<b>A. Synthèse du <math>\gamma</math>-lactame <math>\beta,\gamma</math>-disubstitué :</b>	<b>19</b>
<b>B. Fonctionnalisation en position allylique :</b>	<b>21</b>
B-I. Les différentes méthodes d'oxydation allylique :	21
B-I-a. Avec le dioxyde de sélénium :	22
B-I-b. Avec le cuivre I en présence de peresters ou de peroxydes :	23
B-I-c. Autres méthodes d'oxydation allylique :	24
B-II. Résultats :	24
B-III. Gestion du rapport diastéréomérique des alcools allyliques 9a,b :	27
B-III-a. Oxydation :	27
B-III-b. Réduction :	28
<b>C. Conclusion :</b>	<b>32</b>
<b>Chapitre II : Les Indolizidines Polyhydroxylées .....</b>	<b>37</b>
<b>A. Les alcaloïdes polyhydroxylés :</b>	<b>37</b>
A-I. Généralités :	37
A-II. Isolement et propriétés biologiques des indolizidines :	39
A-II-a. La (-)-swainsonine :	39
A-II-b. La (+)-castanospermine et la (+)-6-épicastanospermine :	40
A-II-c. Potentiel thérapeutique des alcaloïdes polyhydroxylés :	41
<b>B. La (-)-swainsonine :</b>	<b>43</b>
B-I. Synthèses antérieures :	43
B-I-a. Synthèse pool-chiral de Cha et col. :	44
B-I-b. Synthèse pool-chiral de Kibayashi et col. :	44
B-I-c. Synthèse non-pool chiral de Roush et col. :	45
B-I-d. Synthèse non-pool chiral de Blechert et col. :	46
B-I-e. Synthèse non-pool chiral de Riera et col. :	46
B-I-f. Synthèse non-pool chiral de O'Doherty et col. :	47
B-II. Résultats et discussion :	48
B-II-a. Obtention du précurseur de cyclisation :	49
B-II-b. Cyclisation par métathèse :	51
B-II-c. Obtention du produit naturel :	54
B-II-c-1. Elimination :	55
B-II-c-2. Dihydroxylation et isolement du produit naturel :	59

<b>C. La (+)-castanospermine et la (+)-6-épicastanospermine :</b>	<b>61</b>
C-I. Synthèses antérieures :	61
C-I-a. Synthèse pool-chiral des deux alcaloïdes par Kang et col. :	62
C-I-b. Synthèse pool chiral de la (+)-castanospermine par Mootoo et Col. :	63
C-I-c. Synthèse non-pool chiral des deux alcaloïdes par Denmark et col. :	64
C-I-d. Synthèse non-pool chiral de la (+)-6-épicastanospermine par Zhou et col. :	65
C-II. La (+)-6-épicastanospermine – Résultats :	66
C-III. La (+)-castanospermine – Résultats :	68
C-III-a. Formation d'indolizidines par métathèse cyclisante d'éthers d'énols :	71
C-III-b. Formation du diol 1,2 trans diéquatorial par hydroboration oxydation :	76
<b>D. Conclusion :</b>	<b>77</b>
<b>Chapitre III : La (-)-Détoxinine.....</b>	<b>81</b>
<b>A. Bibliographie :</b>	<b>81</b>
A-I. Isolement et propriétés biologiques :	81
A-II. Synthèses antérieures :	82
A-II-a. Synthèse pool chiral de Reißig et col. :	83
A-II-b. Synthèse non-pool chiral de Joullié et col. :	84
A-II-c. Synthèse non-pool chiral de Takahata et col. :	85
A-II-d. Synthèse non-pool chiral de Denmark et col. :	86
<b>B. Résultats et discussion :</b>	<b>86</b>
B-I. Obtention de la (-)-détoxinine à partir des isomères cis-syn :	88
B-I-a. Hydroboration-oxydation :	88
B-I-b. Oxydation sélective de l'alcool primaire en acide :	90
B-I-c. Obtention de la (-)-détoxinine :	93
B-II. Utilisations de l'isomère cis-anti :	94
B-II-a. Séquence d'oxydation-réduction :	94
B-II-b. Par une réaction de Mitsunobu :	95
B-II-c. Par substitution nucléophile intramoléculaire :	96
B-II-d. Via la formation d'une pyrrolizidinone :	97
B-II-d-1. Formation de la pyrrolizidinone :	97
B-II-d-2. Séquence d'oxydation-réduction :	101
B-II-d-3. Obtention de la (-)-détoxinine :	103
B-III. Conclusion :	103
<b>Conclusion et Perspectives.....</b>	<b>107</b>
<b>A. Conclusion :</b>	<b>107</b>
<b>B. Perspectives :</b>	<b>108</b>
<b>Partie Expérimentale .....</b>	<b>113</b>
<b>A. Procédures générales :</b>	<b>113</b>
<b>B. Description des produits :</b>	<b>114</b>
B-I. Synthèse de l'intermédiaire commun :	114
B-II. Synthèse de la (-)-swainsonine :	122
B-III. Synthèse de la (+)-épicastanospermine :	130
B-IV. Synthèse de la (+)-castanospermine :	134
B-V. Synthèse de la (-)-détoxinine :	140
B-V-a. A partir de l'alcool allylique cis-syn :	141
B-V-b. A partir de l'alcool allylique cis-anti :	144
<b>Annexes.....</b>	<b>151</b>

# Abréviations

Ac	acétyle
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
AZT	3'-azido-3'-deoxythymidine
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BCN	5-norbornène-2,3-dicarboximidocarbonate de benzyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
Cbz	benzyloxycarbonyle
CCM (= TLC)	chromatographie sur couche mince
CE <sub>min</sub>	concentration minimum effective
col.	collaborateurs
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
CSA	acide camphorsulfonique
CTP	catalyse par transfert de phase
Cy	cyclohexyle
d	doublet
δ	déplacement chimique
Δ	chauffage à reflux
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCI	désorption par ionisation chimique
dibal-H	hydruure de diisobutylaluminium
DIPCl	<i>B</i> -chlorodiisopinocampheylborane (= Ipc <sub>2</sub> BCl)
DMF	diméthylformamide
DMAP	diméthylaminopyridine
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMPU	<i>N,N</i> -diméthyl- <i>N,N'</i> -propylène urée
DMSO	diméthylsulfoxyde
ed	excès diastéréoisomérique
EDC	<i>N</i> -éthyl- <i>N'</i> -(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDG	groupe électrodonneur
ee	excès énantiomérique
<i>ent</i> -	antipode
eq.	équivalent
Et	éthyle
EWG	groupe électroaccepteur
h	heure
HIV	virus de l'immunodéficience humaine (= VIH)
HMPT	hexaméthylphosphoramide
HOMO	orbitale la plus haute occupée (= HO)
HPLC	chromatographie liquide haute pression

Hz	Hertz
IDCP	perchlorate d'iodonium dicollidine
IF	infrarouge
L-Selectride®	tri- <i>sec</i> -butylborohydruure de lithium
LUMO	orbitale la plus basse vacante (= BV)
m	multiplet
M	molarité
maj	majoritaire
Me	méthyle
Mes	mésityle
min	minoritaire
MOM	méthoxyméthyle
mp	point de fusion
MPLC	chromatographie liquide moyenne pression
Ms	mésyle
MSH	mésitylsulfonylhydroxylamine
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde
nOe	effet nucléaire Overhauser
PCC	chlorochromate de pyridinium
PG	groupement protecteur
Ph	phényle
PNB	<i>p</i> -nitrobenzyle
ppm	partie par million
Pr	propyle
<i>rac</i> -	produit racémique
RCM	métathèse cyclisante
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
Sia	siamyle (= (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH(CH <sub>3</sub> )-)
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
t	triplet
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS (= TBS)	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxyde
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpiperidin-1-oxyl
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
Thexyl	Théxyle (= (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -)
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
Tol	tolyle
TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
Ts	tosyle
UV	ultraviolet

# Introduction

## A. Les alcaloïdes :

Le terme alcaloïde dérive du mot alcalin et décrit une molécule ayant le comportement d'une base de Lewis. D'après la définition de S. W. Pelletier de 1983, les alcaloïdes sont "des composés organiques cycliques comportant un ou des atomes d'azotes de degré d'oxydation négatif, et ayant une distribution limitée parmi les êtres vivants". La définition du terme alcaloïde a été récemment étendue par M. Hesse à tous les composés possédant un ou des atomes d'azotes, ayant des degrés variables de basicité.<sup>1</sup> Au début, ces substances naturelles ont surtout été isolées à partir de végétaux, mais sont de nos jours isolées de la plupart des organismes vivants, des champignons jusqu'aux mammifères. Avec plus de 5000 composés connus, les alcaloïdes représentent la classe de métabolites secondaires la plus structurellement diversifiée, allant de molécules relativement simples, comme la coniine **1**, un poison fabriqué par la ciguë avec laquelle le dernier thé de Socrate aurait été préparé, à des composés incroyablement complexes, comme la batrachotoxine **2**, la toxine cardio- et neurotoxique la plus dangereuse du monde animal, sécrétée par certaines grenouilles comme *Dendrobates leucomelas* (Figure 1).<sup>2</sup>

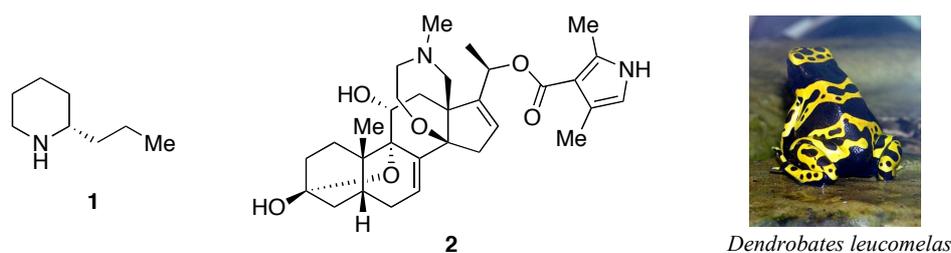


Figure 1 : Exemples d'alcaloïdes naturels

L'isolement des alcaloïdes est habituellement réalisée par extraction, soit par un solvant peu ou pas polaire en milieu basique, soit par un solvant polaire en milieu acide (comme une solution aqueuse d'HCl).

Les alcaloïdes naturels peuvent être répertoriés selon plusieurs méthodes. La première d'entre elles est la classification selon le précurseur biologique. Par exemple, les alcaloïdes

<sup>1</sup> Hesse, M. *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?* Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

<sup>2</sup> Mann, J. *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*. Longman, 1998.

indoliques complexes sont dérivés du tryptophane.<sup>3</sup> Ces substances naturelles peuvent aussi être classées selon leurs propriétés pharmacologiques (analgésiques, antitumoraux, etc...). La batrachotoxine **2** est par exemple une cardio- et neurotoxine. D'autres méthodes sont également utilisées, comme la taxonomie, c'est-à-dire l'espèce naturelle dont est issue la substance, ou encore la classification chimique, dépendant de la structure des alcaloïdes.

### A-I. Le rôle des alcaloïdes chez les organismes vivants :

Les plantes, microorganismes et animaux ont des raisons spécifiques pour produire et stocker une telle diversité d'alcaloïdes. Chez les plantes, ces composés agissent soit comme agent protecteur contre les champignons, les insectes ou encore les herbivores, soit comme source d'azote nécessaire au développement de la plante, ou encore comme agents de régulation de la croissance similaires aux hormones, ou encore comme agents protecteurs du rayonnement UV. Par exemple, la liriodenine **3** est chargée de protéger le tulipier *Liriodendron tulipifera* des agressions de plusieurs souches de champignons et des insectes ravageurs comme le phylloxéra. De nombreuses pyrrolizidines sont impliquées comme agents répulsifs envers les insectes et animaux herbivores. Par exemple, des plantes de la famille des Composées (*Compositae*) produisent des pyrrolizidines comme la (-)-senecionine **4** et son dérivé N-oxyde. Dans ce cas, la plante dispose d'un moyen de stockage du produit naturel sous sa forme N-oxyde, qui peut être rapidement transformé par dégradation enzymatique (Figure 2).<sup>1,4</sup>

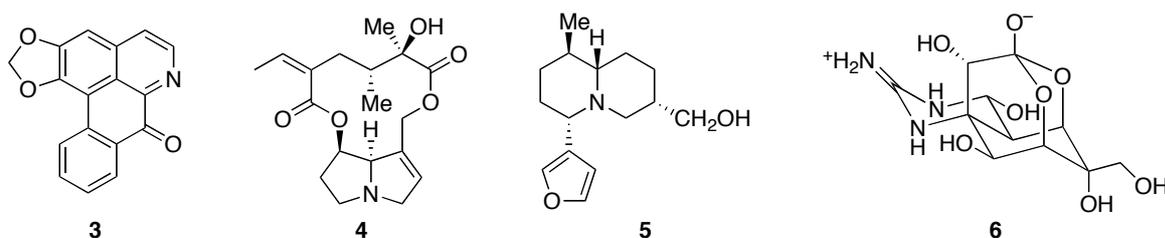


Figure 2 : Quelques exemples d'alcaloïdes

Chez les mammifères, les alcaloïdes sont rares. Le castor canadien sécrète la (-)-castoramine **5**, qui joue un rôle de communication entre les individus en tant que marqueur de territoire. Les alcaloïdes issus des organismes marins ont été découverts plus récemment. L'exemple le plus célèbre est sans doute la (-)-tetrodotoxine **6**, issue du foie et des ovaires du

<sup>3</sup> Pour une classification détaillée des alcaloïdes selon leurs précurseurs biologiques, voir : Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

<sup>4</sup> Bhat, S. V.; Nagasampagi, B. A.; Sivakumar, M. *Chemistry of Natural Products*. Narosa Publishing House, New Delhi, **2005**.

fugu, dont l'ingestion est extrêmement toxique (Figure 2). De nombreux alcaloïdes possèdent donc des activités biologiques intéressantes, et pourraient être ainsi potentiellement utilisés chez l'homme.

## A-II. Utilisations des alcaloïdes par l'homme :

Les alcaloïdes sont utilisés par les hommes depuis de nombreuses années, sous forme d'extraits naturels, pour leurs propriétés biologiques et thérapeutiques intéressantes. Les substrats naturels desquels sont isolés ces composés sont encore utilisés dans certaines tribus pour se soigner ou chasser.<sup>5</sup> Dans les sociétés occidentales, les alcaloïdes, dont certains issus de médecines traditionnelles, sont aujourd'hui utilisés dans tous les domaines de la santé dont voici quelques exemples.

Le curare est un poison pouvant être composé d'extraits de 30 plantes différentes, utilisés traditionnellement lors de la chasse pour ses propriétés paralysantes par les Indiens d'Amérique du Sud. Le composé le plus important issu de cette décoction est la (+)-tubocurarine **7**, qui, à faible dose, est un relaxant des muscles striés (système volontaire : muscles contrôlés par le système nerveux central). Sa disponibilité naturelle limitée a conduit à l'élaboration d'analogues synthétiques, comme le mivacurium **8** (Figure 3). Ces deux composés sont aujourd'hui utilisés en milieu hospitalier comme relaxant musculaire, permettant d'éviter l'utilisation systématique d'anesthésies générales.<sup>3</sup>

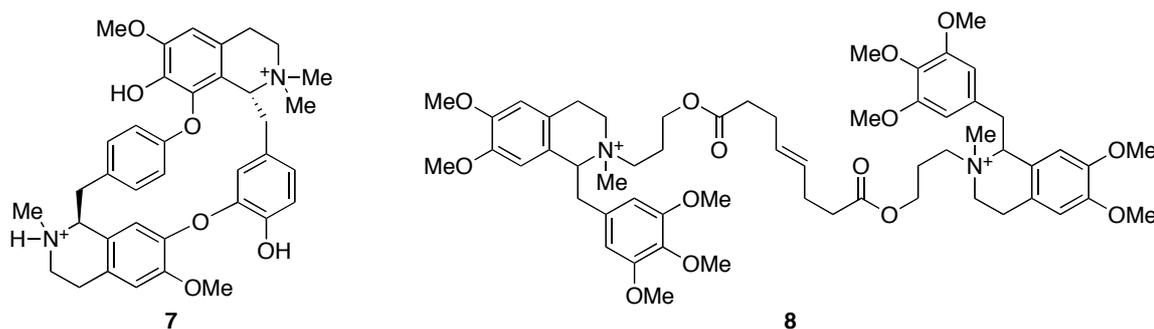


Figure 3

La morphine **9** est également un exemple très célèbre d'alcaloïde aux activités thérapeutiques puissantes. Elle est extraite en présence d'autres alcaloïdes comme la codéine **10** de la plante *Papaver somniferum*, sous forme d'un latex communément appelé opium (Figure 4). Cet opium est utilisé depuis l'Antiquité, soit plus de 4000 ans, pour ses propriétés analgésiques,

<sup>5</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.

narcotiques et pour le traitement de la toux. De nos jours, les alcaloïdes issus de l'opium sont utilisés sous forme pure, et la morphine **9** est toujours une des molécules les plus efficaces pour la suppression de la douleur. Une des drogues les plus connues, l'héroïne **11**, est simplement la forme diacétylée de la morphine **9**: l'augmentation du caractère lipophile par la diacétylation conduit à un meilleur transport et une meilleure absorption dans les tissus gras, notamment par le cerveau, entraînant des effets hypnotiques, euphorisants et de dépendance.<sup>3</sup>

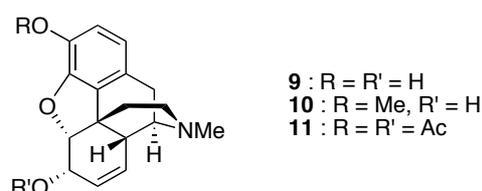


Figure 4 : Les alcaloïdes issus de l'opium

Plus récemment, d'autres alcaloïdes se sont avérés de puissants agents anticancéreux. La vinblastine **12** et la vincristine **13** ont été tous deux isolées de la plante *Catharanthus roseus* (Figure 5).<sup>3</sup> Malgré leur ressemblance structurale forte, les deux composés montrent des activités anticancéreuses distinctes. La première est utilisée en chimiothérapie dans le cas de cancers de la lymphome, de la rate et du foie. La vincristine **13** est plus active que la vinblastine **12**, et est entre autres préconisée chez les enfants pour le traitement des leucémies. La camptothécine est un autre exemple d'alcaloïde utilisé dans le traitement de cancers, notamment ceux des ovaires et du colon.<sup>3</sup>

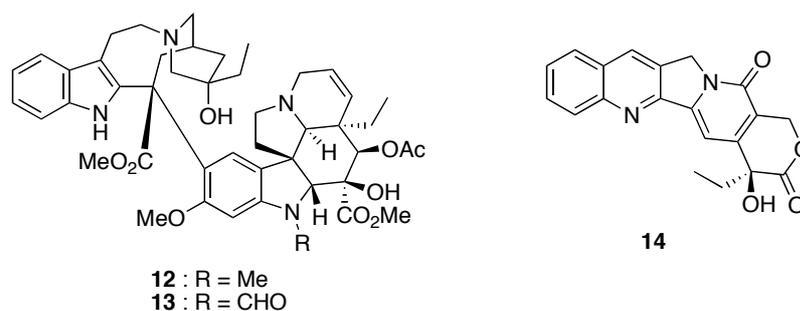


Figure 5 : Alcaloïdes aux activités anti-cancéreuses

De nombreux autres alcaloïdes sont utilisés à des fins thérapeutiques, comme la quinine pour le traitement du paludisme, la lidocaïne ou la tétracaïne en tant qu'anesthésiques locaux, la nicotine pour le sevrage anti-tabac, etc... Plusieurs raisons font que les alcaloïdes intéressent énormément les chimistes organiciens. D'une part, contrairement à la morphine **9** qui représente 4 à 25% en masse de l'opium, de nombreux alcaloïdes ne sont que faiblement présents ou difficilement extractibles du milieu naturel, nécessitant le prélèvement d'une quantité importante

du substrat naturel, pouvant éventuellement entraîner des bouleversements écologiques. Une synthèse par voie chimique de ces substances permettrait donc d'éviter ces problèmes écologiques. D'autre part, les activités biologiques importantes des alcaloïdes en font potentiellement des composés de choix pour de futures modifications structurales et d'éventuelles applications thérapeutiques. Enfin, leurs structures complexes représentent un défi en synthèse organique.

Ainsi, en s'appuyant sur sa propre méthodologie, notre laboratoire s'intéresse depuis maintenant plus de dix ans à la synthèse d'alcaloïdes.

## B. Cycloaddition [2+2] et expansion de cycle :

La formation de liaisons carbone-carbone demeure l'un des enjeux majeurs de la chimie organique moderne. Les chimistes possèdent un éventail de plus en plus large de méthodes permettant de créer ce type de liaisons : additions d'organométalliques, couplages, cycloadditions, etc... Cette dernière méthode permet de former des liaisons carbone-carbone au cours de la même réaction. La réaction de Diels-Alder ou cycloaddition [4+2], en est l'un des exemples les plus connus, permettant d'accéder à des cycles à 6 chaînons diversement substitués en partant généralement d'un diène conjugué et d'un diénophile.

D'une façon générale, les cycloadditions se réalisent via l'interaction entre les orbitales p des différents composants de la réaction. Selon les règles de Woodward-Hoffmann, les cycloadditions [4+2] thermiques s'effectuent selon un processus suprafacial-suprafacial, pour des raisons de symétrie des orbitales frontières (deux processus sont possibles, soit suprafacial-suprafacial, soit suprafacial-antarafacial). Par exemple, en faisant réagir le butadiène avec l'anhydride phtalique, l'HOMO du diène possède la même symétrie  $C_2$  que la LUMO du diénophile,<sup>6</sup> créant une interaction favorable entre ces deux orbitales (Figure 6). De plus, la formation des deux nouvelles liaisons  $\sigma$  et de la nouvelles liaison  $\pi$  se fait de manière concertée.<sup>7</sup>

---

<sup>6</sup> HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) : Orbitale la plus haute occupée ; LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) : Orbitale la plus basse vacante.

<sup>7</sup> (a) Fleming, I. *Pericyclic Reactions*. Oxford University Press, 1999. (b) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. Oxford, 2001.

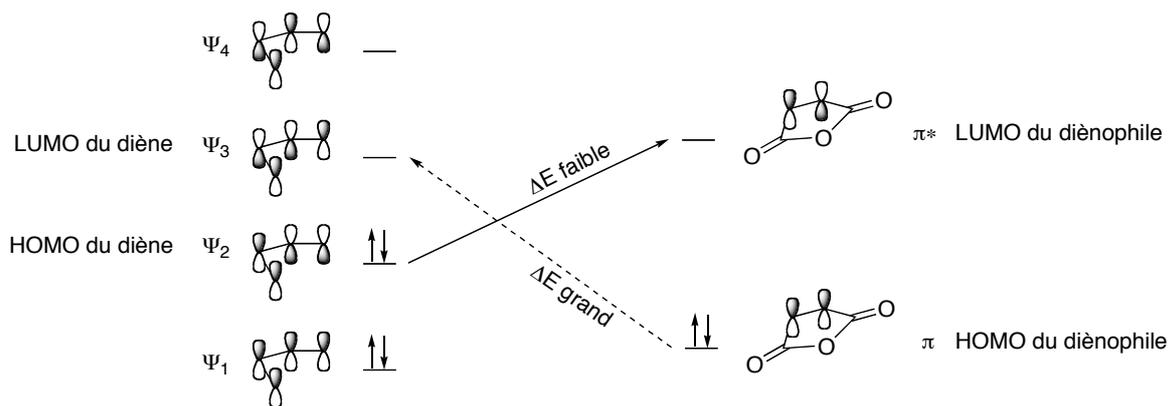


Figure 6 : Interactions orbitales dans une réaction de Diels-Alder

Les cycloadditions [2+2] donnent quant à elles un accès rapide à des cycles à 4 chaînons. D'un point de vue théorique, les cycloadditions [2+2] thermiques ne peuvent plus s'effectuer via une interaction suprafacial-suprafacial, pour les mêmes raisons de symétrie des orbitales moléculaires. Par contre, elles sont maintenant possibles photochimiquement par le même type d'interaction, et de nombreux exemples d'application en synthèse sont disponibles.<sup>7,8</sup>

Les cycloadditions [2+2] thermiques sont quant à elles possibles selon un processus antarafacial-suprafacial, en contournant le problème de symétrie des orbitales. Par exemple, les cétènes possèdent deux orbitales  $\pi$  décalées de 90°, permettant des recouvrements orbitales supplémentaires (Figure 7). Comme pour la cycloaddition [4+2], la formation des deux nouvelles liaisons  $\sigma$  est concertée.

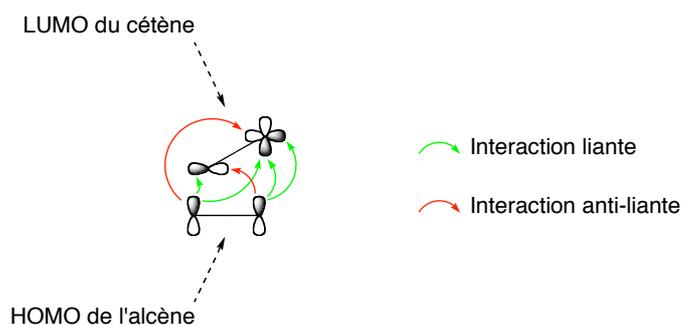


Figure 7 : Interactions orbitales entre un cétène et un alcène

<sup>8</sup> Pour des exemples d'application en synthèse organique, voir : (a) Oppolzer, W. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 135-141. Pour une revue sur les cycloadditions photochimique en chimie organique, voir : (b) Crimmins, M. T. Dans: Trost, B. M.; Fleming, I., eds. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon, **1991**, *5*, 123-150. (c) Griesbeck, A. G. Dans: Griesbeck, A. G.; Mattay, J., eds. *Synthetic Organic Photochemistry*. Marcel Dekker, New York, **2005**, *12*, 89-140. (d) Fleming, S. A. Dans: Griesbeck, A. G.; Mattay, J., eds. *Synthetic Organic Photochemistry*. Marcel Dekker, New York, **2005**, *12*, 141-160.

## B-I. Cycloaddition [2+2] du dichlorocétène :

Depuis sa découverte en 1965 par Stevens et col.,<sup>9</sup> la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur les oléfines a été largement étudiée et utilisée en synthèse.<sup>10</sup> Cette réaction est connue pour sa stéréospécificité, en raison de son mécanisme concertée. De plus, elle se caractérise par son excellente régiosélectivité dans le cas d'oléfines dissymétriques (Schéma 1).<sup>11</sup>

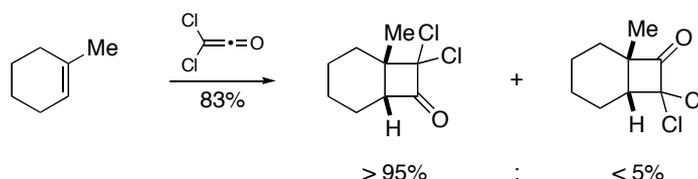


Schéma 1 : Exemple de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène

La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène est aussi stéréospécifique et régiosélective sur les éthers d'énols, comme l'ont montrés Hassner et col. en 1978.<sup>12</sup> Ainsi, un mélange d'éthers d'énols *Z* et *E* dans un rapport 16:1 conduit aux cyclobutanones *cis* et *trans* correspondantes dans un rapport identique, et de même lorsqu'un mélange d'éthers d'énols *Z* et *E* dans un rapport 1:7 est utilisé (Schéma 2, équation A). Les éthers d'énols sont également beaucoup plus réactifs vis-à-vis du dichlorocétène que le sont les doubles liaisons carbone-carbone classiques. Ainsi, cette cycloaddition [2+2] est également chimiosélective (Schéma 2, équation B).<sup>13</sup>

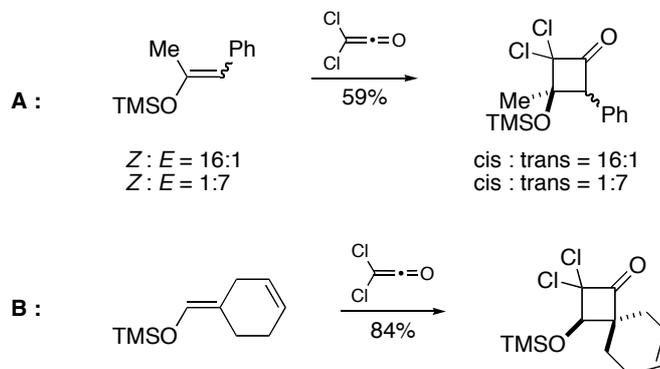


Schéma 2 : Premiers exemples de cycloadditions sur les éthers d'énols

<sup>9</sup> Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257-5259.

<sup>10</sup> Pour des revues sur le dichlorocétène en cycloaddition, voir : (a) Tidwell, T. T. *Ketenes*. Wiley, New York, **1995**. (b) Hyatt, J. A.; Reynolds, P. W. *Org. React.* **1994**, *45*, 159-646.

<sup>11</sup> Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005.

<sup>12</sup> Krepski, L. R.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3173-3179.

<sup>13</sup> Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2560-2564.

Une meilleure compréhension et prédiction de la régio- et la chimiosélectivité ont été apportées par des études plus récentes, réalisées par Burke, Houk et Pericas, fondées à la fois sur des calculs théoriques *ab initio* et des calculs semi empiriques AM1, dans lesquelles les auteurs suggèrent que les cycloadditions [2+2] de cétène seraient du type  $[\pi_s^2+(\pi_s^2+\pi_s^2)]$ .<sup>14</sup> Dans ce cas, le mécanisme serait toujours concerté mais asynchrone, avec la participation de la double liaison du carbonyle. Cette hypothèse implique la formation précoce de la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> par rapport à la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, conduisant à un état de transition T, avec l'apparition de charges partielles. Cet état de transition sera d'autant plus stabilisé que les substituants R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> stabiliseront la charge partielle positive ( $\delta^+$ ) sur le carbone 3 (Figure 8). Ainsi, des substituants R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> comme des éthers, des amines ou encore des groupes aromatiques sont susceptibles de stabiliser l'état de transition T par effet mésomère donneur, confirmant les résultats expérimentaux précédents.

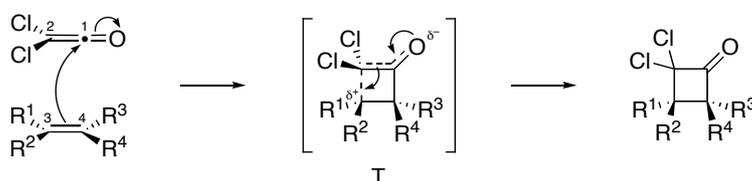


Figure 8 : Mécanisme de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène

Afin de réaliser une cycloaddition [2+2] sur les éthers d'énols qui soit également stéréosélective, plusieurs alternatives sont envisageables. Une version catalytique pourrait être élaborée en utilisant un acide de Lewis chiral. Cependant, d'une part, le dichlorocétène polymérise facilement en présence d'un acide de Lewis, et d'autre part la réaction du dichlorocétène sur les éthers d'énols est très rapide, ce qui n'est pas très prometteur pour une catalyse acide de Lewis. À notre connaissance, cette stratégie n'a pas été explorée.

L'utilisation d'un cétène chiral pourrait également être envisagée. Il n'existe à l'heure actuelle qu'un seul exemple sur les éthers d'énols. La cycloaddition [2+2] est réalisée entre l'éther d'énol **17** et le cétène chiral **16** conduit aux deux cyclobutanones **18** et **19** avec un excès diastéréoisomérique moyen de 65% (Schéma 3).<sup>15</sup>

<sup>14</sup> (a) Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155. (b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756. (c) Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593.

<sup>15</sup> (a) Fräter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Helv. Chem. Acta* **1986**, *69*, 1858-1861. Pour des exemples de cycloadditions asymétriques sur d'autres substrats que les éthers d'énols, voir : (b) Wynberg, H.; Staring, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166-168. (c) Houge, C.; Frisque-Hesbain, A. M.; Mockel, A.; Ghosez, L.; Declercq, J. P.; Germain, G.; Van Meerssche, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2920-2921.

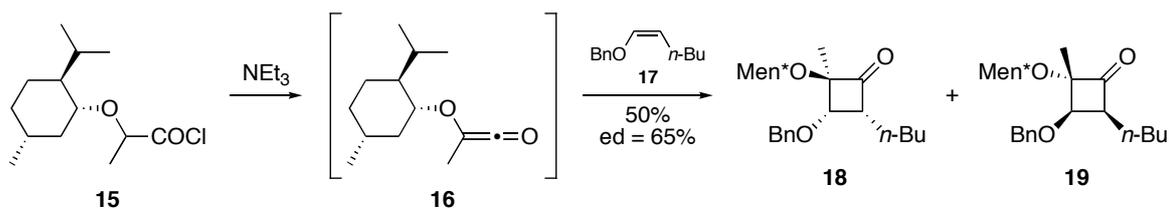


Schéma 3 : Cycloaddition [2+2] d'un cétène chiral sur un éther d'énol.

Enfin, l'induction asymétrique pourrait être réalisée en effectuant la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énols chiraux.<sup>16</sup> C'est cette option qui a été choisie par notre laboratoire. Une version asymétrique de la cycloaddition du dichlorocétène sur des éthers d'énol chiraux diversement substitués a été mise au point, permettant d'accéder à des cyclobutanones  $\alpha,\alpha$ -dichlorées et  $\beta,\gamma$ -substituées avec de très bonnes diastérosélectivités.<sup>17</sup> Parmi les différents inducteurs asymétriques ( $R^*OH$ ) testés, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le 1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthanol, donnant des diastérosélectivités de l'ordre de 95:5, déterminées par RMN  $^1H$  (Schéma 4). De plus, cet inducteur est accessible sous ces deux formes énantiomériques pures.<sup>18</sup>

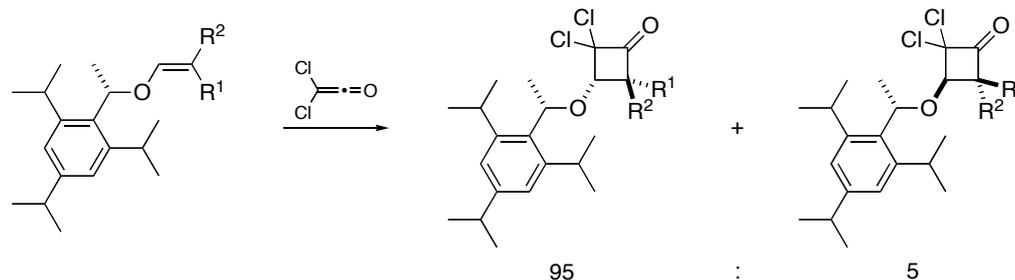


Schéma 4 : Induction asymétrique dans la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène

## B-II. Expansion de cycle :

Les cyclobutanones  $\alpha,\alpha$ -dichlorées et  $\beta,\gamma$ -substituées peuvent être engagées dans différentes procédures d'expansion de cycle régiosélectives. Leur réaction avec le diazométhane permet d'accéder à des composés cyclopentaniques,<sup>19</sup> à des  $\gamma$ -lactones en utilisant les peracides,<sup>20</sup>

<sup>16</sup> Pour d'autres exemples de cycloadditions [2+2] sur des éthers d'énols chiraux, voir : (a) Ganz, I.; Kunz, H. *Synthesis* **1994**, 1353-1358. (b) MaGee, D. I.; Mallais, T.; Strunz, G. M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 1686-1691.

<sup>17</sup> Greene, A. E.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5525-5528.

<sup>18</sup> Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707-2710.

<sup>19</sup> (a) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005. (b) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Depres, J.-P.; Greene, A. E.; Freire de Lima, M. E.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313-15325. (c) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 5130-5133.

ou encore à des  $\gamma$ -lactames en utilisant des hydroxylamines (Schéma 5).<sup>21</sup> Dans les trois cas, la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> étant appauvrie en électrons à cause de la présence des deux atomes de chlore, la migration de cette liaison est alors largement défavorisée et l'expansion de cycle se fait donc préférentiellement du côté de la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

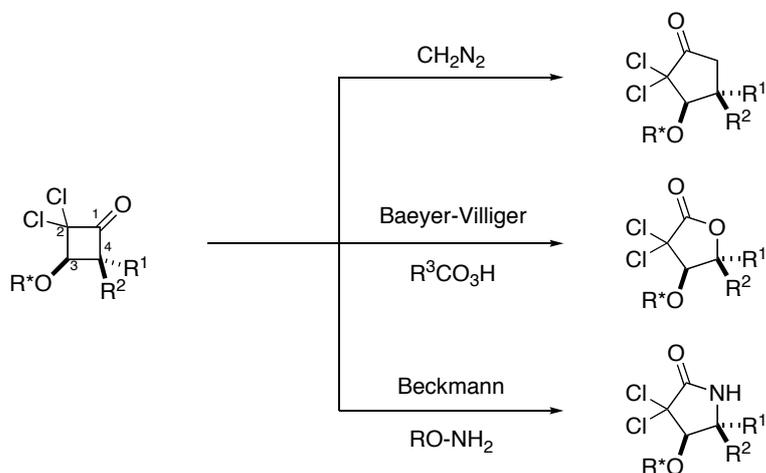


Schéma 5 : Réactions d'expansion de cycle

Afin d'accéder aux  $\gamma$ -lactames, l' $\alpha,\alpha$ -dichlorocyclobutanone réagit dans un premier temps avec une hydroxylamine pour former l'oxime correspondante. En présence d'un acide de Brønstedt ou de Lewis, celle-ci subit ensuite le réarrangement de Beckmann. Dans des cas simples, la régiosélectivité du réarrangement est induite par la stéréochimie de l'oxime de départ, le groupe migrant se trouvant en anti par rapport au groupe partant.

Dans notre cas, l'origine de la régiosélectivité du réarrangement de Beckmann n'est pas encore clairement élucidée. Le réactif de Tamura (MSH)<sup>22</sup> est utilisé pour obtenir l'oxime intermédiaire à partir de la cyclobutanone **I**, et il semble difficile de prédire avec certitude qu'elle sera l'oxime majoritaire (*E*-**II** ou *Z*-**II**). Intuitivement, l'isomère *E*-**II** devrait être majoritaire, en raison de la gêne stérique importante générée par les deux atomes de chlore. Étant donné l'appauvrissement de la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> en électrons, la migration de liaison C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> pourrait également s'effectuer même si celle-ci est cis par rapport au groupe partant. Expérimentalement, seule la formation du  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\alpha$ -dichloré **V** est observée (Schéma 6).

<sup>20</sup> (a) de Azevedo, M. B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567-4569. (b) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942.

<sup>21</sup> Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210-5211.

<sup>22</sup> Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1-17.

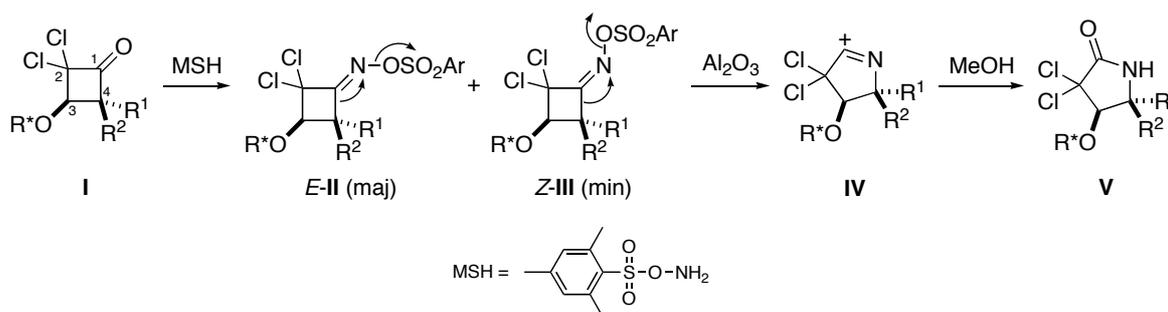


Schéma 6 : Mécanisme envisagé du réarrangement de Beckmann

La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur les éthers d'énol chiraux permet donc d'accéder de manière régio-, chimio- et diastéréosélective aux cyclobutanones  $\alpha,\alpha$ -dichlorées et  $\beta,\gamma$ -substituées, conduisant après réarrangement de Beckmann aux  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\alpha$ -dichlorées et  $\beta,\gamma$ -substitués correspondants. Cette méthodologie est une méthode de choix pour accéder à des produits azotés, et a déjà été utilisée au laboratoire pour la préparation d'acides aminés,<sup>21</sup> de pyrrolidines,<sup>23</sup> de pyrrolizidines,<sup>24</sup> d'indolizidines<sup>25</sup> et de tropanes.<sup>26</sup>

## C. Objectif de notre travail :

Lors des précédentes thèses de notre groupe, la cycloaddition [2+2] asymétrique suivie du réarrangement de Beckmann a permis d'accéder à plusieurs indolizidines, comme la (-)-slaframine,<sup>25a</sup> la (-)-2-épilentiginosine, ou encore la (+)-lentiginosine (Figure 9).<sup>25b</sup>

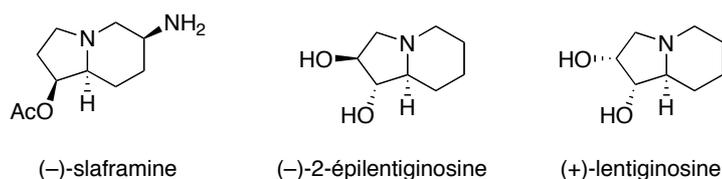


Figure 9 : Alcaloïdes précédemment obtenus au laboratoire

L'objectif de ce travail est d'étendre cette méthodologie à la synthèse totale d'autres alcaloïdes, de plus en plus fonctionnalisés, comme la (-)-swainsonine, la (+)-6-épicastanospermine, la (+)-castanospermine et la (-)-détoxinine. Ces produits naturels partagent

<sup>23</sup> (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.

<sup>24</sup> (a) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741-1744. (b) Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363.

<sup>25</sup> (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.

<sup>26</sup> Muniz, M. N.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1328-1330.

le même motif aminodiol (en couleur sur la figure), avec une configuration relative cis-trans pour les trois indolizidines (en bleu) et cis-syn pour la (-)-détoxinine (en rouge) (Figure 10). Ainsi, nous envisageons une rétrosynthèse de ces quatre alcaloïdes naturels en utilisant un intermédiaire commun.

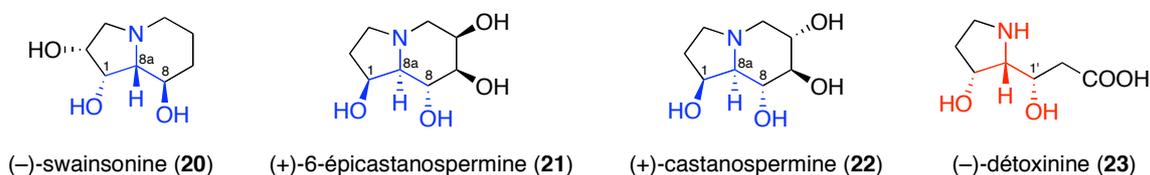


Figure 10 : Les alcaloïdes polyhydroxylés

Lors de précédents travaux au laboratoire, le  $\gamma$ -lactame **VIII** a été utilisé pour la synthèse totale de plusieurs pyrrolizidines naturelles.<sup>24</sup> Ainsi, l'éther d'énol **VI** est obtenu à partir de l'inducteur chiral **V**. Soumis aux conditions de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène, il permet d'accéder à la cyclobutanone **VII**. Le choix de la configuration de l'éther d'énol **VI** (dans notre cas l'isomère *Z*) est fondamental pour obtenir la bonne configuration relative de la cyclobutanone **VII**, et par extension la bonne configuration relative dans les quatre produits naturels. Le lactame **VIII** est isolé après réarrangement de Beckmann puis déchloration (Figure 11). Comparés aux produits naturels, les deux centres asymétriques du lactame **VIII** ont les mêmes configurations absolues sur la (-)-détoxinine et la (-)-swainsonine, et sont opposés dans les deux autres indolizidines.<sup>27</sup> Afin d'accéder aux quatre alcaloïdes, les deux énantiomères du lactame **VIII** devront être préparés séparément à partir du bon énantiomère de l'alcool chiral **V**, dont la configuration (*R* ou *S*) sera déterminée d'après les nombreux exemples décrits par notre laboratoire.<sup>23,24,25,26</sup>

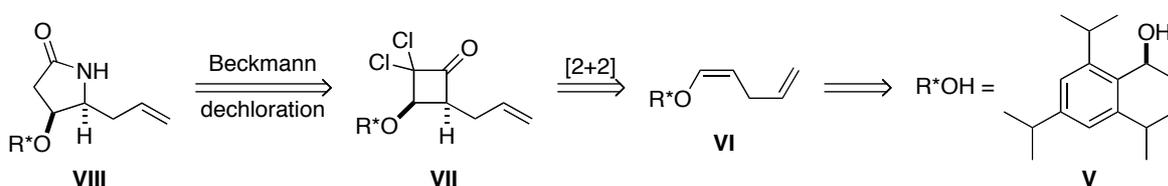


Figure 11 : Obtention du lactame **VIII**

Les quatre produits naturels possèdent une fonction hydroxyle en position 1' pour la (-)-détoxinine, et 8 pour les trois indolizidines, correspondant à la position allylique 1' sur le lactame **IV** (Figure 12). Parmi les différentes possibilités de fonctionnalisation dans cette position, une étape d'oxydation allylique pourrait être utilisée afin d'obtenir l'alcool allylique **IX** à partir du  $\gamma$ -

<sup>27</sup> Pour simplifier, la configuration absolue des produits naturels est comparée en modifiant l'ordre de priorité des règles CIP.

lactame **IV**. Il faudra également obtenir sélectivement les deux diastéréoisomères cis-syn et cis-anti de cet alcool allylique, de façon à accéder respectivement à la (-)-détoxinine, et aux trois indolizidines.

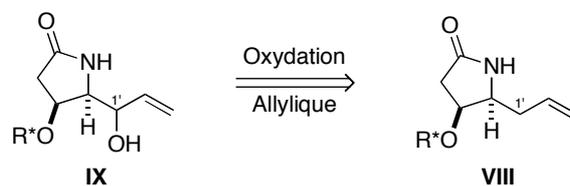


Figure 12 : Oxydation allylique

La (-)-détoxinine pourrait être obtenue par fonctionnalisation de la double liaison terminale à partir de l'alcool allylique **IX** (Figure 13).

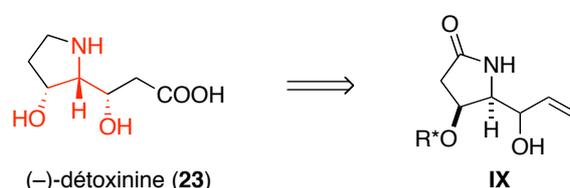


Figure 13 : Obtention de la (-)-détoxinine

Malgré des études nombreuses sur la formation de cycles à 6 chaînons par métathèse cyclisante, celle-ci n'a jamais été utilisée pour la synthèse de la (-)-swainsonine, la (+)-6-épicasanospermine et la (+)-castanospermine. Ainsi, le diène **X**, convenablement substitué, serait obtenu à partir de l'alcool allylique **IX**, et pourrait être engagé dans une étape de métathèse cyclisante pour conduire à l'indolizidinone **XI**. Cette dernière permettrait d'accéder aux trois alcaloïdes naturels (Figure 14).

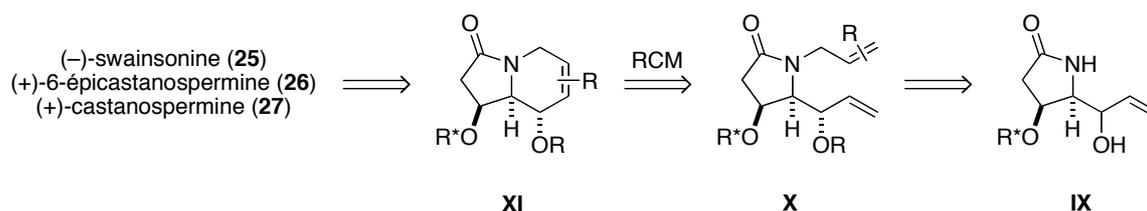


Figure 14 : Rétrosynthèse des indolizidines

Pour simplifier la compréhension générale de ce travail, les résultats ne seront pas présentés dans l'ordre chronologique. Ce manuscrit est divisé en trois chapitres. Le premier traitera de l'obtention sélective de l'alcool allylique **IX** cis-anti, possédant la configuration relative requise pour la synthèse des trois indolizidines naturelles. Dans un deuxième chapitre, les résultats obtenus lors des synthèses de la (-)-swainsonine, la (+)-6-épicasanospermine et la

(+)-castanospermine seront exposés. Enfin, les résultats concernant la synthèse totale de la (-)-détoxinine seront dévoilés dans le troisième chapitre.

# **Chapitre I :**

## **Synthèse de l'Intermédiaire Commun**



# Chapitre I : Synthèse de l'Intermédiaire Commun

## Commun

La synthèse du lactame **VIII**, via la cycloaddition [2+2] puis le réarrangement de Beckmann, va être détaillée dans un premier temps. Après une description des différentes méthodes d'oxydation allylique décrites dans la littérature, la synthèse de l'intermédiaire commun sera exposée dans un deuxième temps, ainsi que l'obtention sélective de l'isomère *cis*-anti de cet alcool allylique.

### A. Synthèse du $\gamma$ -lactame $\beta,\gamma$ -disubstitué :

L'éther d'énol chiral **rac-27** convenablement substitué de configuration *Z* est synthétisé en trois étapes à partir du 1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthanol **rac-24** (Schéma 7).

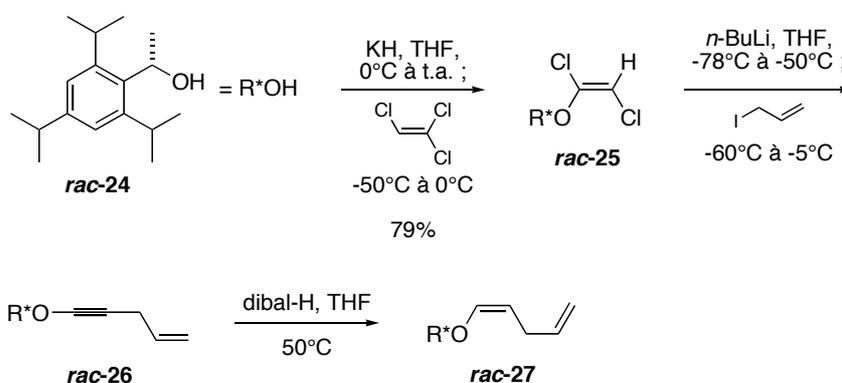


Schéma 7 : Synthèse de l'éther d'énol chiral **rac-27**

Dans un premier temps, l'alccoolate potassique de l'alccool chiral **rac-24** réagit sur le trichloroéthylène pour former l'éther d'énol dichloré **rac-25** avec un rendement de 79%.<sup>28</sup> Ce dernier, en présence de deux équivalents de *n*-butyle lithium, conduit à l'acétylure lithié correspondant, qui est piégé par l'iodure d'allyle pour former l'éther d'ynol **rac-26**.<sup>29</sup>

<sup>28</sup> Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2919-2922. et références citées.

