

Synthèse des 1-amidopyrrolizidines naturelles, absoulène et laburnamine, de dérivés et d'analogues pyrrolidinoimidazoliques

Câline Christine,^a Khalid Ikhiri,^b Alain Ahond,^a Ali Al Mourabit,^a Christiane Poupat^{a,*} et Pierre Potier^a

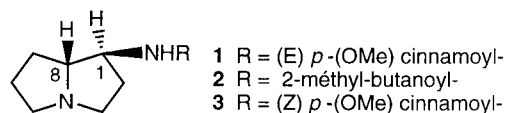
^aInstitut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS 91198 Gif-sur-Yvette cedex, France

^bUniversité A. Moumouni, Faculté des Sciences, BP10662, Niamey, Niger

Received 2 November 1999; accepted 26 January 2000

Abstract—Natural 1-amidopyrrolizidines, absoulène and laburnamine, were synthesized via stable pyrrolizidin-1-one hydrobromide. Amides, ester derivatives and aminopyrrolidinoimidazole analogues were also prepared and their biological activities tested. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques, isolés de plantes voire quelquefois d'insectes, sont nombreux (plusieurs centaines); ce sont, pour beaucoup, des esters des 1-hydroxyméthylpyrrolizidines comme l'isorétronécanol, la trachélanthamide ou de dérivés.¹ Toxicité et activité biologique de certaines de ces molécules ont justifié leurs synthèses.² Les composés dérivés des 1-aminopyrrolizidines sont notablement plus rares (une quinzaine). Quelques synthèses des 1-aminopyrrolizidines³ et de la loline⁴ ont été décrites, alors qu'aucune des alcaloïdes naturels, absoulène **1**⁵ et laburnamine **2**⁶ ne l'a encore été.



Nous avons isolé, il y a plusieurs années, la (+)-absoulène **1**, la (+)-isoabsoulène **3** et leurs N-oxydes de deux plantes de

Nouvelle-Calédonie, *Hugonia oreogena* et *H. penicillanthemum*.⁵ Pour préciser leurs structures, en particulier les configurations en C-1 et C-8, une première synthèse de l'absoulène avait été réalisée,⁷ qui avait confirmé la structure en conduisant à la préparation, avec un rendement modeste, de la (-)-absoulène, énantiomère du produit naturel.

Le schéma adopté (Schéma 1) consistait, à partir de la L-proline, à préparer la pyrrolizidine-1-one **4**⁸ et à la transformer en oximes; une réduction permit d'obtenir les deux amines,^{9,10} dont l'acylation par les chlorures des acides *p*-méthoxycinnamique et 2-méthylbutyrique fournit la (-)-absoulène, la (-)-épi-absoulène, la (+)-laburnamine et la (+)-épi-laburnamine.

En raison d'une légère activité antivirale de la (+)-absoulène naturelle et de son faible taux dans la source végétale, la synthèse a été reprise, avec l'objectif de préparer également des dérivés des produits naturels dont l'activité serait aussi évaluée.

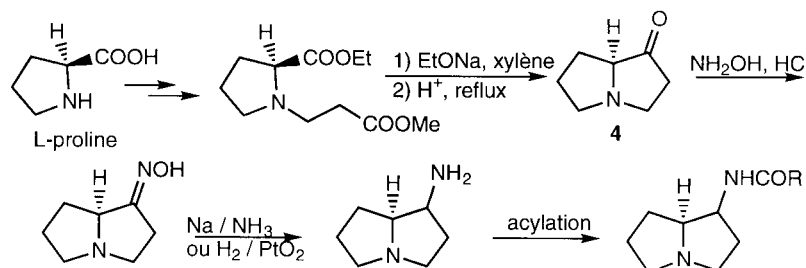


Schéma 1.

Keywords: 1-amidopyrrolizidine synthesis; 1-pyrrolizidinone; absoulène; laburnamine; amidopyrrolidinoimidazoles.

* L'autre correspondant. Tel.: +33-1-69-82-30-23; fax: +33-1-69-07-72-47; e-mail: christiane.poupat@icsn.cnrs-gif.fr

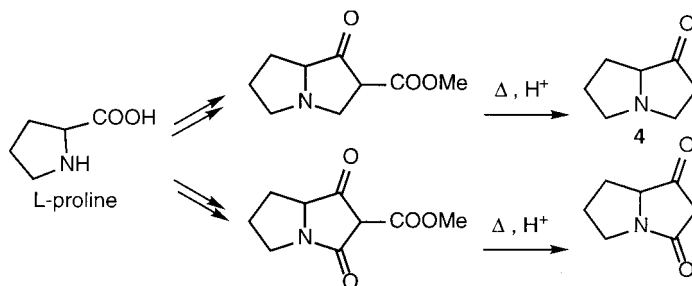


Schéma 2.