<sup>29</sup> Normant, J. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1963**, 1876-1887.

La réduction de la triple liaison en double liaison s'effectuait au laboratoire par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur au palladium empoisonné. Sur l'éther d'ynol **rac-26**, cette méthode conduit généralement à la formation de 8 à 20% du composé de surréduction de la double liaison terminale.<sup>24</sup> Denmark et col. ont décrit en 1998 un exemple de réduction chimio- et stéréosélective des éthers d'ynols en éthers d'énols *Z*, utilisant le dibal-H.<sup>30</sup> Dans notre cas, la réduction de l'éther d'ynol **rac-26** par le dibal-H conduit sélectivement à l'éther d'énol désiré **rac-27** (Schéma 7). Lors de ces deux dernières étapes, il se forme généralement 20 à 30% du dérivé **28**, issu de la décomposition thermique de l'éther d'ynol **rac-26** (Figure 15).

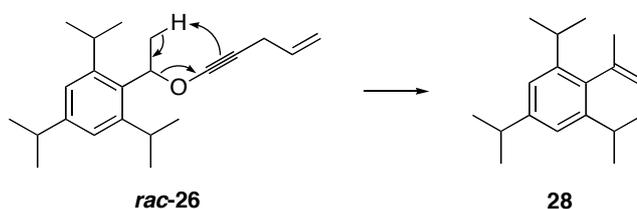


Figure 15 : Décomposition de l'éther d'ynol **rac-26**

Dans les conditions de cycloaddition [2+2], l'éther d'énol **rac-27** conduit à la cyclobutanone **rac-29** régio- et chimiosélectivement, avec un excellent rapport diastéréoisomérique de 95:5, déterminé par RMN du proton. Le dichlorocétène est généré *in situ* par déchloration du chlorure de trichloroacétylène en présence du couple Zn-Cu.<sup>12</sup> Sous l'action du réactif de Tamura (MSH), la dichlorocyclobutanone **rac-29** donne l'oxime correspondante.<sup>22</sup> L'expansion de cycle régiosélective de cette oxime est alors réalisée sur une colonne d'alumine basique, éluée avec du méthanol, conduisant au  $\gamma$ -lactame dichloré **rac-30**. Ce dernier, en présence du couple Zn-Cu dans du méthanol saturé en chlorure d'ammonium, donne le  $\gamma$ -lactame **rac-31** (Schéma 8).<sup>31</sup>

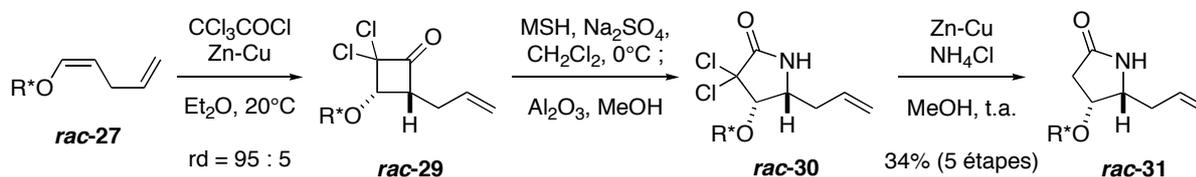


Schéma 8 : Synthèse du  $\gamma$ -lactame **rac-31**

<sup>30</sup> Denmark, S. E.; Dixon, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6178-6195.

<sup>31</sup> Cette dernière réaction s'effectue en 2 étapes : une première déchloration très rapide et une seconde plus lente, pouvant entraîner parfois une déchloration partielle. Ce problème peut être résolu en réengageant le brut réactionnel une seconde fois dans les mêmes conditions.

En raison de l'instabilité des intermédiaires réactionnels depuis l'éther d'énol dichloré *rac-25*, la séquence est réalisée sans purification jusqu'au  $\gamma$ -lactame *rac-31*. Ce produit est isolé après une unique purification sur colonne de gel de silice, avec un rendement de 34% sur les cinq étapes, soit un rendement de 81% par étape. Au laboratoire, la synthèse de ce  $\gamma$ -lactame *rac-31* est réalisée en partant de 50 mmole de l'alcool chiral *rac-24*.

Le  $\gamma$ -lactame *rac-31* étant en notre possession, la fonctionnalisation de la position allylique de la double liaison terminale va pouvoir être étudiée.

## B. Fonctionnalisation en position allylique :

La fonction hydroxyle en position allylique pourrait être introduite par oxydation allylique du  $\gamma$ -lactame *rac-31*. Le cas idéal serait de trouver une ou des méthodes stéréosélectives, permettant d'accéder uniformément aux deux diastéréoisomères *rac-32a* et *rac-32b* de l'alcool allylique résultant, afin de continuer d'un côté la synthèse de la (-)-détoxinine, et d'un autre côté la synthèse des trois indolizidines (Figure 16).

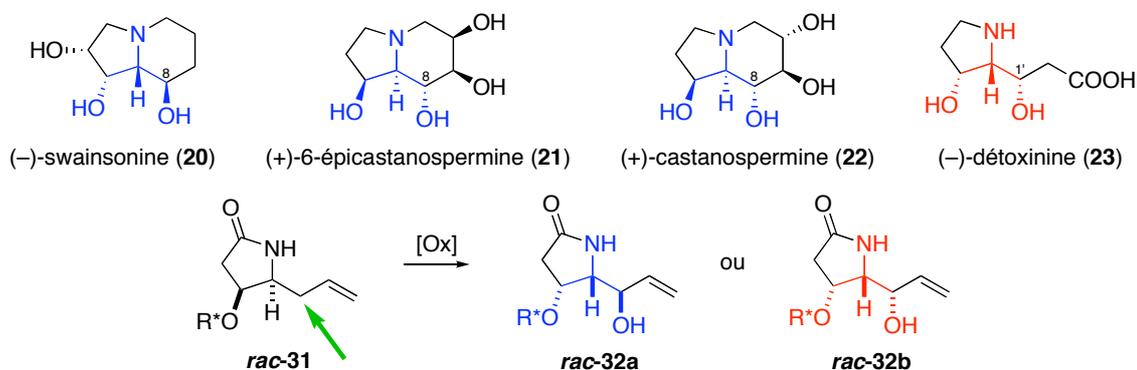


Figure 16 : Oxydation allylique

### B-I. Les différentes méthodes d'oxydation allylique :

De nombreuses méthodes sont décrites pour effectuer cette transformation, qui reste cependant peu utilisée en synthèse organique, pour plusieurs raisons. D'une part, ces oxydations souffrent généralement d'un manque de régiosélectivité, conduisant souvent à un mélange entre

oxydation allylique et réarrangement oxydatif. D'autres part, la formation concomitante de l'alcool allylique et de l'énone est fréquemment observée.<sup>32</sup>

### B-I-a. Avec le dioxyde de sélénium :

Le dioxyde de sélénium est un des réactif les plus couramment utilisées pour réaliser des oxydations allyliques sans migration de la double liaison. La position d'insertion de l'oxygène est de ce fait hautement prévisible. Selon les conditions réactionnelles, l'utilisation de SeO<sub>2</sub> permet d'obtenir l'alcool allylique et/ou l'énone. Les oxydations allyliques d'oléfines terminales avec SeO<sub>2</sub> sont souvent difficiles à contrôler, conduisant à des mélanges d'alcool allylique/énone/substrat de départ dans des proportions variables. Afin d'obtenir sélectivement l'alcool allylique, il est souvent nécessaire d'arrêter la réaction avant conversion totale du substrat de départ.<sup>33</sup> Par exemple, dans une synthèse de la (-)-détoxinine, l'oxydation allylique de l'amino-ester **33** dans des conditions substoechiométriques conduit un mélange 3.8:1 des deux alcools **34a** et **34b**, et une quantité importante du produit de départ **33** est récupérée (Schéma 9).<sup>34,35</sup>

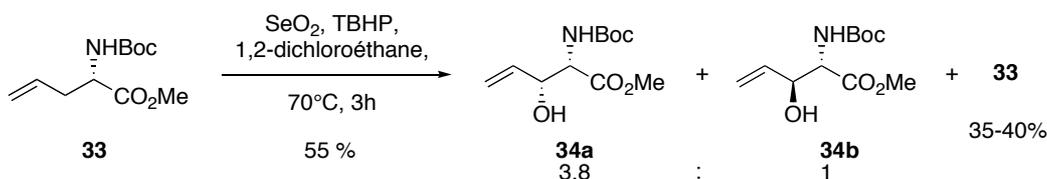


Schéma 9 : Oxydation allylique par Ohfuné et col.

Sur des substrats proches du notre, Bateson et col. ont également effectué cette transformation. L'oxydation allylique du  $\beta$ -lactame **35** conduit sélectivement à l'alcool allylique **36**, avec un rendement moyen de 35%. De même, les mêmes conditions sur le  $\beta$ -lactame **37** permettent d'obtenir les alcools allyliques **38a** et **38b** dans un rapport 8:1, avec le même rendement (Schéma 10). Dans les deux cas, les isomères majoritaires **36** et **38a** ont une configuration relative trans entre la fonction hydroxyle en position allylique et l'azote en position homoallylique.<sup>36</sup> Ces résultats paraissent prometteurs, car la même configuration relative est

<sup>32</sup> Bulman Page, P. C.; McCarthy, T. J. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon, **1991**, 7, 83-117.

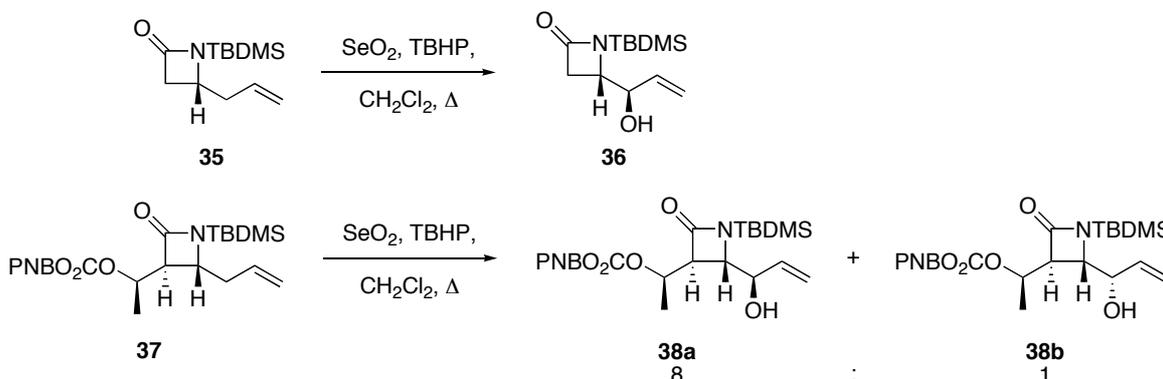
<sup>33</sup> Pour un exemple d'oxydation allylique d'une oléfine terminale, conduisant à un mélange alcool allylique/énone/départ, voir : Christoffers, J.; Oertling, H. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1339-1344.

<sup>34</sup> Ohfuné, Y.; Nishio, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4133-4136.

<sup>35</sup> (a) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5526-5528. (b) Warpehoski, M. A.; Chabaud, B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2897-2900.

<sup>36</sup> Bateson, J. H.; Quinn, A. M.; Southgate, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1561-1564.

nécessaire après oxydation allylique du lactame *rac*-**31**, pour la synthèse des trois indolizidines naturelles (Figure 16).



Même si ces résultats paraissent prometteurs, d'autres méthodes d'oxydation allylique sont décrites dans la littérature, et d'autres alternatives à l'utilisation de SeO<sub>2</sub> doivent être considérées, notamment des réactifs et conditions permettant d'accéder potentiellement aux deux diastéréoisomères *rac*-**32a** et *rac*-**32b** (Figure 16).

#### B-I-b. Avec le cuivre I en présence de peresters ou de peroxydes :

La réaction de Kharasch-Sosnovsky est une méthode d'oxydation allylique par les peresters ou les peroxydes, catalysée par les sels de cuivre I.<sup>37</sup> Elle permet d'accéder soit aux alcools allyliques protégés en utilisant les peresters, soit directement aux énones en utilisant un excès de peroxydes.<sup>38</sup> Sur les oléfines terminales, cette oxydation donne majoritairement l'ester allylique secondaire par rapport au primaire, ce qui conviendrait à notre substrat *rac*-**31**. De plus, des versions asymétriques de cette oxydation ont été développées récemment, utilisant des ligands chiraux du cuivre, permettant d'envisager potentiellement des accès sélectifs aux isomères **32a** et **32b** de l'alcool allylique (Figure 16).<sup>39</sup> Habituellement, les conditions expérimentales sont relativement douces, la réaction étant réalisée dans des solvants inertes à des températures raisonnables (50-70°C).

Cependant, dans le cas de l'utilisation des peresters comme co-oxydant, les rendements sont souvent calculés par rapport au co-oxydant, et l'oléfine est introduite en excès (habituellement 5 à 10 éq.). Cette réaction nous apparaît donc limitée à des cas simples où

<sup>37</sup> (a) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756. (b) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G.; Yang, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819-5824. (c) Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845-866.

<sup>38</sup> Salvador, J. A. R.; Sa e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 119-122.

<sup>39</sup> Eames, J.; Watkinson, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3567-3571.

l'oléfine de départ est commercialement disponible ou facile d'accès. Néanmoins, cette réaction est dans notre cas une alternative à l'utilisation de SeO<sub>2</sub>, et devra être tentée.

### B-I-c. Autres méthodes d'oxydation allylique :

Plusieurs autres méthodes d'oxydation allylique sont décrites dans la littérature. L'acétate de mercure (II) ou de palladium (II) conduisent souvent, dans le cas d'oléfines terminales, à des mélanges de l'acétate allylique secondaire et primaire. Cependant, cette réaction est souvent réalisée dans l'acide acétique, ou dans des mélanges solvant/acide acétique.<sup>40</sup> Ainsi, l'utilisation de ces réactifs est limitée à des substrats stables en milieu acide. Ainsi, ces conditions ne semblent donc pas adaptées à notre cas, en raison de l'instabilité de l'auxiliaire chiral en milieu acide.

L'oxydation allylique par les dérivés du chrome (VI), du rhodium (II) et du bismuth (III) permet d'accéder directement à l'énone correspondante. Pour des raisons stériques, l'oxygène est généralement introduit sur le carbone le moins encombré sur le radical allylique intermédiaire, et de façon à former la double liaison la plus substituée.<sup>32,41,42</sup> Sur une double liaison terminale, l'utilisation de ces réactifs conduirait probablement au produit issu de réarrangement oxydatif, c'est-à-dire avec migration de la double liaison.

En conclusion, parmi les différentes méthodes d'oxydation allylique, deux d'entre elles, l'oxydation par le dioxyde de sélénium et par le cuivre I, semblent compatibles avec le  $\gamma$ -lactame **31**, et vont donc être tentées.

## B-II. Résultats :

L'oxydation allylique avec SeO<sub>2</sub> a été réalisée sur le lactame **31** dans les conditions substoechiométriques décrites par Sharpless et col.<sup>35</sup> Lors d'un premier essai, le mélange a été chauffé 70°C pendant 5h, puis la réaction arrêtée. La RMN du brut réactionnel montre plusieurs produits, dont les alcools allyliques *rac*-**32a,b** attendus, 15 à 20% d'un produit moins polaire,

---

<sup>40</sup> Pour une étude détaillée sur l'oxydation allylique par l'acétate de mercure (II), voir : (a) Rappoport, Z.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2320-2329. Pour une étude détaillée sur l'oxydation allylique par l'acétate de palladium, voir : (b) Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346-1347. (c) Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970-6971.

<sup>41</sup> Catino, A. J.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622-13623.

<sup>42</sup> Pour l'instant, le mécanisme d'oxydation par le bismuth (III) n'est pas connu, mais il agirait probablement comme le chrome (VI) ou le rhodium (II). Le nombre d'exemples utilisant le bismuth (III) comme oxydant est limité (il a été uniquement utilisé sur les stéroïdes). Voir : Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2581-2584.

identifié comme étant le composé de suroxydation **rac-39**, et une petite quantité du produit de départ. L'énone **rac-39** s'est révélée instable sur la silice. A la suite de ce premier essai, deux options étaient envisageables : soit laisser évoluer la réaction jusqu'à conversion totale du produit de départ, puis réduire l'énone **rac-39** présente, soit arrêter la réaction avant apparition de l'énone **rac-39**.

Suivant la première option, l'oxydation allylique a été réalisée dans les mêmes conditions, mais jusqu'à disparition du produit de départ en CCM (environ 24h à 70°C), puis l'énone **rac-39** présente dans le brut réactionnel a été réduite dans les conditions de Luche. Les alcools allyliques **rac-32a,b** désirés ne sont obtenus qu'avec un rendement faible de 35%. L'énone **rac-39** doit être également instable dans les conditions de réaction. Dans les conditions optimisées, la réaction est arrêtée avant apparition de l'énone **rac-39** en CCM (env. 3.3h à 70°C). La RMN du brut réactionnel montre alors la présence des alcools allyliques **rac-32a,b** attendus, d'une quantité importante du produit de départ, et de 5 à 10% de l'énone **rac-39** (Schéma 11).

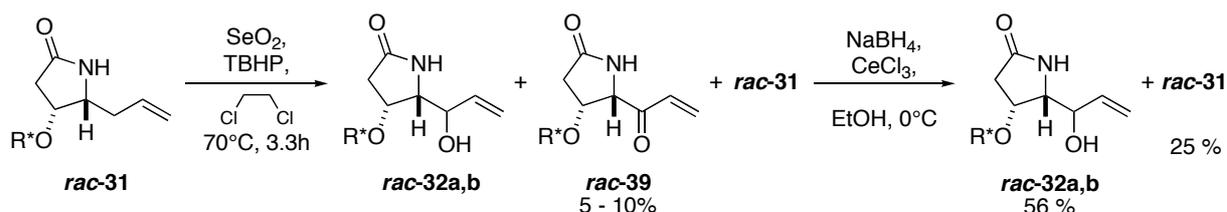


Schéma 11 : Oxydation allylique

Afin de récupérer ces 5 à 10% d'énone **rac-39**, le mélange est soumis à une réduction dans les conditions de Luche. Grâce à ce mode opératoire, les alcools allyliques **rac-32a,b** sont obtenus avec un rendement de 56% accompagné de 25% du produit de départ **rac-31** (Schéma 11). Dans tous les cas, les alcools allyliques cis-anti **rac-32a** et cis-syn **rac-32b** sont obtenus dans un rapport 1:1, d'après l'analyse du spectre RMN du proton (Figure 17). Malgré de nombreux essais, ces deux diastéréoisomères ne demeurent cependant que partiellement séparables sur colonne de gel de silice, par MPLC ou HPLC.

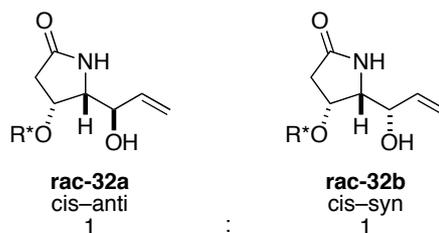


Figure 17 : Diastéréosélectivité de l'oxydation allylique

Une meilleure diastéréosélectivité pouvait être attendue si nous considérons d'une part les résultats obtenus par Bateson et col.,<sup>36</sup> et d'autre part le mécanisme probable de l'oxydation par  $\text{SeO}_2$ . Le mécanisme a en effet lieu en deux étapes : l'intermédiaire  $\text{T}_1$  est obtenu après réaction ène entre le dioxyde de sélénium et l'oléfine de départ **XII**, qui, après rotation autour de la liaison carbone-sélénium, conduit à l'intermédiaire  $\text{T}_2$ . Cet intermédiaire subit un réarrangement sigmatropique [2,3] pour donner l'acide sélénique **XIII**. Cette dernière transformation s'effectuant en  $\alpha$  d'un centre asymétrique (en rouge), les deux faces de la double liaison dans  $\text{T}_2$  sont diastéréotopiques (Figure 18).

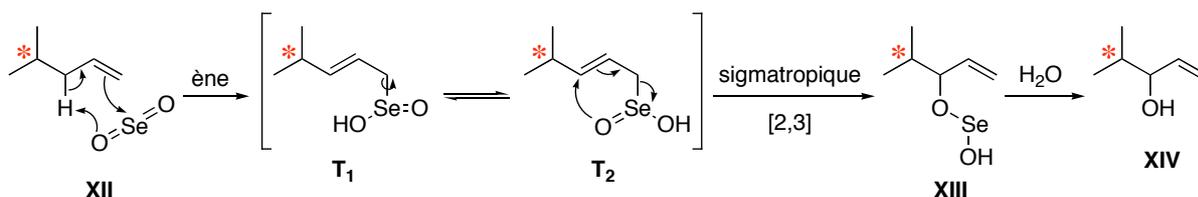


Figure 18 : Mécanisme d'oxydation allylique

Parmi les différentes raisons qui pourraient expliquer l'absence de diastéréosélectivité de l'oxydation allylique du lactame **rac-31**, l'influence de l'auxiliaire a été montrée en réalisant l'oxydation allylique dans les mêmes conditions sur le lactame **rac-40**, obtenu en deux étapes à partir du composé **rac-31**. Cette fois, la diastéréosélectivité est meilleure, passant à 2:1, cependant aux dépens du rendement (Schéma 12).

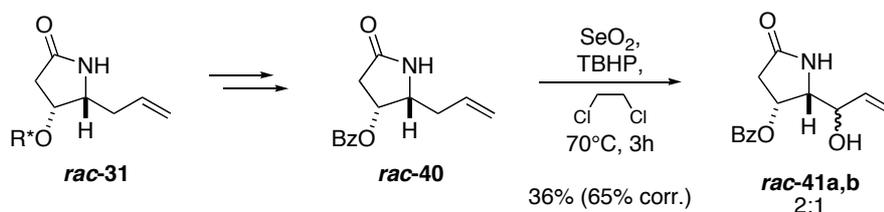
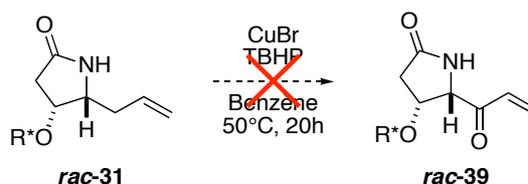


Schéma 12 : Diastéréosélectivité de l'oxydation allylique

Devant ces résultats précédents, l'utilisation de l'oxydation allylique de Kharasch-Sosnovsky a été envisagée. L'utilisation de sel de cuivre (I) en présence de TBHP comme co-oxydant permettrait d'accéder directement à l'énone **rac-39** à partir du lactame **rac-31**. Expérimentalement, les conditions décrites par Salvador et col. ont été utilisées sur le lactame **rac-31**, mais n'ont conduit qu'à la récupération du produit de départ.<sup>38</sup>

Schéma 13 : Oxydation allylique de Kharasch-Sosnovsky sur le  $\gamma$ -lactame *rac-31*

En conclusion, l'oxydation allylique par  $\text{SeO}_2$  du  $\gamma$ -lactame *rac-31* fournit un accès relativement efficace aux alcools *rac-32a,b*. Afin de continuer la synthèse totale des quatre alcaloïdes, il nous faut maintenant tenter de modifier le rapport diastéréoisomérique des deux alcools *rac-32a,b*.

### B-III. Gestion du rapport diastéréomérique des alcools allyliques 9a,b :

Les deux diastéréoisomères *rac-32a* et *rac-32b* étant quasiment inséparables, des stratégies doivent être élaborées afin d'obtenir plus sélectivement soit l'isomère cis-anti *rac-32a*, permettant d'accéder à la (-)-swainsonine, la (+)-6-épicastanospermine et la (+)-castanospermine, soit l'isomère cis-syn *rac-32b*, permettant d'accéder à la (-)-détoxinine, à partir du mélange 1:1 des alcools *rac-32a,b*. La stratégie qui a été retenue est une séquence d'oxydation du mélange *rac-32a,b* en énone *rac-39*, puis de réduction, en espérant qu'un réducteur permettrait d'obtenir sélectivement l'isomère cis-anti *rac-32a*, et qu'un autre réducteur permettrait d'obtenir sélectivement l'isomère cis-syn *rac-32b* (Figure 19).

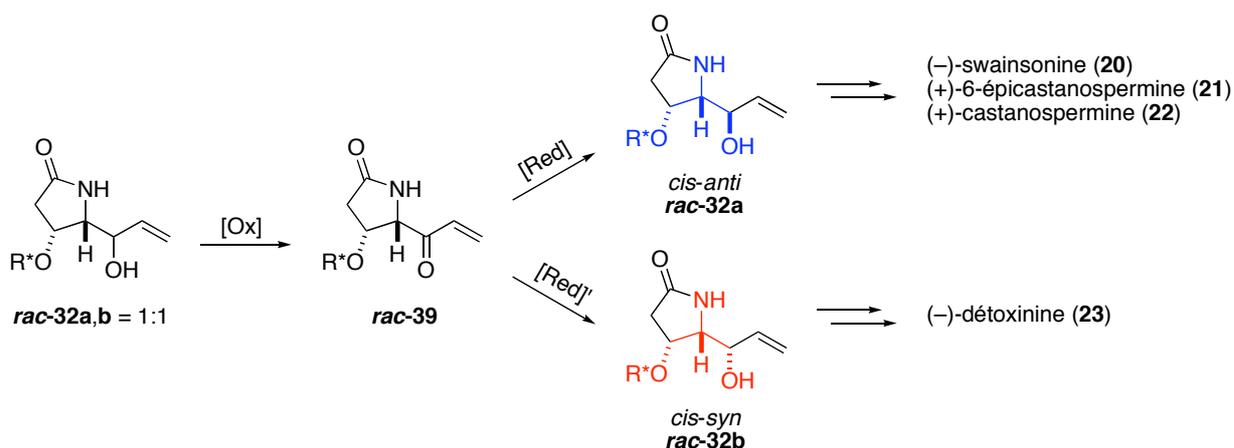


Figure 19 : Stratégie d'oxydation-réduction

#### B-III-a. Oxydation :

Précédemment, l'oxydation allylique du lactame *rac-31* par  $\text{SeO}_2$  nous a donné plusieurs informations sur le comportement de l'énone *rac-39*. D'une part, elle est instable dans les

conditions d'oxydation, indiquant qu'il faudra utiliser des conditions douces d'oxydation des alcools **rac-32a,b**. D'autre part, elle est également instable sur colonne de gel de silice, indiquant qu'il faudra réaliser la séquence d'oxydation-réduction sans purifier l'énone **rac-39** intermédiaire.

L'utilisation de méthodes d'oxydations douces, par exemple  $\text{MnO}_2$ ,<sup>43</sup> ou les conditions de Swern,<sup>44</sup> n'ont pas fonctionné : l'intégralité du produit de départ a été récupérée. D'un autre côté, l'utilisation d'oxydants plus fort, comme l'association pyridine- $\text{SO}_3$ /DMSO ou encore le PCC,<sup>44,45</sup> n'a conduit qu'à des produits de dégradation. Pour ces deux derniers réactifs, nous supposons que l'énone **rac-39** est effectivement formée, mais qu'elle se dégrade dans les conditions de la réaction. Seul le réactif de Dess-Martin (DMP) permet d'oxyder le mélange des alcools allyliques **rac-32a,b** en énone **rac-39** (Schéma 14).<sup>46</sup>

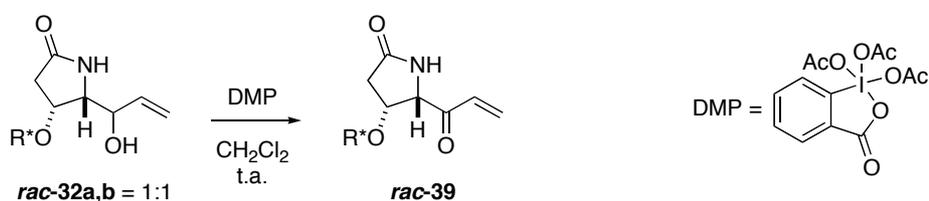


Schéma 14 : Oxydation avec le réactif de Dess-Martin (DMP)

L'énone **rac-39** va maintenant pouvoir être soumise à divers réducteurs, en espérant que les deux alcools allyliques **rac-32a** et **rac-32b** seront accessibles sélectivement.

### B-III-b. Réduction :

La réduction d'un dérivé de type acrylate pose le problème de la régiosélectivité, c'est-à-dire d'une éventuelle compétition entre réduction 1,2 et réduction 1,4, en particulier sur les énones terminales (Figure 20).

<sup>43</sup> Pour des revues, voir : (a) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 65-104. (b) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 133-167. (c) Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis : Oxidizing and Reducing Agents*. Wiley, **1999**.

<sup>44</sup> Tidwell, T. T. *Org. React.* **1990**, *39*, 297-572.

<sup>45</sup> Pour les oxydation avec le complexe pyridine- $\text{SO}_3$ , voir également : Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Wiley, **1995**.

<sup>46</sup> (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287. (c) Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis : Oxidizing and Reducing Agents*. Wiley, **1999**.

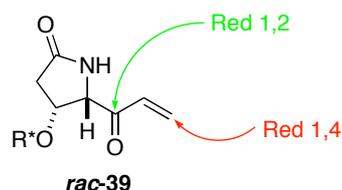
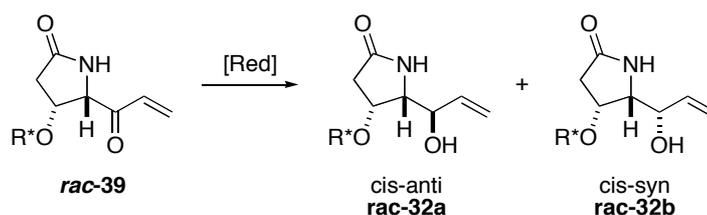


Figure 20 : régiosélectivité de la réduction

Les différents réactifs permettant de réduire sélectivement en 1,2 ont donc été testés. Une des réactions les plus connues et les plus utilisées pour la réduction 1,2 des énones et la réduction dans les conditions de Luche, avec NaBH<sub>4</sub> en présence de chlorure de cérium (III).<sup>47</sup> Le cérium (III) étant un acide de Lewis plus fort que le sodium (I) selon la théorie HSAB, son rôle consisterait à activer la fonction carbonyle, favorisant ainsi la réduction 1,2.<sup>48</sup> Dans les conditions de Luche, l'énone **rac-39** est sélectivement réduite en 1,2, conduisant majoritairement à l'alcool **rac-32a**. Le passage du méthanol à l'éthanol comme solvant permet d'améliorer légèrement la diastéréosélectivité ainsi que le rendement de la réduction (Schéma 15, Tableau 1, entrées 1 et 2)

Schéma 15 : Réduction de l'énone **rac-39**

Entrée	Conditions de réduction	Résultat	Diastéréosélectivité (cis-anti:cis-syn)	Rendement (% , 2 étapes)
1	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> , MeOH, 0°C	Red 1,2	80:20	73
2	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> , EtOH, 0°C	Red 1,2	83:17	83
3	Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, -78°C	Red 1,2	86:14	46
4	Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, -78°C à t.a.	Red 1,2	86:14	32
5	L-Sélectride, THF, -78°C	Red 1,2 + 1,4	89:11	<20

Tableau 1 : Réduction de l'énone **39** par les réactifs borés

<sup>47</sup> (a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227. Pour une revue de l'utilisation du bore en chimie organique, voir : (b) Brown, H. C.; Pelter, A.; Smith, K. *Borane Reagents*. Academic Press, London, **1988**.

<sup>48</sup> HSAB theory = Hard and Soft Acids bases theory (théorie sur les acides et bases durs et mous)

Dans l'optique d'une réduction contrôlée par chélation de l'azote et du carbonyle,  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  a été utilisé, le zinc (II) étant connu pour être un bon acide de Lewis.<sup>49</sup> Appliquée à l'énone **rac-39**, la réduction par le  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  conduit avec une meilleure diastéréosélectivité à l'isomère cis-anti **rac-32a**, cependant aux dépens du rendement (Tableau 1, entrée 3). La chute du rendement pourrait provenir de la solubilité partielle de l'énone **rac-39** dans  $\text{Et}_2\text{O}$ . Cependant, une autre expérience, cette fois réalisée dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ , dans le lequel l'énone **rac-39** est parfaitement soluble, n'a pas donné de meilleur résultat (Tableau 1, entrée 4).

Enfin, le dernier réducteur boré qui a été essayé est le L-Sélectride<sup>®</sup> (ou  $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ ), réactif connu pour être un réducteur 1,4, et n'a pas donné de bons résultats. L'utilisation de ce réactif sur l'énone **rac-39** conduit effectivement à un mélange 1.5:1 de réduction 1,2 et 1,4, sans doute en raison de l'encombrement stérique important en  $\alpha$  du carbonyle et de l'encombrement du réactif. La diastéréosélectivité de la réaction est encore une fois nettement en faveur de l'isomère cis-anti **rac-32a** (Tableau 1, entrée 5).

L'étude a été complétée avec des hydrures d'aluminium. Le dibal-H (ou  $\text{AlH}(\text{i-Bu})_2$ ) est un réactif de choix pour réduire régiosélectivement les fonctions carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturées en leurs alcools allyliques correspondants, en raison du caractère acide de Lewis fort de l'aluminium.<sup>50</sup> La réduction de l'énone **rac-39** par le dibal-H, conduit à un mélange de réduction 1,2 et 1,4 dans un rapport 1:1.6, sans doute en raison de l'encombrement stérique en  $\alpha$  du carbonyle sur l'énone **rac-39** et de l'encombrement du réactif. La diastéréosélectivité est moyenne, toujours en faveur de l'isomère cis-anti **rac-32a** (Tableau 2, entrée 1).

Entrée	Conditions de réduction	Résultat	Diastéréosélectivité (cis-anti:cis-syn)	Rendement (% , 2 étapes)
1	dibal-H, THF, -78°C à 0°C	Red 1,2 + 1,4	72:28	–
2	$\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ , <i>i</i> -PrOH, 70°C à 100°C	Dégradation	–	–
3	Red-Al, Toluène, -78°C	Red 1,2	89:11	43
4	$\text{LiAlH}_4$ , THF, -25°C	Red 1,2	92:8	82

Tableau 2 : Réduction de l'énone 3 par les réactifs aluminés

<sup>49</sup> Pour des exemples de réductions 1,2 d'énones par  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ , voir : (a) Corey, E. J.; Andersen, N. H.; Carlson, R. M.; Paust, J.; Vedejs, E.; Vlattas, I.; Winter, R. E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245-3247. (b) Naito, T.; Nakata, T.; Akita, H.; Oishi, T. *Chem. Lett.* **1980**, 445-446. (c) Guanti, G.; Banfi, L.; Riva, R.; Zannetti, M. T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5483-6. (d) Banwell, M.; McLeod, M.; Premraj, R.; Simpson, G. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1631-1634.

<sup>50</sup> (a) Wilson, K. E.; Seidner, R. T.; Masamune, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 213-214. (b) Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis : Oxidizing and Reducing Agents*. Wiley, **1999**, 392-394.

La réaction de Meerwein-Ponndorf-Verley a également été tentée, cette réduction étant hautement sélective de la réduction 1,2 en raison de son mécanisme concerté à 6 centres.<sup>51</sup> Appliquée à l'énone **rac-39**, cette réduction n'a conduit qu'à des produits de dégradation, sans doute en raison son l'instabilité à la température de la réaction (Tableau 2, entrée 2).

Red-Al<sup>®</sup> (NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>) et LiAlH<sub>4</sub> sont deux réducteurs tout à fait comparables, réduisant la plupart des fonctions carbonyles.<sup>52</sup> Ils sont très sélectifs de la réduction 1,2 par rapport à la 1,4 sur les énonnes, en raison de leur caractère acide de Lewis très fort. Avec le Red-Al<sup>®</sup>, l'énone **rac-39** est réduite régiosélectivement en 1,2, et une très bonne diastéréosélectivité est également observée, cependant avec un rendement très moyen (Tableau 2, entrée 3).

De tous les réducteurs testés, les meilleurs résultats ont été obtenus avec LiAlH<sub>4</sub>, qui réduit efficacement et sélectivement l'énone **rac-39**, donnant très majoritairement l'isomère cis-anti **rac-32a** (Tableau 2, entrée 4). Ce résultat est d'autant plus important que l'isomère **rac-32a** possède la bonne configuration relative permettant de continuer la synthèse de la (-)-swainsonine, la (+)-6-épicastanospermine et la (+)-castanospermine.

La configuration relative de l'isomère majoritaire a pu être déterminée par RMN par l'obtention de l'oxazolidinone dérivée de l'alcool allylique **rac-32a**. Elle est obtenue après réduction de la fonction carbonyle du lactame **rac-32a**, puis protection de l'amino-alcool **rac-42a** résultant (Schéma 16). En effet, d'après les travaux de Futagawa et col.,<sup>53</sup> la constante de couplage observée entre les deux protons d'une oxazolidinone peut être reliée à la configuration relative de ces deux centres. Expérimentalement, une constante de couplage de 8.2 Hz est observée entre ces deux protons de l'oxazolidinone **rac-43**, cohérente avec une relation cis, confirmant la configuration cis-anti de l'alcool allylique **rac-32a**.

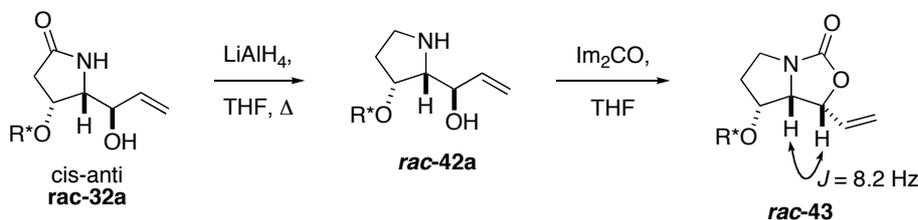


Schéma 16 : Synthèse de l'oxazolidinone **rac-43** et détermination de la configuration relative

<sup>51</sup> Wilds, A. L. *Org. React.* **1944**, *2*, 178-223.

<sup>52</sup> Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis : Oxidizing and Reducing Agents*. Wiley, **1999**.

<sup>53</sup> (a) Futagawa, S.; Inui, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308-3310. Voir aussi : (b) Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Laboroi, F.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8008-8013. (c) Poisson, J.-F.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6553-6560.

En appliquant à l'énone **rac-39** soit le modèle classique de Felkin-Ahn, soit le modèle chélate de Cram (ce modèle étant envisageable en utilisant par exemple  $\text{LiAlH}_4$  ou Red-Al<sup>®</sup> comme réducteurs), le substituant le plus volumineux, celui qui porte la copule chirale, gênerait l'accès du réducteur vis-à-vis de la face *Si* de l'énone **rac-39**. L'attaque de l'hydrure serait donc nettement favorisée sur la face *Re*, et pourrait expliquer la diastéréosélectivité (Schéma 17).

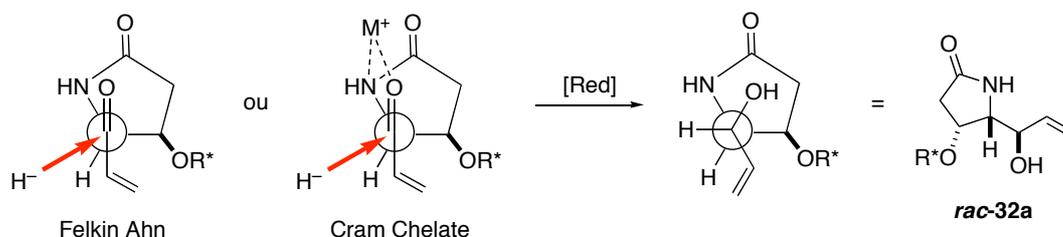


Schéma 17 : Modèle de Felkin-Ahn et modèle chélate de Cram

## C. Conclusion :

La cycloaddition [2+2] chimio-, régio- et diastéréosélective du dichlorocétène sur l'éther d'énol chiral **rac-27** permet donc d'accéder à la cyclobutanone **rac-29**, qui subit ensuite une expansion de cycle par un réarrangement de Beckmann puis une déchloration, conduisant efficacement au  $\gamma$ -lactame  $\beta,\gamma$ -disubstitué **rac-31** (Schéma 18).

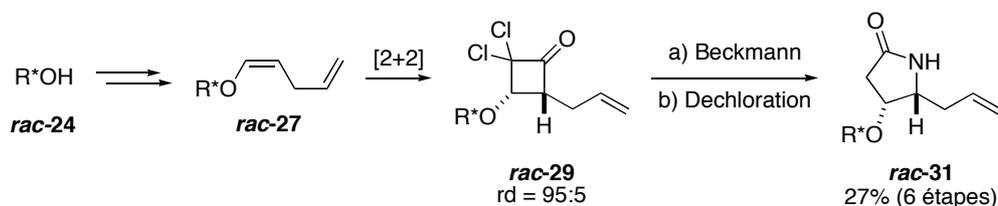


Schéma 18 : Synthèse du  $\gamma$ -lactame  $\beta,\gamma$ -disubstitué **rac-31**

Le  $\gamma$ -lactame **rac-31** a été engagé avec succès dans une étape d'oxydation allylique avec le dioxyde de sélénium, donnant les alcools allyliques **rac-32a** et **rac-32b**, dans un rapport 1:1. Ces deux diastéréoisomères étant inséparables, une séquence d'oxydation, réalisée par le réactif de Dess-Martin, puis de réduction, réalisée par  $\text{LiAlH}_4$ , permet d'obtenir sélectivement (rd=92:8) l'isomère cis-anti **rac-32a**. Ce dernier possède la bonne configuration relative pour accéder à la (-)-swainsonine, la (+)-6-épicastanospermine et la (+)-castanospermine et servira d'intermédiaire commun à la synthèse de ces 3 indolizidines (Schéma 19).

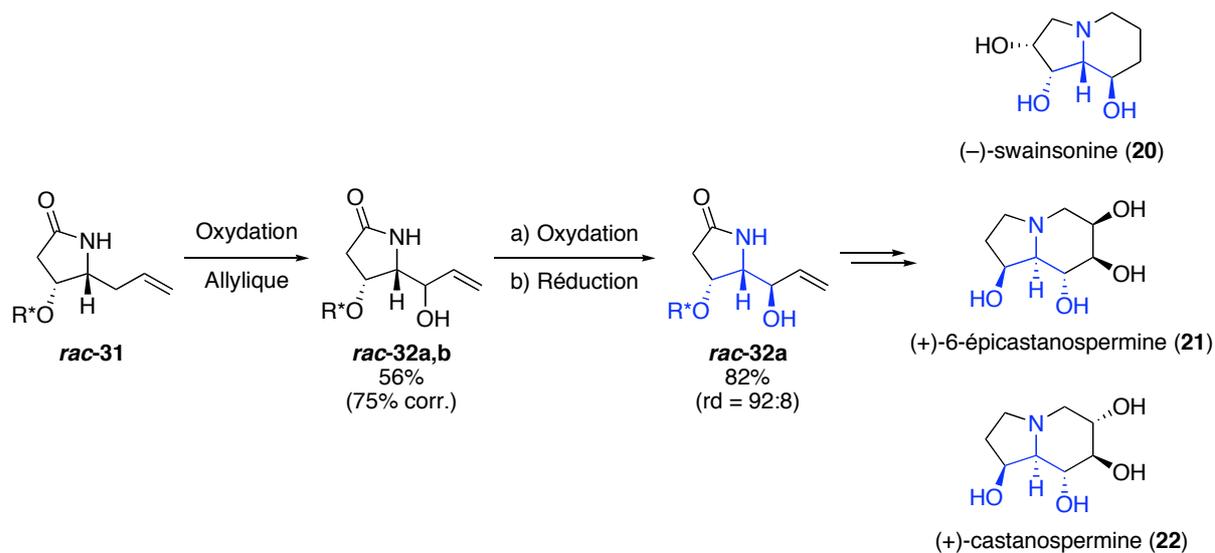


Schéma 19 : Synthèse de l'intermédiaire commun

Parmi tous les réducteurs testés lors de cette séquence d'oxydation-réduction, aucun ne donne sélectivement l'alcool allylique **rac-32b** de configuration relative cis-syn, nécessaire à la poursuite de la synthèse totale de la (-)-détoxine. Néanmoins, celle-ci a pu être obtenue par une synthèse stéréoconvergente à partir du mélange d'alcools allylique **rac-32a,b**, dont tous les détails sont dans le troisième chapitre.



**Chapitre II :**  
**Les Indolizidines Polyhydroxylées**



# Chapitre II : Les Indolizidines

## Polyhydroxylées

### A. Les alcaloïdes polyhydroxylés :

#### A-I. Généralités :

La plupart des alcaloïdes polyhydroxylés ont été étudiés en détail et montrent une activité inhibitrice des glycosidases d'une manière réversible et compétitive. Ces enzymes catalysent l'hydrolyse de la liaison glycosidique, et sont donc essentielles au fonctionnement des organismes vivants. Par exemple, certaines glycosidases sont impliquées dans la biosynthèse des chaînes oligosaccharidiques des glycoprotéines, des enzymes membranaires indispensables aux cellules pour les phénomènes de reconnaissance, d'adhésion cellulaire, etc. D'autres interviennent pendant dans les processus de digestion, relarguant ainsi des monosaccharides qui sont plus facilement transportés et utilisés par l'organisme.<sup>54</sup>

Certaines enzymes catalysent l'hydrolyse des liaisons glycosidiques avec rétention de la configuration du carbone anomérique, tandis que d'autres réalisent cette réaction avec inversion de la configuration de ce carbone. Pour les premières, le mécanisme d'hydrolyse procède de la façon suivante (Figure 21).<sup>55</sup> Le sucre terminal du polysaccharide est tout d'abord introduit dans le site actif de l'enzyme (**T1**). Le substituant en position anomérique est activé par la fonction acide HA du site actif de l'enzyme, de façon à générer un bon groupe partant. Les informations disponibles actuellement ne permettent pas encore de savoir précisément si, dans l'état de transition **T2**, la substitution nucléophile intramoléculaire, de la part du carboxylate B<sup>-</sup>, est concertée avec le départ du groupe en position anomérique. Ce dernier est relargué dans le milieu, et une molécule d'eau vient prendre sa place dans **T4**, et le processus inverse s'effectue. La molécule d'eau est partiellement déprotonée par le résidu carboxylate A<sup>-</sup> du site actif, permettant son attaque en position anomérique (**T5**), coupant ainsi la liaison ester glycosidique.

---

<sup>54</sup> Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295.

<sup>55</sup> Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 750-770.

Enfin, le monosaccharide est libéré du site réactionnel de l'enzyme (**T6**). Au total, la réaction est réalisée avec une double inversion de configuration.

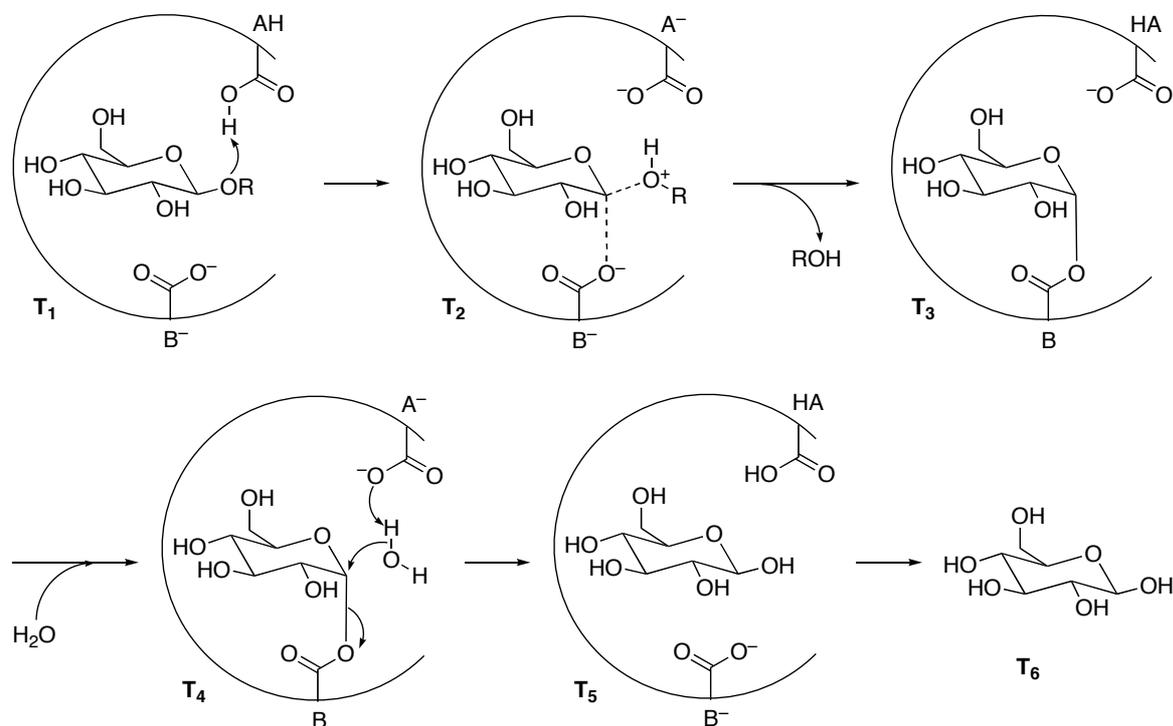


Figure 21 : Mécanisme d'action des glycosidases

Au moyen de leur analogie structurale avec les sucres, les alcaloïdes polyhydroxylés sont potentiellement des inhibiteurs efficaces et sélectifs des glycosidases, mimant les formes pyranose ou furanose de leurs substrats naturels. Par exemple, la position et la configuration des groupes hydroxyles de la nojirimycin correspondent à celles du glucose dans sa forme pyranose (Figure 22). De plus, Inouye et col.<sup>56</sup> rapportent en 1968 que les deux formes anomères  $\alpha$  et  $\beta$  sont en équilibre dans l'eau, chacune de ces formes pouvant inhiber respectivement les  $\alpha$ - et  $\beta$ -glucosidases.