Synthèse des amidopyrrolizidines

Lors de la première synthèse des énantiomères des amidopyrrolizidines naturelles, l'un des principaux obstacles avait été d'obtenir en quantité suffisante et de façon reproductible la pyrrolizidine-1-one **4**. Celle-ci avait déjà fait l'objet de plusieurs synthèses, les premières étant celle de Culvenor et coll.¹¹ à partir de la 1-méthylène-pyrrolizidine, puis celle d'Adams et coll.¹² à partir de la 1-hydroxypyrrolizidine et celles de Kochetkov et coll. à partir de l'acide 2,5-dichloropentanoïque^{8a,b} ou directement de la proline.^{8c,d} Bien que d'autres méthodes aient été décrites faisant appel, par exemple, à un réarrangement de dicyclopropylamine¹³ ou à une cycloaddition azide-diène intramoléculaire,¹⁴ c'est la

méthode de Kochetkov^{8c,d} à partir de la proline qui avait été retenue: la proline est transformée en 2-éthoxycarbonyl-1-méthoxypropionylpyrrolidine; une cyclisation intramoléculaire de type Dieckmann, suivie d'une décarboxylation en milieu acide fournit la pyrrolizidinone **4** dont la plupart des auteurs soulignent l'instabilité (Schéma 1).

Pour tenter d'éviter cet écueil, la pyrrolizidine-1,3-dione a été choisie comme autre intermédiaire^{15,16} mais, comme dans le cas précédent, l'étape de décarboxylation s'est avérée limitante (Schéma 2).

Une nouvelle stratégie a finalement été adoptée pour accéder directement à la pyrrolizidinone **4** sous forme de

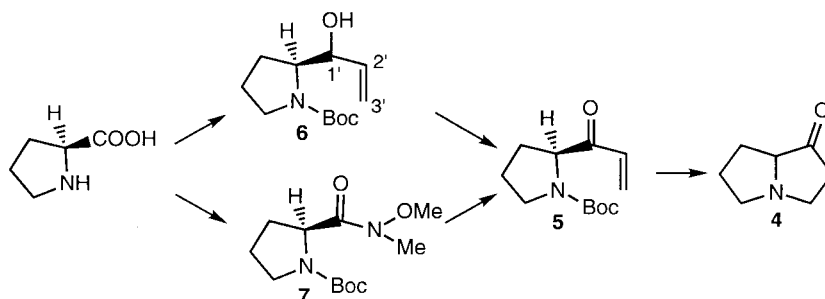


Schéma 3. La numérotation adoptée sur les formules n'est pas toujours conforme aux recommandations de l'IUPAC, mais elle rend la lecture des spectres de RMN (cf. partie expérimentale) plus aisée.

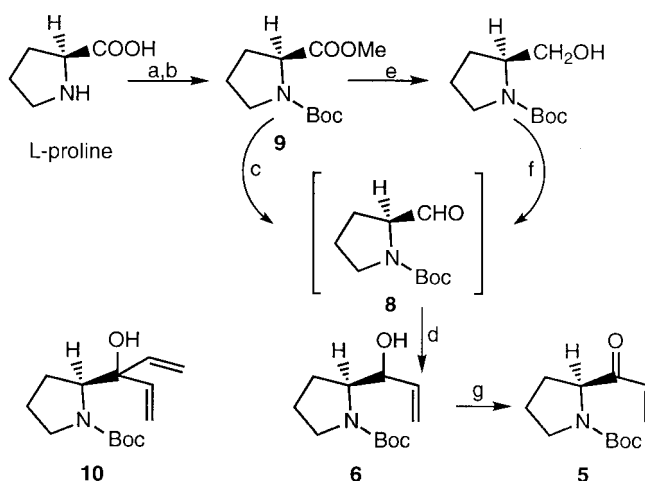


Schéma 4. (a) MeOH, SOCl₂; (b) Boc₂O, NEt₃, CH₂Cl₂ (97%); (c) Dibal, PhMe, -78°C; (d) CH₂=CH-MgBr, THF (48%); (e) NaBH₄, LiCl (86%); (f) Swern; (g) Dess-Martin (86%)

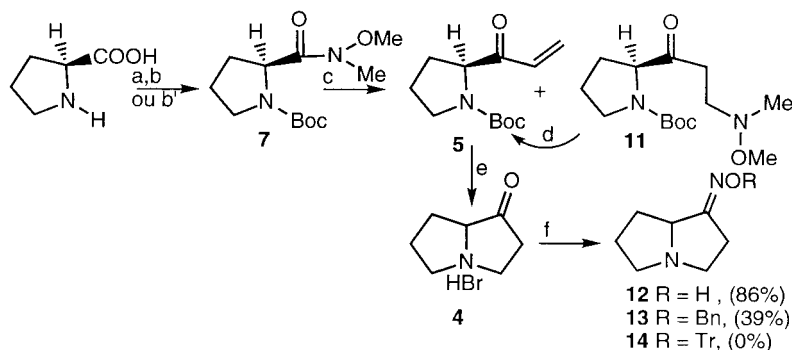


Schéma 5. (a) Boc_2O , NaOH, dioxane, H_2O ; (b) $\text{Cl-CO-O-}t\text{-Bu}$, NEt_3 , puis HN(OMe)Me , HCl (43%); (b) DCC, NEt_3 , CH_2Cl_2 , puis HN(OMe)Me , HCl (78%); (c) $\text{CH}_2=\text{CH MgBr}$, THF, 50°C ; (d) CH_3I , THF (51%); (e) HBr gaz, CHCl_3 (95%); (f) H_2NOR , HCl, pyridine, MeOH.

bromhydrate stable: elle consistait à préparer la cétone allylique **5** susceptible, par cyclisation intramoléculaire en milieu acide, de fournir **4** sous forme de sel (Schéma 3).