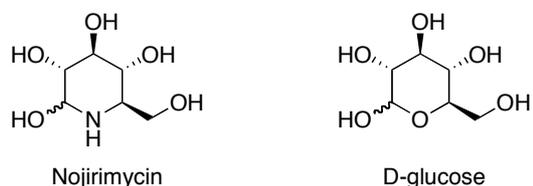


Figure 22 : Analogie structurale entre la nojirimycin et le glucose

Bien que l'arrangement spatial des fonctions hydroxyles des alcaloïdes polyhydroxylés jouent un rôle fondamental dans la reconnaissance spécifique des glycosidases, c'est l'atome

<sup>56</sup> Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125-2144.

d'azote de l'alcaloïde qui serait responsable de l'inhibition de l'activité biologique. En effet, la protonation de l'alcaloïde dans le site actif de l'enzyme par une fonction acide mène à la formation d'une paire d'ions. Celle-ci ressemble fortement à l'état de transition observé entre le substrat naturel et l'enzyme. En conséquence, la glycosidase a une forte affinité avec ces inhibiteurs. L'efficacité de l'inhibition dépend cependant du pKa de l'alcaloïde et du pH optimum de l'enzyme.

## A-II. Isolement et propriétés biologiques des indolizidines :

### A-II-a. La (-)-swainsonine :

La (-)-swainsonine a été isolée pour la première fois en 1973 d'un champignon, *Rhizoctonia leguminicola*.<sup>57</sup> Elle est présente dans plus d'une cinquantaine d'espèces de plantes en Australie. Des troubles neurologiques, des troubles intestinaux et un phénomène d'accoutumance aux plantes sont généralement observés lorsqu'elles sont consommées par le bétail. La mortalité est élevée, particulièrement chez les jeunes animaux. Chez le mouton, une étude a montré que ces troubles étaient dus à une accumulation d'oligosaccharides riches en mannose dans les ganglions lymphatiques, causés par la présence dans ces plantes d'un inhibiteur de  $\alpha$ -mannosidases.<sup>58</sup> La purification et la caractérisation de cet inhibiteur, la (-)-swainsonine, ont été accomplies par Colegate et col. en 1979 à partir de plants de *Swainsona canescens*.<sup>59</sup>



*Swainsona canescens*

La (-)-swainsonine a été également identifiée comme étant la toxine majeure de plusieurs espèces d'*Astragalus* ou encore d'*Oxytropis*, plus couramment appelées « locoweed » en Amérique du Nord. Ces plantes peuvent avoir un effet particulièrement destructeur : en 1883, le Département Américain à l'Agriculture a fait état d'une perte de 25000 têtes de



*Astragalus lentiginosus*

<sup>57</sup> (a) Guengerich, F. P.; DiMari, S. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055-1056. (b) Schneider, M. J.; Ungemach, F. S.; Broquist, H. P.; Harris, T. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 29-32.

<sup>58</sup> Broquist, H. P. *Ann. Rev. Nutr.* **1985**, *5*, 391-409.

<sup>59</sup> Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257-2264.

bétail dans le Kansas, résultant d'une intoxication par les locoweed. Actuellement, la (-)-swainsonine est extraite en grande quantité de d'*Astragalus lentiginosus*.<sup>60</sup>

La (-)-swainsonine est un inhibiteur puissant des  $\alpha$ -mannosidases, spécialement de celles qui sont impliquées dans les modifications structurales de la partie oligosaccharidique des glycoprotéines, modifications essentielles à l'acquisition par les glycoprotéines de leurs propriétés biologiques. Sur tous les tissus de mammifères testés, la (-)-swainsonine inhibe complètement et sélectivement l'activité des  $\alpha$ -mannosidases à une concentration de 20 $\mu$ M. En effet, une étude chez la souris a montré que les  $\alpha$ -glucosidase,  $\beta$ -glucosidase, hexosaminidase et  $\beta$ -glucuronidase du foie n'étaient pas inhibés par 200 $\mu$ M de (-)-swainsonine.<sup>61</sup> Il est supposé que l'activité inhibitrice est due à une similarité structurale entre la forme protonée de la (-)-swainsonine **44** et le cation mannosyle **45** (Figure 23).

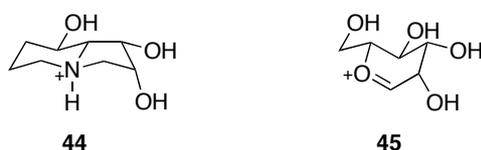


Figure 23 : Similarité structurale entre la forme protonée de la (-)-swainsonine et le cation mannosyle

#### A-II-b. La (+)-castanospermine et la (+)-6-épicastanospermine :

Ces deux alcaloïdes polyhydroxylés ont été isolés respectivement en 1981 et 1986 des graines d'une même plante australienne, *Castanospermum australe*,<sup>62</sup> et également d'*Alexa leiopetala* pour la (+)-castanospermine.<sup>63</sup>



*Castanospermum australe*

<sup>60</sup> Gardner, D. R.; Lee, S. T.; Molyneux, R. J.; Edgar, J. A. *Phytochem. Anal.* **2003**, *14*, 259-266.

<sup>61</sup> Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; Colegate, S. M. *Biochem. J.* **1980**, *191*, 649-651.

<sup>62</sup> (a) Pour la (+)-castanospermine, voir : Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814. (b) Pour la (+)-6-épicastanospermine, voir : Molyneux, R. J.; Roitman, J. N.; Dunnheim, G.; Szumilo, T.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *251*, 450-457.

La (+)-castanospermine est un inhibiteur puissant des  $\alpha$ - et  $\beta$ -glucosidases, pouvant causer des intoxications graves, notamment chez le bétail.<sup>64</sup> Ces empoisonnements peuvent entraîner de sérieux problèmes intestinaux, en raison de l'inhibition du fonctionnement d'enzymes comme les sucrases, maltases, et tréhalase, chargées de la digestion des disaccharides. Les troubles sont dans certains cas si sévères qu'ils peuvent entraîner la mort de l'animal. La (+)-castanospermine peut également engendrer une dégénération du cœur et des reins. Son activité biologique est liée à sa forte ressemblance structurale avec le glucose, quelle que soit la forme anomérique considérée,  $\alpha$  ou  $\beta$  (Figure 24).

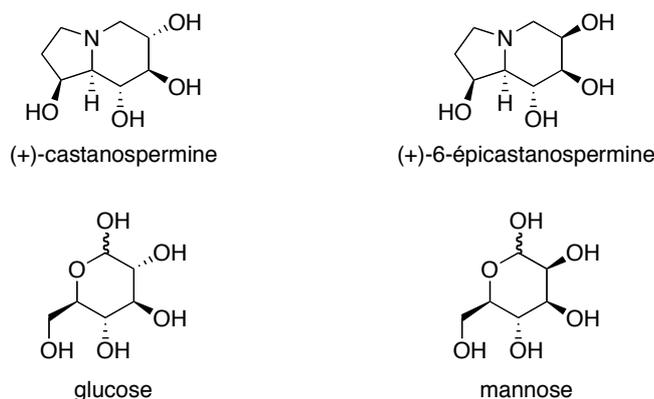


Figure 24 : Similarités structurales

Quant à la (+)-6-épicastanospermine, malgré sa ressemblance structurale forte avec le mannose, elle ne possède aucune activité inhibitrice de  $\alpha$ -mannosidases ou de  $\beta$ -glucosidases. Néanmoins, c'est un inhibiteur puissant de l'amyloglucosidase (ou exo-1,4- $\alpha$ -glucosidase) et également un inhibiteur faible de la  $\beta$ -galactosidase.<sup>62b</sup>

### A-II-c. Potentiel thérapeutique des alcaloïdes polyhydroxylés :

Étant donné l'activité inhibitrice importante des alcaloïdes polyhydroxylés sur les glycosidases, leur utilisation pourrait être envisagée dans les nombreux maladies où ces enzymes sont impliquées, comme les cancers, les diabètes, mais également comme stimulants du système immunitaire ou anti-viraux.<sup>65</sup>

Les chaînes oligosaccharidiques des glycoprotéines confèrent aux cellules leurs spécificités biologiques, en étant impliquées dans les phénomènes d'adhésion cellulaire, de reconnaissance,

<sup>63</sup> Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Stirton, C. H.; Carter, D.; Hegarty, M. P.; Bell, E. A. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1403-1404.

<sup>64</sup> Pan, Y. T.; Hori, H.; Saul, R.; Sanford, B. A.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1983**, *22*, 3975-3984.

<sup>65</sup> Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295.

etc... Les glycosidases chargées de la modification structurale des glycoprotéines sont entre autres responsables de la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses, et également dans la prolifération et la migration des tumeurs.<sup>66</sup> En effet, il est connu depuis longtemps que les patients atteints de tumeurs cancéreuses ont des taux élevés de glycosidases dans leurs analyses. Les alcaloïdes polyhydroxylés pourraient donc empêcher la formation de glycoprotéines aberrantes, et donc servir d'agents anticancéreux. Les propriétés thérapeutiques de la (-)-swainsonine ont été largement étudiées par rapport aux autres indolizidines polyhydroxylés. Cet alcaloïde montre des activités biologiques puissantes en tant qu'agent anticancéreux, et subit actuellement les tests cliniques de phase II au Canada, notamment dans le traitement du cancer en métastase des reins.<sup>67</sup> Quelques études ont été également menées sur la (+)-castanospermine. Son activité inhibitrice a été rapportée chez des souris atteintes d'un cancer en métastase.<sup>68</sup>

En raison de l'utilisation potentielle de la (-)-swainsonine en tant qu'agent anticancéreux, des études sur sa toxicité ont été menées, en particulier sur la moelle osseuse. Une étude a montré que la croissance des cellules de moelle osseuse était stimulée par la présence de (-)-swainsonine, chez des souris atteintes de problèmes de sang, alors que l'alcaloïde n'exerce aucune activité stimulante lorsqu'il est administré seul. Pour ces raisons, l'activité de la (-)-swainsonine a également été étudiée en tant que stimulant du système immunitaire. Administré en complément de cyclophosphamide, un agent anti-cancéreux, la (-)-swainsonine protège la moelle osseuse des effets cytotoxiques chez la souris et l'homme, sans diminuer l'efficacité de la chimiothérapie envers les cellules cancéreuses. De même, en complément de l'AZT, un composé notamment utilisé dans la thérapie du SIDA et possédant des effets secondaires notoires sur la moelle osseuse, la (-)-swainsonine permet d'augmenter la production de cellules de moelle et de globules blancs.<sup>69</sup> Pour ces raisons, elle subit également les tests cliniques de phase I et II en tant que complément du traitement de SIDA à l'AZT.

Une autre application thérapeutique de ces alcaloïdes indolizidiniques serait en tant qu'agents antiviraux. En effet, la (+)-castanospermine diminue l'infection par les rétrovirus comme le HIV ou le cytomégalovirus *in vitro*, à des concentrations qui ne sont pas cytotoxiques pour les lymphocytes. La synthèse d'analogues a pu montrer que les dérivés 6-O-acylés de la

---

<sup>66</sup> (a) Broquist, H. P. *Ann. Rev. Nutr.* **1985**, *5*, 391-409. (b) Elbein, A. D. *FASEB J.* **1991**, *5*, 3055-3063.

<sup>67</sup> Shaheen, P.; Stadler, W.; Elson, P.; Knox, J.; Winquist, E.; Bukowski, R. *Investigational New Drugs* **2005**, *23*, 577-581.

<sup>68</sup> Ostrander, G. K.; Scribner, N. K.; Rohrschneider, L. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1091-1094.

<sup>69</sup> Klein, J. L. D.; Roberts, J. D.; George, M. D.; Kurtzberg, J.; Breton, P.; Chermann, J. C.; Olden, K. *Br. J. Cancer* **1999**, *80*, 87-95.

(+)-castanospermine sont des inhibiteurs plus puissants du HIV, en particulier le dérivé 6-O-butanoyle, qui est 20 fois plus actif que le produit naturel.<sup>70</sup> Récemment, il a été montré que la 6-O-butanoylcastanospermine était bien tolérée par des patients pendant les tests cliniques de phase II. En complément de l'AZT, des effets de synergie sont observés contre la réplication du HIV.<sup>71</sup>

Enfin, la (+)-castanospermine a été testé en tant qu'agent thérapeutique potentiel dans le traitement de maladies comme la sclérose et l'arthrite,<sup>72</sup> et pourrait également servir dans les années futures d'agent anti-rejet des tissus transplantés.<sup>73</sup> Quant à la (+)-6-épicasanospermine, ses activités biologiques et thérapeutiques ne sont à ce jour que peu décrites.

## B. La (-)-swainsonine :

### B-I. Synthèses antérieures :

La (-)-swainsonine est sans doute l'alcaloïde polyhydroxylé qui a suscité le plus intérêt de la part des chimistes, en raison de ses activités biologiques et de son potentiel thérapeutique. A l'heure actuelle, vingt-sept synthèses totales non-racémiques de cet alcaloïde naturel ont été décrites, dont 14 partent du pool chiral.<sup>74</sup> Etant donné le nombre important de synthèses, seuls quelques exemples ont été sélectionnés pour leur originalité, illustrant les différentes stratégies de synthèse employées. La numérotation qui sera utilisée pendant cette partie est la numérotation officielle des indolizidines (Figure 25).

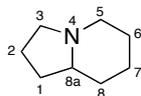


Figure 25 : Numérotation officielle des indolizidines

<sup>70</sup> (a) Sunkara, P. S.; Taylor, D. L.; Kang, M. S.; Bowlin, T. L.; Liu, P. S.; Tymes, A. S.; Sjoerdsma, A. *Lancet* **1989**, *1*, 1206. (b) Taylor, D. L.; Sunkara, P. S.; Liu, P. S.; Kang, M. S.; Bowlin, T. L.; Tymes, A. S. *AIDS* **1991**, *5*, 693-8.

<sup>71</sup> Johnson, V. A.; Walker, B. D.; Barlow, M. A.; Paradis, T. J.; Chou, T. C.; Hirsch, M. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 53-57.

<sup>72</sup> Willenborg, D. O.; Parish, C. R.; Cowden, W. B. *Immunol. Cell Biol.* **1992**, *70*, 369-377.

<sup>73</sup> Grochowicz, P. M.; Bowen, K. M.; Hibberd, A. D.; Clark, D. A.; Cowden, W. B.; Willenborg, D. O. *Transplant. Proc.* **1992**, *24*, 2295-2296.

<sup>74</sup> Pour une revue générale sur les synthèses d'alcaloïdes indolizidiniques, voir : (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 603-626. Pour une revue des synthèses de la (-)-swainsonine entre 2000 et 2005, voir : (b) Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 39-57. Pour une revue des synthèses de la (-)-swainsonine avant 2000, voir : (c) El Nemr, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579-8629. Pour les synthèses plus récentes, voir : (d) Martin, R.; Murruzzu, C.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325-2328. (e) Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1609-1612. (f) Au, C. W. G.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7097-7099.

**B-I-a. Synthèse pool-chiral de Cha et col. :**

Leur approche synthétique de la (-)-swainsonine est basée sur l'utilisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire des azotures sur les alcènes.<sup>74c</sup> Le précurseur de cycloaddition **47** est obtenu en deux étapes à partir du dérivé **46** de l'acide D-isoascorbique, via notamment une oléfination Wittig donnant sélectivement l'alcène *Z* (Schéma 20). En présence d'azoture de sodium, le tosylate **47** forme *in situ* l'azoture correspondant, qui subit la cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire pour former l'imine **48**, conduisant après cyclisation intramoléculaire à l'indolizidinone **49**. L'hydroboration-oxydation de cette dernière permet à la fois de réduire la fonction carbonyle et d'introduire sélectivement la fonction hydroxyle en position 8 de la (-)-swainsonine. Cette synthèse est sans doute une des plus courtes (sept étapes à partir du lactol **46**) et une des plus efficaces (rendement global de 20.4%).

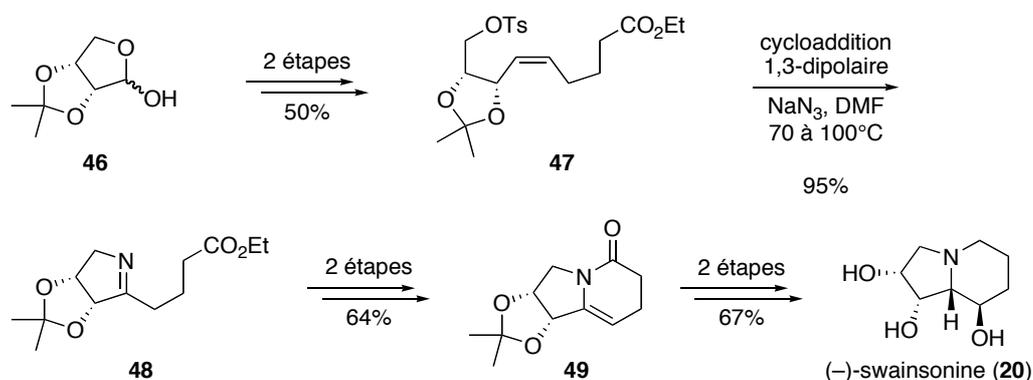


Schéma 20 : Synthèse de la (-)-swainsonine par Cha et col.

**B-I-b. Synthèse pool-chiral de Kibayashi et col. :**

Cette synthèse de la (-)-swainsonine est la seule à être basée sur l'utilisation d'une cycloaddition [4+2] entre un résidu nitroso et un diène.<sup>74c</sup> Le précurseur de cyclisation **52** est obtenu à partir du pool chiral. Dans un premier temps, le diène **50** est obtenu via une oléfination de Wittig à partir de l'acide D-malique, sous forme d'un mélange 4.3:1 des isomères *Z* et *E* (Schéma 21). Après ouverture sélective du benzylidène **50** par le dibal-H, la photoisomérisation du mélange de diènes permet d'obtenir sélectivement l'alcène *E*, conduisant après homologation de la chaîne carbonée par NaCN au nitrile **51**. Ce dernier peut être transformé en l'acylhydroxylamine **52** en 3 étapes. En présence d'un oxydant comme *n*-Pr<sub>4</sub>NIO<sub>4</sub>, l'acylnitroso **53** se forme *in situ* et subit une cycloaddition [4+2] intramoléculaire, conduisant majoritairement avec un rendement de 69% au cycloadduit **54** (rd = 4.1:1). La liaison azote-oxygène est ensuite coupée par réduction, donnant majoritairement le diol **55** (rd = 4.0:1) après protection et dihydroxylation par OsO<sub>4</sub>. La (-)-swainsonine est finalement obtenue après notamment une

étape de cyclisation intramoléculaire, avec un rendement de 1.2% à partir de l'acide D-malique. Kibayashi et col. réalisent ici une synthèse originale, le point faible restant le nombre important d'étapes (20 étapes en tout) ainsi que le rendement global de la synthèse.

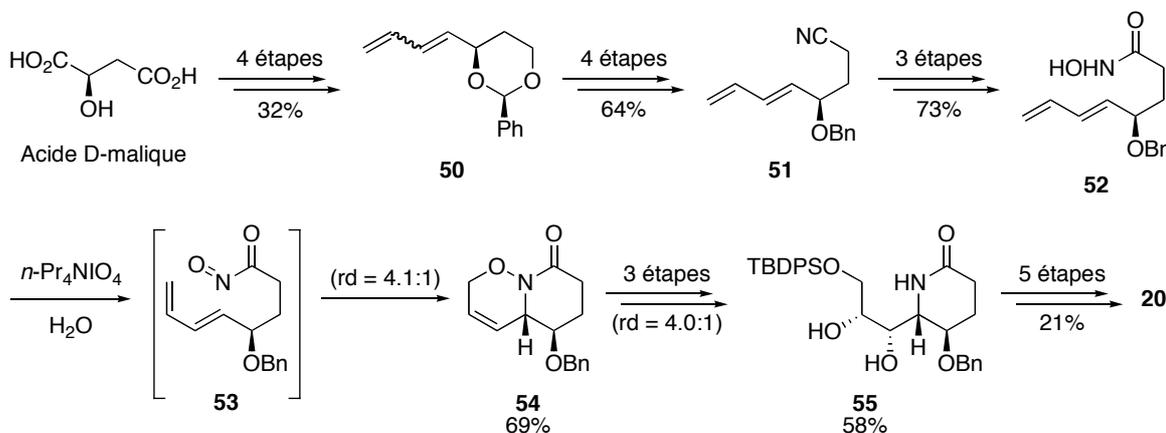


Schéma 21 : Synthèse de la (-)-swainsonine par Kibayashi et col.

### B-I-c. Synthèse non-pool chiral de Roush et col. :

La synthèse de Roush et col. illustre une stratégie de synthèse adoptée par de nombreux groupes, c'est-à-dire la double cyclisation intramoléculaire ou intermoléculaire d'un dérivé acyclique.<sup>74b,c</sup> Dans ce cas, cette double cyclisation est réalisée en une seule étape par amination réductrice. Dans un premier temps, l'époxyde **57** est obtenu en 4 étapes, via notamment l'utilisation d'une époxydation asymétrique de Sharpless, à partir de l'aldéhyde **56** commercial (Schéma 22).

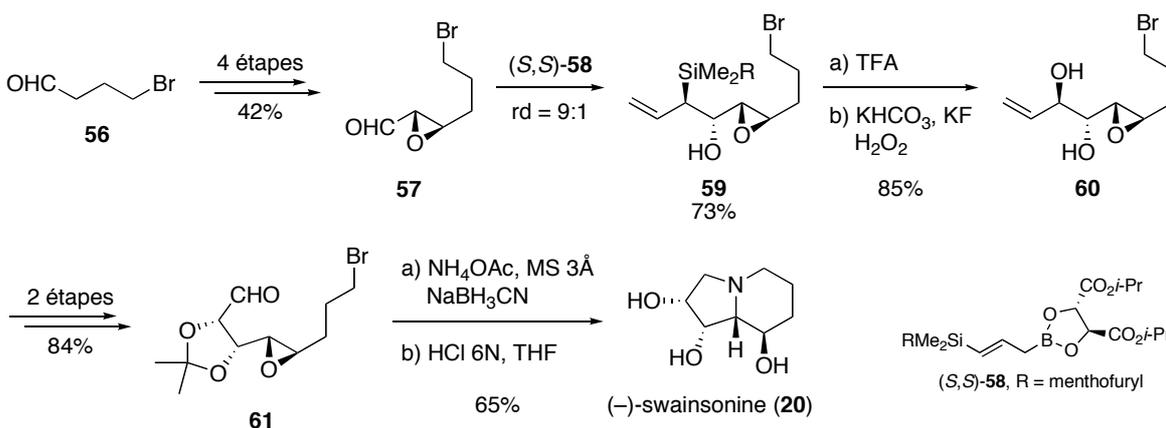


Schéma 22 : Synthèse de la (-)-swainsonine par Roush et col.

L'aldéhyde **57** subit ensuite une allylation chimio- et diastéréosélective en présence de l'allylsilane (S,S)-**58**, menant au silane **59**, et conduisant après oxydation au diol **60**. L'aldéhyde **61**, obtenu après deux étapes de protection et de coupure oxydante, conduit à la (-)-swainsonine

par amination réductrice en présence de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  et de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Les auteurs réalisent ici synthèse hautement sélective en seulement 10 étapes, avec un rendement global de 14.2% à partir du bromoaldéhyde **56**.

### B-I-d. Synthèse non-pool chiral de Blechert et col. :

Plusieurs groupes ont opté pour la formation du diol 1,2 de la (-)-swainsonine via une dihydroxylation de l'oléfine correspondante, dont voici un exemple décrit par Blechert et col.<sup>74b</sup> La synthèse commence par la dessymétrisation du diol méso **62**, catalysée par le palladium(0) en présence d'un ligand chiral ( $\text{L}^*$ ), conduisant énantiosélectivement (97%, >99% après recristallisation) au carbamate **63** (Schéma 23).<sup>75</sup> Ce dernier mène au diène **64** en trois étapes. En présence du catalyseur de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération, les auteurs réalisent un réarrangement de cycles, donnant sélectivement la pyrrolidine **65**. Après formation du squelette indolizidinique en 4 étapes, l'indolizidine **66** subit une dihydroxylation asymétrique, introduisant sélectivement (20:1) le diol 1,2 de la (-)-swainsonine. Cette dernière étape permet d'obtenir de diol **67**, conduisant après trois étapes finales à l'alcaloïde naturel. Blechert et col. réalisent ici une synthèse hautement sélective et efficace de la (-)-swainsonine, avec un rendement global de 40% sur les 12 étapes.

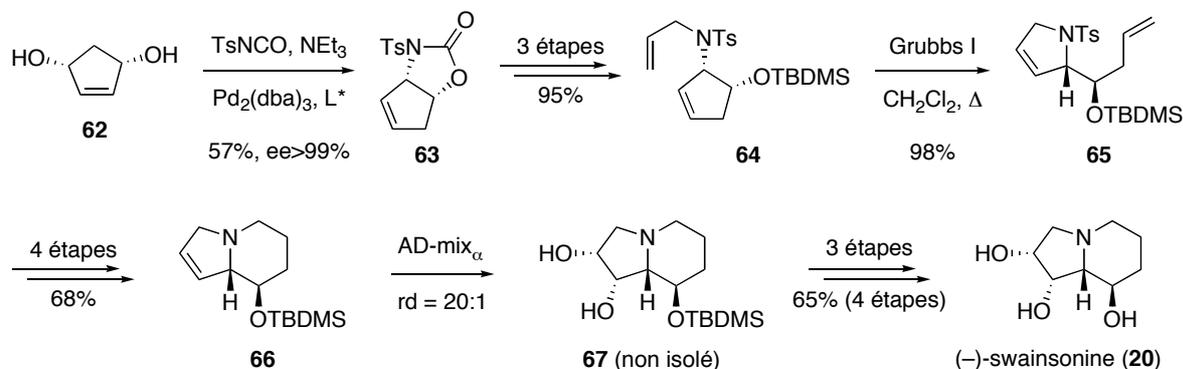


Schéma 23 : Synthèse de la (-)-swainsonine par Blechert et col.

### B-I-e. Synthèse non-pool chiral de Riera et col. :

Cette synthèse comprend le seul exemple d'application de la métathèse cyclisante à la formation de cycles à 6 chaînons de la (-)-swainsonine. Le précurseur de cyclisation **70** est obtenu en deux étapes à partir de l'époxyde chiral **69** et de l'isocyanate d'allyle **68**, donnant dans les conditions de métathèse cyclisante le carbamate **71** (Schéma 24). Ce dernier conduit en 5

<sup>75</sup> Cette méthodologie a été développée par Trost et col., voir : (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228-230.

étapes à l'aldéhyde **72**, qui subit d'abord une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons (modification de Still-Gennari) pour donner majoritairement l'ester insaturé *Z* correspondant, puis une dihydroxylation sélective, permettant d'obtenir le diol **73**. La (-)-swainsonine est obtenue après 6 étapes finales à partir de l'amino-ester **73**.

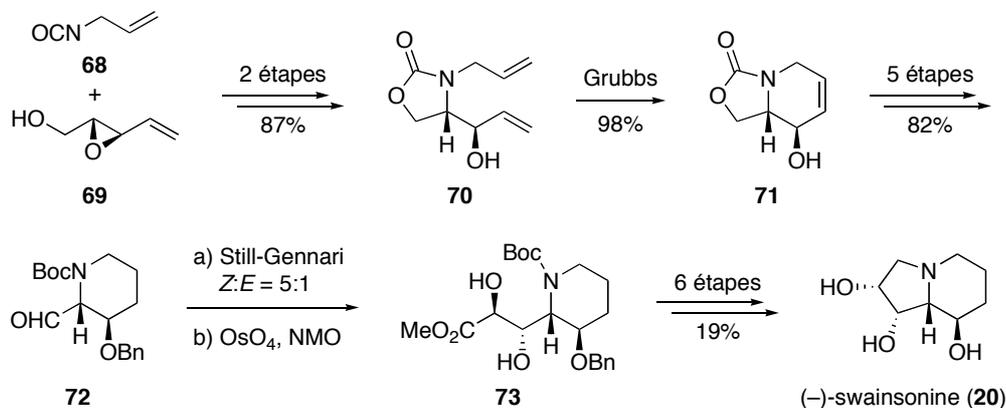


Schéma 24 : Synthèse de la (-)-swainsonine par Riera et col.

### B-I-f. Synthèse non-pool chiral de O'Doherty et col. :

La synthèse décrite par O'Doherty et col. illustre également une stratégie de synthèse plusieurs fois employée pour la (-)-swainsonine, le réarrangement oxydatif des alcools furyliques (réarrangement d'Achmatowicz). Le précurseur de cette réaction, le furane **76**, est obtenu en 3 étapes à partir du furanne lithié **74** et de la lactone **75**, via notamment une étape de réduction asymétrique de Noyori, permettant d'accéder uniformément aux deux énantiomères de l'alcool **76**, et donc par extension aux deux énantiomères de la swainsonine (Schéma 25).<sup>76</sup>

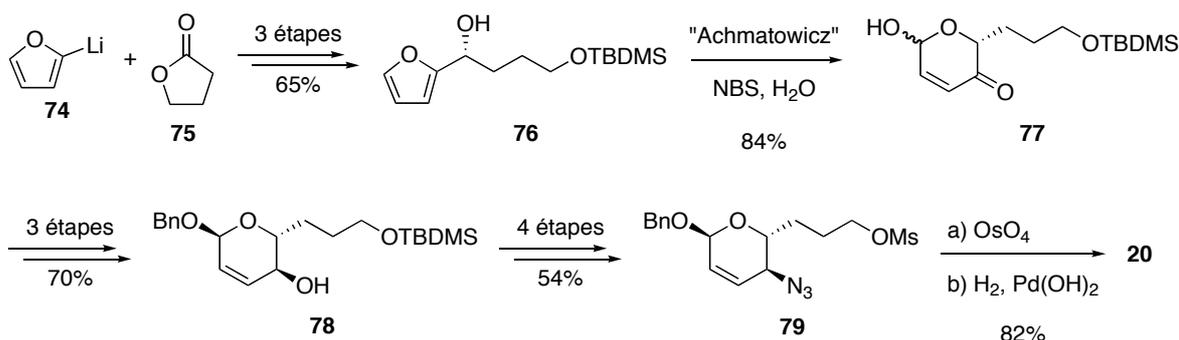


Schéma 25 : Synthèse de la (-)-swainsonine par O'Doherty et col.

L'alcool furylique **76** conduit ensuite à l'hémiacétal **77** par le réarrangement d'Achmatowicz, réalisé ici en présence de NBS. Ce dernier permet d'accéder en 3 étapes à

<sup>76</sup> Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.

l'alcool allylique **78**, conduisant sélectivement à l'azoture **79** via un intermédiaire  $\pi$ -allyle. Après dihydroxylation sélective, et hydrogénation catalytique de l'azoture et de l'acétal benzylique, la (-)-swainsonine est isolée avec un rendement global de 16.9% à partir du furanne lithié **74**.

Ainsi, de nombreuses stratégies de synthèse ont été élaborées pour synthétiser la (-)-swainsonine. Notre stratégie de synthèse va maintenant être détaillée ainsi que les résultats obtenus.

## B-II. Résultats et discussion :

La (-)-swainsonine, la (+)-6-épicastanospermine et la (+)-castanospermine possèdent toutes les trois la même configuration relative pour les trois centres asymétriques représentés ici en bleu (Figure 26). Pour cette raison, une approche commune à ces trois produits naturels semble envisageable.

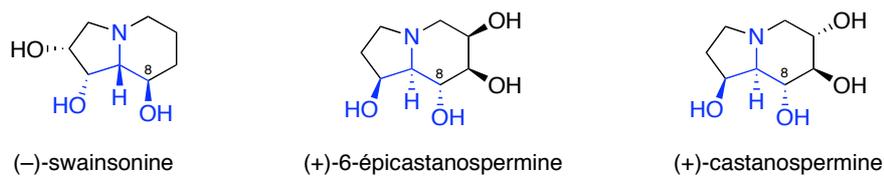


Figure 26 : Les indolizidines polyhydroxylées

Comme décrit dans le premier chapitre, la cycloaddition [2+2] suivie de l'expansion de cycle selon un réarrangement de Beckmann, permet d'obtenir diastérosélectivement le lactame **31**. Dans le cas de la (-)-swainsonine, la synthèse doit nécessairement commencer avec l'énantiomère *S* de l'alcool **24**, afin d'obtenir le lactame **31** dans la bonne configuration absolue, et par extension l'alcaloïde naturel (Schéma 26). La séquence d'oxydoréduction mise au point est également utilisée pour conduire très majoritairement à l'isomère cis-anti **32a**, possédant la fonction hydroxyle en position allylique dans la bonne configuration absolue.

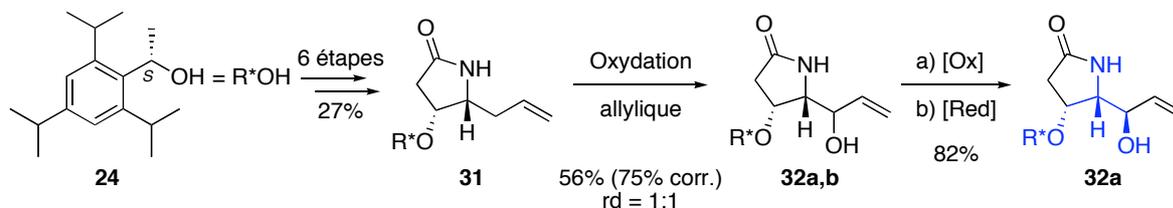


Schéma 26 : Synthèse de l'alcool allylique **32a**

Dans cette partie sont exposés les résultats obtenus dans la synthèse totale de la (-)-swainsonine à partir de l'alcool allylique **32a**. Cet alcaloïde pourrait être obtenu à partir de

l'indolizidine **XV**: l'introduction du diol 1,2-cis s'effectue à l'aide d'une dihydroxylation, déjà décrite sur des substrats analogues par Hanaoka et col. ( $R^1 = \text{TDBMS}$ ), Carretero et col. ( $R^1 = \text{TIPS}$  et H), Blechert et col. ( $R^1 = \text{TBDMS}$ ), et Pyne et col. ( $R^1 = \text{Bn}$ ) (Figure 27).<sup>74b,77</sup>

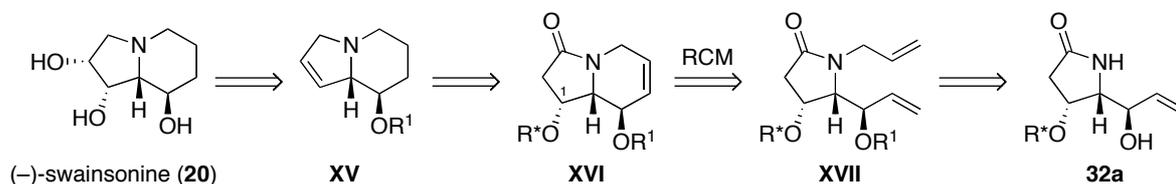


Figure 27 : Rétrosynthèse de la (-)-swainsonine

L'indolizidine **XV** pourra être obtenue via l'élimination du groupement hydroxyle en position 1, dérivé de l'indolizidinone **XVI**. Celle-ci sera isolée par métathèse cyclisante du diène **XVII**, ce dernier dérivant de l'alcool allylique **32a**. En effet, malgré la facilité d'obtention du squelette indolizidinique par métathèse cyclisante, à ce jour aucune synthèse de la (-)-swainsonine n'utilise cette stratégie.<sup>78</sup>

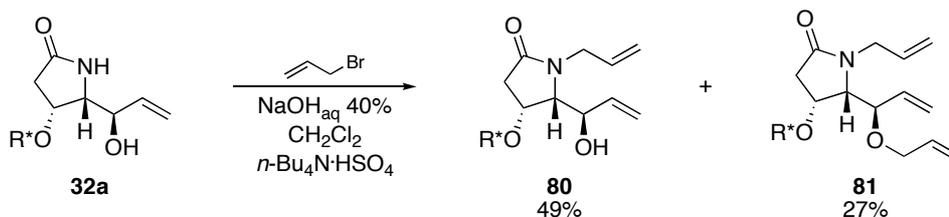
### B-II-a. Obtention du précurseur de cyclisation :

Il a été fait le choix de garder le plus longtemps possible au cours de la synthèse la fonction amide, plutôt que d'utiliser l'amine (issue de la réduction du lactame **31**) pour obtenir le précurseur de cyclisation correspondant. En effet, la conservation de la fonction amide permet d'une part de faciliter grandement les purifications des intermédiaires en évitant les problèmes de protonation des amines sur les colonnes de gel de silice, et d'autre part d'éviter les problèmes de métathèse sur des composés aminés.

Soumis à des conditions d'allylation par transfert de phase, l'alcool **32a** donne un mélange de produit mono-allylé **80** sur l'azote, et di-allylé **81** (Schéma 27). Le résultat pourrait s'expliquer par la proximité des pKa des fonctions hydroxyle et amide. Aucune trace du produit mono-allylé sur l'hydroxyle n'a été détectée. Ainsi, une étape préliminaire de protection de l'hydroxyle en position allylique s'est révélé indispensable.

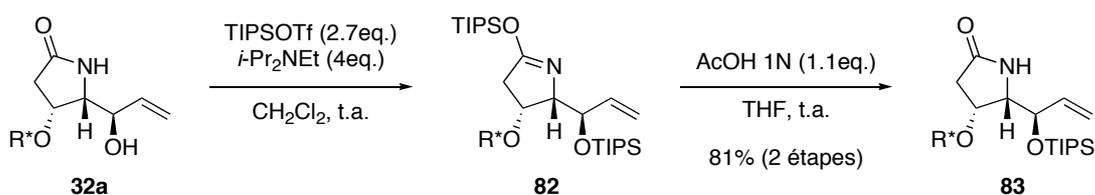
<sup>77</sup> Hanaoka ont réalisé une synthèse de la ( $\pm$ )-swainsonine, voir : Mukai, C.; Sugimoto, Y. i.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281-6287.

<sup>78</sup> Pour des exemples d'application de la RCM dans la formation du cycle à 6 chaînons d'autres indolizidines, voir : (a) Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Patzel, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251-7264. (b) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Chem. Comm.* **2000**, 1027-1028. (c) Park, S. H.; Kang, H. J.; Ko, S.; Park, S.; Chang, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2621-2624. (d) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605-5608. (e) El-Nezhawy, A. O. H.; El-Diwani, H. I.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 4137-4142. (f) Chandra, K. L.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4630-4633.



Le groupement protecteur de cet hydroxyle doit être particulièrement stable dans des conditions basiques fortes lors de l'étape suivante d'allylation. De plus, la copule chirale (déprotégée par TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) doit pouvoir être enlevée très sélectivement en présence de ce groupement protecteur. Pour ces raisons, des groupements silylés ou des esters semblent convenir. En effet, en fonction de leur encombrement stérique, ceux-ci sont plus ou moins stables en milieu basique, et ils sont également orthogonaux par rapport à l'auxiliaire chirale (R\*).

En pratique, la protection de l'alcool **32a** s'est révélée difficile. Dans les conditions classiques de protection (R<sub>3</sub>SiCl, Imidazole, DMAP cat., DMF, t.a.), un seul essai a permis de récupérer le produit attendu avec un très bon rendement de 89% (R = TES), avec un excès de chlorosilane (2.2eq.). Ce résultat n'a cependant jamais pu être reproduit. Cette protection a donc été tentée avec un excès de silane plus réactif, comme TIPSOTf, et le composé diprotégé **82** est observé et peut même être isolé. Après optimisation des conditions, 2.7eq. du silane sont nécessaires pour obtenir 100% de conversion du produit de départ (Schéma 28). L'imidate **82** peut être facilement et sélectivement déprotégé en présence d'1.1 équivalents d'acide acétique. Le lactame **83** est obtenu avec un rendement de 81%.



L'étape suivante est la *N*-allylation du lactame **83**. Plusieurs conditions ont été testées pour effectuer cette transformation. À partir du mélange des  $\gamma$ -lactames **84a,b**, après 2 jours en présence d'une base forte comme NaH, de bromure d'allyle, et de DMF, seule une petite quantité des produits attendus **85a,b** est observée, la majeure partie du produit de départ n'ayant pas réagi (Schéma 29). Cependant, la dé-silylation des produits et une petite quantité de l'alcool **24** sont également observées. Après re-protection de ce brut réactionnel par le même groupement protecteur, le rendement global en diènes **85a,b** sur les deux étapes atteint seulement 18%.

En présence de *n*-BuLi, de bromure d'allyle, dans le THF, la réaction est particulièrement lente sur le lactame **84c**, conduisant après 10 jours à t.a au produit attendu **85c**, cependant avec seulement 43% de rendement, et environ 15% de l'alcool **24** est récupérée (Schéma 29).

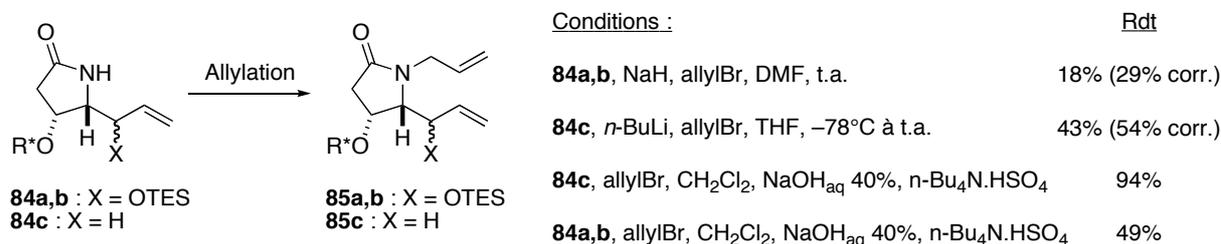
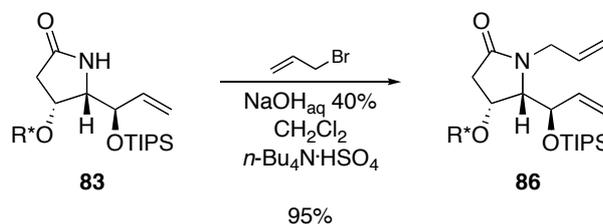


Schéma 29 : Premiers essais d'allylation

Les meilleurs résultats ont été obtenus sur le lactame **84c** en réalisant l'allylation par catalyse par transfert de phase (CTP). Ces conditions biphasiques conduisent cette fois avec 94% de rendement au diène désiré **85c** (Schéma 29). Appliquée aux  $\gamma$ -lactames **84a,b**, l'allylation par CTP conduit aux diènes attendus **85a,b** avec un rendement de 49%. Ce rendement moyen pourrait être dû à l'instabilité du groupement protecteur TES dans ces conditions basiques. En effectuant la même réaction sur le  $\gamma$ -lactame **83**, dans lequel la fonction hydroxyle est protégée par un TIPS, le diène **86** attendu est obtenu avec cette fois 95% de rendement (Schéma 30).

Schéma 30 : Obtention du diène **86**

Le diène **86** étant en notre possession, la métathèse cyclisante va pouvoir être testée afin d'obtenir le squelette indolizidinique de la (-)-swainsonine.

### B-II-b. Cyclisation par métathèse :

La métathèse d'oléfines a connu ces dernières années un développement majeur, grâce à l'élaboration de catalyseurs toujours plus actifs, stables, compatibles avec d'autres groupes fonctionnels, et faciles d'utilisation.<sup>79</sup> Depuis l'apparition des catalyseurs à base de ruthénium, la

<sup>79</sup> Pour des revues, voir : (a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29. (b) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4592-4633.

métathèse est devenue un outil puissant en synthèse organique, donnant aux chimistes une nouvelle façon de former des liaisons carbone-carbone.<sup>80</sup>

Parmi les différents catalyseurs de ruthénium commercialement disponibles, les catalyseurs de Grubbs de 1<sup>e</sup> génération **87**<sup>81</sup> et de 2<sup>nd</sup> génération **88**<sup>82</sup> connaissent un succès particulièrement retentissant en synthèse totale, par leur facilité d'utilisation et leur grande comptabilité avec de nombreux groupements fonctionnels (Figure 28).

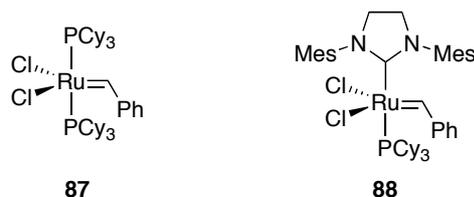


Figure 28 : Différents catalyseurs de Grubbs

Il existe dans la littérature quelques exemples d'application des catalyseurs de Grubbs à la formation d'indolizidinones par la fermeture du cycle à 6 chaînons. Le premier exemple a été décrit en 1999 par Holmes et col.,<sup>83</sup> avec la formation de l'indolizidinone **90** à partir du diène **89**, en utilisant le catalyseur de Grubbs de 1<sup>e</sup> génération **87** (Schéma 31). Sur le diène **91**, un substrat relativement proche du diène **86**, Steckhan et col.<sup>84</sup> réalisent également une métathèse en présence du même catalyseur, obtenant avec un rendement de 89% l'indolizidinone **92**.

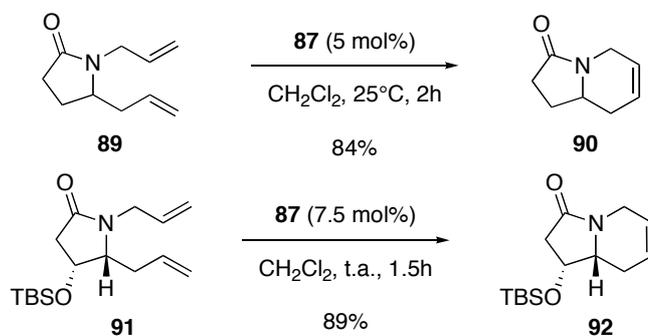


Schéma 31 : Exemples de formation d'indolizidinone par métathèse

Ces deux précédents résultats étant prometteurs, la métathèse a donc été tentée dans un premier temps sur le mélange de diènes **85a,b**. Lors du premier essai, l'utilisation du catalyseur

<sup>80</sup> Pour des applications récentes de la métathèse d'oléfinnes en synthèse totale, voir : (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012-3043. (b) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1900-1923. (c) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4490-4527.

<sup>81</sup> (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041. (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

<sup>82</sup> Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

<sup>83</sup> Tarling, C. A.; Holmes, A. B.; Markwell, R. E.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1695-1702.

<sup>84</sup> Lennartz, M.; Steckhan, E. *Synlett* **2000**, 319-322.

de Grubbs de 1<sup>e</sup> génération **87** n'a conduit qu'à 15% de conversion (RMN) après 1h à reflux dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis 3h à température ambiante (Schéma 32). Cette faible conversion pourrait être due à une réactivité faible des diènes **85a,b** vis-à-vis du catalyseur à température ambiante, en raison de l'encombrement stérique beaucoup plus important généré à la fois par la copule chirale et le groupement silylé.

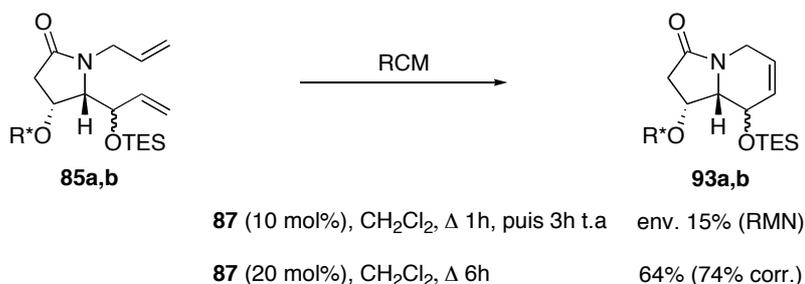


Schéma 32 : Premiers essais de cyclisation par métathèse

Cette expérience a donc été renouvelée en laissant cette fois à reflux. Après 6h, les indolizidinones attendues **93a,b** sont isolées avec un rendement encourageant de 64%, et une partie des diènes de départ est récupérée (Schéma 33). Une quantité de catalyseur plus importante est cette fois nécessaire, car celui-ci se décompose progressivement à reflux du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Pour cette raison, il est ajouté en plusieurs portions, représentant au total 20 mol%.

Afin d'optimiser cette cyclisation, l'utilisation du catalyseur de Grubbs de 2<sup>nd</sup> génération a été envisagée, celui-ci étant à la fois plus stable et plus réactif que le précédent. Expérimentalement, la quantité de catalyseur nécessaire à la conversion totale du diène **86** a pu être diminué, pour atteindre 12 mol%, en étant, comme précédemment, introduit en deux portions (Schéma 33).

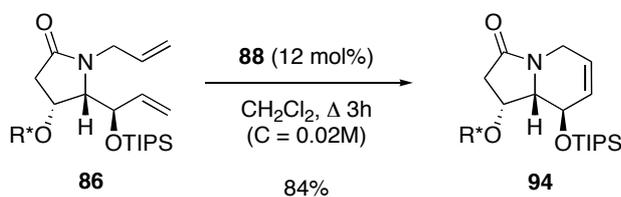


Schéma 33 : Optimisation des conditions de métathèse cyclisante

Lors de la montée en échelle de la réaction, un autre paramètre est également à contrôler. La concentration joue en effet un rôle prépondérant. À des concentrations élevées, il apparaît sans doute une compétition entre cyclisation et couplage (dimérisation), qui diminue significativement les rendements. Par exemple, sur une échelle relativement importante, 1.1 mmole du diène **86** à une concentration de 0.055M dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le rendement en produit

attendu **94** chute à 70%. Après optimisation, une concentration en diène **86** de 0.02M est conseillée, conduisant à l'indolizidinone **94** avec 84% de rendement.

La métathèse cyclisante des dérivés diénique comme **86** fournit donc un accès efficace aux indolizidines. Afin d'obtenir la (-)-swainsonine, il reste maintenant à introduire le diol 1,2-cis sur le cycle à 5 chaînons. L'antipode de l'indolizidinone *ent*-**94** pourra également servir dans la synthèse totale d'un autre produit naturel, la (+)-6-épicastanospermine (page 66).