Deux méthodes ont été utilisées, la première via l'alcool allylique **6**, la seconde via un amide de Weinreb **7** (Schéma 3). L'alcool allylique **6** peut être obtenu par réaction entre l'aldéhyde **8** préparé à partir de la L-proline, préalablement transformée en *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-proline de méthyle **9**, et le bromure de vinylmagnésium (Schéma 4).

Le rendement peu satisfaisant (35%) et la présence du produit secondaire **10**, résultant d'une double alkylation de l'ester, ont fait préférer la réduction totale de l'ester **9** puis l'oxydation de l'alcool formé par la réaction de Swern:¹⁷ cette méthode, moins directe, a permis d'améliorer le rendement en alcool allylique **6** (48%), alors isolé seul. Il restait à oxyder cet alcool.

De nombreuses méthodes ont été mises en oeuvre sans succès ou avec des résultats médiocres: c'est finalement l'emploi du periodinane de Dess–Martin¹⁸ qui a permis d'obtenir la cétone allylique **5** dans de bonnes conditions (Schéma 4). Le rendement global, par cette voie, en six étapes, est de 34% à partir de la L-proline.

La seconde méthode employée pour accéder à la cétone allylique **5** est basée sur la monoalkylation de l'amide **7**¹⁹ par le bromure de vinylmagnésium pour obtenir directement la cétone recherchée **5**.

Deux méthodes ont été essayées pour préparer l'amide **7**:

l'une a consisté à former un anhydride mixte en traitant la *N*-Boc-proline par le chloroformiate de *tert*-butyle et à faire réagir in situ avec la *N,O*-diméthylhydroxylamine: l'amide **7** est obtenu, au mieux, avec un rendement de 43%; l'autre méthode a consisté à faire réagir directement la *N*-Boc-proline avec la *N,O*-diméthylhydroxylamine²⁰ en présence de DCC: l'amide **7** est obtenu alors avec un rendement de 78% (Schéma 5).

Cet amide, après alkylation par le bromure de vinylmagnésium et après hydrolyse acide, fournit la cétone allylique **5** avec 44% de rendement, mais entachée de l'amine **11**; celle-ci résulte d'une addition de Michaël sur la cétone allylique de la *N*-méthoxy-*N*-méthylamine libérée: elle a pu être 'recyclée' après quaternarisation par action de l'iode de méthyle, puis élimination ce qui régénère la cétone allylique **5**. Ainsi, par cette voie, le rendement global en cétone **5**, en quatre étapes à partir de la L-proline, est de 44%. Le traitement de **5** par HBr gazeux dans le chloroforme²¹ a permis d'obtenir directement la pyrrolizidine-1-one **4**, sous forme de bromhydrate stable avec un rendement de 95%.

Ce nouveau mode de préparation de la pyrrolizidone **4**, par l'une ou l'autre des deux synthèses décrites ci-dessus, est donc plus satisfaisant que celui utilisé précédemment, d'autant qu'il s'avérera utile pour la préparation des dérivés pyrrolidinoimidazoliques (vide infra). Toutefois, la réaction s'accompagne d'une racémisation totale (elle n'était que partielle précédemment) et, malgré de nombreux essais, les énantiomères n'ont pu être séparés. L'objectif étant d'évaluer l'activité biologique des deux alcaloïdes

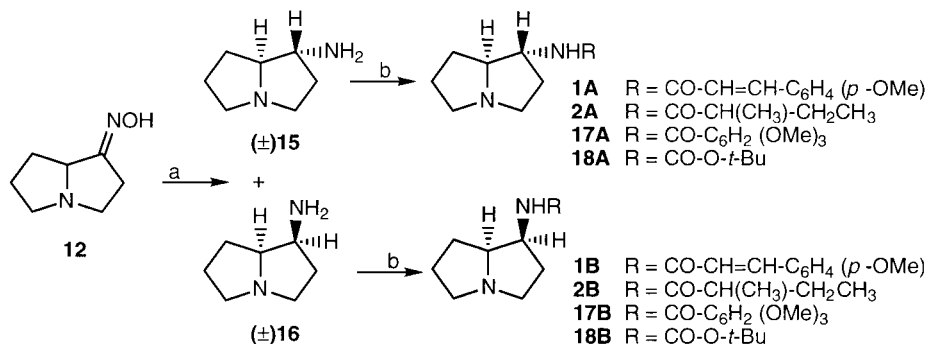
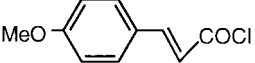
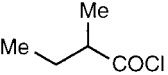
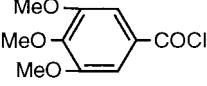


Schéma 6. (a) Ni Raney, isopropanol (55%); (b) chlorure d'acide ou Boc_2O .