### B-II-c. Obtention du produit naturel :

À plusieurs reprises, des analogues de l'indolizidine **96** ont déjà été utilisés avec succès dans la synthèse totale de la (-)-swainsonine.<sup>74b,77</sup> Comme décrit auparavant dans la littérature, la dihydroxylation asymétrique de l'indolizidine **96** devrait permettre d'introduire stéréosélectivement le diol 1,2-cis du produit naturel. L'obtention de celle-ci a donc été envisagée via une élimination à partir de l'alcool **95**. Ce dernier pourrait être obtenu après hydrogénation catalytique de la double liaison et coupure de l'auxiliaire chiral de l'indolizidinone **94** (Figure 29).

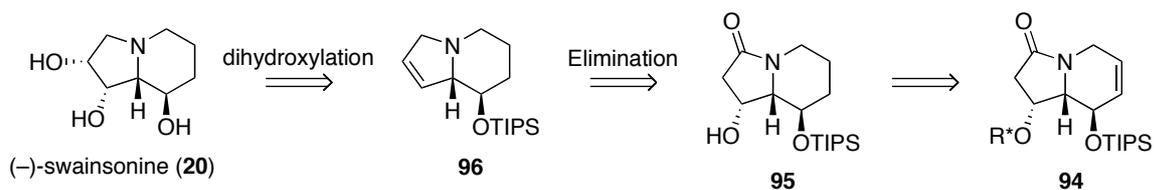
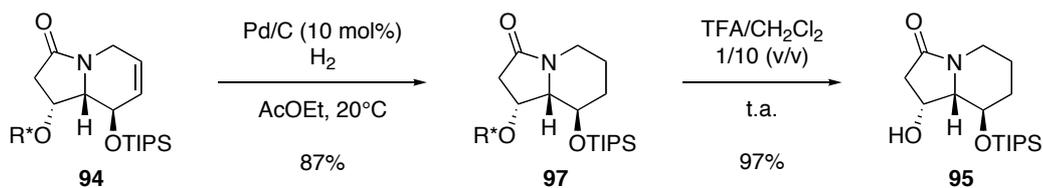


Figure 29 : Obtention de la (-)-swainsonine

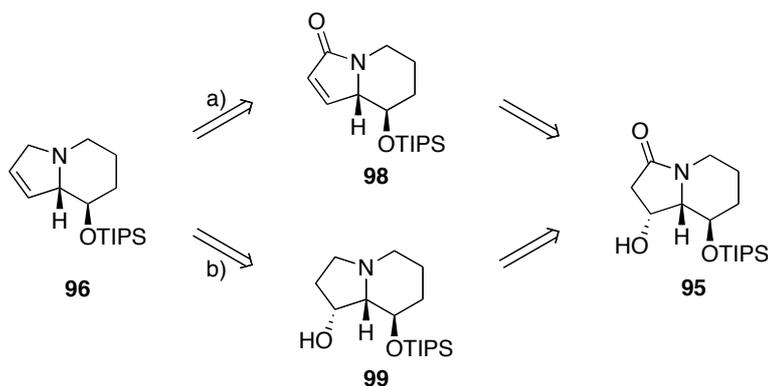
En présence de 10 mol% de palladium sur charbon, sous atmosphère d'hydrogène, la double liaison de **94** est efficacement réduite, conduisant à l'indolizidinone **97** avec 87% de rendement (Schéma 34). Cependant, il apparaît qu'une réaction secondaire pourrait être à l'origine de la baisse des rendements observées dans certains cas, c'est-à-dire l'hydrogénolyse de la liaison C-N allylique. Expérimentalement, il apparaît que les conditions sont optimales et reproductibles lorsque la réaction est maintenue à 20°C et qu'elle est soumise à une agitation vigoureuse. L'étape suivante est la coupure sélective de l'auxiliaire chiral en présence du groupement protecteur silylé de l'indolizidinone **97**. Dans des conditions anhydres et un solvant aprotique, la déprotection est complètement sélective de la copule chirale, menant à l'alcool **95**. En effet, l'acide trifluoacétique (TFA) a pour effet de protoner l'oxygène porteur de la copule, générant par la suite un carbocation stabilisé par résonance.

Schéma 34 : Obtention de l'alcool **96**

L'obtention de l'alcool **95** va permettre de tester les différentes possibilités d'accès à l'indolizidine **96**.

### B-II-c-1. Elimination :

Deux voies de synthèse sont possibles. Dans la première (*a*, Figure 30), la déshydratation de l'alcool **95**, facilitée par la présence de la fonction carbonyle, devrait conduire au lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **98**. Celui-ci pourrait ensuite subir une réduction du carbonyle pour donner l'indolizidine **96**. Dans la deuxième voie (*b*, Figure 30), les étapes sont simplement inversées, avec d'abord la réduction de la fonction carbonyle de l'indolizidinone **95** qui devrait conduire à l'alcool **99**. Celui-ci pourrait subir une élimination pour conduire à l'indolizidine insaturée **96**.

Figure 30 : Obtention de l'indolizidine **96**

La voie (*a*) a dans un premier temps été explorée. L'élimination de la fonction hydroxyle du lactame **95** a été tentée de plusieurs façons (Schéma 35). Une des séquences classiques pour effectuer ce type de transformation est réalisée en deux étapes, avec d'abord la formation dans des conditions classiques du mésylate dérivé de **95**, puis son élimination (Tableau 3, entrée 1).<sup>85</sup> Le produit attendu **98** est obtenu avec 71% de rendement sur les deux étapes. D'autres réactifs sont capables d'effectuer l'élimination en une seule étape à partir de l'alcool **95**. C'est le cas du

<sup>85</sup> Pour un exemple d'utilisation de cette séquence réactionnelle en synthèse totale, voir : (a) Murray, A.; Proctor, G. R.; Murray, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 291-294. (b) Bai, D.; Xu, R.; Chu, G.; Zhu, X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4600-4606.

sel de Burgess<sup>86</sup> ou du sulfurane de Martin,<sup>87</sup> qui sont tous deux à l'heure actuelle des réactifs courants pour effectuer ce type de transformation. En présence du sel de Burgess, seul l'intermédiaire **100** est observé, celui-ci ne subissant pas la décomposition thermique attendue même après 3 jours de réaction (entrée 2).

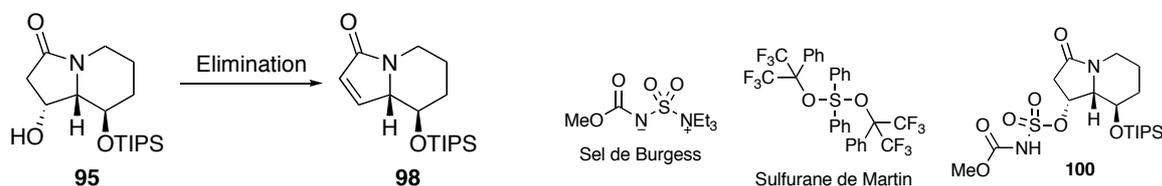


Schéma 35 : Formation du lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **98**

Entrée	Conditions d'élimination	Observations	Rdt (%)
1	a) MsCl, pyridine, b) DBU, MeCN, t.a. 0°C, 1.5h	Produit attendu <b>98</b>	71% (2 étapes)
2	Sel de Burgess, THF, t.a. 3j	env. 80% <b>100</b> + 20% <b>95</b>	–
3	Sulfurane de Martin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C à t.a.	env. 50% <b>98</b> + 50% <b>95</b>	–
4	Sulfurane de Martin, MeCN, 0°C	Produit attendu <b>98</b>	90 - 100%

Tableau 3 : Formation du lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **2**

Au contraire, la déshydratation est très efficace avec le sulfurane de Martin, et conduit rapidement au lactame insaturé **98** (Tableau 3, entrée 3 et 4). Il semble que le solvant joue un rôle capital, car la réaction est beaucoup plus rapide dans des solvants polaires comme l'acétonitrile. En effet, sur les alcools tertiaires et secondaires, Martin et col. postulent que la réaction s'effectue via un intermédiaire carbocationique. Des solvants polaires comme l'acétonitrile aurait tendance à favoriser la formation de ce carbocation par rapport à d'autres solvant comme CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

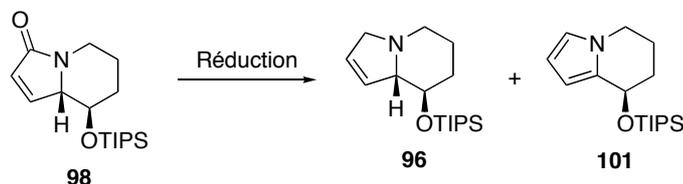
Le lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **98** étant isolé, une étape de réduction chimiosélective est nécessaire afin d'obtenir l'indolizidine **96** (Schéma 36). En raison de leur caractère acide de Lewis fort, les réducteurs aluminés sont particulièrement conseillés pour ce type de réaction.

L'utilisation du dibal-H conduit exclusivement au pyrrole **101** (Tableau 4, entrée 1). La formation de ce dernier pourrait être expliquée par le mécanisme de la réaction. Dans un premier temps, l'hydrure réagit sur la fonction carbonyle du lactame **98** pour former l'hémiaminal **102**,

<sup>86</sup> (a) Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5224-5226. (b) Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31.

<sup>87</sup> Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327-4329.

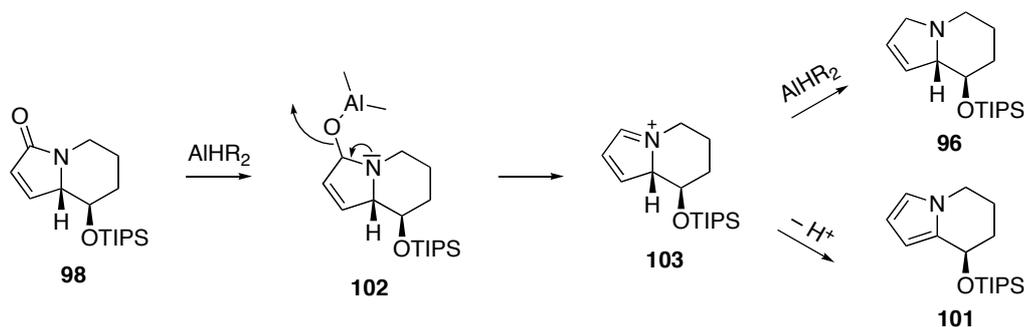
dont l'aluminate serait ensuite déplacé par le doublet libre de l'azote, conduisant à l'iminium **103**. Sur celui-ci, deux réactions compétitives sont possibles : d'un côté la réduction en présence d'un autre équivalent d'hydrure pour donner l'indolizidine attendue **96**, et d'un autre côté une aromatisation conduisant au pyrrole **101**. Il est à noter que le pyrrole **101** pourrait également provenir directement de l'élimination de l'aluminate par abstraction du proton 8a (Schéma 37).<sup>88</sup>

Schéma 36 : Réduction du lactame insaturé **98**

Entrée	Conditions de réduction	Résultat (96 : 101)
1	dibal-H, THF, $-20^{\circ}\text{C}$	0 : 1
2	$\text{LiAlH}_4$ , THF, $\Delta$	Red 1,4
3	$\text{AlH}_3$ , THF, $-20^{\circ}\text{C}$ , 30 min	1 : 1
4	$\text{AlH}_3$ , THF, $0^{\circ}\text{C}$ , 30 min	1.2 : 1
5	$\text{AlH}_3$ , THF, $\Delta$ , 5 min	1.8 : 1

Tableau 4 : Réduction du lactame insaturé **98**

D'autres réducteurs aluminés ont été testés, comme  $\text{LiAlH}_4$  qui étonnamment donne le composé de réduction 1,4 (entrée 2, non isolé). À l'aide de l'hydrure d'aluminium,<sup>89</sup> des mélanges du produit attendu **96** et du pyrrole **101** sont observés dans un rapport pouvant aller jusqu'à 1.8:1 après optimisation (entrée 3, 4 et 5).

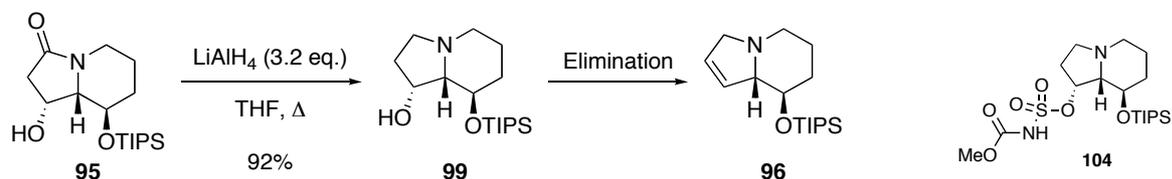
Schéma 37 : Mécanisme envisagé de la réduction du lactame **98**

<sup>88</sup> La formation du pyrrole **101** est observée en même temps que l'indolizidine **96** désirée par CCM lors de la réduction.

<sup>89</sup> Pour une méthode efficace de préparation de l'hydrure d'aluminium, voir : (a) Brown, H. C.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1464-1472. Pour des exemples de réductions 1,2 de lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés, voir : (b) Sano, T.; Toda, J.; Kashiwaba, N.; Ohshima, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 479-500.

Il est à noter que le lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **98** aurait également pu subir une dihydroxylation afin d'introduire le diol 1,2-cis du produit naturel. La réduction de la fonction carbonyle du produit résultant en aurait été grandement facilitée. Il existe un seul exemple dans la littérature, décrit par Hirama et col.,<sup>90</sup> où la cis-dihydroxylation est utilisée sur un substrat similaire (le groupement protecteur étant un TBS au lieu du TIPS), mais donnant très majoritairement voire exclusivement le mauvais diastéréoisomère. Pour cette raison, cette possibilité n'a pas été explorée sur le substrat **98**.

Devant les résultats mitigés de la réduction du lactame **98**, la deuxième voie (b) a donc été explorée. L'alcool **99** est obtenu après réduction de la fonction carbonyle de l'indolizidinone **95**, avec un rendement de 92%, et peut donc être soumis à diverses conditions de déshydratation (Schéma 38).

Schéma 38 : Obtention de l'indolizidine **96**

L'élimination a d'abord été tentée en formant dans un premier temps le mésylate dérivé de **95**, qui, en présence d'une base, devrait conduire à l'oléfine correspondante. Expérimentalement, le mésylate intermédiaire est obtenu avec un rendement corrigé de 66% (non optimisé). En présence de DBU, l'intégralité du mésylate de départ est récupérée après un reflux de 24h dans le toluène, indiquant la difficulté de l'élimination en utilisant cette méthode (Tableau 5, entrée 1). En effet, il est nécessaire de porter le mésylate intermédiaire au reflux de la collidine, en présence de DBU, pour apercevoir le produit désiré **96**, cependant avec la formation concomitante et majoritaire du pyrrole **101** (entrée 2).

Parmi les autres méthodes d'élimination, le sel de Burgess en présence de l'alcool **99** ne conduit qu'à la formation de l'intermédiaire **104**, sans décomposition thermique de cette dernière quelles que soient les conditions (Tableau 5, entrées 3 et 4). D'autres méthodes de déshydratation, comme la pyrolyse des thiocarbamates ou l'oxydation de dérivés séléniés, se sont confrontées au manque de réactivité de l'alcool **5**, aucun intermédiaire n'ayant pu être isolé (entrées 5 et 6).

<sup>90</sup> Oishi, T.; Iwakuma, T.; Hirama, M.; Itô, S. *Synlett* **1995**, 404-406.

Entrée	Conditions d'élimination	Résultats
1	b) DBU, toluène, $\Delta$ , 24h	Pas de réaction
2	a) MsCl, pyridine, 40% (66% corr.) b) DBU, collidine, $\Delta$ , 12h	30% <b>96</b> + 40% <b>101</b> + 20% mésylate + autre(s)
3	Sel de Burgess, THF, 0°C à t.a., 12h	<b>104</b>
4	Sel de Burgess, THF, t.a. à $\Delta$ , 1h	<b>104</b>
5	<i>p</i> -TolOC(S)Cl, Pyridine/THF (ou <i>i</i> - Pr <sub>2</sub> NEt/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ou NaH/DMF) puis pyrolyse	Difficulté d'obtention du thiocarbonate intermédiaire
6	PBu <sub>3</sub> , <i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SeCN, THF	Pas de réaction
7	Sulfurane de Martin, MeCN, t.a.	Pas de réaction
8	Sulfurane de Martin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C à t.a., 12h	<10% <b>96</b> + départ
9	Sulfurane de Martin, Et <sub>2</sub> O, 0°C (30 min) puis t.a. (30 min)	100% <b>96</b>

Tableau 5 : Déshydratation de l'alcool **99**

Seul le sulfurane de Martin permet d'effectuer proprement et dans des conditions douces la déshydratation l'alcool **99** en indolizidine **96** (Tableau 5). Comme précédemment, le résultat dépend du type de solvant utilisé, avec 100% de conversion lorsque la réaction est effectuée dans l'éther, alors qu'elle est beaucoup plus lente dans le dichlorométhane, et même qu'aucune réaction n'est observée dans l'acétonitrile (entrées 7, 8 et 9). La purification de l'indolizidine **96** s'est révélée problématique pour plusieurs raisons : elle est difficilement séparable du résidu du sulfurane de Martin et se décompose progressivement en pyrrole **101** après son passage sur la colonne de gel de silice.

Néanmoins, un accès efficace de l'indolizidine **96** à partir de l'indolizidinone **95** est maintenant disponible, et celle-ci sera utilisée sans purification dans l'étape suivante de la synthèse, c'est-à-dire l'introduction du diol 1,2-cis par dihydroxylation de la double liaison.

#### *B-II-c-2. Dihydroxylation et isolement du produit naturel :*

La dihydroxylation d'analogues de l'indolizidine **96** a été utilisée à plusieurs reprises.<sup>74b</sup> Les premiers à avoir utilisée cette réaction sont Hanaoka et col., qui obtiennent avec une bonne sélectivité majoritairement le bon isomère **XVIII** (Schéma 39, entrée 1). Cependant, malgré plusieurs essais, Blechert et col. n'ont jamais pu reproduire ce résultat, obtenant quasiment un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères **XVIII** et **XIX** (entrée 4). Carretero et col. ont réalisé une synthèse de la ( $\pm$ )-swainsonine, les limitant à l'utilisation de version non-asymétrique de la

dihydroxylation. Étonnamment, lorsque la fonction hydroxyle en position 8 est protégée par un TIPS, les auteurs obtiennent majoritairement le mauvais isomère **XIX** (entrée 2), et les deux isomères **XVIII** et **XIX** dans un rapport 60:40 lorsque la fonction hydroxyle est libre (entrée 3). Les meilleurs résultats ont été obtenus conjointement par Blechert et Pyne en utilisant l'AD-mix<sub>α</sub>, conduisant très sélectivement à l'isomère **XVIII** (entrées 5, 6 et 7). Pyne et col. ont d'ailleurs montré que le ligand de dihydroxylation asymétrique et le groupement protecteur en position 8 ont peu d'importance sur le résultat. Ainsi, la diastéréosélectivité observée pourrait être due uniquement à l'encombrement stérique important des AD-mix<sub>α</sub> et AD-mix<sub>β</sub>, leur approche sur la face β de l'indolizidine étant gênée par les deux protons pseudoaxiaux H<sub>8a</sub> et H<sub>3</sub> (Schéma 39). Enfin, la dihydroxylation par un sel d'osmium différent, comme K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O n'apporte pas d'amélioration (entrée 8).

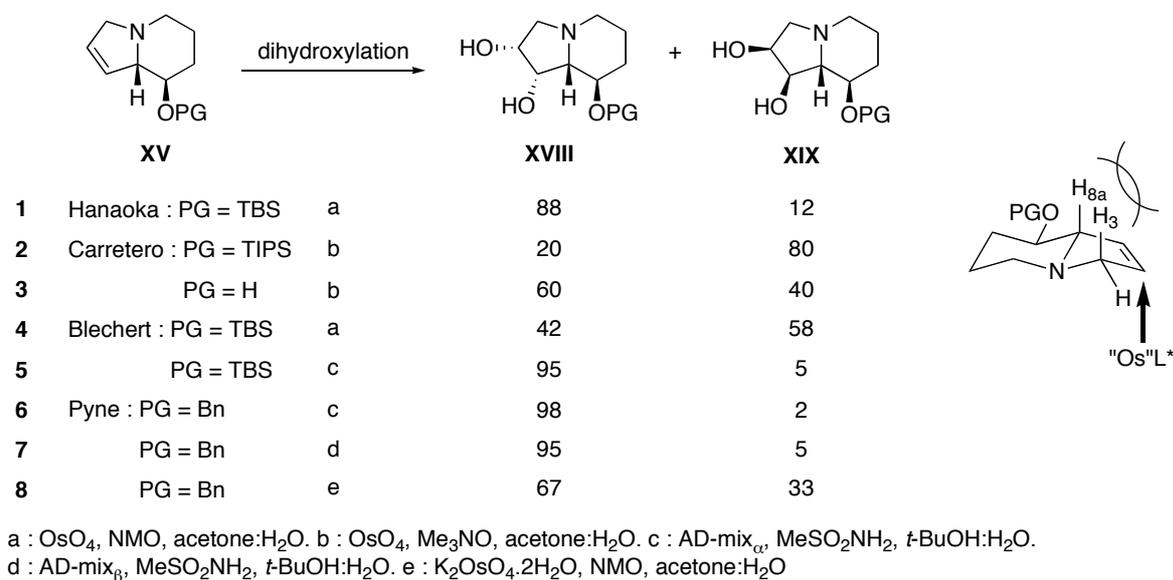


Schéma 39 : Dihydroxylation

La dihydroxylation asymétrique de la 1,2-dihydroindolizidine **96** par AD-mix<sub>α</sub>, pendant 9 jours à 4°C, en présence de méthanesulfonamide, conduit au diol **105**.<sup>91</sup> Afin d'en faciliter la purification, celui-ci est soumis à une déprotection du groupement protecteur par le TBAF, puis à une protection, pour donner un mélange 20:1 des deux diastéréoisomères **106** et **107**, avec un rendement global de 41% en triacétate **106** depuis l'indolizidine **99** (Schéma 40). Dans les conditions de la réaction, l'indolizidine **96** se dégrade progressivement, car la formation de 20 à 30% du pyrrole **101** est observée.

<sup>91</sup> (a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771. Pour une revue sur la dihydroxylation asymétrique de Sharpless, voir : Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

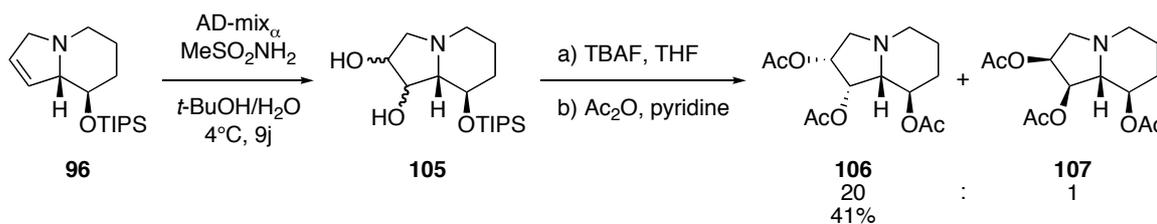


Schéma 40 : Synthèse du triacétate de la (-)-swainsonine

La diastéréosélectivité de cette cis-dihydroxylation peut s'expliquer de la même façon que précédemment : l'approche de l'AD-mix $_{\alpha}$  sur la face  $\beta$  est défavorisée par les deux protons pseudoaxiaux H $_{8a}$  et H $_{3\beta}$  (Schéma 39).

Le triacétate **106** de la (-)-swainsonine étant isolé pur, une dernière étape de déprotection est utilisée pour fournir le produit naturel. Celle-ci peut être réalisée facilement par catalyse basique en présence d'Amberlite IRA-402(OH $^{-}$ ) et de MeOH, conduisant après simple filtration et évaporation à la (-)-swainsonine (**20**) avec un rendement de 97% (Schéma 41). La (-)-swainsonine synthétique ( $[\alpha]_D^{20}$  -86.2 (c 1.0, MeOH), mp 143–144°C) possède les mêmes propriétés spectroscopiques et chromatographiques qu'un échantillon authentique du produit naturel ( $[\alpha]_D^{20}$  -87.2 (c 2.1, MeOH), mp 144–145°C).<sup>57,92</sup> L'alcaloïde est isolé en 20 étapes à partir de l'alcool chiral **24** de configuration *S*, avec un rendement global de 3.6%, soit 85% de rendement moyen par étape.<sup>93</sup>

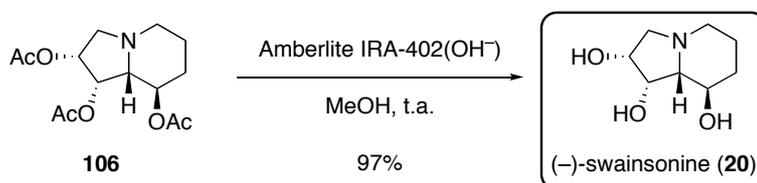


Schéma 41 : Obtention de la (-)-swainsonine

## C. La (+)-castanospermine et la (+)-6-épicastanospermine :

### C-I. Synthèses antérieures :

De nombreuses synthèses de ces deux alcaloïdes naturels ont également été réalisées. A l'heure actuelle, vingt synthèses totales de la (+)-castanospermine sont décrites, quinze partant

<sup>92</sup> Les spectres RMN ainsi que le R $_f$  (déterminé par CCM) ont été comparés avec un échantillon naturel de la (-)-swainsonine acquis chez Sigma.

<sup>93</sup> Cecon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742. (Voir Annexe 2)

du pool chiral, dont deux utilisant une désymétrisation enzymatique afin d'obtenir des composés optiquement actifs. Pour la (+)-6-épicasanospermine, six synthèses sont disponibles actuellement, dont quatre partent du pool chiral.<sup>74a,94</sup> Comme pour la (-)-swainsonine, étant donné le nombre important de synthèses, seuls quelques exemples ont été sélectionnés pour leur originalité, illustrant les différentes stratégies de synthèse employées.

### C-I-a. Synthèse pool-chiral des deux alcaloïdes par Kang et col. :

Kang et col. ont décrit une synthèse divergente de la (+)-castanospermine et de la (+)-6-épicasanospermine, via une étape originale de phénylsélénioamidation sur un trichloroacétimide allylique. Cette réaction est réalisée sur l'alcool allylique **109**, obtenu en quatre étapes à partir du dérivé de l'acide malique **108**.<sup>94c</sup> La phénylsélénioamidation se déroule en deux temps, avec dans un premier temps la formation du trichloroacétimide allylique dérivé de l'alcool allylique **109**, puis la cyclisation en présence de PhSeCl, menant sélectivement (15:1) à la *trans*-oxazoline **110**. Ce dernier conduit en trois étapes au diol **111**, via notamment une étape d'élimination oxydante du phénylsélénure (Schéma 42).

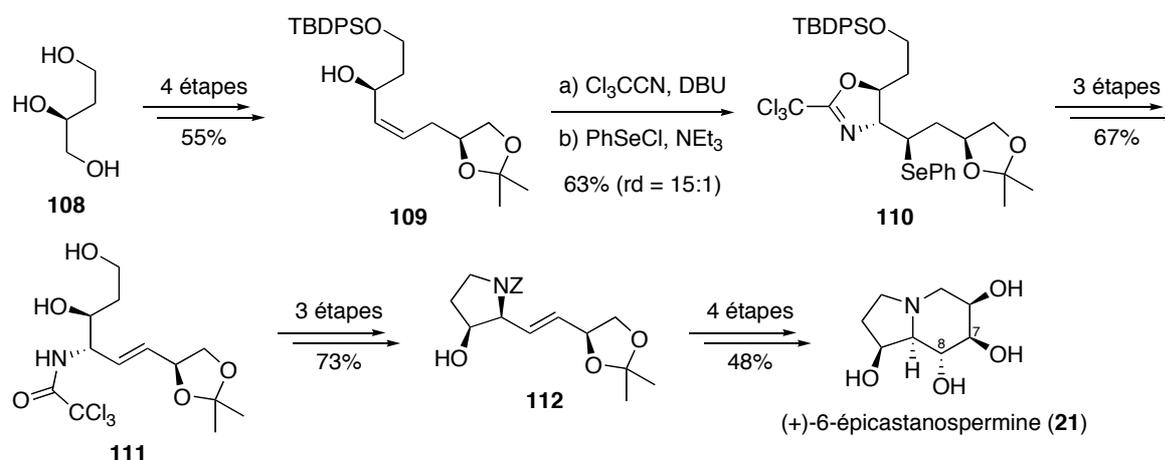


Schéma 42 : Synthèse de la (+)-6-épicasanospermine par Kang et col.

<sup>94</sup> Pour une revue des synthèses de la (+)-castanospermine et de la (+)-6-épicasanospermine entre 1992 et 1999, voir : (a) Denmark, S. E.; Martinborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046-3056. Pour une revue des synthèses de la (+)-castanospermine et de la (+)-6-épicasanospermine avant 1992, voir : (b) Burgess, K.; Herderson, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4045-4066. Pour des synthèses plus récentes de la (+)-castanospermine et de la (+)-6-épicasanospermine, voir : (c) Kang, S. H.; Kim, J. S. *Chem. Comm.* **1998**, 1353-1354. (d) Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1761-1767. (e) Kim, J. H.; Seo, W. D.; Lee, J. H.; Lee, B. W.; Park, K. H. *Synthesis* **2003**, 2473-2478. (f) Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindstrom, U. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1293-1299. (g) Zhang, H.-X.; Xia, P.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2015-2020. (h) Cronin, L.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2691-2693. (i) Zhao, Z.; Song, L.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8888-8894. (j) Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Shinde, V. S.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4667-4670.

La pyrrolidine **112** est ensuite obtenue par cyclisation intramoléculaire par une réaction de Mitsunobu. Après quatre étapes finales dont une dihydroxylation, permettant d'introduire sélectivement le diol trans en position 7 et 8, la (+)-6-épicaspanospermine est isolée avec un rendement global de 8% à partir du triol **108** (Schéma 42).

La (+)-castanospermine est elle aussi obtenue à partir de la pyrrolidine **112**, l'étape clef restant l'inversion de la configuration de la fonction hydroxyle en position 6. Cette opération est effectuée via la formation de l'époxyde **114**, conduisant régiosélectivement après hydrogénolyse du groupement Cbz à la (+)-castanospermine, avec un rendement global de 8.0% (Schéma 43).

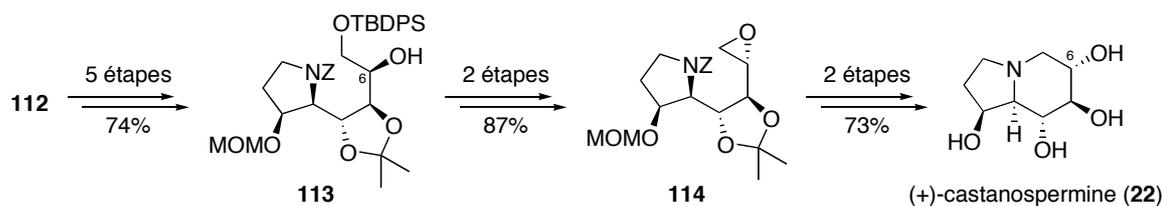


Schéma 43 : Synthèse de la (+)-castanospermine par Kang et col.

### C-I-b. Synthèse pool chiral de la (+)-castanospermine par Mootoo et Col. :

La synthèse décrite par Mootoo et col. illustre une stratégie de synthèse largement employée dans la synthèse de la (+)-castanospermine, la double cyclisation *one pot* de dérivés acycliques ou acétaliques.<sup>94d</sup> Dans un premier temps, l'acétal **116** est obtenu en deux étapes à partir de l'aldéhyde **115** dérivé du D-glucose, conduisant après une séquence d'iodoétherification, réalisée par IDCP (perchlorate d'iodonium di-collidine), puis d'élimination réductrice au diol **117** (Schéma 44). Ce dernier permet d'accéder en trois étapes au bis-hémiacétal **118**, donnant dans les conditions d'amination réductrice le composé issu de la double cyclisation *one pot*. Après déprotection, la (+)-castanospermine est obtenue avec un rendement global de 12.7% à partir de l'aldéhyde **115**.

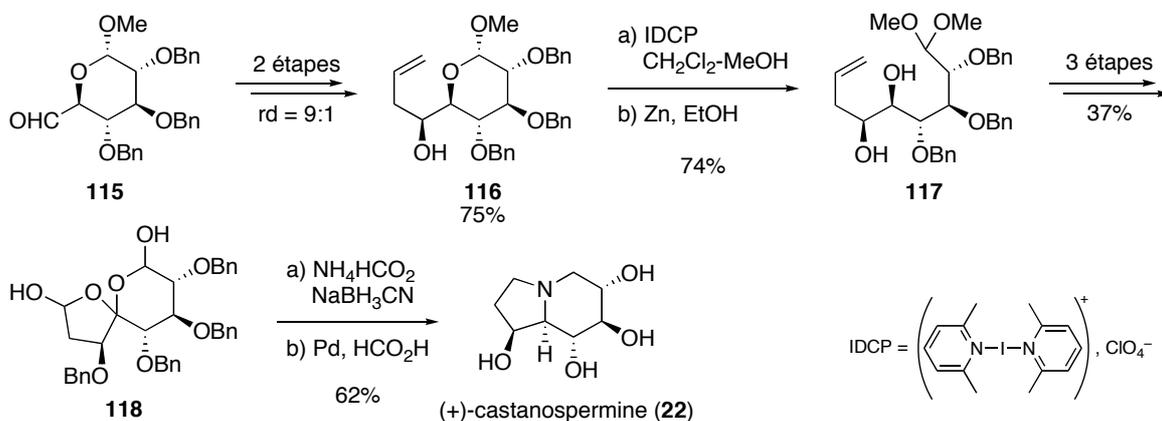


Schéma 44 : Synthèse de la (+)-castanospermine par Mootoo et col.

### C-I-c. Synthèse non-pool chiral des deux alcaloïdes par Denmark et col. :

Cette synthèse de la (+)-castanospermine et de la (+)-6-épicastanospermine s'appuie sur leur méthodologie, la cycloaddition tandem [4+2]/[3+2] des nitroalcènes (Figure 31).<sup>95</sup> Cette stratégie s'est révélée efficace dans la synthèse totale de nombreux produits naturels. La réaction se décompose en deux étapes avec d'abord une cycloaddition [4+2] à demande inverse entre un nitroalcène et un diénophile riche en électrons (possédant un groupe électrodonneur EDG), puis une cycloaddition [3+2] entre le dérivé nitré résultant et un diénophile pauvre en électrons (possédant un groupe électroattracteur EWG). Cette réaction permet d'obtenir en une seule étape des dérivés polycycliques. De plus, Denmark et col. ont développé une version asymétrique de cette réaction, se servant d'éthers d'énol chiraux dans l'étape de cycloaddition [4+2].

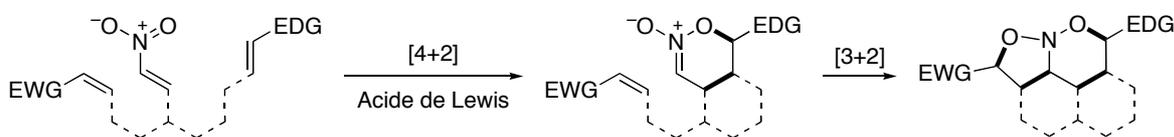


Figure 31 : Cycloaddition tandem [4+2]/[3+2]

La synthèse de la (+)-castanospermine et de la (+)-6-épicastanospermine commence avec le dihydrofurane **119**, qui subit une cycloélimination stéréosélective en présence de *n*-BuLi et du silane **120** pour former uniquement le chlorosilane *Z* correspondant (Schéma 45).<sup>94a</sup> Après addition de l'énolate de potassium **121**, les auteurs obtiennent le nitrosilane **122**. Dans les conditions de cycloaddition [4+2] intermoléculaire avec l'éther d'énol chiral **123** et l'acide de Lewis MAPH, puis de cycloaddition [3+2] intramoléculaire, le nitroalcène **122** conduit sélectivement (44:1) au nitrosoacétal **124**.

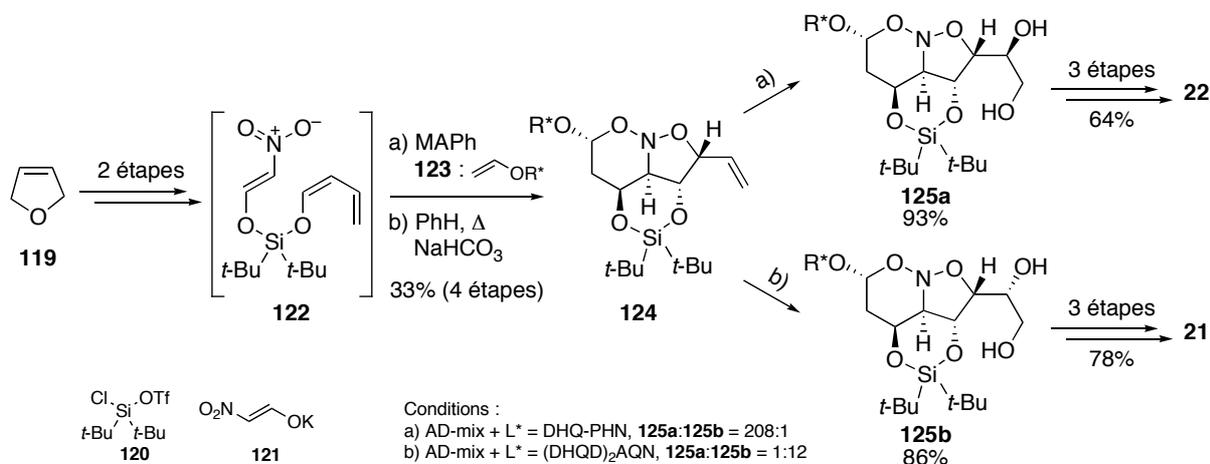


Schéma 45 : Synthèse de la (+)-castanospermine et de la (+)-6-épicastanospermine par Denmark et col.

<sup>95</sup> Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137-65.

L'étape suivante est une dihydroxylation asymétrique de la double liaison terminale. En fonction du ligand utilisé, Denmark et col. récupèrent sélectivement soit le diol **125a**, soit le diol **125b**, tous deux précurseurs respectifs de la (+)-castanospermine et de la (+)-6-épicaspermine (Schéma 45). Dans les deux cas, les deux produits naturels sont isolés après tosylation des alcools **125a** et **125b**, hydrogénolyse du nitrosoacétal et déprotection. Que l'on considère les synthèses pool chiral ou non-pool chiral, Denmark et col. réalisent ici les deux synthèses les plus courtes (seulement 8 étapes) et efficaces, obtenant la (+)-castanospermine avec un rendement global de 18%, et la (+)-6-épicaspermine avec un rendement global de 19%.

#### C-I-d. Synthèse non-pool chiral de la (+)-6-épicaspermine par Zhou et col. :

La formation du cycle à 6 chaînons de la (+)-6-épicaspermine peut être réalisée par le réarrangement oxydatif d'amines furyliques (fonctionnant de la même façon que sur les alcools furyliques lors de la synthèse de la (-)-swainsonine). Dans la synthèse décrite par Zhou et col., le précurseur de cette réaction est obtenu en 9 étapes à partir du furanne **126** (Schéma 46).<sup>94g</sup> Une première étape d'aminohydroxylation asymétrique permet d'obtenir l'amino-ester **127**, conduisant après 8 étapes, notamment via l'homologation de la chaîne latérale, au diol acétylé **128**. En présence de *m*-CPBA, l'amine furylique **128** subit un réarrangement oxydatif, qui, après protection de l'hémiaminal intermédiaire, donne l'aminal **129**. La réduction de l'énone **129** dans les conditions de Luche permet d'obtenir l'alcool allylique correspondant, qui après protection et réduction de l'aminal, mène à la pipéridine **130**. Le diol **131** est ensuite obtenu par dihydroxylation asymétrique de Sharpless. L'alcaloïde naturel est isolé après 3 étapes finales, avec un rendement global de 11.3% à partir du furanne **126**.

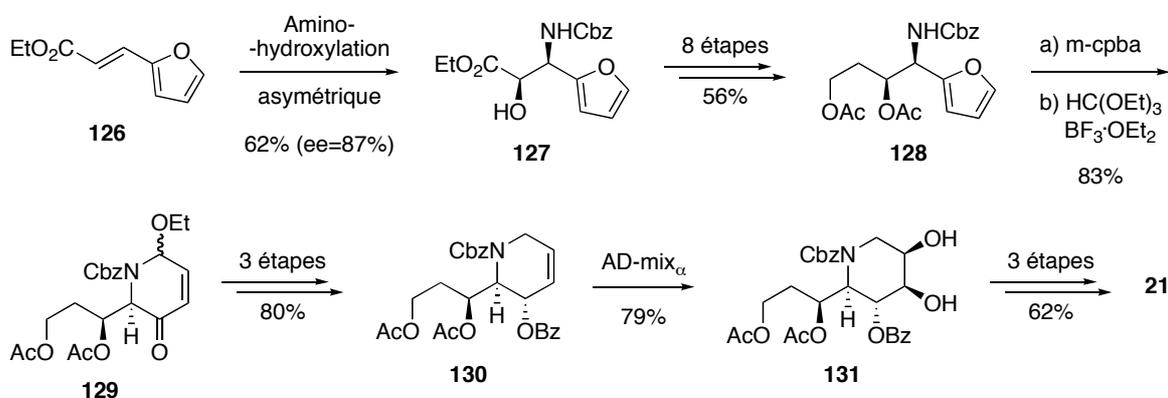
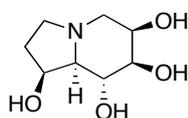


Schéma 46 : Synthèse de la (+)-6-épicaspermine par Zhou et col.

En conclusion, étant donné la structure hautement fonctionnalisée de la (+)-castanospermine et la (+)-6-épicastanospermine, la grande majorité des synthèses utilisent le pool chiral pour introduire un ou plusieurs centres stéréogènes. Notre stratégie de synthèse et les résultats obtenus vont maintenant être détaillés.

## C-II. La (+)-6-épicastanospermine – Résultats :

Lors de la synthèse totale de la (-)-swainsonine, l'indolizidinone **94** a été obtenue par métathèse cyclisante à partir d'un dérivé de l'alcool **32a**. Celle-ci pourrait être un intermédiaire important de la synthèse totale d'un autre alcaloïde naturel, la (+)-6-épicastanospermine (Figure 32).



(+)-6-épicastanospermine (**21**)

Figure 32

Il est cette fois nécessaire d'obtenir l'indolizidinone **ent-94** pour obtenir l'alcaloïde dans la bonne configuration absolue. Pour cette raison, il est indispensable de retracer la synthèse en partant de l'alcool chiral **ent-24** (de configuration *R*), qui mène dans un premier temps à l'alcool **ent-32a** avec 17% de rendement global. Ce dernier conduit dans un deuxième temps à l'indolizidinone **ent-94** avec un rendement global de 65% (Schéma 47).

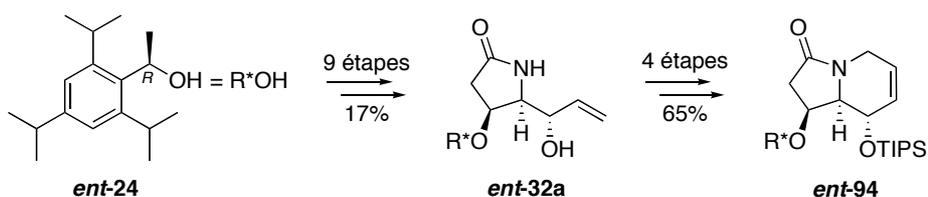


Schéma 47 : Résumé de la synthèse de l'indolizidinone **ent-94**

La (+)-6-épicastanospermine pourrait être obtenue à partir de l'indolizidinone **132**, par réduction de la fonction carbonyle puis déprotection, l'introduction du diol 1,2-cis étant réalisée via une cis-dihydroxylation sur le composé **ent-94** (Figure 33).

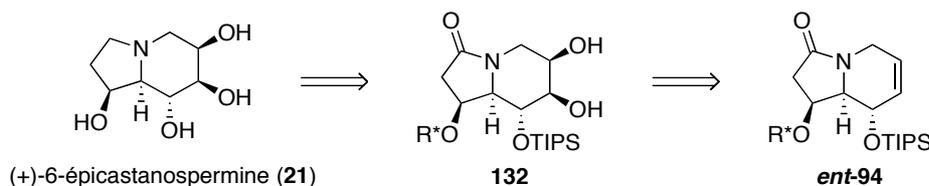
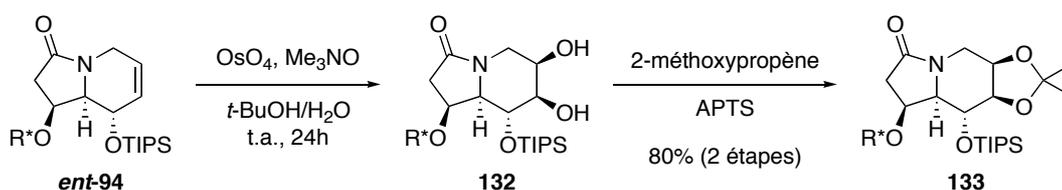


Figure 33 : Rétrosynthèse de la (+)-6-épicastanospermine

Expérimentalement, la *cis*-dihydroxylation de la double liaison de l'indolizidinone **ent-94** conduit très sélectivement (> 20:1) au diol **132**, qui est directement converti en acétonide **133** afin d'en faciliter la purification. Seul l'isomère **133** désiré est isolé avec 80% de rendement sur les deux étapes (Schéma 48).

Schéma 48 : Dihydroxylation de l'indolizidinone **ent-94**

La configuration relative des fonction hydroxyle de l'indolizidinone **132** a été déterminée par une expérience de NOESY en RMN. Il apparaît sur le spectre NOESY des taches de corrélation entre le proton H<sub>7</sub> et les protons H<sub>5</sub> et H<sub>8a</sub>, suggérant que ces trois protons sont tous du même côté par rapport au plan moyen du cycle (Figure 34). L'attribution de la stéréochimie sera confirmée par la synthèse du produit naturel.

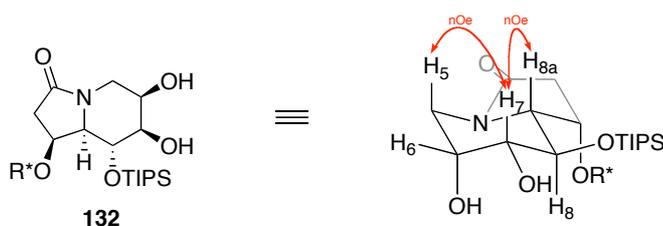


Figure 34 : Détermination de l'isomère majoritaire

D'après des calculs théoriques, selon la méthode AM1, le cycle à 6 chaînons de l'indolizidinone **ent-94** est relativement plat et sa face  $\alpha$  est encombrée par le groupement silyloxy, et pourrait ainsi expliquer la diastéréosélectivité de la *cis*-dihydroxylation (Figure 35). Ce résultat est cohérent avec les différents exemples de dihydroxylation d'indolizidines possédant une fonction hydroxyle allylique protégée en position 8.<sup>96</sup>

<sup>96</sup> (a) Leeper, F. J.; Howard, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2335-2338. (b) Chevallier, F.; Le Grogne, E.; Beaudet, I.; Fliegel, F.; Evain, M.; Quintard, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3128-3133.

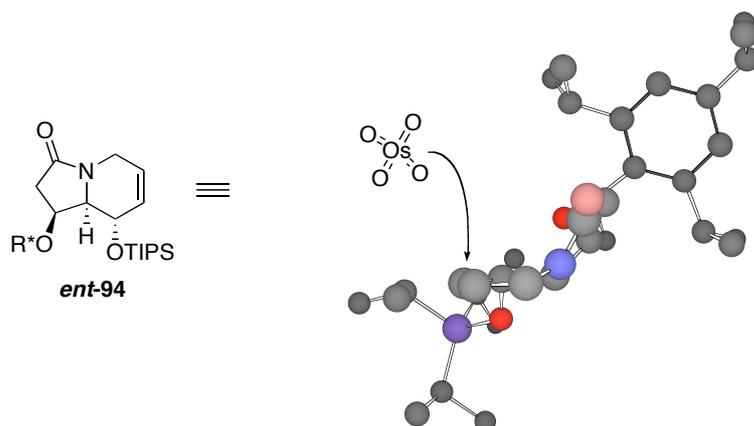


Figure 35 : Attaque du tétroxyde d'osmium sur l'indolizidinone **ent-94**

La fonction carbonyle de l'indolizidinone **133** est ensuite réduite par  $\text{LiAlH}_4$ , donnant l'indolizidine **134**, dont les fonctions hydroxyles sont simultanément déprotégées en présence d'HCl dans l'éthanol à reflux, pour conduire à l'alcaloïde naturel **21** (Schéma 49).

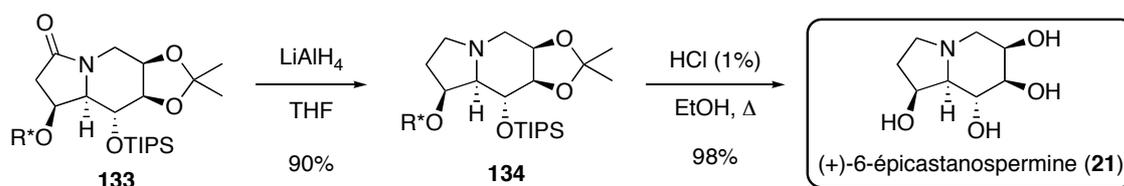


Schéma 49 : Obtention de la (+)-6-épicastanospermine

Après purification sur une colonne échangeuse d'ions (Dowex 50W-X8), la (+)-6-épicastanospermine est isolée ( $[\alpha]_D^{20} +2.3$  (c 0.7, MeOH)) et possède des caractéristiques spectroscopiques identiques aux données de la littérature ( $[\alpha]_D^{20} +2.2 \pm 0.5$  (c 0.7, MeOH)).<sup>94b</sup> La (+)-6-épicastanospermine est obtenue avec un contrôle de tous les centres asymétriques en 17 étapes à partir de l'alcool chiral **ent-24**, avec 7.8% de rendement global (soit 86% par étape).<sup>93</sup>

### C-III. La (+)-castanospermine – Résultats :

L'objectif suivant de ce travail était la synthèse de la (+)-castanospermine (**22**) en appliquant une stratégie de synthèse analogue à celle de la (-)-swainsonine (**20**) et la (+)-6-épicastanospermine (**21**) (Figure 36).