Tableau 1. Acylation des 1-aminopyrrolizidines, et du 1-aminopyrrolidinoimidazole. Estérification des 1-hydroxypyrrolizidines

Réactifs/substrats	(±) 15	(±) 16	(±) 19	(±) 20	(±) 31
	(±) 1A ^a 19%	(±) 1B 9%	(±) 21A 53%	(±) 21B 12%	(±) 32 8%
	(±) 2A 17%	(±) 2B 25%	(±) 22A 31%	(±) 22B 46%	(±) 33 24%
	(±) 17A ^a 8%	(±) 17B 43%	(±) 23A 40%	(±) 23B 54%	(±) 34 18%
Boc ₂ O	(±) 18A 17%	(±) 18B 6%	(±) 24A 26%	(±) 24B 20%	(±) 35 11%

^a mélange racémique dédoublé par CLHP sur colonne chirale.

énantiomères, la synthèse de l'absoulène a été poursuivie avec le mélange, en espérant aboutir finalement aux deux énantiomères séparables de l'alcaloïde.

L'étape suivante consistait à préparer les 1-aminopyrrolizidines; trois intermédiaires ont été envisagés: une imine, un azide ou une oxime. Seule la voie de l'oxime a été concluante. Plusieurs hydroxylamines ont été utilisées: c'est le traitement par l'hydroxylamine qui a donné le meilleur résultat (Schéma 5).

La réduction des oximes en amines primaires peut se faire à l'aide de différents réactifs: les meilleurs résultats ont été obtenus avec le nickel de Raney;^{3a} les amines diastéréoisomères **15** et **16** obtenues avec un rendement de 55%, dans un rapport de 3/1, ont pu être séparées par chromatographie-éclair sur silice²² (Schéma 6).

La dernière étape consistait à acyler ces deux amines par les acides *E-para* méthoxycinnamique et 2-méthylbutyrique, ou leurs chlorures, pour obtenir les (±)-absoulène et (±)-épiabsoulène et les (±)-laburnamine et (±)-épi-laburnamine (Schéma 6). Le meilleur rendement en (±)-absoulène est obtenu en couplant l'amine **15** avec le chlorure de l'acide *E-para* méthoxycinnamique: il est cependant décevant (19%) et n'a pu être amélioré. Par contre, les deux énantiomères (1*S*,8*R*)-(+)-absoulène et (1*R*,8*S*)-(–)-absoulène, ont

été séparés par CLHP sur colonne chirale: leurs caractéristiques spectrales et leurs pouvoirs rotatoires, comparés à ceux du produit naturel, ont confirmé la structure des produits obtenus. De la même façon, le couplage de l'amine **16** avec le chlorure de l'acide *E-para*-méthoxycinnamique a fourni la (±)-épi-absoulène (9%).

Comme précédemment,⁷ la laburnamine a été préparée en suivant la même stratégie: à partir des amines **15** et **16**, la (±)-laburnamine **2A** et la (±)-épi-laburnamine **2B** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 17 et 25%, mais les tentatives de séparation des énantiomères par CLHP sur colonne chirale n'ont pas abouti.

Ainsi, les amidopyrrolizidines naturelles ont été préparées à partir de la l-proline, peu coûteuse.

Traitées de la même manière par le chlorure de l'acide triméthoxybenzoïque, les amines **15** et **16** ont fourni les amides correspondants (8 et 43%): les énantiomères de l'amide **17A** (±) ont été séparés par CLHP sur colonne chirale alors que ceux de l'amide épimère **17B** ne l'étaient pas (Schéma 6).

Les énantiomères des carbamates obtenus en faisant réagir le di-*tert*-butyldicarbonate sur les mêmes amines **15** et **16** (17 et 6%) n'ont pas pu être séparés dans les mêmes

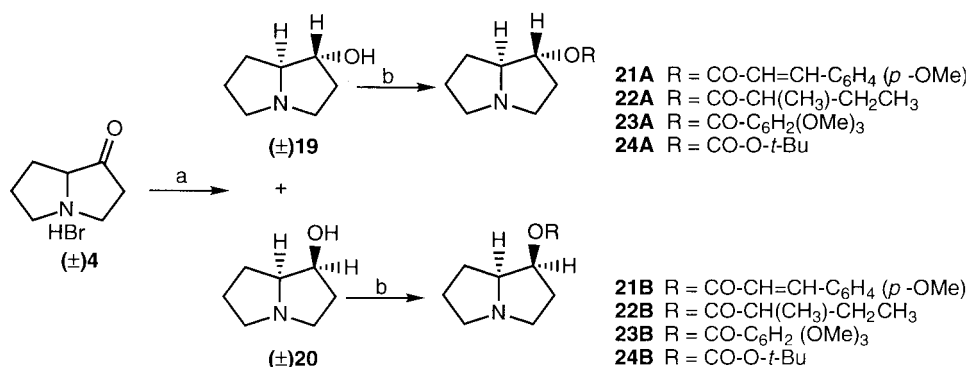


Schéma 7. (a) NaBH₄, EtOH (85%); (b) chlorure d'acide ou Boc₂O.

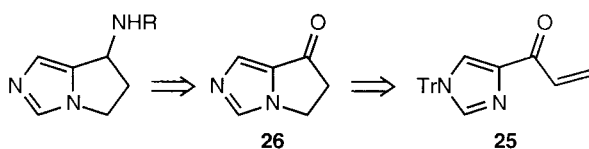


Schéma 8.

conditions. Dans tous les cas, l'acylation ou la carbamoylation finale des 1-aminopyrrolizidines demeure l'étape limitante du schéma adopté (Tableau 1).

Dans le but d'élargir la recherche d'activité à des dérivés, plus ou moins proches, de l'absoulène et de la laburnamine, nous avons successivement préparé des 'analogues', esters des 1-hydroxypyrrrolizidines, puis des analogues pyrrolidinoimidazoliques.

Esters des 1-hydroxypyrrrolizidines

La réduction de la pyrrolizidine-1-one **4** par NaBH₄ conduit aisément (85%) aux *trans*-(±)- et *cis*-(±)-1-hydroxypyrrrolizidines **19** et **20** (rapport 3/1): les diastéréoisomères sont séparables par chromatographie-éclair (Schéma 7).

L'estérification ou la carbonylation des 1-hydroxypyrrrolizidines **19** et **20** par les chlorures d'acides ou le di-*tert*-butyldicarbonate employés ci-dessus pour l'acylation des amines a fourni les esters et carbonate correspondants avec, en général, des rendements plus satisfaisants (Tableau 1). La séparation des énantiomères par CLHP sur colonne chirale n'a pas abouti.

Analogues pyrrolidinoimidazoliques

Il existe peu de synthèses de composés de ce type.²³ Le schéma de synthèse adopté pour la synthèse d'analogues imidazoliques de l'absoulène s'inspire de celui qui vient d'être décrit (Schéma 8).

Le premier intermédiaire de cette synthèse est la 1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-én-1-one **25** préparée à partir du *N*-trityl-4-carboxaldéhydeimidazole **27**, lui-même facilement obtenu par *N*-tritylation et oxydation du 4(5)-hydroxyméthylimidazole **28** (Schéma 9).

L'aldéhyde **27** est transformé en 1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-én-1-ol **29** par action du bromure de vinylmagnésium; l'alcool allylique **29** est ensuite oxydé par MnO₂ en cétone allylique **25** avec 74% de rendement.

Les conditions de cyclisation utilisées pour la synthèse de l'absoulène ont été utilisées pour la cétone **25**; en solution dans le chloroforme saturé en HBr gazeux, celle-ci se cyclise quantitativement en 7,8-dihydropyrrolo-[1,2-*c*]-imidazol-6-one **26**. Traité par l'hydroxylamine, le composé **26** est transformé en oxime **30** elle-même réduite en amine **31** par le Dibal (Schéma 9).

Comme dans le cas des amido- et carbamoyl-pyrrolizidines précédentes, l'amine **31** est acylée par les chlorures d'acides et carbamoylée par le di-*tert*-butyldicarbonate: les rendements sont modestes, comme précédemment (Tableau 1).

Ainsi les rares amidopyrrolizidines naturelles, l'absoulène **1** et la laburnamine **2**, ont été préparées en huit étapes à partir de la 1-proline: la pyrrolizidine-1-one **4** est l'intermédiaire-clé. La transformation de cette cétone en 1-aminopyrrolizidines donne accès aux séries 1*S*(*R*), 8*R*(*S*) et 1*S*(*R*), 8*S*(*R*); la racémisation observée au niveau de la cétone a conduit aux mélanges racémiques: cependant, les énantiomères de l'absoulène et de son analogue triméthoxybenzamide ont pu être séparés. Des analogues 'esters' ont été préparés à partir de la même pyrrolizidine-1-one, après sa réduction en alcools. La même suite de réactions a permis de préparer les analogues pyrrolidinoimidazoliques correspondants.

Plusieurs des molécules préparées ont été testées, tant pour leur cytotoxicité que pour leur activité antivirale. En série pyrrolizidinique, les composés (+)**1A**, (±)**2A**, (±)**17B**, (±)**18B**, (±)**21B**, (±)**22B**, (±)**23B** et (±)**24A** se sont tous révélés atoxiques sur cellules KB, dans une gamme de concentrations comprises entre 5×10⁻⁸ et 5×10⁻⁶ M.

En série pyrrolidinoimidazolique, les composés **32**, **33**, **34** et **35** se sont également montrés atoxiques sur les cellules KB jusqu'à une concentration de 5×10⁻⁶ M.

Toutes ces molécules ont, par ailleurs, été testées sur le Rhinovirus, le virus de l'Herpès et le virus HIV-1: aucune n'a montré d'effet notable.