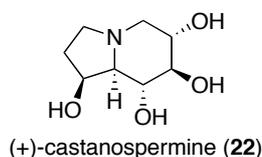


Figure 36

Plusieurs solutions sont envisageables pour réaliser la synthèse de la (+)-castanospermine (**22**), la première étant de savoir si l'indolizidinone **ent-94**, obtenue lors de la synthèse de la (+)-6-épicasanospermine, pourrait également permettre d'accéder à cet alcaloïde naturel. L'enjeu majeur serait l'introduction sélective du diol 1,2-trans diéquatorial en position 6 et 7 sur l'indolizidine par époxydation de l'indolizidinone **ent-94**, puis d'ouvrir cette époxyde par un nucléophile (Figure 37).

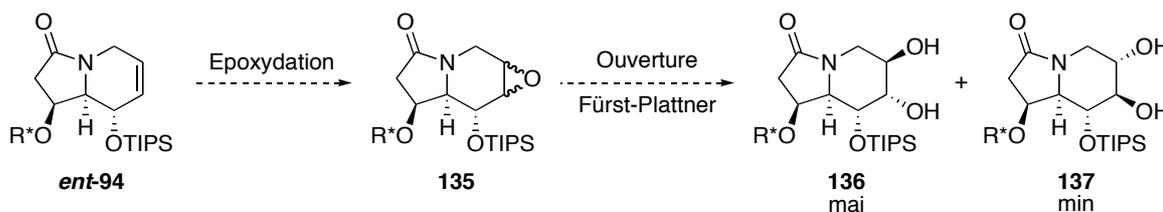


Figure 37 : Epoxydation puis ouverture de l'indolizidinone **ent-94**

L'ouverture des époxydes est réalisée en anti. D'après les règles de Fürst-Plattner,<sup>97,7b</sup> c'est généralement le diol trans diaxial **136** qui est obtenu majoritairement. En effet, deux états de transitions sont possibles lors de l'ouverture de l'époxyde par un nucléophile : le premier (en vert) conduirait à un état de transition chaise alors que le deuxième (en rouge) donnerait probablement un état de transition croisé. L'état de transition croisé demandant plus d'énergie, l'état de transition chaise sera favorisé, conduisant majoritairement à l'isomère trans diaxial **136** (Figure 38). Le problème est évidemment le même si l'autre époxyde est obtenu. Ainsi, l'époxydation de l'indolizidinone **ent-94** suivie de son ouverture par un nucléophile ne semblait pas une bonne méthode pour obtenir le diol diéquatorial en position 6 et 7.

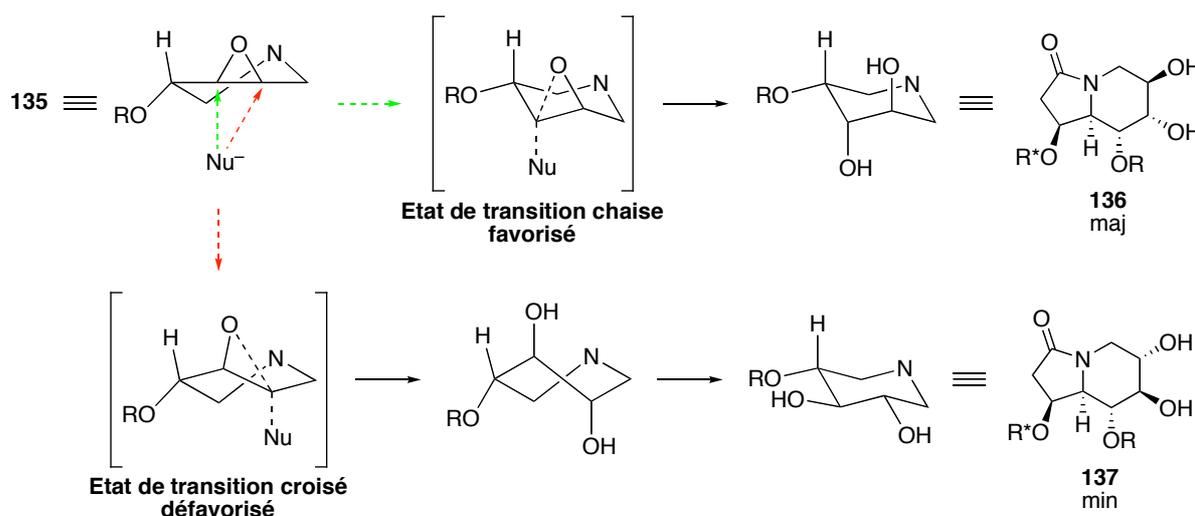


Figure 38 : Les règles de Fürst-Plattner appliquées à l'ouverture de l'époxyde **135**

<sup>97</sup> Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chem. Acta* **1949**, *32*, 275-283.

Il est à noter que l'époxydation puis l'ouverture de l'époxyde résultant a été utilisée auparavant par Vogel et col. dans leur synthèse de la (+)-castanospermine.<sup>94b</sup> Les auteurs contournent le problème de régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde **138** par la présence d'une fonction carbonyle sur le carbone 5 et du groupement benzyloxy en position 8, qui favorisent l'attaque du nucléophile en position 6, respectivement par leurs effets électroniques et stériques (Figure 39).

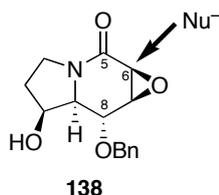


Figure 39 : Epoxydation puis ouverture dans la synthèse de la (+)-castanospermine par Vogel et col.

La deuxième possibilité aurait été d'utiliser l'indolizidine **132**, également obtenue lors de la synthèse totale de la (+)-6-épicaspermine. En effet, après une série d'étapes de protection et de déprotection, il aurait été possible de protéger sélectivement le diol 1,2 trans en position 7 et 8 pour obtenir l'indolizidinone **139**, laissant ainsi la fonction hydroxyle en position 6 libre. Différentes méthodes d'inversion de la configuration d'un alcool auraient pu être testées (Figure 40). Cependant, cette solution demande de nombreuses étapes et n'est donc pas une méthode très élégante pour obtenir la (+)-castanospermine.

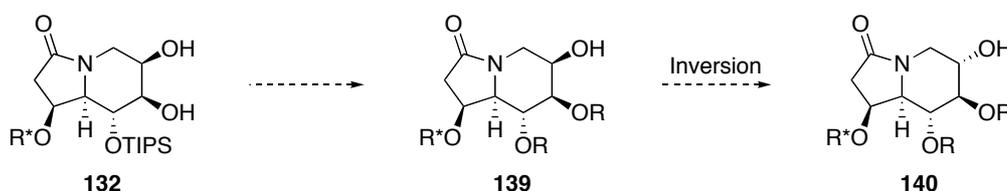


Figure 40 : Synthèse de la (+)-castanospermine à partir de l'indolizidinone **132**

Une troisième solution a donc été explorée. Une nouvelle stratégie semble à la fois plus appropriée et plus élégante pour obtenir sélectivement le diol trans diéquatorial. La (+)-castanospermine pourrait provenir de l'indolizidinone **XX**, après déprotection totale et réduction de la fonction carbonyle (Figure 41). Une des étapes clef de la synthèse serait l'hydroboration-oxydation régio- et stéréosélective de l'éther d'énol cyclique **XXI**, qui devrait permettre la formation du diol trans diéquatorial en position 6 et 7 de l'indolizidinone **XX**. Comme dans les synthèses de la (-)-swainsonine et de la (+)-6-épicaspermine, une métathèse cyclisante du diène **XXII** permettrait d'accéder à l'éther d'énol cyclique **XXI**. Cette association métathèse cyclisante puis hydroboration-oxydation sur des éther d'énol serait une première dans la synthèse

d'indolizidines. La pyrrolidinone **XXII** pourrait provenir du lactame *ent-83*, précédemment obtenu dans la synthèse des deux autres alcaloïdes.

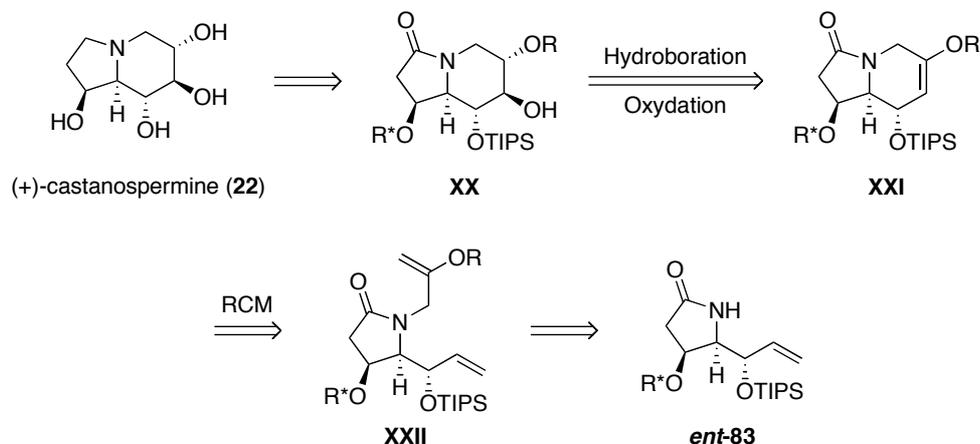


Figure 41 : Rétrosynthèse de la (+)-castanospermine

### C-III-a. Formation d'indolizidines par métathèse cyclisante d'éthers d'énols :

Préalablement aux essais de métathèse cyclisante, il est nécessaire d'isoler l'éther d'énol **141** à partir du lactame *ent-83*. Comme dans les précédentes synthèses de la (-)-swainsonine et la (+)-6-épicasanospermine, la méthode d'allylation par transfert de phase est utilisée pour effectuer cette transformation, en présence d'un éther d'énol adapté. Après optimisation, il est nécessaire d'utiliser l'éther d'énol iodé **142**, son analogue chloré conduisant dans les mêmes conditions à un mélange du produit désiré **141** (44%) et d'un produit secondaire non identifié.<sup>98</sup> L'éther d'énol **141** est obtenu avec un rendement de 92% (Schéma 50).

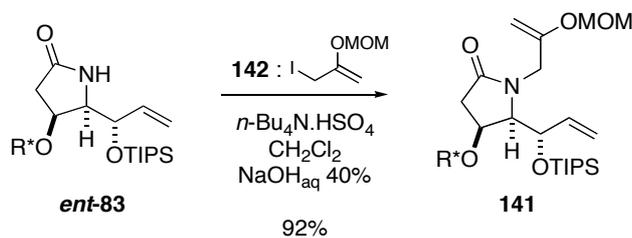


Schéma 50 : Allylation

Le diène **141** étant en notre possession, l'étape suivante est la fermeture du cycle par métathèse cyclisante. Il existe quelques exemples dans la littérature de métathèse cyclisante entre

<sup>98</sup> Les éthers d'énols chloré et iodé (**142**) sont préparés respectivement en 2 et 3 étapes à partir de l'épichlorohydrine commerciale, voir : (a) Gu, X.-P.; Ikeda, I.; Okahara, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 397-398. (b) Gu, X.-P.; Nishida, N.; Ikeda, I.; Okahara, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3192-3196. (c) Janicki, S. Z.; Fairgrieve, J. M.; Petillo, P. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3694-3700.

un éther d'énol et un alcène, catalysée par le complexe de Grubbs de 2<sup>nd</sup> génération.<sup>99</sup> Par exemple, Crimmins et col. réalise une métathèse cyclisante entre un éther d'énol et un alcène possédant une fonction éther en position allylique. Les auteurs obtiennent l'éther d'énol cyclique **144** à partir du diène **143** (Schéma 51).<sup>100</sup>

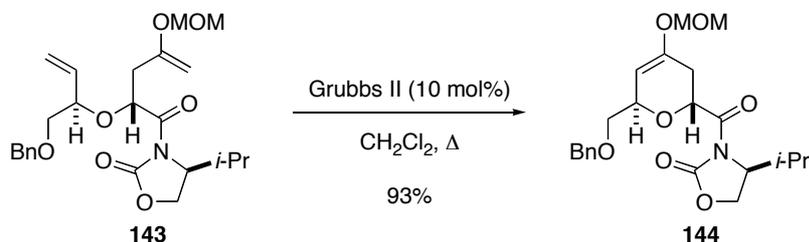


Schéma 51 : Exemple de métathèse cyclisante

Fort de ces précédents résultats, la métathèse cyclisante a été tentée dans les mêmes conditions (Grubbs 2<sup>nd</sup> génération 10 mol%, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ), mais n'a pas fonctionné, seul le produit de départ étant récupéré (Schéma 52). Les mêmes résultats ont été obtenus en chauffant cette fois à reflux du benzène ou du toluène, ou en utilisant le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2<sup>nd</sup> génération.<sup>101</sup> Une expérience en boîte à gant a également été menée avec le catalyseur de Schrock (benzène, Δ), ce dernier étant connu pour être plus actif que les catalyseurs au ruthénium.<sup>102</sup> Seuls des traces de sous-produits ont pu être isolées, le premier étant probablement la cétone dérivée de l'éther d'énol **141**, et le deuxième étant non identifié.

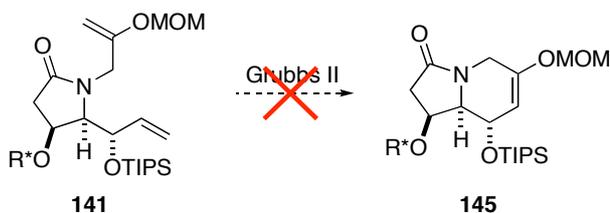


Schéma 52 : Métathèse cyclisante du diène **141**

Étant donné l'encombrement stérique important de la double liaison généré le groupement silyloxy, le complexe de ruthénium pourrait réagir prioritairement sur l'éther d'énol, menant à la

<sup>99</sup> Pour des exemples d'application du catalyseur de Grubbs de 2<sup>nd</sup> génération à la métathèse cyclisante d'éthers d'énol, voir : (a) Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8023-8027. (b) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5996-6000.

<sup>100</sup> Crimmins, M. T.; Diaz, C. J.; Emmitte, K. A. *Heterocycles* **2004**, *62*, 179-183.

<sup>101</sup> Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

<sup>102</sup> (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886. Pour des exemples d'application du catalyseur de Schrock à la métathèse cyclisante d'éthers d'énol, voir : (b) Clark, S. J.; Kettle, J. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8231-8248. (c) Rainier, J. D.; Cox, J. M.; Allwein, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 179-181. (c) Lee, A.-L.; Malcolmson, S. J.; Puglisi, A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5153-5157.

décomposition thermique du carbène résultant. En effet, Aggarwal et col. ont récemment réalisé une étude sur la métathèse cyclisante intramoléculaire catalysée par les complexes de ruthénium, sur des substrats de type **XXIII**. Le carbène de ruthénium initial réagirait avec la double liaison la moins stériquement encombrée pour donner le carbène métallique correspondant (**XXIV** ou **XXV**), et que l'étape de cyclisation de **XXV** est lente à cause de facteurs électroniques entre l'éther d'énol et le carbène de Fisher de **XXV** (sauf si  $X = C(\text{alkyl})_2$  ou  $C(\text{ester})_2$ ) (Schéma 53).<sup>103</sup> De plus, Grubbs et col. ont montré récemment que les complexes de ruthénium du type  $LL'Cl_2Ru=C(H)OR$  sont beaucoup moins stables thermiquement que les complexes de Grubbs de 1<sup>e</sup> et 2<sup>nd</sup> génération et que la formation de ces complexes n'est pas réversible en présence d'une oléfine non fonctionnalisée.<sup>104</sup>

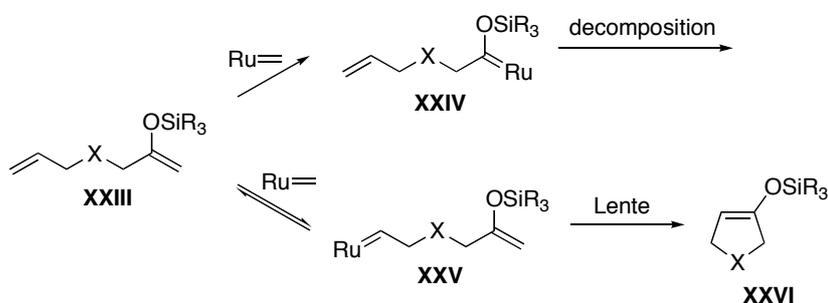


Schéma 53 : Méta-thèse cyclisante d'éthers d'énols

Cette explication peut être légitimée par un essai de métathèse cyclisante sur le diène **145**, qui donne l'éther d'énol cyclique **146** attendu avec un rendement non optimisé de 57% (Schéma 54).

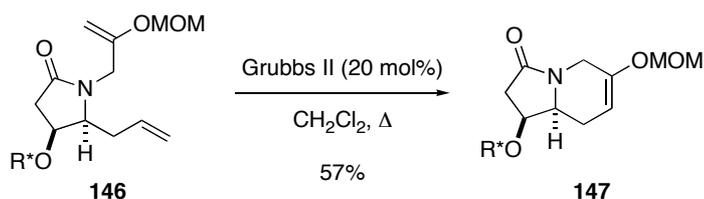


Schéma 54 : Méta-thèse cyclisante de l'éther d'énol ent-146

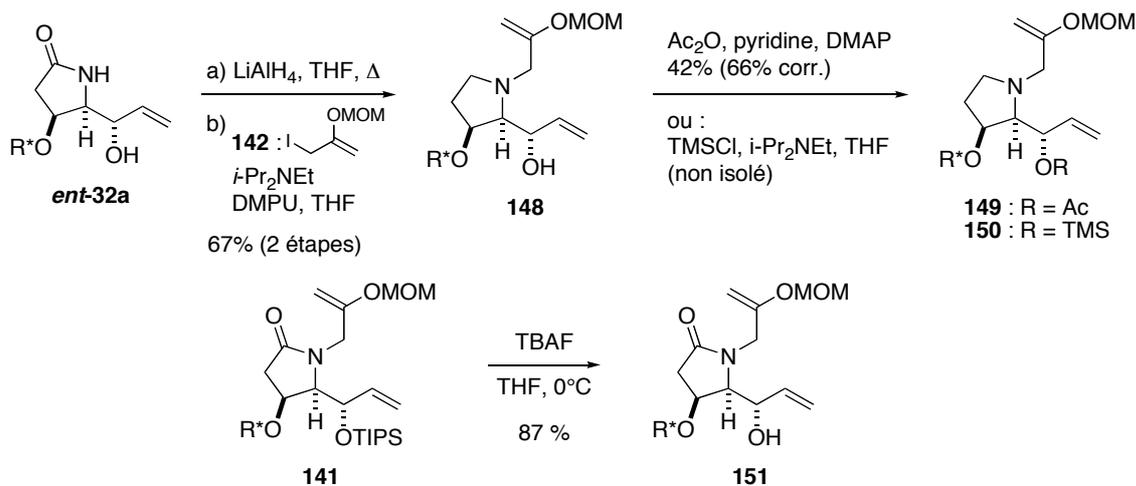
Quant à l'essai réalisé avec le catalyseur de Schrock, de nombreux facteurs peuvent rentrer en compte, ce complexe de molybdène étant extrêmement sensible à l'oxygène et à l'humidité, et nous empêchant de donner une explication claire à ce résultat.

Étant donné ces précédents résultats, les éthers d'énols **148**, **149**, **150** et **151**, analogues du diène **141**, ont été synthétisés pour les tester dans des conditions de métathèse cyclisante. Le

<sup>103</sup> Aggarwal, V. K.; Daly, A. M. *Chem. Comm.* **2002**, 2490-2491.

<sup>104</sup> Louie, J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 2153-2164.

diène **148** est obtenu en deux étapes à partir du lactame **ent-32a**, avec dans un premier temps la réduction de la fonction carbonyle par  $\text{LiAlH}_4$ , puis l'allylation de l'amine résultante à l'aide de l'éther d'énol iodé **142**, sans protection préalable de la fonction hydroxyle en position allylique (Schéma 55).<sup>105</sup> Les éthers d'énol **149** et **150** sont obtenus à partir de l'alcool **148** respectivement par acétylation et silylation, avec pour le premier un rendement non optimisé de 42%, le second n'étant pas purifié en raison de la fragilité du groupement TMS. Le diène **151** est quant à lui obtenu par déprotection de l'éther silylé **141** en présence de TBAF, avec 87% de rendement.



Ces quatre éthers d'énol ont été soumis à diverses conditions de métathèse cyclisante. En présence du catalyseur de Grubbs de 2<sup>nd</sup> génération, aucune transformation de l'amine **148** n'est observée par CCM après 5h dans le benzène à 65°C, et de même après plusieurs heures à reflux (Tableau 6, entrée 1). Seul un sous-produit non identifié est présent en RMN, sous-produit déjà présent dans le produit de départ, mais dont la quantité augmente dans les conditions de la réaction. A la suite de ce premier essai, les éthers d'énol **148**, **149** et **150** ont été laissés pendant 24h à reflux du benzène en présence du même catalyseur, ne menant cette fois qu'à des produits de dégradation (entrées 2, 5 et 7). Ces résultats peuvent être expliqués par la désactivation du catalyseur par l'amine, observée par Grubbs et col., les auteurs montrant également que la métathèse cyclisante pouvait s'effectuer sur le sel d'ammonium dérivé.<sup>106</sup> Cependant, en présence d'acide camphorsulfonique (1.1eq), les éthers d'énols **148**, **149** et **150** ne sont pas stables, et seules les cétones issues de la coupure du groupement MOM sont observées (entrées

<sup>105</sup> Lors d'une étude en parallèle sur la condensation entre l'amine (obtenue par réduction du lactame **ent-32a**) et le bromoacétate de benzyle, ces conditions expérimentales (*i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DMPU, THF) ont donné de meilleurs résultats que les conditions classiques (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF). Voir : Karoyan, P.; Quancard, J.; Vaissermann, J.; Chassaing, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2256-2265.

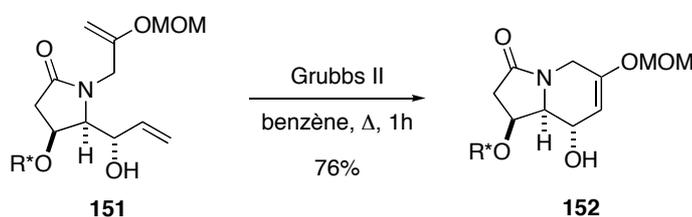
<sup>106</sup> Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.

3, 6 et 8).<sup>107</sup> Xiao et col. ont également développé la métathèse cyclisante d'amine en présence d'une quantité catalytique de tétraisopropoxyde de titane.<sup>108</sup> Appliquée à l'amine **148**, cette méthodologie ne permet pas d'obtenir l'éther d'énol cyclique attendu, et seule l'amine de départ de récupérée, en présence d'un sous-produit non-identifié.

Entrée	Ether d'énol	Conditions	Résultats
1	<b>148</b>	a	départ + sous-produit (non identifié)
2		b	dégradation
3		c	coupure de l'éther d'énol
4		d	départ + sous-produit (non identifié)
5	<b>149</b>	b	dégradation
6		c	coupure de l'éther d'énol
7	<b>150</b>	b	dégradation
8		c	coupure de l'éther d'énol
9	<b>151</b>	b*	<b>152</b> (76%)

a : Grubbs II (10 mol%), benzène (0.02M), 65°C à  $\Delta$ . b : Grubbs II (10 mol%), benzène (0.02M),  $\Delta$ , 24h. c : Grubbs II (10 mol%), (-)-CSA (1.1 eq.), benzène, (0.02M), t.a., 30 min. d : Grubbs II (10 mol%), Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (0.2 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (0.02M),  $\Delta$ , 14h. \* arrêt après 1h à reflux.

Tableau 6 : Métathèse cyclisante d'éthers d'énols

Schéma 56 : Métathèse cyclisante de l'éther d'énol **151**

La métathèse cyclisante des éthers d'énols **148** et **150** a également été tentée en boîte à gants avec le catalyseur de Schrock, mais n'a pas permis d'accéder au produit attendu. Cette expérience n'a été essayée qu'une seule fois sur chacune de ces amines, et mériterait d'être renouvelée, de nombreux facteurs pouvant intervenir pendant cette réaction, comme la qualité du solvant, ou la présence de traces d'oxygènes ou d'humidité.

Tous les essais précédents ont été réalisés sur des amines, par contre, le dernier essai effectué sur le lactame **151** a conduit au produit désiré **152** avec un rendement de 76% (Tableau

<sup>107</sup> Pour des exemples d'application de la métathèse cyclisante d'amines en présence d'acides, voir : (a) Wright, D. L.; Schulte, J. P.; Page, M. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1847-1850. (b) Verhelst, S. H. L.; Paez Martinez, B.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9598-9603.

<sup>108</sup> Yang, Q.; Xiao, W.-J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, 7, 871-874.

6, entrée 9) (Schéma 56). Cette expérience confirme plusieurs faits. D'une part, l'efficacité de la métathèse cyclisante semble meilleure lorsque l'encombrement stérique de la fonction hydroxyle en position allylique est plus faible. D'autre part, il est important de garder la fonction carbonyle du lactame en attendant d'avoir une méthode de cyclisation efficace sur les amines.

Maintenant que l'éther d'énol cyclique **152** est en notre possession, celui-ci va être engagé dans l'étape d'hydroboration-oxydation.

### C-III-b. Formation du diol 1,2 trans diéquatorial par hydroboration oxydation :

L'hydroboration des éthers d'énol cycliques est peu décrites dans la littérature. D'après les travaux de Benezra et col., c'est une méthode efficace pour obtenir des diols 1,2 trans diéquatoriaux à partir d'éthers d'énol. Dans tous les cas étudiés (R = alkyl), seul l'isomère trans-trans **155** est obtenu quel que soit R, avec de bons rendements si l'on considère la formation de l'éther d'énol **154** à partir de la cyclohexénone **143** (Schéma 57).<sup>109</sup> En effet, d'une part cette réaction est régiosélective à cause de la présence de l'oxygène vinylique, et d'autre part, elle est également stéréosélective, l'attaque le borane sur l'éther d'énol se faisant sur la face la moins encombrée, dans ce cas la face opposée aux groupement silyloxy et R. En synthèse totale, cette réaction a surtout été utilisée dans la synthèse d'éthers polycycliques, dont la fonction éther d'énol est comprise à l'intérieur d'un cycle.<sup>110,102b</sup> Seuls quelques exemples partent d'éthers d'énols exocycliques (comme l'éther d'énol **154**).<sup>111</sup> Tous donnent sélectivement le diol 1,2 trans diéquatorial.

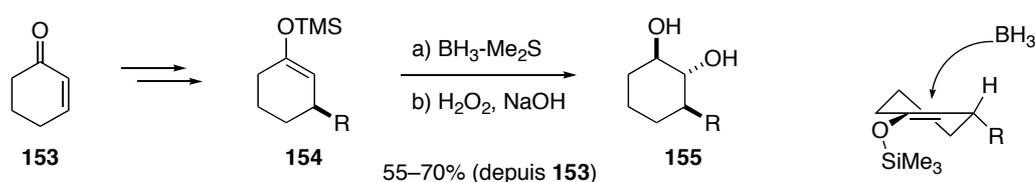


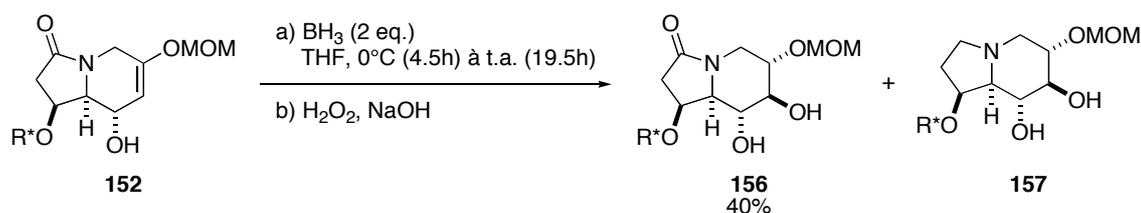
Schéma 57 : Hydroboration d'éthers d'énols selon Benezra et col.

<sup>109</sup> (a) Lepoittevin, J.-P.; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2505-2506. (b) Lepoittevin, J.-P.; Benezra, C. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 287-291.

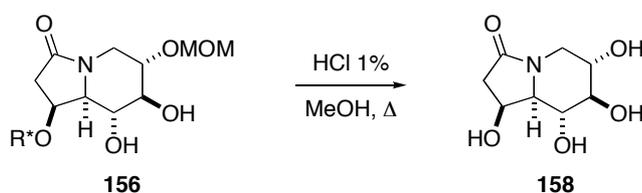
<sup>110</sup> Pour des exemples d'application à la synthèse d'éthers polycycliques, voir : (a) Nicolaou, K. C.; McGarry, D. G.; Sommers, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3696-3697. (b) Kadota, I.; Takamura, H.; Sato, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4729-4731.

<sup>111</sup> Pour des exemples d'hydroboration-oxydation sur des éthers d'énols exocycliques, voir : (a) Jung, M. E.; Light, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7614-7618. (b) Mattes, H.; Benezra, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2732-2737. (c) Stork, G.; Tang, P. C.; Casey, M.; Goodman, B.; Toyota, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255-16262.

Sur l'éther d'énol **152**, l'ajout d'un premier équivalent de  $\text{BH}_3$  est effectué à  $0^\circ\text{C}$ , servant sans doute à déprotéger la fonction hydroxyle en position allylique. Un deuxième équivalent de  $\text{BH}_3$  est ajouté après 1h30 toujours à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est conservé à  $0^\circ\text{C}$  pendant 3h supplémentaires, puis la température est doucement remontée jusqu'à température ambiante. Après 24h au total, le produit de départ n'est plus visible en CCM. Après oxydation dans des conditions classiques, l'alcool **156** est obtenu sélectivement avec un rendement non optimisé de 40%, en présence d'un sous-produit, sans doute l'amine **157** résultant de la réduction de la fonction carbonyle (Schéma 58).

Schéma 58 : hydroboration de l'éther d'énol **152**

La configuration relative des fonctions hydroxyles de l'indolizidinone **156** a pu être confirmée après déprotection complète dans des conditions acides, par comparaison avec les données spectrales de la littérature. L'obtention de l'intermédiaire **158**, intermédiaire déjà transformé en (+)-castanospermine par Murphy et col.,<sup>94h</sup> complète donc une synthèse formelle de la (+)-castanospermine (Schéma 59).

Schéma 59 : déprotection de l'indolizidinone **156**

Les premiers essais d'hydroboration-oxydation de l'éther d'énol **152** se sont révélés très prometteurs, et valident notre analyse rétrosynthétique. L'optimisation de cette approche est en cours.

## D. Conclusion :

L'obtention sélective de l'alcool allylique cis-anti **32a** (et *ent*-**32a**) dans le premier chapitre a permis de réaliser les synthèses énantio- et diastéréosélectives de la (-)-swainsonine, de la (+)-

6-épicastanospermine, et formellement de la (+)-castanospermine, selon une stratégie commune. En effet, dans les trois cas, la fermeture du cycle à 6 chaînons a été effectuée par la métathèse cyclisante du diène adéquat. Ainsi, les indolizidinones **94** et **152** ont été obtenues par métathèse cyclisante des diène **86** et **151**. L'indolizidinone **94** et son antipode *ent*-**94** conduisent respectivement à la (-)-swainsonine avec un rendement global de 3.6% sur 20 étapes, et à la (+)-6-épicastanospermine avec un rendement global de 7.8% sur 17 étapes (Schéma 60). L'ether d'énol **152** a quant à lui été soumis à une étape d'hydroboration-oxydation, donnant sélectivement le triol trans-trans correspondant, et devrait nous permettre de préparer très prochainement la (+)-castanospermine.

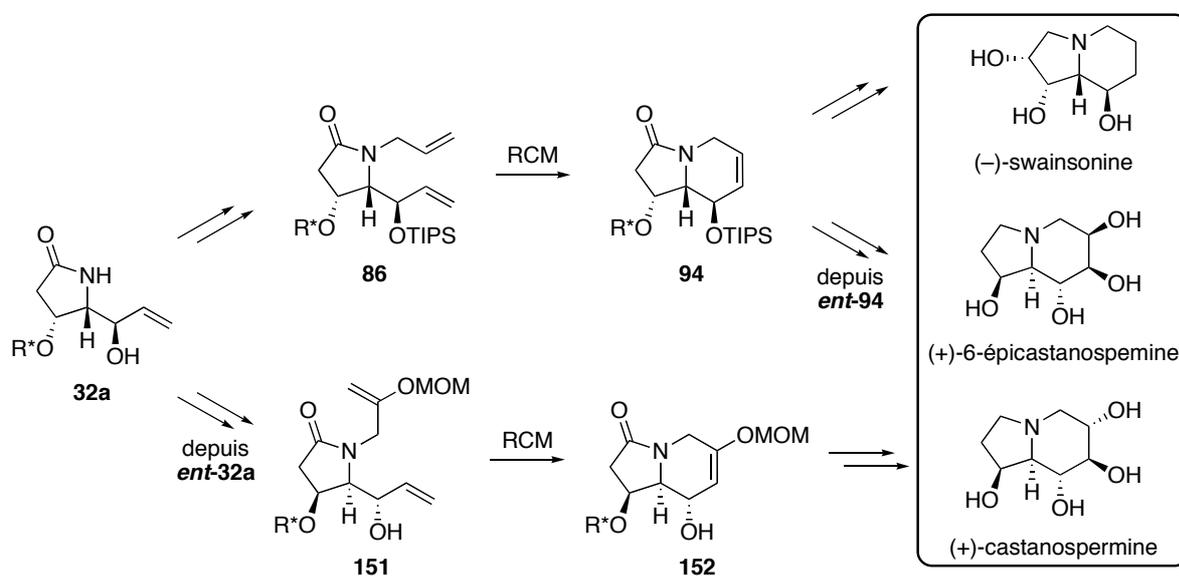


Schéma 60 : Synthèses des trois indolizidines naturelles

**Chapitre III :**  
**La (–)-Détoxinine**

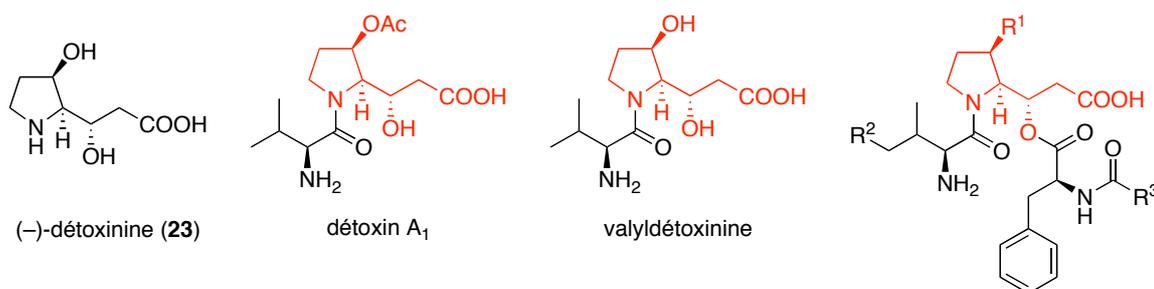


# Chapitre III : La (-)-Détoxinine

## A. Bibliographie :

### A-I. Isolement et propriétés biologiques :

La (-)-détoxinine (**22**) est l'acide aminé central d'une famille de produits naturels, le complexe détoxin. Ce complexe est produit par le microorganisme *Streptomyces caespitosus* var. *detoxicus* 7072 GC<sub>1</sub>, et a été découvert par Yonehara et col. en 1968 (Figure 42).<sup>112</sup>



Détoxin	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
B <sub>1</sub>	H	H	Me
B <sub>3</sub>	H	H	<i>i</i> -Pr
C <sub>1</sub>	OAc	H	Me
C <sub>2</sub>	OAc	H	Et
C <sub>3</sub>	OAc	H	<i>i</i> -Pr
D <sub>1</sub>	OAc	H	<i>s</i> -Bu
D <sub>2</sub>	OC(O)Et	H	<i>s</i> -Bu
D <sub>3</sub>	OC(O) <i>i</i> -Pr	H	<i>s</i> -Bu
D <sub>4</sub>	OC(O) <i>n</i> -Pr	H	<i>s</i> -Bu
D <sub>5</sub>	OC(O) <i>i</i> -Bu	H	<i>s</i> -Bu
E <sub>1</sub>	OC(O)Me	<i>Me</i>	<i>s</i> -Bu

Figure 42 : Le complexe détoxin

Le mélange de produit du complexe détoxin possède une activité antagoniste aux effets cytotoxiques de la blasticidin S, un fongicide utilisé dans le traitement de plants de riz infectés

<sup>112</sup> Yonehara, H.; Seto, H.; Aizawa, S.; Hidaka, T.; Shimazu, A.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 369-370.

par le champignon *Piricularia oryzae*. En effet, l'utilisation de cet antibiotique requiert souvent un dosage tel, que des effets phytotoxiques sont généralement observés. Yonehara et col. ont montré que le complexe détoxin, utilisé en complément de la blasticidin S sur une variété de microorganismes, diminue considérablement les effets phytotoxiques sans en réduire l'efficacité, et ceci sur plusieurs plantes et légumes d'importance commerciale, comme le riz et le tabac.<sup>113</sup> Les auteurs ont complété leur étude en montrant que le complexe détoxin seul n'avait aucune activité antibiotique sur une variété de microorganismes, justifiant ainsi son rôle d'antagoniste aux effets toxiques de la blasticidin S.

Yonehara et col. ont également isolé chaque congénère du complexe détoxin, afin de déterminer pour chacun d'entre eux la concentration minimum effective ( $CE_{min}$ ) et en déduire les relations structure-activité.<sup>114</sup> Les meilleures activités biologiques sont obtenues avec les détoxins D<sub>1</sub> et E<sub>1</sub>, qui possèdent toutes les deux des  $CE_{min}$  de 0.025 µg/ml. Les auteurs avaient pu montrer que la fonction amine primaire et la fonction acide carboxylique jouaient un rôle essentiel dans l'activité biologique.

## A-II. Synthèses antérieures :

En raison des activités biologiques intéressantes du complexe détoxin, la synthèse de la (–)-détoxinine, cet acide aminé commun atypique à la plupart des membres de cette famille, a été particulièrement étudiée. A l'heure actuelle, une dizaine de synthèses (racémique, de l'énantiomère naturel et non-naturel) de cet alcaloïde est décrite dans la littérature. Parmi ces synthèses, sept d'entre elles utilisent des substances issues du pool chiral comme précurseurs.<sup>115</sup> Etant donné le nombre important de synthèses totales de la (–)-détoxinine décrites, seule la synthèse pool chiral la plus efficace sera détaillée, ainsi que les trois synthèses non-pool chiral.

---

<sup>113</sup> Yonehara, H.; Seto, H.; Shimazu, A.; Aizawa, S.; Hidaka, T.; Kakinuma, K.; Otake, N. *Agr. Biol. Chem.* **1973**, *37*, 2771-2776.

<sup>114</sup> Ogita, T.; Seto, H.; Otake, N.; Yonehara, H. *Agr. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 2605-2611.

<sup>115</sup> Pour une revue des synthèses de la (–)-détoxinine avant 1993, voir : (a) Li, W.-R.; Han, S.-Y.; Joullie, M. M. *Heterocycles* **1993**, *36*, 359-388. Pour les synthèses plus récentes, voir : (b) Mulzer, J.; Meier, A.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 566-572. (c) Denmark, S. E.; Hurd, A. R.; Sacha, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1668-1674. (d) Delle Monache, G.; Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2961-2973. (e) Flögel, O.; Ghislaine, M.; Amombo, O.; Reißig, H.-U.; Zahn, G.; Brudgam, I.; Hartl, H. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 1405-1415.

### A-II-a. Synthèse pool chiral de Reißig et col. :

Reißig et col. se sont servis des additions diastéréosélectives d'alkoxyallènes lithiés sur des imines chirales pour leur permettre d'accéder diastéréosélectivement en une seule étape aux dihydropyrroles (ed > 84%) (Figure 43).<sup>115e</sup>

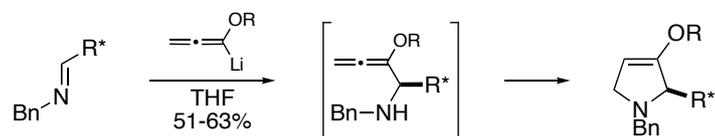


Figure 43 : Additions diastéréosélectives d'alkoxyallènes lithiés sur des imines chirales

Les auteurs réalisent ici une synthèse totale de la (-)-détoxinine pour montrer le champ d'application de leur méthodologie. Ils se servent de l'acide (*S*)-malique comme composé du pool chiral, l'utilisant à la fois indirectement comme inducteur de chiralité dans l'addition de l'alkoxyallène lithié, et de précurseur de la chaîne latérale de l'alcaloïde naturel. Le benzyldène **160** est dans un premier temps obtenu en 4 étapes à partir de l'acide (*S*)-malique. Le benzyloxyallène lithié **161** est ensuite additionné sur l'imine **160**, conduisant très sélectivement (syn-anti = 97:3) au dihydropyrrole **162** (Schéma 61). La formation majoritaire de cet isomère pourrait s'expliquer par la formation d'un état de transition où le lithium vient se coordiner à la fois à l'imine et l'alcool secondaire protégé par le benzyldène.

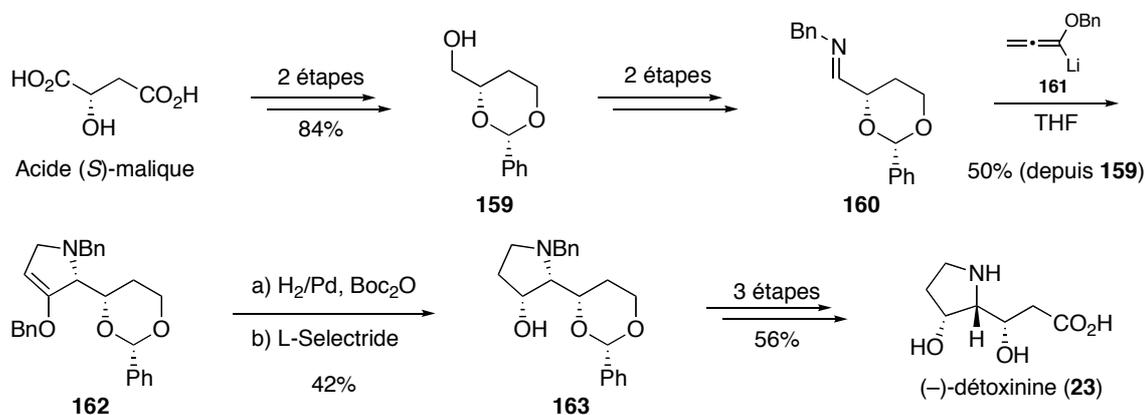


Schéma 61 : Synthèse de la (-)-détoxinine par Reißig et col.

Au début, les auteurs supposaient que l'hydrogénation catalytique de la double liaison énolique en présence d'un catalyseur adéquat serait plus rapide que l'hydrogénéolyse des groupements benzyles. Expérimentalement, cette réaction sur l'énol **162** ne s'est pas déroulée comme prévue, la cétone dérivée de l'éther d'énol **162** étant majoritairement obtenue avec un rendement modeste de 50%, en présence d'une petite quantité du produit initialement désiré. Néanmoins, cette cétone est réduite diastéréosélectivement par le L-Sélectride<sup>®</sup>, conduisant à la

pyrrolidine **163** et fixant la configuration du dernier centre stéréogène du produit naturel (Schéma 61). Cette synthèse est la plus courte des synthèses partant du pool chiral, la (-)-détoxinine étant obtenue avec un rendement global de 10.2% à partir de l'acide (*S*)-malique.

### A-II-b. Synthèse non-pool chiral de Joullié et col. :

En 1986, Joullié et col. ont décrit la première synthèse totale non-pool chiral de la (-)-détoxinine, utilisant la méthodologie développée à Das et Torssell, c'est-à-dire la cycloaddition [3+2] du nitrométhane sur le butadiène **164**, pour former après réduction l'amino-alcool **165** (Schéma 62).<sup>115a,116</sup> Afin de réaliser une synthèse asymétrique de la (-)-détoxinine, les auteurs avaient d'abord opté pour un dédoublement cinétique en utilisant l'époxydation asymétrique de Sharpless sur l'alcool allylique **165**, afin d'obtenir l'époxyde résultant sous forme énantiopure. Cependant, cette réaction s'est avérée extrêmement lente dans leur cas, et cette époxydation a finalement été réalisée par *m*-CPBA, repoussant à une étape ultérieure la résolution. En définitive, les alcools **166a** et **166b** sont obtenus dans un rapport 1:1 après ouverture intramoléculaire de cet époxyde intermédiaire et sont parfaitement séparables. La suite de la synthèse de la (-)-détoxinine a donc été réalisée à partir de cet alcool **166a**.

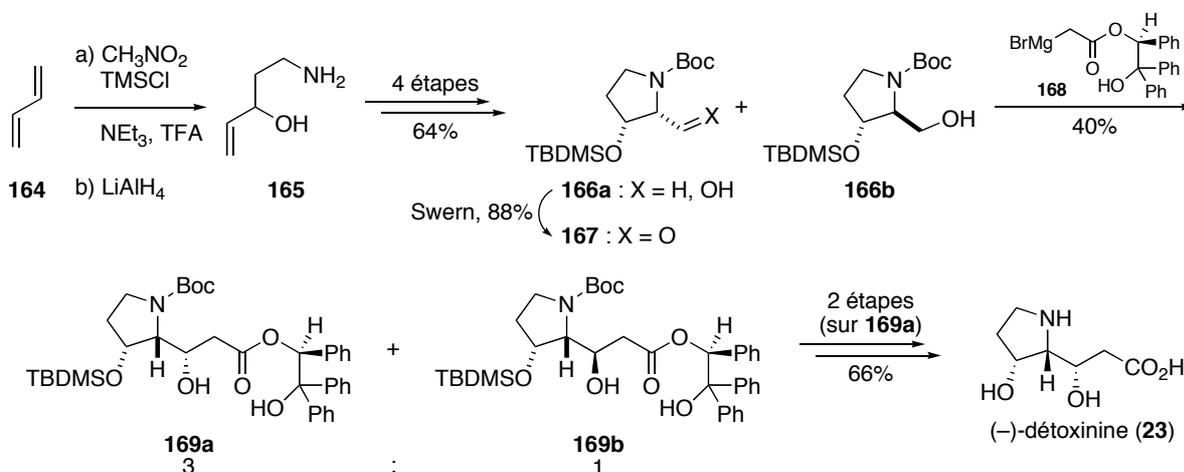


Schéma 62 : Synthèse de la (-)-détoxinine par Joullié et col.

Après oxydation de l'alcool **166a** en aldéhyde **167**, ce dernier est soumis à une résolution par aldolisation en présence de l'énolate de magnésium chiral **168** (dérivé de l'acide (*S*)-mandélique). D'après les auteurs, seuls les dérivés **169a** et **169b** sont obtenus dans un rapport 3:1 en faveur de l'isomère **169a** et sont facilement séparables. Cependant, après dé-silylation de l'alcool **169a**, la lactone **170** est isolée avec un excès énantiomérique de seulement 60% d'après

<sup>116</sup> Das, N. B.; Torssell, K. B. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2247-2253.

une étude RMN en présence du complexe d'euporium  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ , ce qui contredit l'obtention sélective des dérivés **169a** et **169b** décrite par Joullié et col. (Figure 44). Ce faible excès énantiomérique pourrait être expliqué par la résolution uniquement partielle de l'aldéhyde **167**, donnant un mélange de quatre diastéréoisomères se séparant deux à deux par chromatographie, et conduisant effectivement après déprotection à la lactone **170** avec l'excès énantiomérique annoncé.

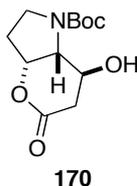


Figure 44

Après deux étapes finales, la (-)-détoxinine est isolée avec un rendement de 2.9% sur 11 étapes. L'étape délicate cette synthèse est surtout la résolution cinétique de l'aldéhyde **167** qui intervient lors d'une étape tardive de la synthèse et qui n'est que partielle. Joullié et col. ont plus tard apporté une amélioration, réalisant cette fois la synthèse formelle de la (-)-détoxinine à partir de la Boc-D-sérine.

#### A-II-c. Synthèse non-pool chiral de Takahata et col. :

La synthèse de la (-)-détoxinine par Takahata et col. commence avec l'alcool allylique ( $\pm$ )-**171**, qui subit dans un premier temps une résolution cinétique selon Sharpless, permettant de récupérer sélectivement l'alcool *R*-**171** (Schéma 63).<sup>115a</sup> Dans les conditions d'aminomercuration développées par les auteurs, ce dernier conduit à la pyrrolidine **172**. Après trois étapes dont une démercuration oxydante, Takahata et col. obtiennent l'aldéhyde **173**. Comme dans la synthèse de Joullié et col., une aldolisation par le lithien de l'acétate de *tert*-butyle est utilisée pour former à la fois la chaîne latérale et gérer le dernier centre asymétrique de la (-)-détoxinine, conduisant sélectivement après déprotection et re-protection à l'acétonide **174**. Cet intermédiaire avait déjà été décrit auparavant par Ohfuné et col.<sup>115a</sup> et permet à Takahata de réaliser une synthèse formelle de la (-)-détoxinine avec un bon rendement global de 11.0% à partir de l'alcool allylique ( $\pm$ )-**171**.

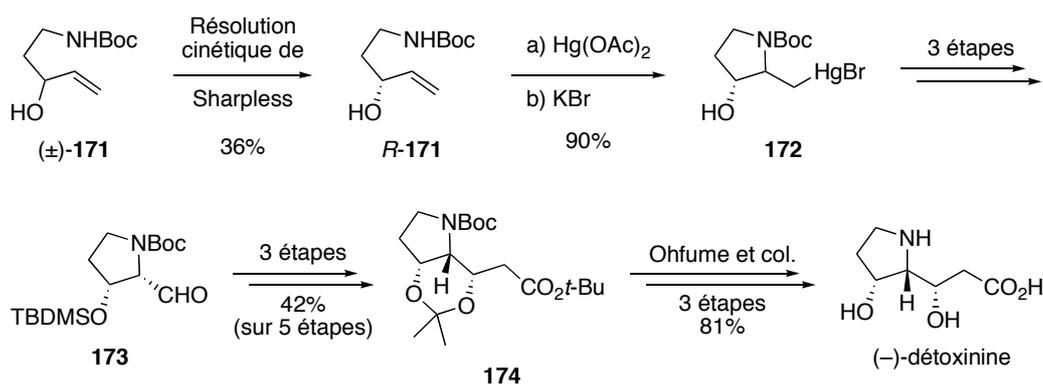


Schéma 63 : Synthèse formelle de la (-)-détoxinine par Takahata et col.

#### A-II-d. Synthèse non-pool chiral de Denmark et col. :

Comme dans leur synthèse de la (+)-castanospermine et la (+)-6-épicastanospermine, Denmark et col. ont également utilisés la cycloaddition tandem [4+2]/ [3+2] pour réaliser une synthèse hautement stéréosélective de la (-)-détoxinine.<sup>115c</sup> Appliquée au nitroalcène **176**, cette méthodologie permet d'obtenir le nitroso acétal **177** avec une excellente diastéréosélectivité (27:1) (Schéma 64). L'hydrogénolyse de ce dernier par le nickel de Raney conduit à la pyrrolizidinone **178**. Après 4 étapes finales, les auteurs isolent la (-)-détoxinine en seulement 10 étapes avec un rendement global de 13.4% depuis le dichlorosilane **175**. C'est à ce jour la plus courte synthèse non-pool chiral de cet acide aminé inhabituel.

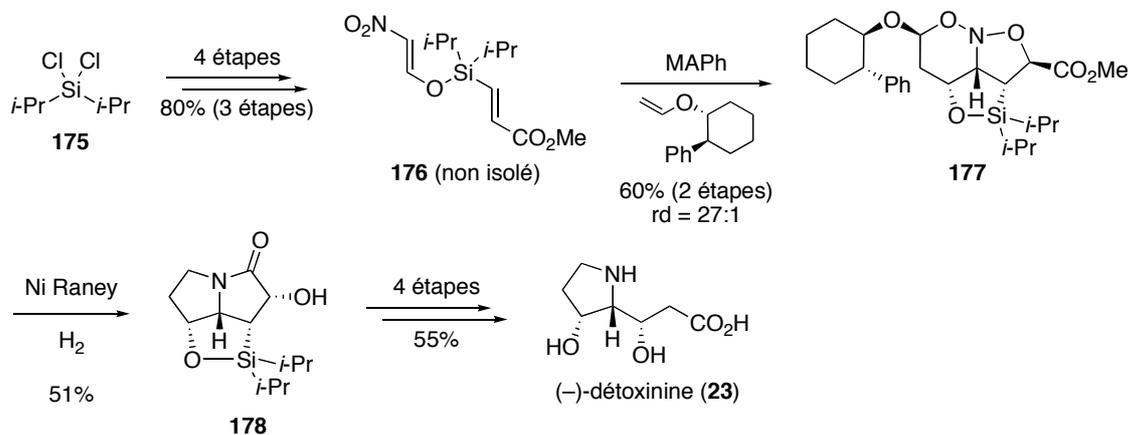


Schéma 64 : Synthèse de la (-)-détoxinine par Denmark et col.

## B. Résultats et discussion :

Dans le premier chapitre, la synthèse du mélange quasi-inséparable des alcools allyliques *rac*-**32a,b** a été réalisée à partir de l'alcool chiral *rac*-**24**, et une séquence d'oxydation-réduction

a été mise au point, permettant d'accéder sélectivement à l'isomère **rac-32a** de configuration relative cis-anti. Cependant, aucun réducteur ne conduit sélectivement à l'isomère **rac-32b** de configuration cis-syn, nécessaire à la synthèse de la (-)-détoxinine (**23**) (Figure 45).

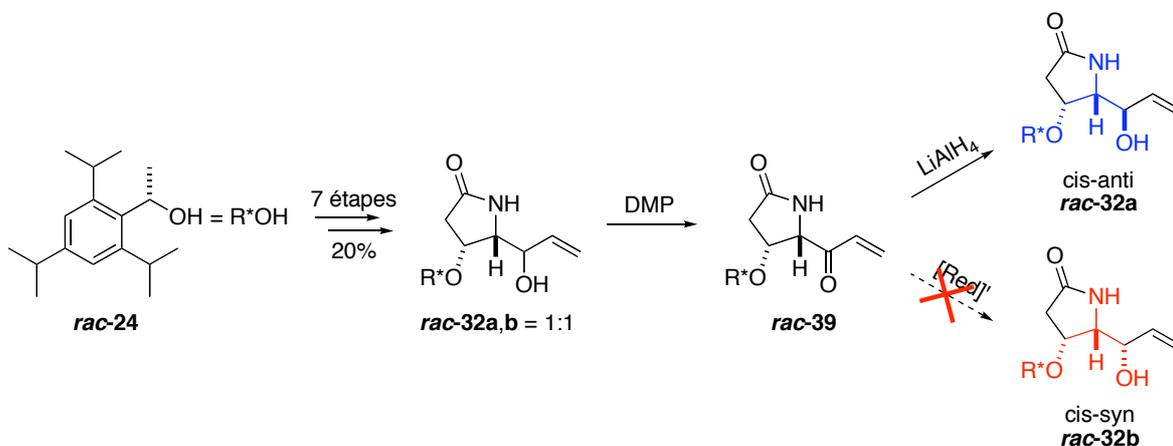
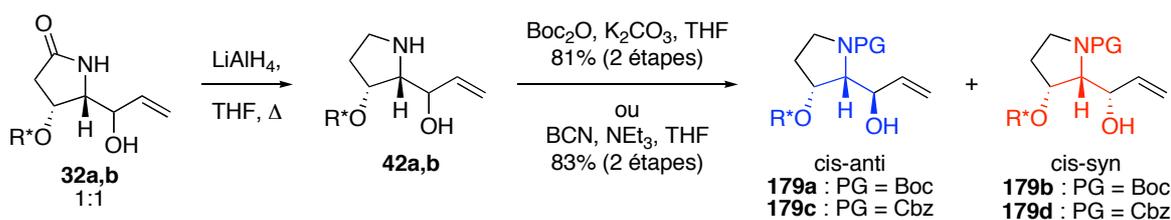


Figure 45 : Résultats préliminaires

Les dérivés protégés **179a,b** et **179c,d**, obtenus après réduction du lactame par  $\text{LiAlH}_4$  et protection de l'amine résultante respectivement par les groupements Boc ou Cbz, se sont révélés facilement séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice Flash ( $\Delta R_f = 0.16$  dans les deux cas) (Schéma 65).<sup>117</sup> Lors de la première approche de la (-)-détoxinine, les amines **42a,b** avaient été protégées par le groupement Boc. La plupart des réactions ont donc été optimisées sur les composés **179a,b**. Cependant, suite à des problèmes de déprotection sélective lors d'une étape ultérieure, la synthèse de cet alcaloïde a été recommencée en protégeant cette fois les amines **42a,b** avec un groupement Cbz (voir page B-II-d-1).

Schéma 65 : Séparation des deux isomères *cis-anti* et *cis-syn*

De ces dérivés protégés, les isomères cis-syn **179b** et **179d** possèdent la même configuration relative que la (-)-détoxinine, tandis que les isomères cis-anti **179a** et **179c** ont la configuration opposée. La synthèse totale de cet amino-acide inhabituel va donc être réalisée

<sup>117</sup> BCN et un analogue cristallin plus facile d'utilisation que le chlorure de benzyloxycarbonyle (BCN = 5-norbornène-2,3-dicarboximido-carbonate de benzyle), voir : Henklein, P.; Heyne, H.-U.; Halatsch, W.-R.; Niedrich, H. *Synthesis* **1987**, 166-167.

selon deux voies séparés à partir des isomères cis-syn d'une part, et des isomères cis-anti d'autre part, en espérant pouvoir réunir les routes synthétiques lors d'une étape ultérieure. Dans un premier temps, les résultats concernant la synthèse totale de la (-)-détoxine à partir des alcools allyliques **179b** et **179d** vont être exposés. Ainsi, cet alcaloïde sera isolé après déprotection de l'acide **XXVII**. Celui-ci pourra être obtenu par oxydation sélective du diol **XXVIII**, résultant de l'hydroboration-oxydation de la double liaison terminale des alcools allyliques **179b** ou **179d** (Figure 46).

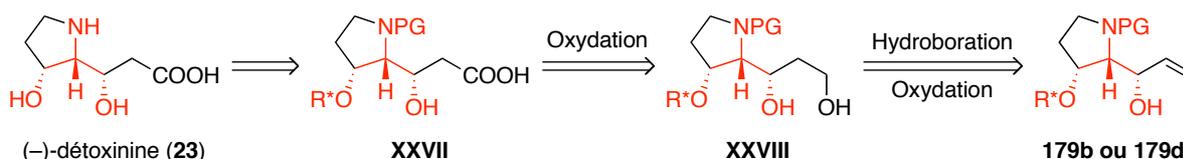


Figure 46 : Rétrosynthèse de la (-)-détoxine

## B-I. Obtention de la (-)-détoxine à partir des isomères cis-syn :

### B-I-a. Hydroboration-oxydation :

L'hydroboration-oxydation est une méthode extrêmement utilisée en synthèse organique, permettant de fonctionnaliser les doubles liaisons C-C. Lors de l'étape d'hydroboration, l'atome de bore est généralement introduit du côté le moins encombré de la double liaison. Néanmoins, pour les systèmes avec des atomes électronégatifs en position allylique, l'hydroboration de la double liaison s'effectue avec de moins bonnes régiosélectivités, en raison de l'effet inductif attracteur de ces atomes électronégatifs.<sup>118</sup> D'après les exemples suivants, la régiosélectivité de l'hydroboration est d'autant meilleure lorsque des organoboranes encombrés sont utilisés (Figure 47).

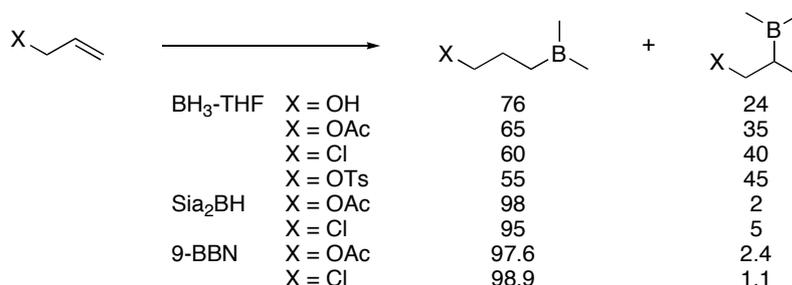
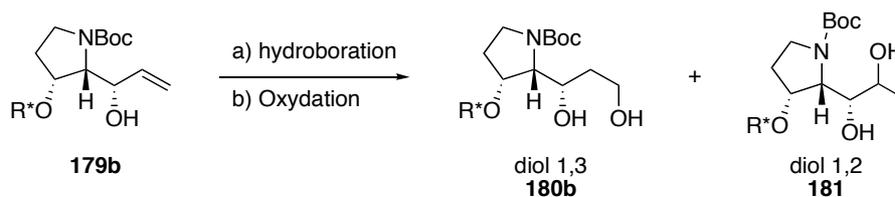


Figure 47 : Régiosélectivités de l'hydroboration des composés allyliques

<sup>118</sup> Brown, H. C.; Zaidlewicz, M. *Organic Syntheses Via Boranes*. Aldrich Chemical Company, Inc, Milwaukee, **2001**, 2, 15-16.

L'organoborane intermédiaire peut subir plusieurs transformations, parmi lesquelles l'oxydation en alcool, effectuée généralement par l'eau oxygénée en présence d'une base, ou encore l'oxydation en acide, en utilisant divers sels de chrome (VI) en présence d'acide.<sup>119</sup> Cependant, dans notre cas, la présence de la fonction hydroxyle libre en position allylique rend impossible l'utilisation de ces oxydants puissants.

La première expérience sur l'alcool allylique **179b** a été réalisée en présence du complexe  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ , et la formation des deux régioisomères **180b** et **181** est observée dans un rapport 61:39 (Schéma 66, Tableau 7, entrée 1), montrant la nécessité d'utiliser des réactifs organoborés plus encombrant. Le catécholborane en présence du catalyseur de Wilkinson ( $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ ) est connu pour générer lors de son cycle catalytique une espèce intermédiaire très encombrante, favorisant de ce fait l'hydroboration en position terminale.<sup>120</sup> Appliquée à l'alcool allylique **179b**, cette hydroboration catalytique n'a pas permis d'obtenir le produit désiré, et seul le produit de départ a été récupéré (entrée 2).

Schéma 66 : Hydroboration-oxydation de l'alcool allylique **179b**

Entrée	Conditions réactionnelles	diol 1,3 : diol 1,2 180b : 181	Rdt global (%)
1	$\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (3.3 éq), THF, 0°C à t.a. <sup>a</sup>	61:39	78
2	catecholBH (3 éq), $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ cat., -20 °C <sup>b</sup>	—	—
3	ThexylBH <sub>2</sub> (3 éq), THF, -10°C à t.a. <sup>b</sup>	68:32	quant.
4	Sia <sub>2</sub> BH (6 éq), THF, 0°C à t.a. <sup>b</sup>	79:21	77 (93 corr.)
5	9-BBN (5 éq), THF, 0°C à t.a. <sup>b</sup>	>99:<1	95

a : AcONa,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , t.a. b : NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 0°C à t.a.

Tableau 7 : Hydroboration-oxydation de l'alcool allylique **179b**

D'autres organoboranes encombrés ont été utilisés, donnant des résultats surprenants. Le Thexylborane et le disiamylborane sont connus pour être des organoboranes plus encombrés que

<sup>119</sup> (a) Brown, H. C.; Kulkarni, S. V.; Khanna, V. V.; Patil, V. D.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6173-6177. (b) Brown, H. C.; Kulkarni, S. V.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 365-369.

<sup>120</sup> Pour des exemples d'application de l'hydroboration catalysée par le rhodium (I), voir : (a) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671-6679. Pour une étude détaillée du mécanisme de cette réaction, voir : (b) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Anderson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679-6685.

le 9-BBN, et pourtant la régiosélectivité obtenue est moins bonne qu'avec ce dernier réactif (Tableau 7, entrée 3 et 4). Un problème de préparation de ces deux réactifs pourrait pourtant être en cause, la présence de  $\text{BH}_3$  résiduel pouvant modifier la régiosélectivité de l'hydroboration. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant le 9-BBN, qui conduit sélectivement après oxydation par  $\text{H}_2\text{O}_2$  en milieu basique au diol **180b** (entrée 5).

Utilisée sur l'alcool allylique **179b**, l'hydroboration-oxydation est donc une méthode de choix pour accéder en une seule étape au diol **180b**, et ce sans protection préalable de la fonction hydroxyle en position allylique. De même l'hydroboration par 9-BBN puis l'oxydation sur l'alcool allylique **179d** conduit au diol **180d**. L'addition de l'organoborane est cette fois réalisée à  $-20^\circ\text{C}$  afin d'obtenir sélectivement le diol 1,3 (Schéma 67).

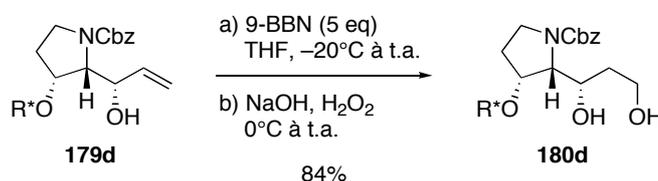


Schéma 67 : Hydroboration-oxydation de l'alcool allylique **179d**

Maintenant que des diols **180b** et **180d** sont en notre possession, l'oxydation de l'alcool terminal en acide va pouvoir être tentée.

### B-I-b. Oxydation sélective de l'alcool primaire en acide :

Plusieurs solutions sont envisageables pour réaliser l'oxydation de l'alcool terminal en acide. La première aurait été d'effectuer l'oxydation sur des dérivés où la fonction hydroxyle secondaire est protégée. Ce procédé serait effectivement très sélectif, mais peu élégant, en raison des étapes de protection et déprotection nécessaire à l'obtention du précurseur d'oxydation. Une protection préalable des alcools **179b** et **179d** aurait également ajouté des étapes à la synthèse. Nous avons opté pour une méthode d'oxydation sélective de l'hydroxyle primaire en présence de l'autre fonction non protégée. Cette réaction pourrait être problématique car les  $\beta$ -hydroxyaldéhyde et  $\beta$ -hydroxyacide résultant de l'oxydation sont des substrats potentiellement sensibles, pouvant subir une rétroaldolisation.

Il existe dans la littérature quelques méthodes permettant d'oxyder sélectivement les alcools primaires en présence d'alcools secondaires. Parmi celles-ci, les oxydations catalysées par le platine en présence d'oxygène sont particulièrement sélectives et les conditions sont également douces. De plus, cette méthode a déjà été utilisée par Reißig et col. dans leur synthèse

de la (-)-swainsonine, dans laquelle la lactone **183** est sélectivement obtenue à partir du triol **182** (Schéma 68). Le platine(0) nécessaire à l'oxydation est habituellement généré *in situ* par hydrogénation de l'oxyde de platine(IV).

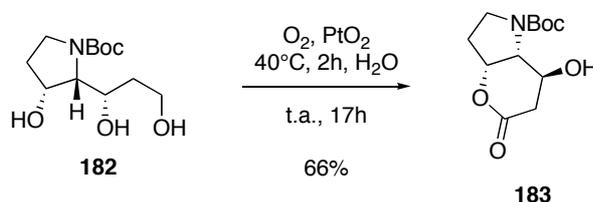


Schéma 68 : Oxydation sélective selon Reißig et col.

En soumettant le diol **180b** à diverses conditions de réaction, faisant notamment varier la température (t.a. à 70°C) et les solvants (AcOEt/H<sub>2</sub>O, AcOEt/H<sub>2</sub>O/*i*-PrOH, Acétone/H<sub>2</sub>O), seules des traces de l'aldéhyde intermédiaire et de l'acide ont pu être observée par RMN après 24h. Ce manque de réactivité pourrait être dû à la solubilité uniquement partielle du diol **180b** dans les mélanges de solvants testés. L'oxydation du diol **180b** par le platine(0) en présence d'oxygène n'ayant pas donné les résultats escomptés, les recherches ont été orientées vers une autre méthode d'oxydation.

Les oxydations par les sels de *N*-oxoammonium ont connu ces dernières années une évolution importante. Ce sont des oxydants particulièrement efficaces des alcools.<sup>121</sup> De plus, des versions catalytiques de ces oxydations ont été développées, utilisant un radical nitroxyde en quantité catalytique, en présence d'un co-oxydant, générant *in situ* le sel de *N*-oxoammonium. Parmi les radicaux nitroxydes disponibles, le TEMPO (2,2,6,6-tétraméthylpiperidin-1-oxyl) est un radical très stable (Figure 48).<sup>122</sup>

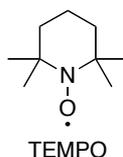


Figure 48 : Exemple de radical nitroxyde

En raison de l'encombrement stérique du sel de *N*-oxoammonium dérivé du TEMPO par les quatre méthyles en position 2 et 6, la réaction avec les fonctions hydroxyles primaires est beaucoup plus rapide qu'avec les hydroxyles secondaires. Habituellement, l'oxydation est réalisée en milieu biphasiques, et le produit de la réaction (aldéhyde ou acide) dépend du co-

<sup>121</sup> Bäckvall, J.-E. *Modern Oxidation Methods*. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

<sup>122</sup> Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis : Oxidizing and Reducing Agents*. Wiley, **1999**, 445-446.

oxydant et de la présence ou non d'un agent de transfert de phase. Par exemple, sur les alcools primaires, l'utilisation combinée d'hypochlorite ou d'hypobromite comme co-oxydant, et d'un agent de transfert de phase, permet d'oxyder directement les aldéhydes intermédiaires en acides.<sup>123</sup>

En 1996, Einhorn et col.<sup>124</sup> ont décrit une méthode particulièrement chimiosélective d'oxydation d'alcools primaires en leurs aldéhydes correspondants, utilisant le TEMPO en quantité catalytique en tant que radical nitroxyde, en présence de NCS comme co-oxydant. La réaction s'effectue dans des conditions biphasiques (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O), avec un tampon carbonate (pH ≈ 8.5), en présence d'un agent de transfert de phase, le chlorure de tétrabutylammonium (TBACl) (Schéma 69).

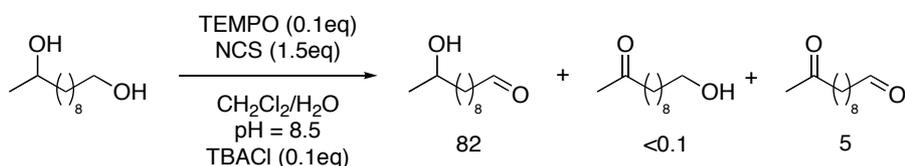


Schéma 69 : Oxydation par le TEMPO selon Einhorn et col.

Ces conditions d'oxydation ont été appliquées sur le diol **180b**. Alors que l'oxydation s'effectue assez rapidement sur la plupart des substrats décrits par Einhorn et col. (7 à 30 min), celle-ci est beaucoup plus lente sur le diol **180b**. Après 3 jours, environ 30% de l'alcool de départ est oxydé en l'aldéhyde correspondant **184b**. La conversion totale (observée par CCM) du diol **180b** en aldéhyde **184b** n'a pu être observée qu'en utilisant une version non catalytique de cette oxydation. En effet, avec 2 éq de TEMPO, 2.2 éq de NCS, en présence de 0.2 éq de TBACl, la réaction est terminée au bout de 5h (Schéma 70).

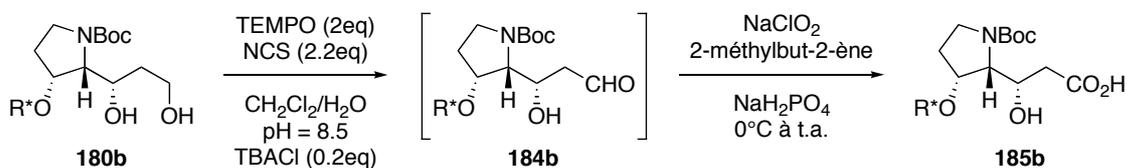


Schéma 70 : Oxydation du diol **16b** en acide **18b**

L'aldéhyde **184b** n'est pas isolé, et est directement oxydé en acide **185b** en ajoutant au milieu réactionnel une solution aqueuse tamponnée de chlorite de sodium, ce dernier pouvant

<sup>123</sup> Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.

<sup>124</sup> Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452-7454.

facilement et sélectivement convertir les aldéhydes en acide (Schéma 70).<sup>125</sup> Cette procédure *one pot* permet donc d'obtenir sélectivement l'acide **185b** à partir du diol **180b**. L'acide **185b** est utilisé directement dans l'étape suivante de la synthèse, car sa purification par chromatographie sur gel de silice flash est difficile.

La même procédure *one pot*, employée sur le diol **180d**, conduit à l'acide **185d** (Schéma 71). Cette fois, le composé a pu être purifié sur colonne de gel de silice flash (éluant AcOEt/hexane/AcOH, 20/80/1 à 40/60/1).

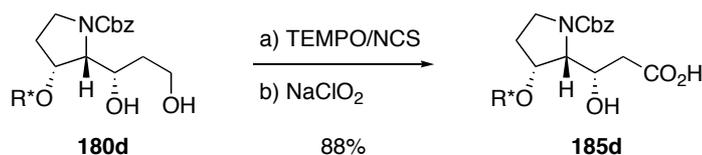


Schéma 71 : Oxydation *one pot* du diol **180d**

### B-I-c. Obtention de la (-)-détrotoxine :

À partir des acides **185b** et **185d**, la (-)-détrotoxine est obtenue respectivement en une et deux étapes de déprotection. Dans le premier cas, l'alcaloïde naturel est isolé après déprotection complète de l'acide **185b** par TFA dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, avec un excellent rendement de 90% sur les trois dernières étapes (en comptant les étapes d'oxydation) (Schéma 72). Dans le deuxième cas, le groupement protecteur Cbz de l'acide **185d** est d'abord coupé par hydrogénolyse en présence du catalyseur de Pearlman.<sup>126</sup> Cette réaction est réalisée en présence d'HCl pour éviter l'empoisonnement du catalyseur par l'amine résultante. La copule chirale est ensuite enlevée par TFA dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La (-)-détrotoxine est obtenue avec un bon rendement de 79% sur ces deux étapes. Dans les deux cas, le produit naturel est isolé après purification sur une colonne échangeuse d'ions (Dowex<sup>®</sup> 50WX8) en éluant par une solution aqueuse d'ammoniaque. La (-)-détrotoxine synthétique montre des caractéristiques spectroscopiques et physiques identiques à un échantillon synthétique de la (-)-détrotoxine et aux données de la littérature.<sup>127</sup>

<sup>125</sup> (a) Wovkulich, P. M.; Shankaran, K.; Kiegiel, J.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 832-839. (b) Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis : Oxidizing and Reducing Agents*. Wiley, **1999**.

<sup>126</sup> Contrairement au palladium sur charbon (Pd/C), Pd(OH)<sub>2</sub>/C est beaucoup plus actif, car le Pd<sup>0</sup> est généré in situ en présence d'hydrogène. Son utilisation permet de réduire les quantités de catalyseur ainsi que les temps de réaction, voir : Pearlman, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1663-1664.

<sup>127</sup> Nous tenons à remercier le Professeur Scott E. Denmark de nous avoir fourni un échantillon synthétique de la (-)-détrotoxine pour la comparaison.

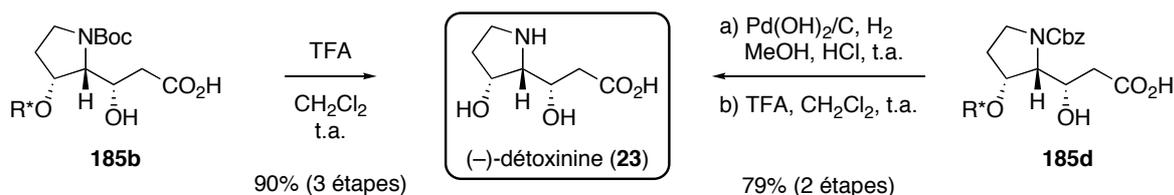


Schéma 72 : Obtention de la (-)-détoxinine

Maintenant que la synthèse de la (-)-détoxinine partant de l'isomère de configuration *cis-syn* est terminée, il reste à trouver un moyen d'utiliser le mauvais isomère (*cis-anti*).

## B-II. Utilisations de l'isomère *cis-anti* :

Plusieurs méthodes d'inversions de la stéréochimie de la fonction hydroxyle en position allylique ont été tentées (Figure 49). Dans un premier temps, une séquence d'oxydation-réduction analogue à celle décrite dans le chapitre I a été essayée.

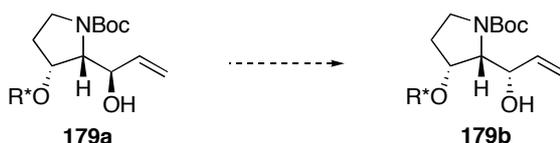
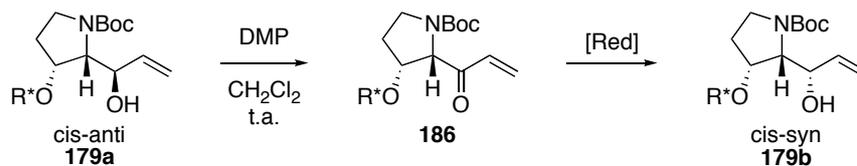


Figure 49 : Inversion de la fonction hydroxyle en position allylique

### B-II-a. Séquence d'oxydation-réduction :

L'oxydation de l'alcool **179a** s'effectue avec le réactif de Dess-Martin (DMP), conduisant à l'énone **186**. La plupart des conditions de réduction utilisées sur l'énone **39** ont été testées sur l'énone **186** (Schéma 73). Dans les conditions de Luche, avec le *dibal-H* avec Red-Al<sup>®</sup>, ou encore avec L-Sélectride<sup>®</sup>, c'est très majoritairement (voire exclusivement) la réduction 1,4 qui est obtenue par rapport à la réduction 1,2 : la présence du groupement protecteur Boc sur l'azote serait une gêne stérique supplémentaire en  $\alpha$  du carbonyle, défavorisant encore plus la réduction 1,2 (Tableau 8, entrée 1 à 5). De plus, lorsque l'addition de l'hydrure s'effectue en 1,2, c'est l'isomère *cis-anti* qui est obtenu sélectivement. Dans les conditions de Meerwein-Ponndorf-verley,<sup>51</sup> seule l'énone **186** est récupérée (entrée 6). Enfin, avec (-)-DIPCl ou (+)-DIPCl, l'énone n'est plus visible dans le brut réactionnel, mais un autre produit non déterminé se forme. La coupure de la copule chirale est également observée, sans doute en raison du caractère acide de Lewis de l'organoborane (entrée 7 et 8).

Schéma 73 : Séquence d'oxydation-réduction sur **179a**

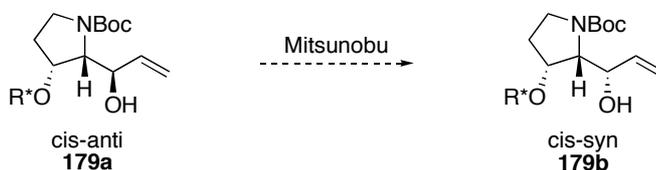
Entrée	Conditions de réduction	Résultat	Sélectivité (179a : 179b)
1	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> , MeOH, 0°C	Red 1,2 + 1,4	>99:<1
2	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> , EtOH, 0°C	Red 1,2 + 1,4	>99:<1
3	Dibal-H, THF, 0°C à t.a.	Red 1,2 + 1,4	>99:<1
4	Red-Al, Toluène, -78°C à 0°C		Red 1,4
5	L-Sélectride, THF, -78°C à t.a.		Red 1,4 + dégrad.
6	Al(O <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub> , <i>i</i> -PrOH, 70 à 100°C		pas de réaction
7	(-)-DIPCl, THF, -25°C à t.a.		pas le résultat attendu
8	(+)-DIPCl, THF, -25°C à t.a.		pas le résultat attendu

Tableau 8 : Réduction de l'énone **186**

Devant l'échec de la séquence d'oxydation réduction, d'autres méthodes d'inversion de la stéréochimie de cette fonction hydroxyle doivent être tentées.

### B-II-b. Par une réaction de Mitsunobu :

Les alcools allyliques **179a** et **179b** étant parfaitement séparable sur colonne de gel de silice, il devenait alors possible de tenter diverses réaction d'inversion de l'alcool **179a**, par exemple la réaction de Mitsunobu (Figure 50).<sup>128</sup> Cette réaction peut cependant s'avérer difficile sur les alcools allyliques, en raison d'une éventuelle compétition entre SN<sub>2</sub> et SN<sub>2</sub>' , comme pour la compétition entre réduction 1,2 et 1,4 observée plus haut.<sup>128a,129</sup>

Figure 50 : Inversion de l'alcool **179a** par une réaction de Mitsunobu

<sup>128</sup> (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28. (b) Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, 42, 335-656.

<sup>129</sup> Pour des exemples montrant une compétition entre SN<sub>2</sub> et SN<sub>2</sub>' lors d'une réaction de Mitsunobu, voir : (a) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 445-448. (b) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J.; Piscopio, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3345-3348. (c) Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6645-6648.

Dans un premier temps, les conditions classiques de la réaction de Mitsunobu (PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF) en présence de plusieurs acides, comme PhCOOH<sup>130</sup> ou HCOOH,<sup>131</sup> ont été essayées sur l'alcool allylique **179a**. Cependant, seul le produit de départ a pu être récupéré, sans doute à cause d'un manque de réactivité de l'alcool très stériquement encombré. Récemment, Mukaiyama et col. ont développé une méthode dérivée de la réaction de Mitsunobu, qui s'est avérée très efficace sur les alcools tertiaires, notamment allyliques, les alcools tertiaires étant généralement peu réactifs dans les conditions classiques de Mitsunobu.<sup>132</sup> Cette réaction procède en deux temps, avec d'abord la formation du diphenylphosphinite dérivé de l'alcool de départ, en présence de *n*-BuLi et de Ph<sub>2</sub>PCl, puis l'addition oxydante de la 2,6-diméthyl-1,4-benzoquinone, et enfin le déplacement par un carboxylate selon une S<sub>N</sub>2. Appliquée à l'alcool allylique **179a**, le diphenylphosphinite **187** semble effectivement se former, mais celui-ci reste complètement inactif vis à vis des autres réactifs (Schéma 74).

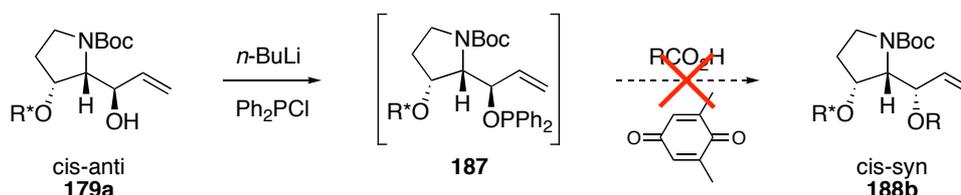


Schéma 74 : Inversion des fonctions hydroxyles selon Mukaiyama et col.

Les méthodes classiques d'inversion de la stéréochimie d'alcools ayant échouées, une autre méthode tirant parti de la présence du groupement protecteur a été tentée.

### B-II-c. Par substitution nucléophile intramoléculaire :

Généralement, les groupes protecteurs en synthèse organique sont uniquement utilisés, comme leurs noms l'indiquent, comme protections de fonctions. Néanmoins, leur présence peut être valorisée dans certains cas. Le groupement Boc pourrait ainsi participer à une substitution nucléophile intramoléculaire sur les dérivés triflés, tosylés ou mésylés de l'alcool allylique **179a**, dont le mécanisme est une S<sub>N</sub>2. Cette réaction a été précédemment décrite par Shin et col.<sup>133</sup> et par Joullié et col.<sup>134</sup> Dans notre cas, seul le dérivé triflé, obtenu à partir de l'alcool allylique **179a**, a permis d'inverser la configuration de ce centre avec un rendement faible de 12%

<sup>130</sup> Rama Rao, A. V.; Subhas Bose, D.; Gurjar, M. K.; Ravindranathan, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7031-7040.

<sup>131</sup> Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487-6491.

<sup>132</sup> (a) Mukaiyama, T.; Shintou, T.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538-10539. (b) Shintou, T.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7359-7367.

<sup>133</sup> Nakamura, Y.; Hirai, M.; Tamotsu, K.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1369-1377.

<sup>134</sup> Williams, L.; Zhang, Z.; Ding, X.; Joullie, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7031-7034.

(Schéma 75). Ce dernier pourrait être expliqué par la difficulté d'obtention et par l'instabilité du triflate, tosylate ou mésylate intermédiaire.

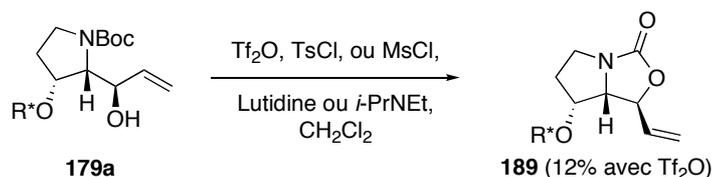


Schéma 75 : Substitution nucléophile intramoléculaire sur **179a**

Parmi toutes les tentatives d'inversion de la configuration de cet hydroxyle, cette méthode reste la seule qui ait donné des résultats sur l'alcool allylique **179a**. Cependant, le rendement de cette dernière réaction étant faible, celle-ci ne semble pas applicable à la synthèse de la (-)-détoxinine. Pour cette raison, une autre voie de synthèse a été explorée.

#### B-II-d. Via la formation d'une pyrrolizidinone :

La (-)-détoxinine pourra être obtenue à partir de la pyrrolizidinone **190b**, après une étape de déprotection et d'hydrolyse de la lactone. L'étape importante sera l'inversion de la configuration de l'alcool **190a** : celle-ci pourra être réalisée par une séquence d'oxydation en cétone puis de réduction. En effet, en raison de la structure en forme de toit de la pyrrolizidinone **190a** et de l'encombrement stérique important généré par la copule en dessous des cycles, la réduction devrait donner majoritairement l'isomère désiré **190b** (Figure 51). La pyrrolizidinone **190a** pourrait être obtenu à partir des acides **185a** ou **185c** par déprotection sélective de l'amine, puis lactamisation intramoléculaire du produit résultant. Enfin, les acides **185a,c** pourraient être obtenus respectivement à partir des alcools allyliques **179a,c**, en utilisant la même séquence réactionnelle développée sur leurs diastéréoisomères, c'est-à-dire l'hydroboration-oxydation de la double liaison terminale suivie de l'oxydation sélective de l'alcool primaire en acide.

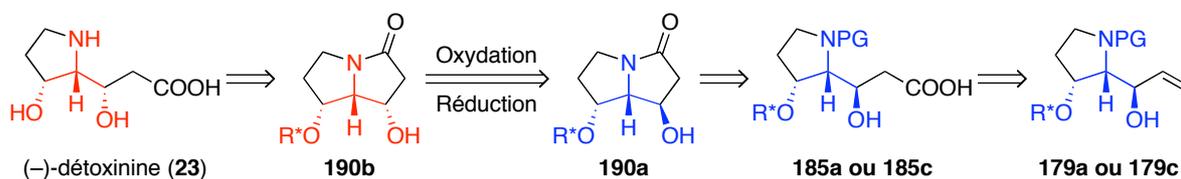
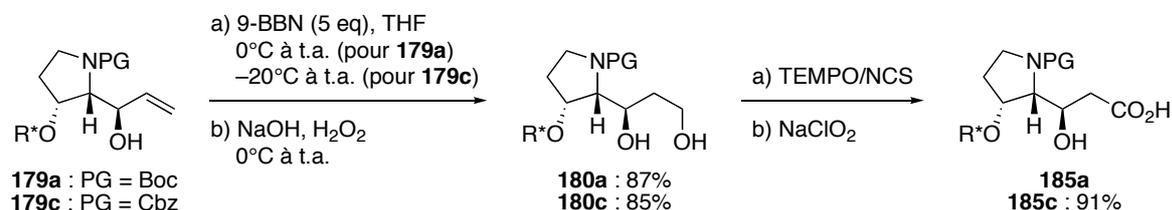


Figure 51 : Rétrosynthèse de la (-)-détoxinine à partir des isomères **179a,c**

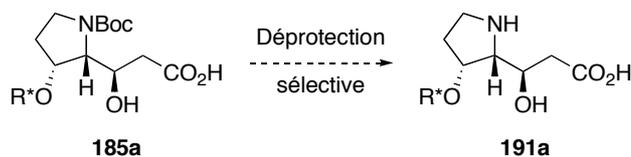
##### B-II-d-1. Formation de la pyrrolizidinone :

Les conditions d'hydroboration-oxydation mise au point précédemment ont été reprises sur les alcools allyliques **179a** et **179c**, conduisant régiosélectivement et respectivement aux diols

**180a** et **180c** (Schéma 76). De même, la procédure *one pot* d'oxydation sélective de la fonction hydroxyle primaire en acides a été réutilisée avec succès sur les diols **180a** et **180c**, conduisant aux respectivement aux acides **185a** et **185c**.

Schéma 76 : Obtention des acides **185a** et **185c**

Lors de la première approche de la synthèse, les amino-acides **185a** et **185b** étaient protégés par un groupement protecteur Boc. Ce dernier et la copule chirale sont deux groupes labiles en milieu acide. Une méthode de déprotection sélective était donc nécessaire (Figure 52).

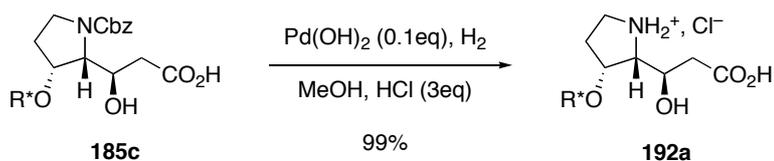
Figure 52 : Déprotection sélective de l'acide **185a**

Ohfuno et col. ont décrit une méthode sélective de déprotection, utilisant le triflate de triméthylsilyle en présence de 2,6-lutidine, puis une méthanolyse du carbamate silylé résultant.<sup>135</sup> Dans ces conditions, les auteurs réussissent à déprotéger sélectivement un groupement Boc en présence d'un acétonide, deux groupements sensibles en milieu acide. Appliquée à la pyrrolidine **185a**, cette méthode n'a pas fourni le résultat attendu, même en présence d'un excès de triflate de triméthylsilyle et de 2,6-lutidine, donnant probablement et uniquement le composé de protection de la fonction acide et du groupement hydroxyle. De même, en remplaçant le triflate de triméthylsilyle par le chlorure de triméthylsilyle en présence d'une quantité catalytique de NaI, l'intégralité du produit de départ a été récupérée. L'utilisation de TFA dilué (5% dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> v/v) sur l'acide **185a** conduit quant à elle à la déprotection sélective de la copule chirale, et l'amine protégée résultante est récupérée avec un rendement non optimisé de 55%. Enfin, en présence d'HCl dans le méthanol à température ambiante, la pyrrolidine **185a** ne subit aucune déprotection. A reflux, la déprotection complète est observée.

<sup>135</sup> Sakaitani, M.; Ohfuno, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870-876.

Par contre, le groupement benzyloxycarbonyle (Cbz) est orthogonal à la copule chirale. En effet, même si la copule chirale peut s'apparenter à un groupement protecteur benzyle, elle est extrêmement stable à l'hydrogénolyse par H<sub>2</sub> en présence de Pd/C, en raison de l'encombrement stérique important autour de la liaison carbone-oxygène. C'est pour cette raison qu'une deuxième approche de la (-)-détoxinine a été réalisée sur les alcools allyliques **179c** et **179d**, dont la fonction amine est protégée par un groupement Cbz.

Afin de former la pyrrolizidinone **190a**, plusieurs stratégies sont possibles à partir de l'acide **185c**. La première qui a été explorée consiste en un couplage intramoléculaire, s'apparentant à un couplage peptidique, entre la fonction amine et l'acide de **185c**. L'acide **185c** a donc été soumis à diverses conditions de déprotection. Les meilleurs résultats ont été obtenus en réalisant l'hydrogénation en présence du catalyseur de Pearlman, conduisant à l'ammonium **192a** quantitativement (Schéma 77).<sup>126</sup> L'hydrogénolyse est réalisée en présence de 3 éq. d'HCl, afin d'éviter l'empoisonnement du catalyseur par l'amine intermédiaire.

Schéma 77 : Hydrogénation catalytique de **185c**

Une des méthodes les plus simples à utiliser pour réaliser cette lactamisation est une déshydratation en présence d'un desséchant. En présence de tamis moléculaire 3Å, le chlorure d'ammonium **192a** dans le toluène à reflux conduit au produit désiré **190a**, avec un rendement faible de 32% après 8h de chauffage, et le reste de produit de départ n'a pas pu être récupéré (Schéma 78). L'utilisation d'autres méthodes a donc été envisagée.

De nombreux réactifs de couplage entre les acides et les amines sont disponibles. Les plus couramment utilisées sont les dialkylcarbodiimides, par exemple le DCC ou l'EDC.<sup>136</sup> En solution dans le DMF, l'ammonium **192a**, en présence de DCC et de DMAP, permet effectivement d'accéder à la pyrrolizidinone **190a** (Schéma 78). Cependant, ce dernier est inséparable sur colonne de gel de silice du sous-produit lié à l'utilisation du DCC (la dicyclohexylurée ou DCU), un problème généralement observé lorsque le DCC est utilisé. D'autres réactifs de couplage ont été développés, comme l'EDC, dont l'élimination du résidu de la réaction est réalisée par simple extraction, celui-ci étant soluble dans la phase aqueuse acide.

<sup>136</sup> (a) Kurzer, F.; Douraghi-Zadeh, K. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 107-152. (b) Mikolajczyk, M.; Kielbasinski, P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233-284. (c) Williams, A.; Ibrahim, I. T. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 589-636.

En présence d'EDC et de DMAP, l'ammonium **192a** conduit proprement à la pyrrolizidine **190a**. Cependant, pour des raisons inconnues, les rendements ne sont pas reproductibles, variants de 44 à 74% (Schéma 78).

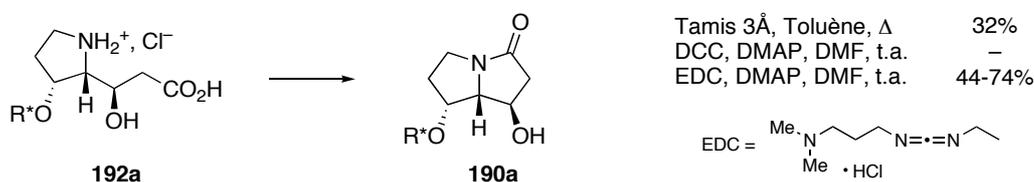


Schéma 78 : Cyclisation intramoléculaire de **192a**

Étant donné les résultats mitigés obtenus, une deuxième stratégie d'obtention de la pyrrolizidinone **190a** a été explorée, passant par la formation de l'ester dérivé de l'acide **185c**. La cyclisation devrait être facilitée sur cet intermédiaire, car les couplages entre amines et esters sont souvent plus efficaces que les couplages entre amines et acides. De plus, il serait possible de réaliser en une seule étape la déprotection de l'amine et la cyclisation.<sup>137</sup>

La formation d'un ester à partir de l'acide **185c** peut être réalisée de plusieurs façons. Parmi les méthodes d'estérification courantes, le traitement avec le diazométhane ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) constitue une technique simple et rapide, permettant d'accéder aux esters méthyliques.<sup>138</sup> L'acide **185c** en présence de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  dans l'éther donne l'ester **193c** avec 92% de rendement (Schéma 79). L'hydrogénation en présence du catalyseur de Pearlman à 40°C conduit *in situ* au produit bicyclique **190a** attendu avec 82% de rendement.

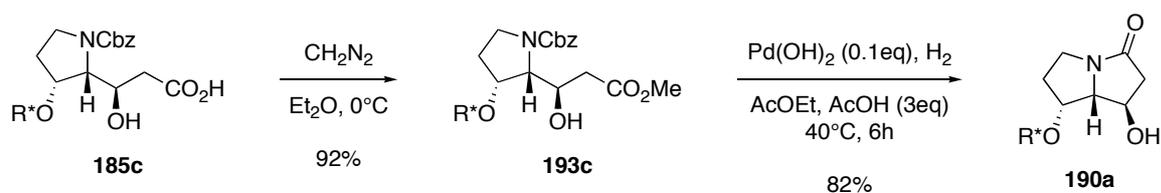


Schéma 79 : Estérification et hydrogénation-cyclisation

Une séquence d'oxydation-réduction va pouvoir être testée sur la pyrrolizidinone **190a**.

<sup>137</sup> Kobayashi et col. ont décrit en 2004 un exemple de déprotection-cyclisation en une seule étape par hydrogénéolyse d'un  $\gamma$ -aminoester protégé par un groupement Cbz, voir : Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1679-1681.

<sup>138</sup> Otera, J. *Esterification: Methods, Reactions and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

*B-II-d-2. Séquence d'oxydation-réduction :*

L'hypothèse de départ est que la structure en forme de toit de la cétone **194**, ainsi que l'encombrement important généré par la copule chirale en dessous des cycles, devrait permettre d'inverser la configuration de l'alcool **190a** par une séquence d'oxydation-réduction (Figure 53).

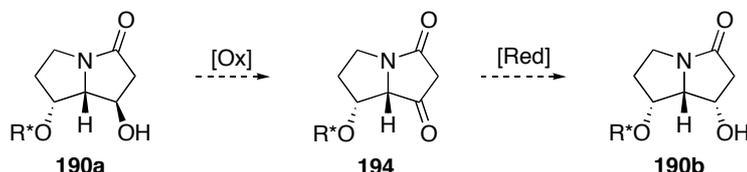


Figure 53 : Séquence d'oxydation-réduction sur la pyrrolizidinone **190a**

Carpenter et col. ont réalisé une séquence d'oxydation puis de réduction pour inverser la configuration d'un hydroxyle sur un substrat très similaire à la pyrrolizidinone **190a**. Les auteurs obtiennent la cétone **196** à partir de l'alcool **195a** en effectuant l'oxydation avec le PCC. La réduction est réalisée par NaBH<sub>4</sub> dans l'éthanol, et permet d'isoler l'alcool **195b** avec un rendement de 94% sur les deux étapes (Schéma 80).<sup>139</sup>

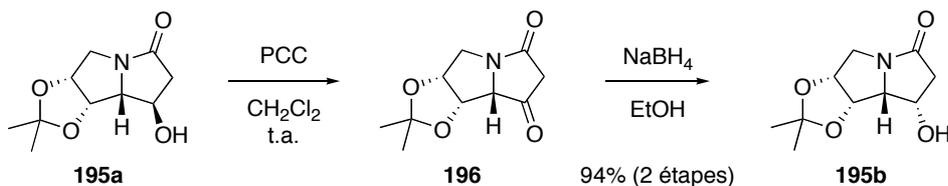


Schéma 80 : Inversion de configuration selon Carpenter et col.

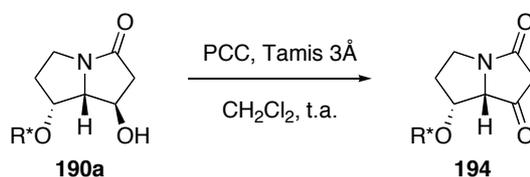
Une séquence d'oxydation-réduction a donc été tentée sur la pyrrolizidinone **190a**. Dans les conditions classiques d'oxydation de Swern (chlorure d'oxalyle, DMSO, NEt<sub>3</sub>, -78°C à t.a.), ainsi qu'en utilisant le réactif de Dess-Martin, l'intégralité de l'alcool **190a** est récupérée.<sup>140</sup> Après 24h dans des conditions classiques d'oxydation par le TPAP (TPAP cat., NMO (1.5eq), tamis moléculaire 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.), seule la pyrrolizidinone **190a** est présente (CCM).<sup>141</sup> Enfin, l'oxydation de l'alcool **190a** par le PCC conduit à la cétone **194** (Schéma 81). Elle est réalisée en présence de tamis moléculaire 3Å, dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, qui a pour effet de considérablement

<sup>139</sup> Carpenter, N. M.; Fleet, G. W. J.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7261-7264.