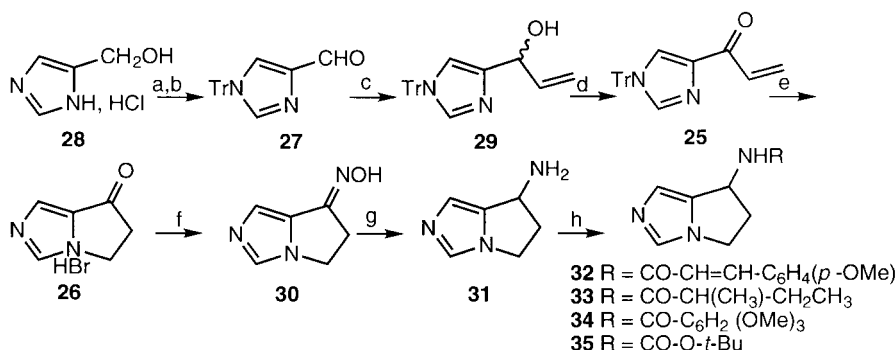


Schéma 9. (a) TrCl, DMF, imidazole; (b) MnO₂, dioxane (80%); (c) CH₂=CHMgBr, THF (41%); (d) MnO₂, dioxane (74%); (e) HBr gaz, CHCl₃ (100%); (f) H₂NOH, HCl, pyridine, MeOH (60%); (g) Dibal, C₆H₅-Me (65%); (h) chlorure d'acide ou Boc₂O.

Ainsi, la légère activité antivirale décelée sur l'absoline naturelle, qui avait fait espérer l'ouverture d'une piste vers une nouvelle série de composés actifs, n'a pas été confirmée par les nouveaux tests réalisés grâce aux quantités disponibles plus importantes fournies par la synthèse. Les autres molécules préparées se sont révélées inactives.

Partie expérimentale

Généralités

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées selon la technique de la chromatographie-éclair sur silice Chromagel SDS 60 Å (40–60 mm). Les chromatographies préparatives sur couche épaisse (CCE) ont été réalisées sur gel de silice Merck 60F254 (Art 7747) et les chromatographies sur couche mince (CCM) sur gel de silice Merck 60F254 (Art. 5715). Les $[\alpha]_D$ ont été mesurés au moyen d'un polarimètre électronique Perkin–Elmer 241C, à 20°C, pour la raie D du sodium. Sauf indication contraire, les spectres ultra-violet (UV) ont été enregistrés dans l'éthanol à 95% et les spectres infra-rouge (IR) dans le CHCl_3 . Les spectres de masse (SM) ont été réalisés: sur appareil Kratos MS50 à 70 eV, sous 8 kV de tension pour l'impact électronique (SMIE), sur appareil AEI MS9, avec l'isobutane comme gaz vecteur et sur appareil Kratos MS80, avec le méthane comme gaz vecteur, pour l'ionisation chimique (SM HR IC). Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans le CDCl_3 sur appareils Bruker AC250, AM300 ou AM400. L'attribution des signaux des spectres ^1H et ^{13}C a été réalisée, chaque fois que cela a été possible, à l'aide des techniques de *J*-modulation de l'écho de spin, de corrélations ^1H – ^1H de type nOe-différence, COSY et NOESY, de corrélation ^1H – ^{13}C de type XH-CORR.

Le 1-prolinate de méthyle, le *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-prolinate de méthyle **9, le *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-prolinol et la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-proline ont été préparés selon des méthodes décrites²⁴**

Préparation de la 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(1-hydroxy-1-allyl)-pyrrolidine **6.** À 712,5 mg (3,11 mmol) de *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-prolinate de méthyle **9** en solution dans 10 ml de THF anhydre, on ajoute, goutte à goutte, à -78°C , 3,42 ml (1,1 équiv.) de Dibal (1 M dans l'hexane). Le milieu est agité pendant deux heures à cette température puis le bromure de vinylmagnésium (6,22 ml; 2 équiv.) est ajouté. La réaction se poursuit pendant une heure à -78°C puis évolue à température ambiante. La réaction est arrêtée en ajoutant 5 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Le mélange est ensuite extrait par AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée. Le produit est purifié par chromatographie-éclair à l'aide du système CH_2Cl_2 /acétone: 95/5. On obtient l'alcool allylique **6** avec un rendement de 35% (250,3 mg), et un produit secondaire **10** (61,3 mg; 8%).

Autre mode de préparation de **6.** À 14,35 ml (3,1 équiv.) de DMSO en solution dans 375 ml de CH_2Cl_2 anhydre, sont ajoutés goutte à goutte, à -78°C et sous argon, 11,94 ml (2,1 équiv.) de chlorure d'oxalyle. Le mélange est agité pendant 10 min, temps au bout duquel, on ajoute goutte à

goutte, 12,8 g (63,7 mmol) de *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-prolinol en solution dans 125 ml de CH_2Cl_2 . Le milieu est agité pendant 20 min à cette température. La triéthylamine (35,82 ml; 4 équiv.) est ensuite ajoutée et la réaction est laissée à température ambiante pendant 15 min. Le mélange est ensuite traité avec de l'eau. La phase aqueuse est saturée par du NaCl puis extraite 3 fois par CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée pour donner l'aldéhyde brut 'contaminé par un précipité blanc'. Celui-ci est retiré après dissolution de l'aldéhyde dans le mélange (éther/éther de pétrole: 1/4) puis filtration. L'aldéhyde brut est ensuite mis en solution dans 10 ml de THF, et à -78°C et sous argon, le bromure de vinylmagnésium (5,14 ml; 2 équiv.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à -78°C puis pendant une heure à température ambiante. La réaction est arrêtée en ajoutant 5 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Le mélange est ensuite extrait par AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée. Le produit est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant le système CH_2Cl_2 /acétone: 95/5. On obtient l'alcool allylique **6** avec un rendement de 48% (7 g).