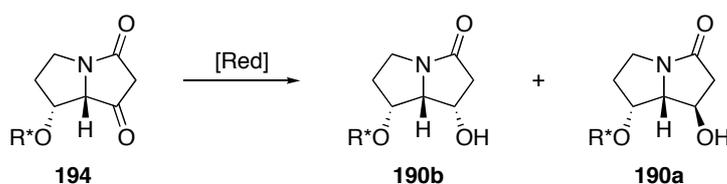
<sup>140</sup> Pour l'oxydation dans les conditions de Swern d'un β-hydroxyamide, voir : (a) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588-2595. (b) Roberson, C. W.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 621-623. Pour l'oxydation d'un β-hydroxyamide avec le réactif de Dess-Martin, voir : (c) Rigby, J. H.; Meyer, J. H. *Synlett* **1999**, 860-862.

<sup>141</sup> Bäckvall, J.-E. *Modern Oxidation Methods*. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

accélérer la vitesse de la réaction.<sup>142</sup> Dans notre cas, la cétone **194** est très instable (la filtration sur silice flash / NEt<sub>3</sub> conduit à sa dégradation totale, et la filtration sur Florisil fait chuter considérablement les rendements), donc, après simple filtration du mélange réactionnel sur Celite<sup>®</sup>, la cétone **194** est utilisée sans purification supplémentaire dans l'étape de réduction.

Schéma 81 : Oxydation par le PCC de **190a**

En présence de NaBH<sub>4</sub> dans l'éthanol à 0°C, la formation majoritaire de l'isomère **190b** est observée avec une sélectivité de 79:21 et un rendement de 65% sur les deux étapes (Schéma 82, Tableau 9, entrée 1). La sélectivité de cette réduction par NaBH<sub>4</sub> a pu être améliorée, en modifiant le protocole expérimental. En effectuant une addition inverse, c'est-à-dire en ajoutant la cétone **194** à NaBH<sub>4</sub> en solution dans l'éthanol à 0°C, la sélectivité est nettement meilleure, avec un rapport diastéréomérique de 92:8 en faveur de l'isomère désiré **190b**, et un rendement de 51% sur les deux étapes (entrée 2). Cette différence de sélectivité n'est pas clairement élucidée, mais pourrait être éventuellement due à une différence d'espèce réductrice (NaBH<sub>4</sub> ou NaBH<sub>3</sub>OEt). En présence de LiAlH<sub>4</sub>, la cétone **194** ne conduit pas au résultat attendu (un produit non identifié est observé en RMN) (entrée 3).

Schéma 82 : Réduction de la pyrrolizidinone **194**

Entrée	Conditions	Résultat (190b:190a)	Rendement (%)
1	NaBH <sub>4</sub> , EtOH, 0°C	79:21	65
2	NaBH <sub>4</sub> , EtOH, 0°C, addition inverse	92:8	51
3	LiAlH <sub>4</sub> , THF, 0°C	–	pas le produit attendu

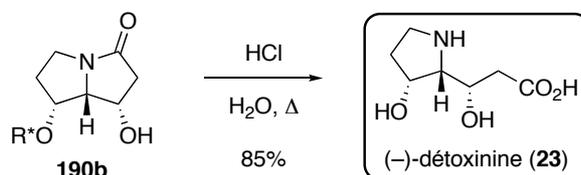
Tableau 9 : Réduction de la pyrrolizidinone **194**

<sup>142</sup> Plusieurs hypothèses ont été formulées quant au rôle du tamis moléculaire dans la vitesse d'oxydation par le PCC, voir : (a) Herscovici, J.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 561-562. (b) Herscovici, J.; Egron, M. J.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1967-1973.

La séquence d'oxydation-réduction a donc permis d'inverser sélectivement la stéréochimie de la fonction hydroxyle de la pyrrolizidinone **190a**. Le produit **190b** possède la bonne configuration pour terminer la synthèse de la (-)-détoxinine.

### B-II-d-3. Obtention de la (-)-détoxinine :

La (-)-détoxinine est préparée à partir de pyrrolizidinone **190b** en une seule étape. L'ouverture du lactame ainsi que la coupure de l'auxiliaire chiral s'effectue en même temps en présence d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique (Schéma 83). Le produit naturel **23** est obtenu après purification sur une colonne échangeuse d'ions (Dowex<sup>®</sup> 50WX8) en éluant par une solution aqueuse d'ammoniaque, avec un rendement de 85%, et possède les mêmes caractéristiques spectroscopiques que la (-)-détoxinine synthétisée auparavant.



## B-III. Conclusion :

Malgré l'impossibilité d'obtenir sélectivement l'isomère de configuration relative cis-syn par une séquence d'oxydation-réduction sur des alcools allyliques inséparables **32a** et **32b**, ce mélange a pu être valorisé par l'obtention des dérivés protégés **179c** et **179d**, parfaitement séparables par chromatographie. Ces deux pyrrolidines ont permis de réaliser une synthèse convergente et hautement sélective de la (-)-détoxinine (Schéma 84).<sup>143</sup> Dans un premier temps, la synthèse de cet acide aminé inhabituel a été réalisée à partir de l'alcool allylique **179d**, sans qu'une étape de protection de la fonction hydroxyle ne soit nécessaire, par notamment l'hydroboration-oxydation régiosélective de la double liaison terminale, et l'oxydation chimiosélective du diol 1,3 résultant.

<sup>143</sup> Ceccon, J.; Poisson, J.-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1413-1416. (Voir annexe 1)

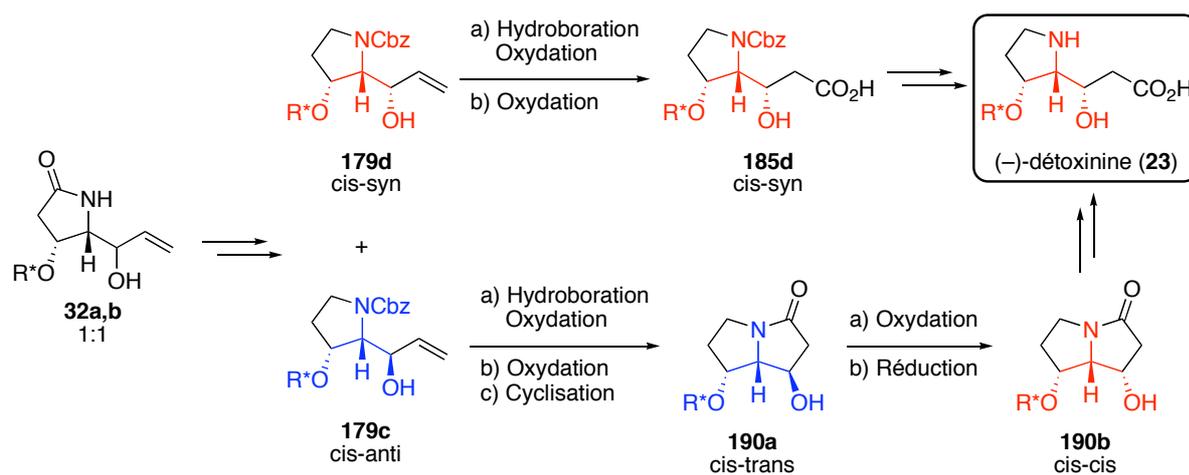


Schéma 84 : Synthèse convergente de la (-)-détoxinine

Dans un deuxième temps, les différents essais d'inversion de la configuration relative de l'alcool allylique **179c** ayant échoué, une séquence d'oxydation-réduction a été réalisée avec succès sur la pyrrolizidinone **190a**, conduisant également à la (-)-détoxinine.

Au total, l'alcaloïde naturel est obtenu avec un rendement global de 8.3% à partir de l'alcool chiral **24** de configuration *S*.

# **Conclusion et Perspectives**

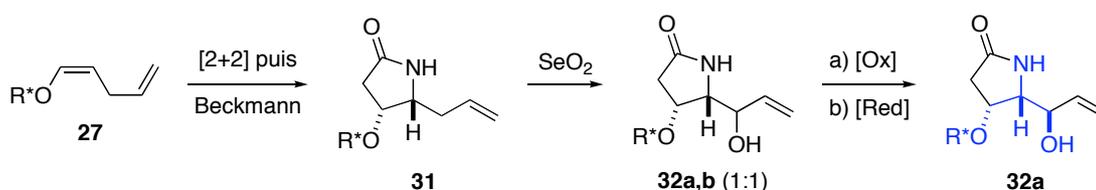


# Conclusion et Perspectives

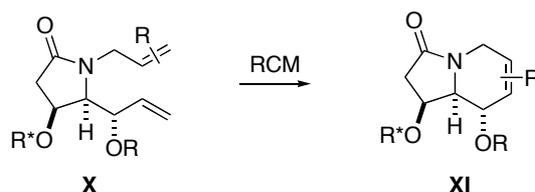
## A. Conclusion :

L'objectif principal de ce travail était d'étendre le champ d'application de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur les éthers d'énols chiraux à la synthèse totale d'alcaloïdes polyhydroxylés de plus en plus complexes. Cette méthodologie a pu être appliquée avec succès à la synthèse totale de trois nouveaux composés, la (-)-détoxinine, la (-)-swainsonine et la (+)-6-épicastanospermine, et à la synthèse formelle de la (+)-castanospermine.

Dans un premier temps, le motif amino-diol commun à ces quatre alcaloïdes a donné l'opportunité de réaliser une étude sur l'oxydation allylique du lactame **31**, obtenu à partir de l'éther d'énol chiral **27** via la cycloaddition [2+2] puis l'expansion de cycle. L'utilisation de SeO<sub>2</sub> comme oxydant conduit au mélange d'alcool allylique **32a,b** dans un rapport 1:1, qui, après la mise au point d'une séquence d'oxydation réduction, permet d'obtenir sélectivement l'alcool allylique **32a**, possédant la même configuration relative que les trois indolizidines naturelles (Schéma 85).



Dans un deuxième temps, les synthèses totales des trois indolizidines polyhydroxylés à partir de l'alcool allylique **32a** ont été l'occasion de réaliser une étude sur la formation du squelette indolizidinique par métathèse cyclisante du diène **X** adéquat (Schéma 86).



Dans le cas de la (+)-castanospermine, l'association d'une métathèse cyclisante à l'hydroboration-oxydation sur l'éther d'énol **151** permet en particulier d'obtenir sélectivement le diol **156** possédant les trois fonctions hydroxyles contiguës en position équatoriale, et constitue le premier exemple de cette association à la synthèse d'un alcaloïde polyhydroxylé (Schéma 87).

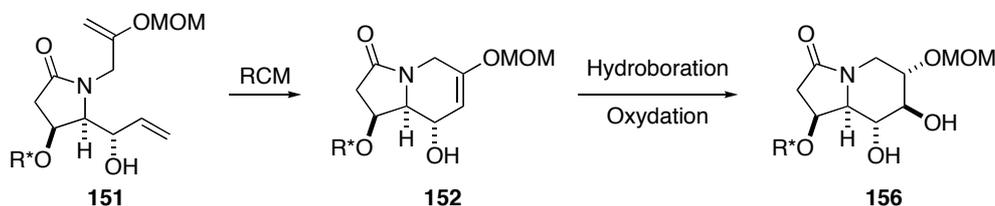


Schéma 87 : Séquence RCM-Hydroboration-oxydation sur l'éther d'énol **151**

Enfin, une synthèse convergente et stéréosélective de la (–)-détoxinine a pu également être développée à partir du mélange d'alcools allyliques **32a,b**.

Ce travail laisse entrevoir des perspectives intéressantes, notamment dans l'extension du champ d'application de la cycloaddition [2+2] sur les éthers d'énol chiraux, ou encore dans le développement de la séquence de métathèse puis d'hydroboration-oxydation sur les éthers d'énols.

## B. Perspectives :

Un des points faibles des synthèses de ces alcaloïdes est le manque de diastéréosélectivité de l'étape d'oxydation allylique par  $\text{SeO}_2$ . Une des solutions consisterait à introduire la fonction hydroxyle en position 8 des indolizidines lors d'une étape antérieure de la synthèse, en effectuant par exemple la cycloaddition [2+2] sur des éthers d'énols chiraux comme **XXXII**, qui conduirait après expansion de cycle au  $\gamma$ -lactame **XXXI**. Ainsi, l'alcool **XXIX** pourrait être obtenu via l'addition de réactifs organométalliques ou par une réaction d'aldolisation de l'aldéhyde **XXX** (Figure 54).<sup>144</sup> Cette stratégie de synthèse permettrait de développer de nouveaux substrats de cycloadditions, et éventuellement de réduire le nombre d'étapes des précédentes synthèses.

<sup>144</sup> Pour des exemples d'additions sur des  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxyaldéhydes, voir : Restorp, P.; Somfai, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 893-895.

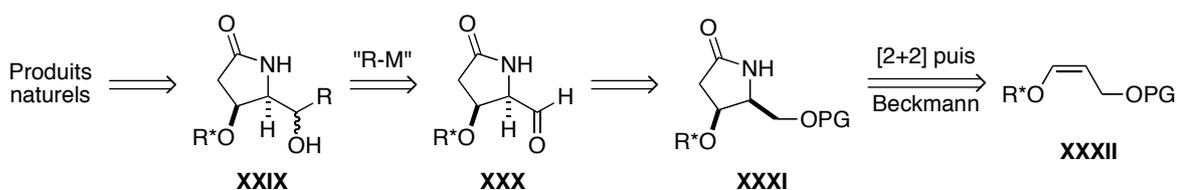


Figure 54 : Nouvelle stratégie de synthèse

Une autre amélioration à la synthèse de la (-)-swainsonine, la (+)-6-épicasinospermine et la (+)-castanospermine est envisageable, impliquant une étude méthodologique plus poussée de la réaction de métathèse cyclisante sur les amines. En effet, le diène **XXXIV** peut être obtenu à partir de l'alcool allylique **32a**, via l'amine **42**, et permet de s'affranchir de l'étape de protection de la fonction hydroxyle en position allylique (Figure 55). La formation du squelette indolizidinique par métathèse cyclisante du diène **XXXIV** permettrait donc de réaliser des synthèses totales sans étape de protection, et ainsi de réduire le nombre d'étapes.

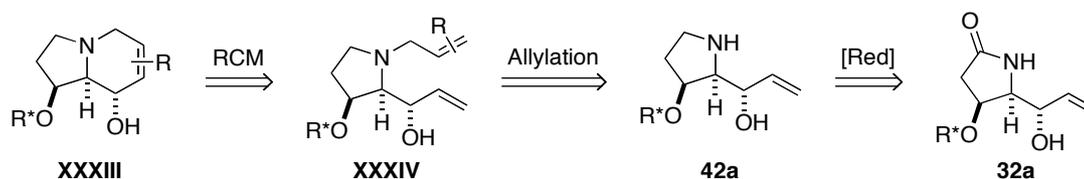


Figure 55 : Etude de la métathèse cyclisante sur d'autres substrats

Dans la synthèse de la (+)-castanospermine, cette stratégie a déjà pu être testée sur le diène **148**, dont une tentative de métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs de 2<sup>nd</sup> génération et d'acide camphorsulfonique conduit uniquement au produit d'hydrolyse, la cétone **204** (Schéma 88). Cette étude méthodologique de la métathèse de substrats aminés impliquera donc, pour la (+)-castanospermine, la synthèse d'autres éthers énols comportant des groupements plus stables que MOM.

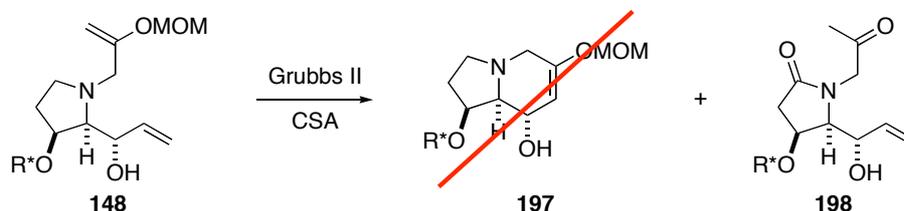


Schéma 88 : Premiers essais de métathèse sur des substrats aminés

Enfin, une autre perspective à ce travail serait l'extension du champ d'application de la cycloadditions [2+2] du dichlorocétène à la synthèse d'autres alcaloïdes polyhydroxylés, comme la (+)-australine, la (+)-3-épiaustraline ou encore la 7a-épialexaflorine, à partir du même intermédiaire que pour les indolizidines précédentes, l'alcool allylique **ent-32a** (Figure 56).

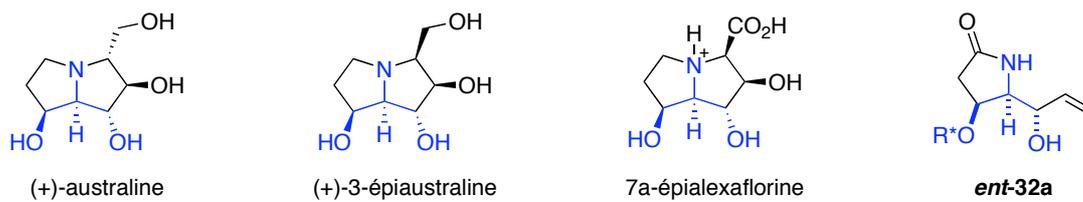


Figure 56 : Alcaloïdes polyhydroxylés envisageables à partir de l'alcool allylique **ent-32a**

# **Partie Expérimentale**



# Partie Expérimentale

## A. Procédures générales :

Les réactions sont réalisées sous agitation magnétique en utilisant des solvants distillés, sous atmosphère d'argon et dans une verrerie préalablement séchée dans une étuve à 110°C.

*Solvants et réactifs:* le THF anhydre a été obtenu par filtration sur tamis moléculaire activé. Le toluène, diéthyle éther ainsi que de dichlorométhane anhydre ont été obtenus par filtration sur alumine activée. L'hexaméthylphosphoramide (HMPT) a été distillé sur hydruure de calcium. La triéthylamine, la lutidine, la pyridine et la diisopropyléthylamine ont été distillées sur hydruure de calcium et conservées sur KOH. Le chlorure de trichloroacétyle a été distillé sur chlorure de calcium. Les autres produits commerciaux ont été, en général, directement utilisés sans purification préalable

*Chromatographies:* les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice Kieselgel 60F<sub>254</sub>-0.2mm). Elles ont été ensuite révélées par la lumière UV puis au moyen d'un révélateur coloré adapté : avec une solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol, avec une solution de *p*-anisaldéhyde (80 mL d'éthanol 95%, 2.9 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.86 mL d'AcOH et 2.1 mL de *p*-anisaldéhyde), avec une solution de ninhydrine dans l'éthanol, avec une solution de molybdate de cérium et d'ammonium dans l'éthanol, ou encore avec une solution basique de KMnO<sub>4</sub> dans l'eau. Les chromatographies sur colonnes "flash" ont été réalisées sous pression d'air sur un gel de silice Merck Kieselgel Geduran SI60 (40-60).

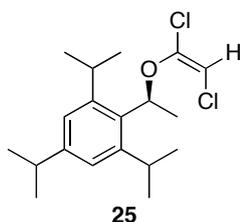
*Points de fusion :* les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Büchi B-545 et ne sont pas corrigés.

*Caractérisation des produits par spectroscopie :* les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Bruker AV300 ou un Varian Unity+500. Tous les déplacements chimiques pour les spectres <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont rapportés au pic résiduel du solvant et sont en ppm. Si leur interprétation était ambiguë, l'attribution a été confirmée par des expériences de COSY, HMQC et/ou DEPT. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés avec un polarimètre Perkin-Elmer 341. Un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a

été utilisé pour réaliser les spectres IR. Les spectres de masse ont été réalisés par ionisation chimique (DCI, mélange ammoniac/isobutane 63/37) ou par électrospray (ESI). Les microanalyses ont été réalisées par le service analytique du LEDSS.

## B. Description des produits :

### B-I. Synthèse de l'intermédiaire commun :



**(*S,E*)-2-(1-(1,2-Dichlorovinyl)oxy)ethyl-1,3,5-triisopropylbenzene (25).** An argon-flushed flask was charged with potassium hydride (30% suspension in mineral oil, 14.3 g, 107 mmol). The mineral oil was removed by washing with pentane ( $3 \times 10$  mL), and anhydrous THF (60 mL) was then added. A solution of (*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol **24** (12.0 g, 48.3 mmol) in anhydrous THF (40 mL) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, cooled to -50 °C, and treated dropwise with a solution of trichloroethylene (4.8 mL, 53 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The reaction mixture was allowed to warm to 0 °C, and stirred until TLC (eluent pentane) showed complete disappearance of starting material. The mixture was then carefully treated with methanol (6 mL) and water (12 mL). The crude product was extracted with pentane in the usual way and the combined extracts were washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum at 0 °C. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of triethylamine, v/v) (eluent pentane) to afford 13.0 g (79%) of dichloroether **25**.

**mp** 38-41 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -16.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

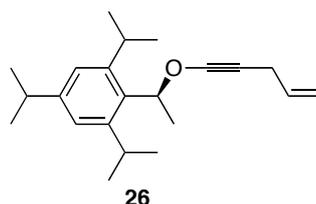
**IR (film)** 3086, 1623, 1609, 1078, 1040 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.05 (s, 2H), 6.00 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.75-3.15 (br s, 2H), 2.90 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.20 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  148.5 (C<sub>q</sub>), 142.9 (C<sub>q</sub>), 131.2 (C<sub>q</sub>), 122.1 (CH), 98.3 (CH), 76.4 (CH), 34.1 (CH), 29.4 (CH), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>).

**MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* 343 and 341 (M<sup>+</sup>), 248, 231 (100%).

**Anal. Calcd.** for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>ClO: C, 66.47; H, 8.22. Found: C, 66.63; H, 8.36.



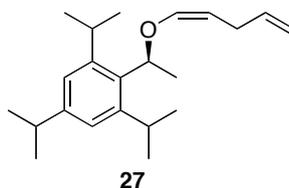
**(S)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(pent-4-en-1-ynoxy)ethyl)benzene (26).** To a solution of dichloroacetaldehyde **25** (13.0 g, 37.7 mmol) in anhydrous THF (120 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 33 mL, 83 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Allyl iodide (7.0 mL, 77 mmol) (prefiltered through a pad of basic alumina) and distilled HMPA (12 mL) were then added slowly at  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting solution was allowed to warm to  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , stirred until TLC (eluent pentane) showed complete consumption of starting material, and then poured into cold saturated NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous layer was extracted three times with cold pentane. The combined organic phases were washed with cold water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to give the crude acetylenic enol ether **26** as a yellow oil, which was used immediately without purification.

**IR (film)** 3005, 2960, 2930, 2896, 2269, 1608, 1460, 1230 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.00 (s, 2H), 5.80-5.65 (m, 2H), 5.04 (dq, *J* = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 4.95 (dq, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 3.39 (br s, 2H), 2.89 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.83 (dt, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.20 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  148.5 (C<sub>q</sub>), 134.1 (CH), 130.9 (C<sub>q</sub>), 122.0 (C<sub>q</sub>), 120.4 (CH), 119.3 (CH), 114.8 (CH<sub>2</sub>), 91.7 (C<sub>q</sub>), 83.0 (CH), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* 313 (M<sup>+</sup>), 271, 231 (100%).



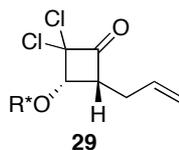
**(S,Z)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(penta-1,4-dienyloxy)ethyl)benzene (27).** A  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  solution of the crude acetylenic enol ether **26** (37.7 mmol, based on a 100% yield for the previous reaction) in anhydrous THF (50 mL) was added dropwise to a solution of Dibal-H (1.5 M in toluene, 57 mmol, 38 mL) in anhydrous THF (25 mL) at  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After TLC showed complete

disappearance of starting material (ca. 45 min), the solution was quenched with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O, diluted with pentane, and poured into a 1/1 mixture of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and pentane at 0 °C. After elimination of the precipitate by filtration, the organic layer was separated, and the aqueous phase extracted twice with cold pentane. The combined organic phases were washed with cold water and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated at 0 °C to give the crude enol ether **27** as a yellow oil, which was used without purification.

**IR (film)** 2961, 2935, 2867, 1667, 1612, 1464, 1384 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.03 (s, 2H), 6.03 (dt, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 6.3 Hz, 1H), 5.37 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 17.2, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (ddd, *J* = 10.1, 3.5, 1.4 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 3.70-3.30 (m, 2 H), 3.00-2.80 (m, 2 H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.35-1.20 (m, 18 H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 147.7 (C<sub>q</sub>), 144.5 (CH), 137.7 (CH), 133.0 (C<sub>q</sub>), 121.9 (CH), 113.9 (CH<sub>2</sub>), 103.3 (CH), 75.4 (CH), 34.0 (CH), 29.1 (CH), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>).



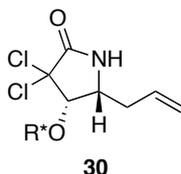
**(3*S*,4*R*)-4-Allyl-2,2-dichloro-3-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (**29**).** To Zn-Cu (3.14 g, 48.2 mmol) in degassed Et<sub>2</sub>O (50 mL) at 20 °C was added a solution of enol ether **27** (30.2 mmol, based on an 80% yield for the previous reaction) in degassed Et<sub>2</sub>O (70 mL), followed by trichloroacetyl chloride (4.0 mL, 36 mmol) dropwise over 1 h. The resulting mixture was then poured in cold hexane (300 mL), which was filtered over Celite<sup>®</sup> and partially concentrated at 0 °C. The solution was poured again into cold hexane (200 mL), which was filtered over Celite<sup>®</sup> and concentrated at 0 °C to give the crude cyclobutanone **29** as a yellow oil (dr = 95:5), which was used without purification.

**IR (film)** 2956, 2930, 2872, 1809, 1455 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.86 (dddd, *J* = 17.0, 10.1, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 5.47 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.18-5.02 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 9.5, 9.5, 6.3 Hz, 1H), 3.28 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.89 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.67-2.48 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.40-1.10 (m, 18H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.8 ( $\text{C}_q$ ), 148.9 ( $\text{C}_q$ ), 148.3 ( $\text{C}_q$ ), 147.1 ( $\text{C}_q$ ), 134.5 (CH), 123.4 (CH), 120.8 (CH), 117.1 ( $\text{CH}_2$ ), 88.3 ( $\text{C}_q$ ), 77.2 (CH), 73.4 (CH), 58.5 (CH), 34.0 (CH), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 (CH), 28.2 (CH), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ).

MS (DCI,  $\text{NH}_3/\text{isobutane}$ )  $m/z$  444, 429, 427, 425 ( $\text{MH}^+$ ), 232, 231 (100%), 230.



**(4S,5R)-5-Allyl-3,3-dichloro-4-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (30).** To a solution of the crude dichlorocyclobutanone **29** (30.2 mmol, based on a 100% yield for the previous reaction) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) at 0 °C was added anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and Tamaru's reagent ( $3 \times 7.82$  g, 108.6 mmol) in 3 portions one hour apart. After IR showed complete disappearance of the starting material,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) and toluene (20 mL) were added and the mixture was filtered and the filtrate was concentrated at 0 °C to afford a yellow oil. Toluene (10 mL) was added and the solution was filtered through a column of basic alumina (500 mL), eluting with methanol (500 mL). The solvents were evaporated under reduced pressure to afford the crude dichlorolactam **30** which was used without purification.

mp 112-116 °C.

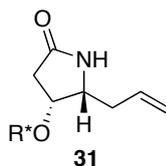
IR (film) 3248, 2964, 2924, 2864, 1735, 1610, 1462  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.80-5.60 (m, 2H), 5.21-5.11 (m, 2H), 4.47 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.91 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.25 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.87 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.40-2.15 (m, 1H), 1.71 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.35-1.15 (m, 18H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5 ( $\text{C}_q$ ), 148.8 ( $\text{C}_q$ ), 148.1 ( $\text{C}_q$ ), 146.5 ( $\text{C}_q$ ), 133.5 (CH), 123.4 (CH), 120.9 (CH), 119.0 ( $\text{CH}_2$ ), 82.5 ( $\text{C}_q$ ), 81.8 (CH), 73.6 (CH), 55.0 (CH), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 (CH), 28.9 (CH), 28.3 (CH), 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ).

MS (DCI,  $\text{NH}_3/\text{isobutane}$ )  $m/z$  461, 459, 457, 444, 442, 440 ( $\text{M}^+$ , 100%), 406, 231, 230.

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ : 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.



**(4R,5R)-5-Allyl-4-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (31).** The crude dichlorolactam **30** (30.2 mmol, based on a 100% yield for the previous reaction) was dissolved in a solution of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in methanol (300 mL), and Zn-Cu (5.89 g, 90.5 mmol) was added. The suspension was stirred for 18 h at room temperature. Cold  $\text{Et}_2\text{O}$  (350 mL) was added and the reaction mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the filtrate was partially concentrated. Cold  $\text{Et}_2\text{O}$  (350 mL) was added again and the mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the filtrate was concentrated. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (eluent  $\text{EtOAc}$ /pentane, 3/7 to 10/0) afforded lactam **31** (4.77 g, 34% over 5 steps) as a white solid.

**mp** 109-111 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  -69.9 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

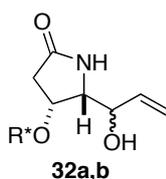
**IR (film)** 3214, 2960, 2926, 2868, 1697, 1455, 1385, 1108, 1077  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.76 (dddd,  $J = 17.9, 9.7, 8.4, 6.0$  Hz, 1H), 5.16-5.01 (m, 3H), 4.17 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.87 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.64 (app. ddd,  $J = 9.9, 7.0, 3.1$  Hz, 1H), 3.15 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.85 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 16.6, 7.0$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 16.6, 7.0$  Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.33-2.17 (m, 1H), 1.55 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29-1.17 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  174.9 ( $\text{C}_q$ ), 148.7 ( $\text{C}_q$ ), 147.6 ( $\text{C}_q$ ), 145.8 ( $\text{C}_q$ ), 134.6 (CH), 132.0 ( $\text{C}_q$ ), 123.2 (CH), 120.6 (CH), 118.2 ( $\text{CH}_2$ ), 72.3 (CH), 71.2 (CH), 57.2 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 (CH), 29.1 (CH), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS (DCI,  $\text{NH}_3$ /isobutane)**  $m/z$  389, 372 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 264, 231, 163.

**Anal. Calcd.** for  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ : C, 77.58; H, 10.04; N, 3.77. Found: C, 77.30; H, 10.05; N, 3.79.



**(4R,5R)-5-((RS)-1-Hydroxyallyl)-4-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (32a,b).** *tert*-Butylhydroperoxide (5 M in decane, 1.8 mL, 9.0 mmol) was added to  $\text{SeO}_2$  (254 mg, 2.27 mmol) in distilled 1,2-dichloroethane (10 mL). The mixture was

vigorously stirred at 20 °C for 1.5 h and then lactam **31** (1.70 g, 4.58 mmol) in distilled 1,2-dichloroethane (20 mL) was added rapidly. The resulting mixture was warmed to 70 °C and stirred for 3.3 h. After being allowed to cool to 20 °C, the reaction mixture was treated with an aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), diluted with H<sub>2</sub>O (30 mL), and extracted with EtOAc (3 × 120 mL). The combined organic extracts were washed with aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (120 mL), water (120 mL), and brine (120 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The resulting crude product was dissolved in EtOH (7 mL) and at 0 °C was treated with CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (171 mg, 0.46 mmol), followed by NaBH<sub>4</sub> (17.3 mg, 0.46 mmol), to reduce the 5-10% of enone. After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was processed with EtOAc in the usual way and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4/6 to 10/0) to afford 440 mg of recovered lactam **31**, followed by 988 mg (56%, 75% based on recovered starting material) of **32a,b** as a white foam. Extensive purification of this material over silica gel provided enriched samples of **32a** and **32b** for spectral data:

**Compound 32a (cis-anti):**

**IR** 3380, 2957, 2926, 2869, 1693, 1455, 1383, 1103, 1073 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.09 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 7.00 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.86 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.48 (br s, 1H, H<sub>NH</sub>), 5.39 (app. dt, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.32 (app. dt, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 5.20 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.45-4.35 (m, 2H, H<sub>4,6</sub>), 3.72 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.56 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>OH</sub>), 3.17 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.88 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.57 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 2.54 (s, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.34-1.18 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 174.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 148.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 148.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 146.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 136.5 (CH, C<sub>7</sub>), 123.4 (CH, C<sub>R\*</sub>), 121.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 118.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 73.2 (CH, C<sub>4</sub> et C<sub>6</sub>), 72.6 (CH, C<sub>R\*</sub>), 59.8 (CH, C<sub>5</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 34.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 29.2 (CH, C<sub>R\*</sub>), 28.5 (CH, C<sub>R\*</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>)  
**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 405, 388 (M+H<sup>+</sup>, 50%), 231, 184 (100%).

**Compound 32b (cis-syn):**

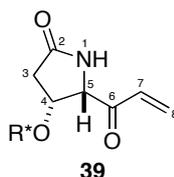
**IR** 3380, 2957, 2926, 2869, 1693, 1461, 1383, 1105, 1073 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.07 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.99 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.80 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 4.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.70 (br s, 1H, H<sub>NH</sub>), 5.42 (dt, *J* = 17.3, 1.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.27 (dt, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 5.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.61 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.35 (dt, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.82 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.65 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.16 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H,

H<sub>R</sub>\*), 2.87 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H<sub>R</sub>\*), 2.61 (dd,  $J = 16.7, 6.8$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.54 (dd,  $J = 16.7, 7.6$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>'), 1.61 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H<sub>R</sub>\*), 1.31-1.18 (m, 18H, H<sub>R</sub>\*).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 148.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>R</sub>\*), 148.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>R</sub>\*), 146.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>R</sub>\*), 136.3 (CH, C<sub>7</sub>), 123.4 (CH, C<sub>R</sub>\*), 120.9 (CH, C<sub>R</sub>\*), 116.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 72.3 (CH, C<sub>4</sub>), 71.7 (CH, C<sub>R</sub>\*), 70.4 (CH, C<sub>6</sub>), 60.5 (CH, C<sub>5</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 34.0 (CH, C<sub>R</sub>\*), 29.2 (CH, C<sub>R</sub>\*), 28.2 (CH, C<sub>R</sub>\*), 25.14 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 25.06 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 25.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 24.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 23.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 22.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)  $m/z$  405, 388 (M+H<sup>+</sup>, 70%), 231, 184 (100%).



**(4R,5S)-5-Acryloyl-4-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (39).**

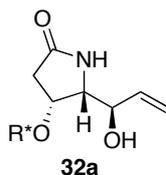
To a solution of alcohols **32a,b** (1.87 g, 4.82 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) was added Dess-Martin reagent (15 wt % in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 27.2 g, 9.62 mmol). After 1 h, aqueous NaHCO<sub>3</sub> (60 mL) and aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 wt %, 60 mL) were added, and the crude product was extracted with EtOAc (3 × 120 mL). The combined organic phases were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated to afford the enone **39** as a pale yellow solid, which was used without purification.

IR (film) 3245, 2956, 2929, 2864, 1701, 1401, 1070 cm<sup>-1</sup>.

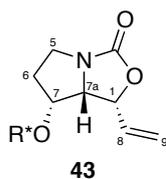
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.05 (s, 1H, H<sub>R</sub>\*), 6.95 (s, 1H, H<sub>R</sub>\*), 6.52 (dd,  $J = 17.3, 10.5$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.25 (dd,  $J = 17.3, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.84 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 5.68 (dd,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>'), 5.06 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>R</sub>\*), 4.53-4.46 (m, 2H, H<sub>4,5</sub>), 3.72 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H<sub>R</sub>\*), 3.12 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>R</sub>\*), 2.86 (sept,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H<sub>R</sub>\*), 2.55-2.52 (m, 2H, H<sub>3,3'</sub>), 1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H<sub>R</sub>\*), 1.32-1.14 (m, 18H, H<sub>R</sub>\*).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  196.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 175.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 148.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>R</sub>\*), 148.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>R</sub>\*), 145.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>R</sub>\*), 133.8 (CH, C<sub>7</sub>), 131.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>R</sub>\*), 127.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 123.2 (CH, C<sub>R</sub>\*), 120.8 (CH, C<sub>R</sub>\*), 73.9 (CH, C<sub>4</sub>), 72.3 (CH, C<sub>R</sub>\*), 63.7 (CH, C<sub>5</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 34.0 (CH, C<sub>R</sub>\*), 29.1 (CH, C<sub>R</sub>\*), 28.0 (CH, C<sub>R</sub>\*), 25.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 25.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 24.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 23.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 22.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*), 22.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R</sub>\*).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)  $m/z$  403 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100%), 387, 245, 199, 182.



**(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Hydroxyallyl)-4-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-pyrrolidin-2-one (32a).** A solution of the above enone **39** (4.82 mmol, based on a 100% yield for the previous reaction) in anhydrous THF (20 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (329 mg, 8.69 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was kept at  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  until TLC showed complete disappearance of the starting material (ca. 1 h), whereupon the reaction was quenched at  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  by addition of water (0.33 mL), aqueous NaOH (15 wt %, 0.33 mL), and water (1.0 mL). The suspension was stirred until a white solid was formed and then diluted with EtOAc and filtered over Celite<sup>®</sup>. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4/6 to 10/0) to afford 1.53 g (82%) of **32a,b** (cis-anti:cis-syn = 92:8) as a white foam.



**(1*R*,7*R*,7*aS*)-7-((*S*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-1-vinyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-*c*]-oxazol-3(1*H*)-one (43).** To a solution of LiAlH<sub>4</sub> (20 mg, 0.52 mmol) in THF (2 mL) was added pyrrolidinone **32a** (50.0 mg, 0.13 mmol) and the mixture refluxed for 2 h. The reaction was then quenched by addition of water (0.020 mL), NaOH (15% water, 0.020 mL), and water (0.020 mL) and the resulting suspension was filtered over Celite and the filtrate was concentrated. The crude oil was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), carbonyldiimidazole (26 mg, 0.16 mmol) was added, and the resulting solution was stirred for 12 h. After standard workup of the reaction mixture with EtOAc, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ether, 1/1) to give oxazolidinone **43** (20.5 mg, 50% over 2 steps) as a white solid.

**mp** 141-143  $^{\circ}\text{C}$ .

**IR** 2960, 2926, 2866, 1755, 1461, 1383, 1067  $\text{cm}^{-1}$ .

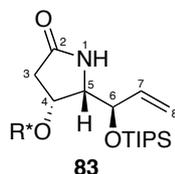
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.06 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.95 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.07 (ddd,  $J = 17.4, 10.3, 8.2$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.33 (dt,  $J = 17.4, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.14 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.13 (dt,  $J = 10.3, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.02 (app. t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.95 (dt,  $J = 3.0, 1.1$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.85-3.68 (m, 2H, H<sub>R\*,5</sub>), 3.75 (dd,  $J = 8.2, 3.0$  Hz, 1H, H<sub>7a</sub>), 3.33 (ddd,  $J = 11.0,$

9.7, 1.6 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.24 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.87 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.35 (app. ddt,  $J = 13.8, 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.91 (app. dtd,  $J = 13.8, 9.7, 3.5$  Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 1.57 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.34-1.18 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 148.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 147.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 144.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 132.8 (CH, C<sub>8</sub>), 123.3 (CH, C<sub>R\*</sub>), 120.6 (CH, C<sub>R\*</sub>), 119.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 77.5 (CH, C<sub>1</sub>), 77.2 (CH, C<sub>7</sub>), 73.4 (CH, C<sub>R\*</sub>), 68.2 (CH, C<sub>7a</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 34.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 29.3 (CH, C<sub>R\*</sub>), 28.5 (CH, C<sub>R\*</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)  $m/z$  417 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 400 (MH<sup>+</sup>), 356, 264, 231 (100%).

## B-II. Synthèse de la (-)-swainsonine :



**(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-5-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)-allyl)-pyrrolidin-2-one (83).** To a solution of alcohol **32a** (1.61 g, 4.15 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added dropwise distilled *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (2.90 mL, 16.6 mmol) and TIPSOTf (3.00 mL, 11.2 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Water (70 mL) was then added and the crude product was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 70 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated to afford the disilylated product as a colorless oil. This material was dissolved in THF (30 mL) and aqueous AcOH (1 N, 4.5 mL, 4.5 mmol) was added dropwise, followed by water (70 mL). The reaction mixture was processed with Et<sub>2</sub>O in the usual way and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane, 2/8 to 8/2) to afford silyl ether **83** (1.84 g, 81%) as a white foam.

$[\alpha]_D^{20} -15.3$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>).

IR 3212, 3107, 2965, 2867, 1706, 1466, 1107 cm<sup>-1</sup>.

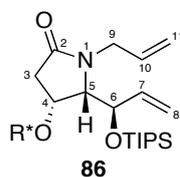
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.05 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.96 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.10 (ddd,  $J = 17.4, 10.7, 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.71 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.47 (dt,  $J = 17.4, 1.8$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.29 (ddd,  $J = 10.7, 1.8, 1.1$  Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 5.05 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.65 (dd,  $J = 5.0, 3.3$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.27 (q,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.88 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.87 (dd,  $J = 8.5, 3.3$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.14 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.86 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.46 (dd,  $J = 16.3, 8.5$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.39 (dd,

$J = 16.3, 8.5$  Hz, 1H,  $H_{3^{\vee}}$ ), 1.56 (d,  $J = 6.8$  Hz, H,  $H_{R^*}$ ), 1.30-1.12 (m, 18H,  $H_{R^*}$ ), 1.07-1.04 (m, 21H,  $H_{TIPS}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0 ( $C_q, C_2$ ), 148.7 ( $C_q, C_{R^*}$ ), 147.9 ( $C_q, C_{R^*}$ ), 146.3 ( $C_q, C_{R^*}$ ), 136.5 (CH,  $C_7$ ), 131.3 ( $C_q, C_{R^*}$ ), 123.2 (CH,  $C_{R^*}$ ), 120.8 (CH,  $C_{R^*}$ ), 118.2 ( $\text{CH}_2, C_8$ ), 72.8 (CH,  $C_6$ ), 71.4 (CH,  $C_{R^*}$ ), 71.2 (CH,  $C_4$ ), 62.2 (CH,  $C_5$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2, C_3$ ), 34.0 (CH,  $C_{R^*}$ ), 29.1 (CH,  $C_{R^*}$ ), 28.1 (CH,  $C_{R^*}$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3, C_{R^*}$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3, C_{R^*}$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3, C_{R^*}$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3, C_{R^*}$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3, C_{R^*}$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3, C_{R^*}$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3, C_{TIPS}$ ), 12.3 (CH,  $C_{TIPS}$ ).

MS (DCI,  $\text{NH}_3/\text{isobutane}$ )  $m/z$  544 ( $M^+$ , 100 %), 231, 166.

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{NO}_3\text{Si}$ : C, 72.87; H, 10.56; N, 2.58. Found: C, 72.62; H, 10.75; N, 2.55.



**(4*R*,5*S*)-1-Allyl-4-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-5-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)-allyl)pyrrolidin-2-one (86).** Lactam **83** (1.84 g, 3.38 mmol) was added to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) and aqueous NaOH (40 wt %, 15 mL). Allyl bromide ( $3 \times 1.20$  mL,  $3 \times 13.9$  mmol) and  $n\text{-Bu}_4\text{N.HSO}_4$  ( $3 \times 575$  mg,  $3 \times 1.69$  mmol) were added at room temperature, each in three portions, one every 2 h. The reaction mixture was then diluted with water (60 mL) and the product was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 70$  mL). The combined organic phases were washed with water and brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated, and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent  $\text{Et}_2\text{O}/\text{pentane}$ , 1/9 to 6/4) to afford **86** (1.89 g, 95%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} -3.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

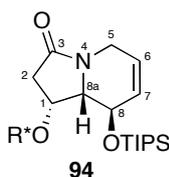
IR (film) 3390, 3083, 2959, 2866, 1695, 1457, 1106, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $H_{R^*}$ ), 6.97 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $H_{R^*}$ ), 5.99 (ddd,  $J = 17.0, 10.8, 6.5$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 5.69 (dddd,  $J = 17.6, 9.8, 7.1, 4.5$  Hz, 1H,  $H_{10}$ ), 5.40 (app. d,  $J = 17.0$  Hz, 1H,  $H_8$ ), 5.26 (dd,  $J = 10.8, 1.1$  Hz, 1H,  $H_{8^{\vee}}$ ), 5.11-5.03 (m, 3H,  $H_{11,11^{\vee},R^*}$ ), 4.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 4.47 (ddt,  $J = 15.4, 4.5, 1.7$  Hz, 1H,  $H_9$ ), 4.13 (dt,  $J = 9.5, 8.4$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 3.97-3.82 (m, 3H,  $H_{5,9^{\vee},R^*}$ ), 3.15 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $H_{R^*}$ ), 2.86 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $H_{R^*}$ ), 2.55 (dd,  $J = 15.6, 9.5$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 2.37 (dd,  $J = 15.6, 8.4$  Hz, 1H,  $H_{3^{\vee}}$ ), 1.55 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $H_{R^*}$ ), 1.30-1.13 (m, 18H,  $H_{R^*}$ ), 1.08 (app. s, 21H,  $H_{TIPS}$ ).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 171.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 148.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 147.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 146.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 137.7 (CH, C<sub>7</sub>), 132.6 (CH, C<sub>10</sub>), 131.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 123.2 (CH, C<sub>R\*</sub>), 121.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 117.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 74.4 (CH, C<sub>6</sub>), 71.2 (CH, C<sub>R\*</sub>), 70.0 (CH, C<sub>4</sub>), 65.2 (CH, C<sub>5</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 34.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 29.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 27.8 (CH, C<sub>R\*</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 12.3 (CH, C<sub>TIPS</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 585, 584 (M<sup>+</sup>, 100%), 264, 231.

**Anal. Calcd.** for C<sub>36</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>3</sub>Si: C, 74.04; H, 10.53; N, 2.40. Found: C, 74.26; H, 10.75; N, 2.45.



**(1*R*,8*R*,8*a*S)-1-((*S*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-8-(triisopropylsilyloxy)-8,8a-dihydroindolizin-3(1*H*,2*H*,5*H*)-one (94).** Diene **86** (1.86 g, 3.18 mmol) was dissolved in anhydrous, degassed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 mL) and Grubbs 2<sup>nd</sup> generation catalyst (270 mg, 0.32 mmol) was added. The mixture was refluxed for 2 h and then additional Grubbs catalyst (54 mg, 0.07 mmol) was added. Following an additional 1 h at reflux, the mixture was quenched with aqueous NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) and water (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in the usual way and the combined organic phases were washed with water, dried, and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane, 2/8) to afford indolizidinone **94** (1.45 g, 84%) as a light yellow oil.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -76.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (film)** 2959, 2866, 1707, 1461, 1416, 1106, 1066 cm<sup>-1</sup>.

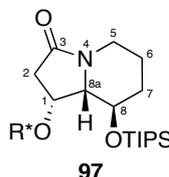
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.03 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.93 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.78 (dq, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.70 (ddt, *J* = 10.5, 3.0, 1.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.17 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.76 (app. dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.33 (dt, *J* = 5.3, 3.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.17 (dq, *J* = 18.7, 3.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.84 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.51-3.41 (m, 2H, H<sub>5',8a</sub>), 3.18 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.84 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.60 (dd, *J* = 16.5, 3.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.49 (dd, *J* = 16.5, 5.3 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.32-1.14 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>), 0.99 (s, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 148.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 147.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 144.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 133.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 130.5 (CH, C<sub>7</sub>), 123.2 (CH, C<sub>R\*</sub>), 122.8 (CH, C<sub>6</sub>), 120.6 (CH, C<sub>R\*</sub>), 72.8 (CH, C<sub>R\*</sub>), 72.1 (CH, C<sub>1</sub>), 63.8 (CH, C<sub>8</sub> et C<sub>8a</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 34.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 29.2

(CH, C<sub>R\*</sub>), 28.4 (CH, C<sub>R\*</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 13.2 (CH, C<sub>TIPS</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 557, 556 (M<sup>+</sup>, 100%), 212, 195.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>NO<sub>3</sub>Si (MH<sup>+</sup>): 556.41805. Found: 556.41838.



**(1*R*,8*R*,8*aS*)-1-((*S*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-8-(triisopropylsilyloxy)-tetrahydroindolizin-3(1*H*,2*H*,5*H*)-one (97).** To a solution of indolizidinone **94** (331 mg, 0.595 mmol) in EtOAc (10 mL) was added 10% Pd/C (63 mg, 0.060 mmol). The resulting suspension was stirred vigorously at 20 °C under a H<sub>2</sub> atmosphere for 2.5 h and then diluted with EtOAc, filtered over Celite<sup>®</sup>, and concentrated. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane, 4/6 to 8/2) afforded the reduced product **97** (292 mg, 87%) as a colorless oil.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -72.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

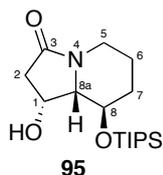
**IR (film)** 2959, 2863, 1701, 1463, 1419, 1124, 1068 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.00 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.11 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.29 (dt, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.07 (ddd, *J* = 10.2, 8.2, 4.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.00 (dd, *J* = 14.4, 4.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.78 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.23 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.15 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.83 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.70 (dd, *J* = 16.7, 1.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.60-2.50 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.47 (ddd, *J* = 16.7, 5.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.11-2.05 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.72-1.64 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.42-1.36 (m, 2H, H<sub>7',6'</sub>), 1.32-1.13 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>), 0.92-0.90 (m, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 148.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 147.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 144.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 134.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 123.1 (CH, C<sub>R\*</sub>), 120.3 (CH, C<sub>R\*</sub>), 73.8 (CH, C<sub>R\*</sub>), 73.1 (CH, C<sub>1</sub>), 67.7 (CH, C<sub>8a</sub>), 65.8 (CH, C<sub>8</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 34.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 29.3 (CH, C<sub>R\*</sub>), 28.8 (CH, C<sub>R\*</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 13.0 (CH, C<sub>TIPS</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 559 (MH<sup>+</sup>), 558 (M<sup>+</sup>, 100%), 264, 231.

**Anal. Calcd.** for C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>3</sub>Si: C, 73.19; H, 10.66; N, 2.51. Found: C, 73.07; H, 10.97; N, 2.49.



**(1R,8R,8aS)-1-Hydroxy-8-(triisopropylsilyloxy)-tetrahydroindolizin-3(1H,2H,5H)-one (95).** The above indolizidinone **97** (1.21 g, 2.17 mmol) was dissolved in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) at room temperature and TFA (2.50 mL, 32.5 mmol) was added dropwise. Toluene was added after 10 min and the reaction mixture was concentrated in vacuo. Purification of the crude mixture by flash chromatography on silica gel (eluent MeOH/EtOAc, 0/10 to 1/9) afforded **95** (687 mg, 97%) as a white solid.

**mp** 112-116 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -57.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

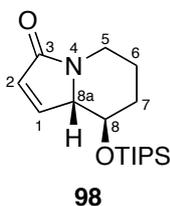
**IR (film)** 3372, 2943, 2865, 1682, 1463, 1125 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.05-3.96 (m, 2H, H<sub>5,8</sub>), 3.20 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 2.66 (ddd, *J* = 17.4, 6.5, 1.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.58-2.50 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.37 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.20-2.12 (m, 2H, H<sub>7</sub> et OH), 1.78-1.74 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 1.55-1.38 (m, 2H, H<sub>6',7'</sub>), 1.15-1.04 (m, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 67.5 (CH, C<sub>8a</sub>), 67.4 (CH, C<sub>8</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 12.8 (CH, C<sub>TIPS</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 345 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 329 (MH<sup>+</sup>), 328 (M<sup>+</sup>, 100%), 310, 284.

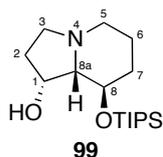
**Anal. Calcd.** for C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si: C, 62.34; H, 10.16; N, 4.28. Found: C, 62.65; H, 10.32; N, 4.22.



**(8R,8aS)-8-(Triisopropylsilyloxy)-6,7,8,8a-tetrahydroindolizin-3(5H)-one (98).** To a solution of alcohol **95** (37.1 mg, 0.113 mmol) in MeCN (1.5 mL) at 0°C was added Martin's sulfurane (ca. 100 mg, ca. 0.148 mg). The resulting solution was stirred at 0°C for 1 h, then was diluted in water and extracted with Et<sub>2</sub>O in the usual way. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

Purification by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane 2/8 to 8/2) afforded enone **98** (36 mg, quant.) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.30 (dd, *J* = 5.9, 1.6 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 5.9, 1.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 3.70 (app. d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.31 (ddd, *J* = 10.5, 9.2, 4.0 Hz, 1H), 2.74 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 2.11 (app. dq, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 1.80 (dq, *J* = 13.2, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 1H), 1.07 (s, 21H).



**(1R,8R,8aS)-8-(Triisopropylsilyloxy)-octahydroindolizin-1-ol (99).** Indolizidinone **95** (670 mg, 2.05 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added to a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (249 mg, 6.60 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The mixture was refluxed for 1.3 h and then hydrolyzed at room temperature by addition of water (0.25 mL), aqueous NaOH (15 wt %, 0.25 mL), and water (0.75 mL). EtOAc was added to the mixture, the white suspension filtered over Celite<sup>®</sup>, and the filtrate concentrated. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (eluent MeOH/EtOAc, 0/10 to 2/8) afforded the tertiary amine **99** (588 mg, 92%) as a white solid.

**mp** 60–62 °C.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** –57.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

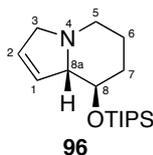
**IR (film)** 3433, 3320, 2941, 2865, 2804, 1463, 1129 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4.38-4.32 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.92 (ddd, *J* = 10.7, 8.8, 4.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.17-3.11 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.99 (app. d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.18-2.04 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>7,5'</sub>), 1.89 (app. dt, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, OH), 1.75-1.53 (m, 4H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6,6',8a</sub>), 1.34-1.21 (m, 1H, H<sub>7'</sub>), 1.15-1.01 (m, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 75.0 (CH, C<sub>8a</sub>), 71.1 (CH, C<sub>1</sub>), 68.6 (CH, C<sub>8</sub>), 52.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 12.8 (CH, C<sub>TIPS</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 314 (MH<sup>+</sup>).

**Anal. Calcd.** for C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Si: C, 65.12; H, 11.25; N, 4.47. **Found:** C, 65.04; H, 11.37; N, 4.23.



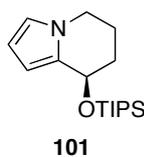
**(8*R*,8*a**S*)-8-(Triisopropylsilyloxy)-3,5,6,7,8,8*a*-hexahydroindolizine (96).** Martin sulfurane (1.97 mg, 2.93 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (13 mL) was added dropwise to the above indolizidine **99** (369 mg, 1.17 mmol) in Et<sub>2</sub>O (13 mL) at 0 °C. After 30 min at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 30 min. Water was added and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated to afford the crude product **96** as a colorless oil, which was used in the next step without purification. A sample was partially purified by flash chromatography on silica gel (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100/0 to 98/2).

**IR (film)** 2941, 2866, 2779, 1464, 1115 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.17-6.13 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.87 (ddd, *J* = 6.3, 4.0, 2.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.67-3.59 (m, 2H, H<sub>3,8</sub>), 3.23 (dddd, *J* = 12.8, 6.1, 2.3, 1.7 Hz, 1H, H<sub>8*a*</sub>), 2.95-2.87 (m, 2H, H<sub>3',5</sub>), 2.45-2.36 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.03 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.70-1.61 (m, 2H, H<sub>6,6'</sub>), 1.35-1.18 (m, 1H, H<sub>7'</sub>), 1.07 (br s, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 131.8 (CH, C<sub>1</sub>), 128.4 (CH, C<sub>2</sub>), 74.3 (CH, C<sub>8*a*</sub>), 72.1 (CH, C<sub>8</sub>), 57.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 12.6 (CH, C<sub>TIPS</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 296 (MH<sup>+</sup>, 100%), 252, 120.

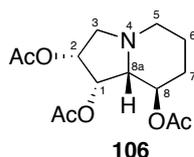


**(*R*)-8-(Triisopropylsilyloxy)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine (101).** Indolizidine **101** was formed as a by-product during the reduction and dihydroxylation steps.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.53 (dd, *J* = 2.5, 1.9 Hz, 1H), 6.15-6.11 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 5.9, 4.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 3H), 1.09 (br s, 21H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 119.1, 107.8, 105.9, 64.3, 45.1, 31.8, 19.6, 18.2, 12.6.

**MS (ESI)** *m/z* 316 (M+Na<sup>+</sup>, 100%), 296.



**Acetic Acid (1S,2R,8R,8aR)-1,2-Diacetoxyoctahydroindolizin-8-yl ester (106).** AD-mix- $\alpha$  (3.10 g) and methylsulfonamide (334 mg, 3.51 mmol) were partially dissolved in water (10 mL) and *t*-BuOH (5 mL) at 0 °C. Indolizidine **96** (1.17 mmol, based on a 100% yield for the previous reaction) in *t*-BuOH (15 mL) was added dropwise at 0 °C and the heterogeneous mixture was vigorously stirred for 9 days at 4 °C. Aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 mL) was then added at 0 °C and the resulting solution was stirred for 1 h at the same temperature and extracted with AcOEt (4 × 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated and the resulting material was filtered through silica gel (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9/1). The crude product obtained on evaporation was dissolved in anhydrous THF (5 mL), TBAF (7 mL, 1.0 M solution in THF) was added dropwise, and the resulting solution was stirred at room temperature for 27 h. MeOH was then added and the reaction mixture was concentrated. The resulting product was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and dry pyridine (2.8 mL), and DMAP (29 mg, 0.24 mmol) and acetic anhydride (1.7 mL, 18 mmol) were added. After being stirred for 48 h, the reaction mixture was quenched with MeOH and concentrated. Flash chromatography of the crude product on silica gel (eluent AcOEt/hexane, 3/7 to 5/5) afforded a 20:1 mixture of the diastereomers as a light yellow oil. A second chromatography (eluent AcOEt/hexane, 2/8 to 4/6) gave the desired triacetate **106** (143 mg, 41%, 4 steps) and its diastereomer (7 mg). Triacetate **106**.

$[\alpha]_D^{20} +6.3$  (*c* 1.0, MeOH).

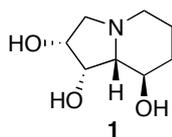
**IR (film)** 2946, 2802, 1747, 1434, 1374, 1256 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  5.51 (dd, *J* = 6.5, 4.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.21 (app. ddd, *J* = 7.8, 6.4, 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.95 (ddd, *J* = 11.0, 9.5, 4.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.16 (dd, *J* = 11.1, 1.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.04 (app. dt, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.57 (dd, *J* = 11.1, 7.6 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.17-2.09 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.12 (dd, *J* = 9.6, 4.2 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 2.08 (s, 3H, H<sub>Ac</sub>), 2.04 (s, 3H, H<sub>Ac</sub>), 1.98 (s, 3H, H<sub>Ac</sub>), 1.94-1.86 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 1.78-1.69 (m, 2H, H<sub>6,6'</sub>), 1.29-1.15 (m, 1H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  170.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>Ac</sub>), 170.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>Ac</sub>), 169.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>Ac</sub>), 70.2 (CH, C<sub>2</sub>), 69.8 (CH, C<sub>1</sub>), 69.2 (CH, C<sub>8a</sub>), 68.0 (CH, C<sub>8</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>Ac</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>Ac</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>Ac</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 300 (MH<sup>+</sup>, 100%), 240, 180.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>: 300.14416. Found: 300.14447.



**(1S,2R,8R,8aR)-Octahydroindolizine-1,2,8-triol [(-)-Swainsonine] (20).** Swainsonine triacetate **106** (54.6 mg, 0.182 mmol) in MeOH (3 mL) was shaken with Amberlite IRA-402 (OH) (100 mg) for 18 h. The reaction mixture was then diluted with MeOH and filtered (MeOH wash), and the filtrate was concentrated to afford (-)-swainsonine **20** (30.6 mg, 97%) as a colorless solid.

**mp** 143–144 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  -86.2 (*c* 1.0, MeOH).

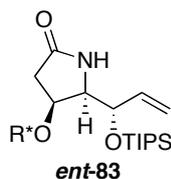
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4.24 (ddd, *J* = 8.0, 5.9, 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.14 (dd, *J* = 6.1, 3.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.69 (ddd, *J* = 11.1, 9.5, 4.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 2.80 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.77 (dd, *J* = 11.1, 2.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.45 (dd, *J* = 11.1, 7.8 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.94 (app. dq, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.88–1.83 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 1.82 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 1.61 (app. ddd, *J* = 14.1, 4.3, 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.40 (app. qt, *J* = 13.4, 4.2 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 1.17–1.08 (m, 1H, H<sub>7'</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 72.8 (CH, C<sub>8a</sub>), 69.7 (CH, C<sub>1</sub>), 69.1 (CH, C<sub>2</sub>), 66.4 (CH, C<sub>8</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 174 (MH<sup>+</sup>, 100%), 156, 138.

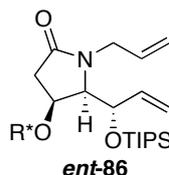
**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>: 174.11247. Found: 174.11285.

### B-III. Synthèse de la (+)-épicastanospermine :



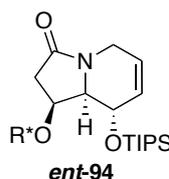
**(4S,5R)-4-((R)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-5-((S)-1-(triisopropylsilyloxy)-allyl)-pyrrolidin-2-one (ent-83).** Preparation as for **83**.

$[\alpha]_D^{20}$  +13.9 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



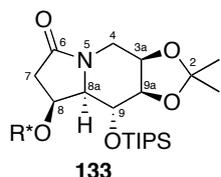
**(4*S*,5*R*)-1-Allyl-4-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-5-((*S*)-1-(triisopropylsilyloxy)-allyl)-pyrrolidin-2-one (*ent*-86).** Preparation as for **86**.

$[\alpha]_D^{20} +2.6$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



**(1*S*,8*S*,8*aR*)-1-((*R*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-8-(triisopropylsilyloxy)-8,8a-dihydroindolizin-3(1*H*,2*H*,5*H*)-one (*ent*-94).** Preparation as for **94**.

$[\alpha]_D^{20} +72.5$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



**(3*aR*,8*S*,8*aR*,9*R*,9*aR*)-2,2-Dimethyl-8-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-9-(triisopropylsilyloxy)-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]indolizin-6(7*H*)-one (**133**).** Me<sub>3</sub>NO (190 mg, 1.71 mmol) and OsO<sub>4</sub> (2.5 wt % in *t*-BuOH, 0.086 mL, 0.0069 mmol) were added to a solution of indolizidinone *ent*-94 (190 mg, 0.342 mmol) in *t*-BuOH (6 mL) and water (2 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred for 24 h and then diluted with aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc (4 × 20 mL) and the combined extracts were washed with water, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The resulting oil was dissolved in anhydrous toluene (4 mL), 2-methoxyprop-1-ene (0.165 mL, 1.72 mmol) and a catalytic amount of PTSA (8.0 mg, 0.042 mmol) were added, and the resulting solution was stirred for 3 h. A few drops of NEt<sub>3</sub> were then added and the reaction mixture was concentrated. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane, 3/7 to 7/3) gave **133** (169 mg, 80%) as a white solid.

**mp** 114-115 °C.

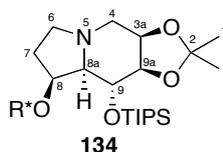
$[\alpha]_D^{20} +70.0$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3443, 2960, 2867, 1710, 1454, 1096, 1066 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.04 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.12 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.64 (app. t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.32-4.22 (m, 3H, H<sub>3a,8,9a</sub>), 4.10 (app. d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.92 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.75 (dd, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.18 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.00 (dd, *J* = 14.2, 2.1 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.57 (dd, *J* = 16.4, 5.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.49 (app. dd, *J* = 16.4, 6.8 Hz, 1H, H<sub>7'</sub>), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 1.43 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.31-1.14 (m, 21H, H<sub>1',R\*</sub>), 1.00-0.96 (m, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 148.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 147.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 145.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 132.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 123.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 120.7 (CH, C<sub>R\*</sub>), 108.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 76.5, 72.0 and 70.5 (3 CH, C<sub>3a</sub>, C<sub>8</sub> and C<sub>9a</sub>), 72.5 (CH, C<sub>R\*</sub>), 66.7 (CH, C<sub>8a</sub>), 65.0 (CH, C<sub>9</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 34.1 (CH, C<sub>R\*</sub>), 29.2 (CH, C<sub>R\*</sub>), 27.9 (CH, C<sub>R\*</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 12.4 (CH, C<sub>TIPS</sub>).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 631 (MH<sup>+</sup>), 630 (M<sup>+</sup>), 400, 264, 231.

**Anal. Calcd.** for C<sub>37</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>5</sub>Si: C, 70.54; H, 10.08; N, 2.22. Found: C, 70.49; H, 10.25; N, 2.31.



**(3aR,8S,8aR,9R,9aR)-2,2-Dimethyl-8-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-9-(triiso-propylsilyloxy)-octahydro-[1,3]dioxolo[4,5-f]indolizine (134).** Indolizidinone **133** (153 mg, 0.243 mmol) in THF (3.5 mL) was added to a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (28 mg, 0.74 mmol) in THF (1.5 mL). The reaction mixture was refluxed for 2 h and then hydrolyzed at room temperature by addition of water (28 mL), aqueous NaOH (15 wt %, 28 mL), and water (84 mL). EtOAc was added and the white precipitate was removed by filtration over Celite<sup>®</sup>. The filtrate was concentrated and the crude product purified by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/pentane, 5/95 to 2/8) to yield indolizidine **134** (135 mg, 90%) as a colorless oil.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +20.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (film)** 2960, 2866, 2802, 1462, 1381, 1125, 1065 cm<sup>-1</sup>.

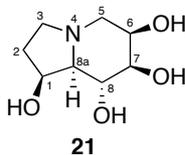
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.01 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.89 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.17 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.33 (dt, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H, H<sub>3a</sub>), 4.27-4.22 (m, 2H, H<sub>8,9</sub>), 4.00-4.90 (m, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>9a</sub>), 3.26-3.17 (m, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.20 (dd, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.12 (app. q, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.83 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.54-2.46 (m, 1H, H<sub>6'</sub>), 2.51 (dd, *J* = 11.9,

4.5 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.21-2.12 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.14 (dd,  $J = 9.2, 3.7$  Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 1.92-1.80 (m, 1H, H<sub>7'</sub>), 1.57 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.46 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.32 (s, 3H, H<sub>1'</sub>), 1.30-1.15 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>), 0.97-0.89 (m, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 146.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 143.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 136.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>R\*</sub>), 123.1 (CH, C<sub>R\*</sub>), 120.3 (CH, C<sub>R\*</sub>), 108.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 80.9 (CH, C<sub>9a</sub>), 78.8, 71.5 and 71.4 (CH, C<sub>8</sub>, C<sub>8a</sub> and C<sub>9</sub>), 74.1 (CH, C<sub>3a</sub>), 72.5 (CH, C<sub>R\*</sub>), 53.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> and C<sub>6</sub>), 34.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 29.0 (CH, C<sub>R\*</sub>), 28.8 (CH, C<sub>R\*</sub>), 27.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1'</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>R\*</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>TIPS</sub>), 12.7 (CH, C<sub>TIPS</sub>).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)  $m/z$  617 (MH<sup>+</sup>), 616 (M<sup>+</sup>, 100%), 386, 384, 369, 231.

Anal. Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>4</sub>Si: C, 72.14; H, 10.64; N, 2.27. Found: C, 71.94; H, 10.41; N, 2.41.



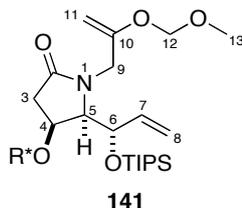
**(1S,6R,7R,8R,8aR)-Octahydroindolizine-1,6,7,8-tetraol [(+)-6-Epicastanospermine] (21).** Indolizidine **134** was dissolved in 95% EtOH (4 mL) containing HCl (1 wt %) and the resulting solution was refluxed for 10 h. After the addition of MeOH, the mixture was concentrated and the residue was passed down a column of Dowex 50W-X8 ion exchange resin (H<sup>+</sup> form), eluting with water and then aqueous ammonia (2.0 N). Lyophilization then afforded 19 mg of (+)-6-epicastanospermine **21** (98%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} +2.3$  ( $c$  0.7, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.43 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.03 (br s, 1H, H<sub>6</sub>), 3.91 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.56 (dd,  $J = 9.7, 3.5$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.23-3.14 (m, 2H, H<sub>3,5</sub>), 2.45-2.25 (m, 3H, H<sub>5',2,3'</sub>), 2.08 (br s, 1H, H<sub>8a</sub>), 1.76 (app. dt,  $J = 13.8, 7.9$  Hz, 1H, H<sub>2'</sub>).

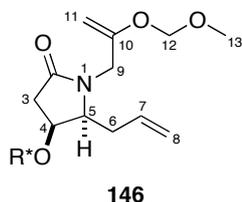
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  75.5 (CH, C<sub>7</sub>), 72.1 (CH, C<sub>8a</sub>), 70.2 (CH, C<sub>1</sub>), 69.0 (CH, C<sub>6</sub>), 67.3 (CH, C<sub>8</sub>), 55.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>).

HRMS (FT, ESI) Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>: 190.1074. Found 190.1077 (MH<sup>+</sup>).

**B-IV. Synthèse de la (+)-castanospermine :**

**(4*S*,5*R*)-1-(2-(Methoxymethoxy)allyl)-4-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-5-((*S*)-1-(triisopropylsilyloxy)allyl)pyrrolidin-2-one (141).** A mixture of lactam *rac*-**83** (583 mg, 1.07 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and aqueous NaOH (40 wt %, 7.5 mL) was treated with enol ether **142** (2 × 980 mg, 2 × 4.30 mmol) and *n*-Bu<sub>4</sub>N.HSO<sub>4</sub> (2 × 182 mg, 2 × 0.536 mmol) at room temperature, each in two portions, the second ones after 6 h. The biphasic mixture was vigorously stirred for 1 day and then diluted with water (20 mL) and the product was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane, 2/8 to 6/4) afforded diene **141** (635 mg, 92%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 7.04 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.00 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 6.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.40 (app. d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.25 (app. dd, *J* = 10.6, 1.1 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 5.09 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.89 (app. d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 4.84 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H<sub>12'</sub>), 4.54 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.12 (dt, *J* = 9.7, 8.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.05-3.92 (m, 3H, H<sub>5,11',R\*</sub>), 3.87 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H<sub>9'</sub>), 3.25 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3.14 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.86 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.56 (dd, *J* = 15.6, 9.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.37 (dd, *J* = 15.6, 8.3 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.30-1.11 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>), 1.07 (s, 21H, H<sub>TIPDS</sub>).

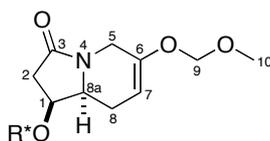


**(4*S*,5*S*)-5-Allyl-1-(2-(methoxymethoxy)allyl)-4-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (146).** To a solution of lactam *rac*-**31** (50 mg, 0.13 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added at room temperature 3-chloro-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (74 mg, 0.54 mmol), *n*-Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> (23 mg, 0.068 mmol), and aqueous NaOH (40 wt %, 0.5 mL). The biphasic mixture was vigorously stirred for 2 h and then diluted with water and the product was

extracted with Et<sub>2</sub>O in the usual way. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane, 3/7 to 6/4) gave diene **146** (28 mg, 44%) as a colorless oil.

**IR (film)** 2959, 2926, 2866, 1703, 1441, 1154, 1098, 1018 cm<sup>-1</sup>.

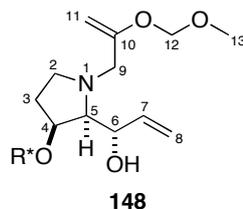
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.04 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.95 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.88 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.13-5.04 (m, 3H, H<sub>8,8',R\*</sub>), 4.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 4.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>12'</sub>), 4.48 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>11'</sub>), 4.08 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.89 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.73 (dt, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.39 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H<sub>9'</sub>), 3.26 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3.14 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.59 (dd, *J* = 16.2, 7.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.55-2.35 (m, 3H, H<sub>3',6,6'</sub>), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.30-1.16 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).



**147**

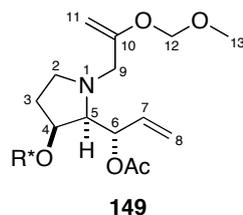
**(1S,8aS)-6-(Methoxymethoxy)-1-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-8,8a-dihydroindolizin-3(1H,2H,5H)-one (147).** To a solution of diene **146** (28 mg, 0.060 mmol) in anhydrous, degassed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was added Grubbs 2<sup>nd</sup> generation catalyst (5 mg, 0.006 mmol). The mixture was refluxed for 3 h and then additional Grubbs catalyst (5 mg, 0.006 mmol) was added. Following an additional 2 h at reflux, the mixture was quenched with aqueous NaHCO<sub>3</sub> and water. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O in the usual way, and then the combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane 5/5 to 10/0) afforded enol ether **147** (15 mg, 57%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.04 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.96 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.11-5.04 (m, 2H, H<sub>7,R\*</sub>), 4.94 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H<sub>9'</sub>), 4.31 (app. d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.17 (dt, *J* = 7.4, 6.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.86 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.65 (ddd, *J* = 10.8, 7.4, 4.9 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.42-3.36 (m, 4H, H<sub>9',10</sub>), 3.16 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.63 (ddd, *J* = 16.7, 7.4, 1.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.55-2.46 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.52 (dd, *J* = 16.7, 6.0 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.06 (dt, *J* = 16.3, 4.9 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.30-1.17 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).



**(S)-1-((2S,3S)-1-(2-(Methoxymethoxy)allyl)-3-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-yl)prop-2-en-1-ol (148).** To a suspension of  $\text{LiAlH}_4$  (120 mg, 3.17 mmol) in THF (4 mL) was added lactam **rac-83** (400 mg, 1.03 mmol) and the mixture was refluxed for 2.5 h. The reaction mixture was then quenched at room temperature by the addition of water (0.120 mL), NaOH (15% water, 0.120 mL), and water (0.360 mL), and the resulting suspension was filtered over Celite<sup>®</sup>. The filtrate was concentrated to afford the pyrrolidine (368 mg, 96%), which was used in the next step without purification. This crude amine (119 mg, 0.319 mmol) was dissolved in THF (1.5 mL) and DMPU (1.5 mL), and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.165 mL, 0.947 mmol) and enol ether **142** (120 mg, 0.526 mmol) were added at room temperature. The resulting solution was stirred for 5 h, whereupon it was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with Et<sub>2</sub>O in the usual way. The combined extracts were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O (2% conc NH<sub>3</sub>)/pentane, 15/85 to 35/65) afforded diene **148** (105 mg, 70%, 67% overall) as a colorless oil.

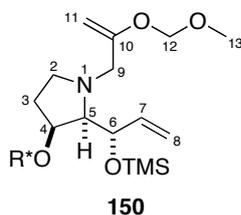
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.05 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.95 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.12 (ddd,  $J = 17.4, 10.6, 5.1$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.32 (dt,  $J = 17.4, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.22 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.13 (dt,  $J = 10.6, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 4.86 (s, 2H, H<sub>12,12'</sub>), 4.26 (ddt,  $J = 6.7, 5.1, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.20 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H<sub>11'</sub>), 4.04 (ddd,  $J = 9.5, 8.0, 6.2$  Hz, H<sub>4</sub>), 3.78 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.32 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.28 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3.22 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.13-3.08 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.09 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H<sub>9'</sub>), 2.86 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.81 (dd,  $J = 8.0, 6.7$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.40 (ddd,  $J = 11.2, 9.4, 6.2$  Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.09 (ddt,  $J = 11.2, 6.2, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 1.97 (dtd,  $J = 11.2, 9.5, 7.3$  Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.56 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.30-1.16 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).



**(S)-1-((2R,3S)-1-(2-(Methoxymethoxy)allyl)-3-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-yl)allyl Acetate (149).** To a solution of diene **148** (36.3 mg, 0.077 mmol)

in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) at room temperature was added pyridine (0.025 mL, 0.31 mmol), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.040 mL, 0.23 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol), and Ac<sub>2</sub>O (0.029 mL, 0.31 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 h and then quenched with aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O in the usual way and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O (2% conc NH<sub>3</sub>)/pentane, 10/90 to 35/65) to afford 16.5 mg of diene **149** (42%, 63% based on recovered starting material), followed by 12.4 mg of recovered diene **148**.

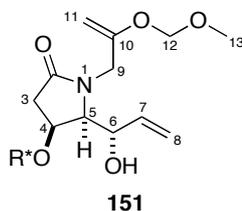
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.94 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.16 (ddd, *J* = 17.5, 10.8, 5.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.61-5.58 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5.23 (dt, *J* = 17.5, 1.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.19 (dt, *J* = 10.8, 1.7 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 5.10 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 4.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sub>12'</sub>), 4.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>11'</sub>), 3.98 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.92 (dt, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.44 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.27 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3.22 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.10-3.03 (m, 3H, H<sub>2,5,9'</sub>), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.35 (ddd, *J* = 11.3, 9.2, 5.8 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.05 (s, 3H, H<sub>Ac</sub>), 2.05-1.98 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.84 (dtd, *J* = 11.3, 9.2, 7.5 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.29-1.16 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).



**(2*R*,3*S*)-1-(2-(Methoxymethoxy)allyl)-3-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-2-((*S*)-1-(trimethylsilyloxy)allyl)pyrrolidine (**150**).** To a solution of diene **148** (35.5 mg, 0.075 mmol) in THF (1 mL) was added at room temperature *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.040 mL, 0.23 mmol) and TMSCl (0.019 mL, 0.15 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h and then quenched with aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O in the usual way and then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to afford the crude diene **150** (37 mg, 90%), which was used without purification.

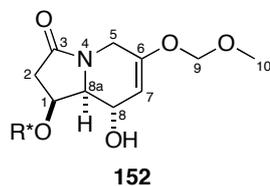
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.23 (ddd, *J* = 17.4, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 5.24 (ddd, *J* = 17.4, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.16 (app. s, 1H), 3.98 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H, H), 3.25 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.04 (app. t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H),

2.30 (ddd,  $J = 10.9, 9.1, 6.0$  Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 1H), 1.51 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29-1.16 (m, 18H), 0.08 (s, 9H).



**(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-Hydroxyallyl)-1-(2-(methoxymethoxy)allyl)-4-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (**141**).** To a solution of diene **141** (624 mg, 0.969 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of TBAF (1 M in THF, 1.95 mL, 1.95 mmol). The resulting solution was stirred at 0 °C for 3 h and then diluted with water (25 mL), and the crude product was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 30 mL). The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane 5/5 to 9/1) afforded enol ether **151** (412 mg, 87%) as a colorless oil.

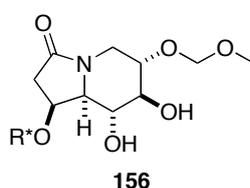
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.04 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.97 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.99 (ddd,  $J = 17.3, 10.6, 6.2$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.34 (dt,  $J = 17.3, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.23 (dt,  $J = 10.6, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 5.16 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.85 (s, 2H, H<sub>12,12'</sub>), 4.57-4.51 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.49 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.28 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.23 (q,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.14 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H<sub>11'</sub>), 3.75 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.70 (dd,  $J = 7.9, 4.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.58 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, H<sub>9'</sub>), 3.24 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3.20 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, H<sub>OH</sub>), 3.14 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.85 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.67 (dd,  $J = 16.0, 7.9$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.54 (dd,  $J = 16.0, 7.9$  Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.32-1.14 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).



**(1*S*,8*S*,8*aS*)-8-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-1-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-ethoxy)-8,8*a*-dihydroindolizin-3(1*H*,2*H*,5*H*)-one (**152**).** Diene **151** (74 mg, 0.15 mmol) was dissolved in anhydrous, degassed benzene (7.5 mL) and Grubbs 2<sup>nd</sup> generation catalyst (12.4 mg, 0.015 mmol) was added. The mixture was refluxed for 1 h and subsequently quenched with aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted with EtOAc in the usual way and the combined organic phases were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and

concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane, 6/4 to 10/0) to afford indolizidinone **152** (53 mg, 76%) as a light yellow oil.

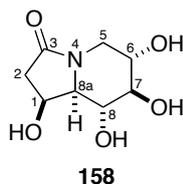
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.06 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.19 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.00 (app. d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>'), 4.65-4.60 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 4.38 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.33 (dt, *J* = 17.3, 1.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.68 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.45 (app. d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 3.41 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3.33 (app. d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.16 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.86 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.66 (ddd, *J* = 16.6, 8.1, 0.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.53 (dd, *J* = 16.6, 8.1 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>R\*</sub>), 1.32-1.16 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).



**(1S,6S,7S,8R,8aS)-7,8-Dihydroxy-6-(methoxymethoxy)-1-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-tetrahydroindolizin-3(1H,2H,5H)-one (156).** To a solution of enol ether **152** (13.8 mg, 0.030 mmol) in THF (0.5 mL) at 0 °C was added BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (0.003 mL, 0.030 mmol). The resulting solution was stirred at 0 °C for 1.5 h, after which BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (0.003 mL, 0.030 mmol) was again added at 0 °C. Following an additional 3 h at 0 °C, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 20 h. The intermediate borane was then oxidized at 0 °C by addition of aqueous NaOH (3 N, 0.060 mL, 0.180 mmol) and aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35 wt %, 0.016 mL, 0.180 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature, and was then diluted with water. The aqueous layer was extracted by EtOAc and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/pentane 8/2 to 10/0) gave diol **156** (5.7 mg, 40%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 3.73 (dt, *J* = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 3.64 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.54 (dt, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.44 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.15 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 17.0, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 17.0, 7.0 Hz, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31-1.16 (m, 18H).

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 495 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100%), 478 (M+H<sup>+</sup>), 430, 279, 248, 231.



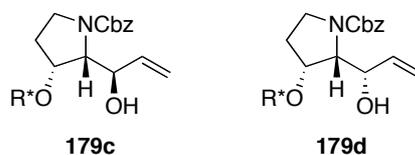
**(1*S*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-1,6,7,8-Tetrahydroxy-tetrahydroindolizin-3(1*H*,2*H*,5*H*)-one (158).**

Indolizidinone **156** (5.7 mg, 0.012 mmol) was dissolved in methanol (0.5 mL) containing HCl (1 wt %). The resulting solution was refluxed for 1 h and then concentrated to afford the crude indolizidinone **158**, whose spectroscopic data were in complete agreement with those from literature.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.47 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.07 (dd,  $J = 11.7, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.70 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 3.40-3.33 (m, 3H,  $\text{H}_{5,7,8a}$ ), 2.71 (ddd,  $J = 17.4, 5.7, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.52 (br t,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 2.27 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  80.4, 70.9, 70.2, 67.1, 65.7, 45.5, 43.0.

**B-V. Synthèse de la (-)-détoxinine :**



**(2*R*,3*R*)-Benzyl-2-((*R*)-1-hydroxyallyl)-3-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-pyrrolidine-1-carboxylate (179c) and (2*R*,3*R*)-Benzyl-2-((*S*)-1-hydroxyallyl)-3-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (179d).** To a solution of  $\text{LiAlH}_4$  (64 mg, 1.69 mmol) in THF (1 mL) was added the mixture of lactams **32a,b** (217 mg, 0.560 mmol) and the mixture was refluxed for 1.25 h. The reaction was then quenched at room temperature by addition of water (0.064 mL), NaOH (15% in water, 0.064 mL), and water (0.190 mL) and the resulting suspension was filtered over Celite and the filtrate was concentrated. The crude oil was dissolved in THF (3 mL),  $\text{NEt}_3$  (0.10 mL, 0.72 mmol) and BCN (210 mg, 0.670 mmol) were added, and the resulting solution then was stirred for 12 h. The reaction mixture was extracted with EtOAc ( $3 \times 10$  mL) and the combined extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/hexane, 1/9 to 2/8) gave the separable diastereoisomers **179c** (118 mg) and **179d** (117 mg) as colorless oils, with a combined yield of 83% for the 2 steps.

**Compound 179c (cis-anti):**

$[\alpha]_D^{20} -56.2$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (film)** 3413, 2960, 2930, 2869, 1704, 1681, 1455, 1417, 1361, 1344, 1102, 1074 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)** δ 7.32 (br s, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.96 (ddd, *J* = 16.7, 10.5, 5.3 Hz, 0.7H), 5.87-5.76 (m, 0.3H), 5.34-4.96 (m, 5H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.93-3.66 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.36 (sept, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.18 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.20-1.98 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.30-1.17 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)** δ 156.5, 147.8, 145.9, 138.3, 137.9, 136.5, 131.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 124.6, 123.4, 120.9, 120.7, 115.9, 115.6, 75.4, 73.0, 71.6, 67.2, 64.0, 43.9, 43.4, 34.0, 29.4, 29.1, 28.3, 25.1, 24.2, 23.88, 23.86, 23.0.

**MS (ESI)** *m/z* 530 (M+Na<sup>+</sup>, 100%), 508 (M+H<sup>+</sup>), 278.

**Anal. Calcd.** for C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>3</sub>Si: C, 75.71; H, 8.94; N, 2.76. Found: C, 75.82; H, 8.98; N, 2.61.

**Compound 179d (cis-syn):**

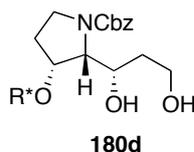
$[\alpha]_D^{20} -72.8$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (film)** 3478, 2960, 2926, 2869, 1704, 1455, 1415, 1361, 1344, 1101, 1075 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)** δ 7.32 (br s, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.30-5.04 (m, 5H), 4.53 (br s, 1H), 4.09 (br s, 2H), 3.79 (br s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.38 (dt, *J* = 11.0, 8.7 Hz, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.18 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.32-1.17 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)** δ 155.6, 154.9, 148.7, 147.9, 145.9, 138.6, 138.5, 136.6, 131.4, 128.4, 127.9, 123.4, 120.7, 115.0, 114.7, 76.1, 73.1, 71.8, 67.0, 66.9, 61.8, 60.5, 33.9, 30.0, 29.1, 28.4, 25.1, 24.7, 24.2, 23.84, 23.81, 23.1, 22.6, 22.2.

**MS (ESI)** *m/z* 530 (M+Na<sup>+</sup>, 100%), 508 (M+H<sup>+</sup>).

**B-V-a. A partir de l'alcool allylique cis-syn :**

**(2*R*,3*R*)-Benzyl-2-((*S*)-1,3-dihydroxypropyl)-3-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (180d).** To a solution of allylic alcohol **179d** (419 mg, 0.825 mmol) in THF (10 mL) at -20 °C was added a commercial solution of 9-BBN (8.3 mL, 0.5 M in

THF, 4.2 mmol) and the reaction mixture was then allowed to warm to room temperature. After 3 h, the intermediate borane was oxidized at 0 °C by the addition of an aqueous solution of NaOH (4.10 mL, 12.3 mmol, 3N) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.10 mL, 12.6 mmol, 35 wt% in H<sub>2</sub>O) and the resulting solution was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was then extracted with EtOAc and the combined extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/hexane, 4/6 to 6/4) afforded diol **180d** (364 mg, 84%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$  -62.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

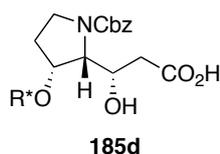
**IR (film)** 3434, 2960, 2929, 2868, 1701, 1455, 1416, 1362, 1124, 1077 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)** δ 7.32 (br s, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 4.22 (br s, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.77 (br s, 3H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.26 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.16 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.87 (br s, 1H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30-1.17 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)** δ 156.2, 148.6, 147.8, 145.8, 136.4, 131.6, 128.3, 127.9, 127.8, 123.3, 120.6, 75.6, 74.4, 72.6, 72.3, 71.8, 67.1, 67.0, 62.2, 61.7, 58.7, 44.3, 43.5, 35.5, 33.9, 30.4, 29.0, 28.3, 25.0, 24.9, 24.1, 23.79, 23.76, 23.2.

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 526 (MH<sup>+</sup>), 435 (100%), 296, 264, 231.

**Anal. Calcd.** for C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>3</sub>Si: C, 73.11; H, 9.01; N, 2.66. Found: C, 73.12; H, 9.36; N, 2.63.



**(S)-3-((2R,3R)-1-(Benzyloxycarbonyl)-3-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropanoic Acid (185d).** To a solution of diol **180d** (336 mg, 0.639 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and an aqueous buffer (5 mL, 0.5 M NaHCO<sub>3</sub>, 0.5 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) was added TEMPO (199 mg, 1.27 mmol), TBACl (19 mg, 0.068 mmol), and NCS (188 mg, 1.41 mmol). The reaction mixture was vigorously stirred for 4 h, after which time it was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23 mL), 2-methylbut-2-ene (0.81 mL, 7.6 mmol) and aqueous NaClO<sub>2</sub> (23 mL, 0.22 M NaClO<sub>2</sub>, 0.22 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5.1 mmol) were added at 0 °C. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h, and then diluted with aqueous HCl (40 mL, 0.05 M) and extracted with EtOAc (1 × 130 mL). The organic layer was washed with water and brine, dried over

anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/hexane/AcOH, 20/80/1 to 40/60/1) gave acid **185d** (305 mg, 88%) as a white solid.

$[\alpha]_D^{20}$  -64.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

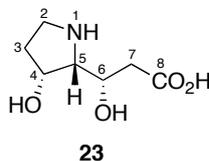
**IR (film)** 3441, 3191, 2960, 2933, 2868, 1697, 1416, 1359, 1343, 1124, 1974, 912 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)**  $\delta$  7.33 (br s, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.20 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.09 (br s, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 7.7, 3.1, 1H), 3.82 (sept, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.64-3.41 (m, 2H), 3.17 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.6, 8.6 Hz, 1H), 2.32-2.00 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.17 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)**  $\delta$  175.4, 156.6, 148.8, 148.0, 146.0, 131.4, 128.5, 128.1, 128.0, 123.5, 120.8, 75.2, 73.4, 71.8, 68.5, 67.4, 61.6, 44.5, 39.3, 34.0, 30.3, 29.1, 28.3, 25.1, 24.2, 23.9, 23.8, 23.3.

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 538 ([M-H]<sup>-</sup>, 100%), 404.

**Anal. Calcd.** for C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>6</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 70.04; H, 8.45; N, 2.55. Found: C, 70.41; H, 8.74; N, 2.57.



**(R)-3-Hydroxy-3-((2S,3R)-3-hydroxypyrrolidin-2-yl)propanoic Acid [(-)-Detoxinine] (23).** Aqueous HCl (1.2 mL, 1 M, 1.2 mmol) and 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (28 mg, 0.040 mmol) was added to a solution of acid **185d** (216 mg, 0.401 mmol) in MeOH (10 mL). The reaction mixture was vigorously stirred for 1.5 h under a H<sub>2</sub> atmosphere and then the suspension was filtered through Celite and the filtrate was concentrated. The crude product was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), TFA (0.37 mL, 4.8 mmol) was added, and the resulting solution was stirred for 0.75 h. Et<sub>2</sub>O was added and the mixture was then extracted three times with water. The combined aqueous phases were concentrated and the residue was passed down a column of Dowex 50W-X8 ion exchange resin (H<sup>+</sup> form), eluting with water and then aqueous ammonia (1.0 N). Lyophilization afforded 55 mg of (-)-detoxinine **23** (79% overall) as a white foam.

$[\alpha]_D^{20}$  -4.6 (*c* 0.5, H<sub>2</sub>O).

**IR (KBr)** 3422, 3238, 2955, 2922, 2850, 1629, 1560, 1406, 1385, 1066, 1044 cm<sup>-1</sup>.

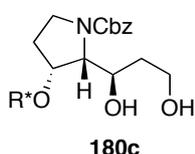
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.47 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.30 (ddd, *J* = 9.1, 7.7, 4.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.55-3.35 (m, 3H, H<sub>2,2',5</sub>), 2.60 (dd, *J* = 15.7, 4.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.40 (dd, *J* = 15.7, 7.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.22 (dtd, *J* = 14.1, 10.1, 4.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.13-2.06 (m, 1H, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 179.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 69.9 (CH, C<sub>4</sub>), 69.1 (CH, C<sub>5</sub>), 66.3 (CH, C<sub>6</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane) *m/z* 176 (M+H<sup>+</sup>, 100%), 158, 134, 112.

Anal. Calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 43.52; H, 7.83; N, 7.25. Found: C, 43.27; H, 7.74; N, 7.45.

### B-V-b. A partir de l'alcool allylique cis-anti :



(2*R*,3*R*)-Benzyl-2-((*R*)-1,3-dihydroxypropyl)-3-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-ethoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (180c). Preparation as for 180d. Diol 180c was obtained from allylic alcohol 179c as a colorless oil in 85% yield.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -50.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

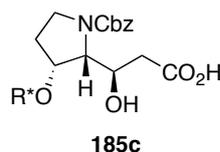
IR (film) 3446, 2960, 2926, 2868, 1697, 1455, 1416, 1362, 1120, 1077 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) δ 7.33 (br s, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.22-5.04 (m, 3H), 4.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 3H), 3.83-3.73 (m, 3H), 3.53-3.32 (m, 2H), 3.17 (sept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.18 (br s, 1H), 2.02 (dq, *J* = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.30-1.17 (m, 18H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers) δ 156.5, 148.8, 148.0, 146.0, 136.3, 131.2, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 123.5, 120.8, 75.9, 72.6, 72.0, 67.4, 62.7, 61.7, 60.5, 43.8, 35.1, 34.0, 29.2, 28.5, 27.6, 25.1, 24.2, 23.88, 23.85, 23.0.

MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane) *m/z* 543 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 526 (MH<sup>+</sup>), 392, 296 (100%), 263, 231.

Anal. Calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>5</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 71.88; H, 9.05; N, 2.62. Found: C, 71.53; H, 9.04; N, 2.55.



**(R)-3-((2R,3R)-1-(Benzyloxycarbonyl)-3-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-pyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropanoic Acid (185c).** Preparation as for **185d**. Acid **185c** was obtained from diol **180c** as a colorless oil in 91% yield.

$[\alpha]_D^{20}$  -44.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

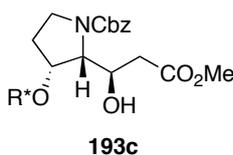
**IR (film)** 3438, 3176, 2960, 2930, 2872, 1697, 1416, 1362, 1124, 1074, 912 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)**  $\delta$  7.33 (br s, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.21-5.11 (m, 3H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.16 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 15.6, 2.9 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 2.23-2.16 (br s, 1H), 2.06-1.98 (br s, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.29-1.17 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)**  $\delta$  174.6, 157.0, 156.9, 148.9, 148.1, 146.1, 136.0, 130.8, 128.5, 128.2, 128.0, 123.5, 120.8, 75.3, 71.6, 68.5, 67.7, 62.5, 43.9, 38.3, 34.0, 29.1, 28.9, 28.4, 25.1, 24.2, 23.9, 23.8, 23.0.

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 538 ([M-H]<sup>-</sup>, 100%), 404.

**Anal. Calcd.** for C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>6</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 70.04; H, 8.45; N, 2.55. Found: C, 70.41; H, 8.72; N, 2.40.



**(2R,3R)-Benzyl-2-((R)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropyl)-3-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (193c).** To a solution of acid **185c** (290 mg, 0.536 mmol) in Et<sub>2</sub>O (7 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of diazomethane (2.6 mL, approx. 0.25 M, in Et<sub>2</sub>O). The excess diazomethane was destroyed with aqueous AcOH (1N) and the resulting solution was then diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent Et<sub>2</sub>O/pentane, 3/7 to 5/5) gave ester **193c** (274 mg, 92%) as a colorless oil.

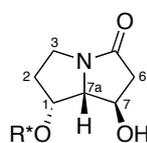
$[\alpha]_D^{20}$  -47.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (film)** 3515, 3422, 2960, 2930, 2868, 1736, 1701, 1416, 1362, 1343, 1120, 1066 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)** δ 7.32 (br s, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.22 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.09-3.71 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.18 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.19 (br s, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.30-1.16 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mixture of rotamers)** δ 172.6, 156.0, 148.9, 148.0, 146.1, 136.3, 130.8, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 123.5, 120.9, 75.9, 71.8, 69.1, 67.3, 62.0, 51.6, 43.6, 39.2, 34.0, 29.1, 28.5, 25.2, 24.2, 23.9, 23.8, 23.0.

**MS (ESI, 1% LiCl)** *m/z* 560 (M+Li<sup>+</sup>, 100%).



**190a**

**(1*R*,7*R*,7*aR*)-1-Hydroxy-7-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-hexahydro-pyrrolizin-3-one (190a).** AcOH (0.014 mL, 0.24 mmol) and 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (5.5 mg, 0.008 mmol) was added to a solution of ester **193c** (43 mg, 0.078 mmol) in EtOAc (2 mL). The reaction mixture was vigorously stirred at 40 °C for 6 h under H<sub>2</sub>, after which time the suspension was filtered through Celite and the filtrate was concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/MeOH, 100/0 to 98/2) afforded pyrrolizidinone **190a** (25 mg, 82%) as a colorless oil.

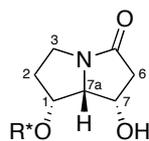
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -62.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** 3392, 2860, 2930, 2868, 1686, 1436, 1101, 1070 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.70 (ddt, *J* = 8.1, 7.1, 4.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.94 (td, *J* = 4.6, 1.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.80 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H<sub>7a</sub>), 3.66 (dt, *J* = 11.3, 8.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.21 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.14-3.07 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.86 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.80 (dd, *J* = 16.6, 8.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.65 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 2.32 (dddd, *J* = 13.7, 8.4, 3.1, 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.98 (ddt, *J* = 13.7, 8.4, 4.6 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 1.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H<sub>OH</sub>), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 1.31-1.18 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 174.3 (C<sub>q</sub>), 148.7 (C<sub>q</sub>), 147.8 (C<sub>q</sub>), 145.7 (C<sub>q</sub>), 132.1 (C<sub>q</sub>), 123.2 (CH), 120.7 (CH), 73.7 (CH), 73.5 (CH), 70.3 (CH), 65.6 (CH), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 29.2, 28.4, 25.4, 25.0, 24.3, 23.9, 23.2.

**MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane)** *m/z* 188 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

**190b**

**(1*S*,7*R*,7*aR*)-1-Hydroxy-7-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-hexahydro-pyrrolizin-3-one (190b).** To a solution of pyrrolizidinone **190a** (14.4 mg, 0.037 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) were added 4 Å molecular sieves (290 mg) and PCC (32 mg, 0.15 mmol) and the resulting suspension was stirred for 5.5 h. The mixture was then filtered over Celite and the filtrate was concentrated. A solution of the resulting keto-amide in EtOH (1.5 mL) was added over 0.5 h to a solution of NaBH<sub>4</sub> (2.8 mg, 0.074 mmol) in EtOH (0.5 mL) at 0 °C. Following the addition, aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (eluent EtOAc/MeOH, 100/0 to 95/5) afforded pyrrolizidinone **190b** (7.4 mg, 51%) as a colorless oil.

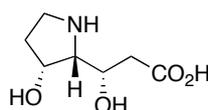
$[\alpha]_D^{20}$  -48.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

IR 3478, 2960, 2928, 2868, 1704, 1462, 1405, 1384, 1100, 1077 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 6.98 (s, 1H, H<sub>R\*</sub>), 5.19 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 4.45 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.33 (dt, *J* = 8.2, 6.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.20 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 3.99 (ddd, *J* = 11.9, 8.2, 2.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.84 (dd, *J* = 8.2, 3.7 Hz, 1H, H<sub>7a</sub>), 3.77 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 3.17 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.87 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 2.88-2.78 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.69 (dd, *J* = 16.1, 3.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.32 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 2.23 (ddt, *J* = 12.0, 6.3, 2.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.99 (ddt, *J* = 12.0, 10.3, 8.2 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>R\*</sub>), 1.32-1.18 (m, 18H, H<sub>R\*</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.8, 148.3, 130.8, 123.5, 120.9, 77.5, 72.4, 70.8, 65.2, 43.3, 40.8, 34.0, 33.3, 29.2, 28.5, 25.1, 25.0, 24.3, 23.9, 23.3.

MS (DCI, NH<sub>3</sub>/isobutane) *m/z* 388 (MH<sup>+</sup>, 100%).

**23**

**(*R*)-3-Hydroxy-3-((2*S*,3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-2-yl)propanoic Acid [(-)-Detoxinine] (23).** Concentrated aqueous HCl (2 mL, 10 wt%) was added to pyrrolizidinone **190b** (33 mg,

0.086 mmol) and the resulting mixture was refluxed for 15 h. The mixture was then partially concentrated and passed down a column of Dowex 50W-X8 ion exchange resin (H<sup>+</sup> form), eluting with water and then aqueous ammonia (1.0 N). Lyophilization afforded (–)-detoxinine **23** (13 mg, 85%) as a white foam.