Composé **6: 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(1-hydroxy-allyl)-pyrrolidine.** $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Huile jaune. R_f : 0,33 (CH_2Cl_2 /acétone: 95/5; révélation: KMnO_4). SM IC ($T=180^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 228 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 172, 128. IR: 3349, 1658, 1650 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz) δ : 1,47 (s, 9H, Me_3); 1,81 (m, 4H, H-3 et H-4); 3,32 (m, 1H, H-5); 3,47 (m, 1H, H-5); 3,85 (m, 1H, H-2); 4,00 (m, 1H, H-1'); 5,23 (m, 2H, H-3'); 5,81 (m, 1H, H-2'). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 23,35 (C-4); 27,70 (C-3); 27,85 (C- Me_3); 46,85 (C-5); 61,90 (C-2); 77,10 (C-1'); 79,90 (C- Me_3); 116,20 (C-3'); 137,80 (C-2'); 157,30 (C=O). SM HR (IC): $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ calculé: 228,1598, obtenu: 228,1586.

Composé **10: 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(1-hydroxy-1-vinyl-allyl)-pyrrolidine.** $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Solide jaune amorphe. R_f : 0,23 (CH_2Cl_2 /acétone: 95/5; révélation: KMnO_4). SM IC ($T=180^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 254 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 198, 180. IR: 3304, 1652 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz) δ : 1,47 (s, 9H, Me_3); 1,75 (m, 3H; 2×H-4 et H-3); 2,02 (m, 1H, H-3); 3,13 (m, 1H, H-5); 3,58 (m, 1H, H-5); 3,95 (m, 1H, H-2); 5,20 (m, 2H, H-3'); 5,45 (m, 2H, H-5'); 5,95 (m, 2H, H-2' et H-4'); 6,39 (s élargi, 1H, OH); RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 24,10 (C-4); 28,40 (C- Me_3); 28,65 (C-3); 48,20 (C-5); 65,90 (C-2); 79,05 (C- Me_3); 80,75 (C-1'); 115,10 (C-3'); 115,80 (C-5'); 137,75 (C-2'); 140,35 (C-4'). SM HR (IC): $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ calculé: 254,1754, obtenu: 254,1760.

Préparation de la 2-acryloyl-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-pyrrolidine **5.** Le périodine de Dess Martin, préalablement préparé¹⁸ (2,49 g; 1,3 équiv.) est solubilisé dans 20 ml de CH_2Cl_2 . L'alcool **6** (997 mg; 4,4 mmol), en solution dans 10 ml de CH_2Cl_2 , est alors ajouté. Après 2 h d'agitation, le mélange est dilué dans 60 ml d'éther, puis ajouté à 30 ml d'une solution de NaOH 1,3 N. Le milieu est agité pendant 15 min. La phase étherée est ensuite lavée avec 30 ml d'une solution de NaOH 1,3 N puis avec 35 ml d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie-éclair à l'aide du système de solvants CH_2Cl_2 /acétone: 95/5. On obtient 854,4 mg de cétone allylique **5** (86%).

Composé 5: 2-acryloyl-1-(tert-butoxycarbonyl)-pyrrolidine. $C_{12}H_{19}NO_3$, Cristaux jaunes. R_f : 0,66 (Hept/AcOEt: 3/7; révélation: $KMnO_4$ ou I_2). SM IC ($T=170^\circ C$, isobutane) m/z : 226 ($M+H$)⁺, 126 [($M+H$)-Boc]⁺. IR: 1693cm^{-1} . $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1,72$; EtOH). UV (λ nm [ϵ]): 210 (1970). RMN 1H (300 MHz) δ : présence de 2 rotamères; *Majoritaire*: 1,37 (s, 9H, Me_3); 1,88, m, 3H, 2×H-4 et H-3); 2,20 (m, 1H, H-3); 3,50 (m, 2H, H-5); 4,43 (m, 1H, H-2); 5,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, H-3'); 6,37 (d, $J=14,6$ Hz, 1H, H-3'); 6,50 (m, 1H, H-2'); *Minoritaire*: mêmes signaux sauf: 1,44 (s, 9H, Me_3); 4,65 (m, 1H, H-2). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : présence de 2 rotamères; *Majoritaire*: 23,70 (C-4); 28,20 (C- Me_3); 30,15 (C-3); 46,70 (C-5); 63,90 (C-2); 80,10 (C- Me_3); 129,25 (C-3'); 132,10 (C-2'); 153,80 (C=O carbamate); 198,95 (C-1'); *Minoritaire*: 24,30 (C-4); 28,40 (C- Me_3); 29,10 (C-3); 46,80 (C-5); 63,05 (C-2); 79,75 (C- Me_3); 129,25 (C-3'); 132,95 (C-2'); 153,80 (C=O carbamate); 198,95 (C-1'). SM HR (IC): $C_{12}H_{20}NO_3$ calculé: 226,1443, obtenu: 226,1443.

Préparation de la 1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(méthoxy-méthylcarbamoyl)-pyrrolidine 7. À une solution de *N*-(tert-butoxycarbonyl)-l-proline (3,7 g; 17,4 mmol) dans CH_2Cl_2 (50 ml), à $-15^\circ C$, on ajoute le chloroformiate de *tert*-butyle (3,37 ml; 1,5 équiv.) et la triéthylamine (3,63 ml; 1,5 équiv.). Le milieu est agité à $-15^\circ C$ pendant une heure. On ajoute ensuite, à $-15^\circ C$, 3,63 ml (1,5 équiv.) de triéthylamine et 2,54 g (1,5 équiv.) de *N,O*-diméthylhydroxylamine. La réaction évolue ensuite à température ambiante pendant 3 h. Le mélange est extrait par CH_2Cl_2 , la phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie-éclair à l'aide du système de solvants $CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2. L'amide de Weinreb 7 est obtenu avec un rendement de 43% (1,95 g).

Autre mode opératoire. À 37,4 g (173,9 mmol) de *N*-(tert-butoxycarbonyl)-l-proline solubilisés dans 940 ml de CH_2Cl_2 anhydre, on ajoute 18,8 g (1 équiv.) de *N,O*-diméthylhydroxylamine et 26 ml (1 équiv.) de triéthylamine. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 min, temps au bout duquel on ajoute 35,25 g (1 équiv.) de DCC. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 h. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu obtenu est repris avec de l'acétone puis le solide blanc insoluble (DCU) est retiré par filtration (l'opération avec l'acétone est répétée plusieurs fois pour enlever les dernières traces de DCU). Le produit obtenu est ensuite purifié par chromatographie-éclair à l'aide du mélange de solvants $CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2. On obtient 35 g d'amide 7 (78%).

Composé 7: 1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(méthoxy-méthylcarbamoyl)-pyrrolidine. $C_{12}H_{22}N_2O_4$. Huile jaune, R_f : 0,44 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2; révélation: I_2). SM IC ($T=170^\circ C$, isobutane), m/z : 259 ($M+H$)⁺. IR: 1682cm^{-1} . $[\alpha]_D^{27}$ ($c=1,01$; EtOH). RMN 1H (300 MHz) δ : présence de 2 rotamères; *Majoritaire*: 1,31 (s, 9H, Me_3); 1,81 (m, 3H, 2×H-4 et H-3); 2,10 (m, 1H, H-3); 3,10 (s, 3H, N-Me); 3,41 (m, 2H, H-5); 3,62 (s, 3H, O-Me); 4,51 (m, 1H, H-2); *Minoritaire*: mêmes signaux sauf 1,36 (s, 9H, Me_3); 3,69 (s, 3H, O-Me); 4,61 (m, 1H, H-2); RMN ^{13}C (75 MHz) δ : *Majoritaire*: 23,80 (C-4); 28,80 (C- Me_3); 30,00 (C-3); 32,85 (NMe); 47,00 (C-5); 56,95 (C-2); 61,65 (OMe);

79,80 (C- Me_3); 154,30 (C=O); *Minoritaire*: 24,45 (C-4); 28,80 (C- Me_3); 30,90 (C-3); 47,30 (C-5); 57,25 (C-2); 61,70 (OMe); 80,00 (C- Me_3); 154,90 (C=O). SM HR (IC): $C_{12}H_{23}N_2O_4$ calculé: 259,1656, obtenu: 259,1677.

Préparation de la 1-(tert-butoxycarbonyl)-2-acryloyl-pyrrolidine 5. À 34 g (131 mmol) d'amide 7 solubilisés dans 900 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte, à $-78^\circ C$ et sous argon, 329 ml (2,5 équiv.) de bromure de vinylmagnésium. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 2 h. La réaction est arrêtée en versant, à $0^\circ C$, 200 ml d'une solution de HCl 1 N. Après extraction par AcOEt, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée. La purification par chromatographie sur colonne de silice avec l'éluant Hept/AcOEt: 3/7 permet de séparer 2 produits majoritaires: la cétone allylique attendue 5 (13 g; 44%) et un produit secondaire 11 (8 g; 21%). La cétone allylique 5 a déjà été décrite ci-dessus.

Composé 11: 1-(tert-butoxycarbonyl)-2-[3-(méthoxy-méthylamino)-propionyl]-pyrrolidine. $C_{14}H_{26}N_2O_4$. Huile jaune. R_f : 0,14 ($CH_2Cl_2/$ acétone: 97/3; révélation: $KMnO_4$ ou I_2). SM IE ($T=155^\circ C$) m/z : 286 (M)⁺, 255 (M-OMe)⁺. IR: 1685cm^{-1} . $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0,7$; EtOH). RMN 1H (300 MHz) δ : présence de 2 rotamères; *Majoritaire*: 1,22 (s, 9H, Me_3); 1,69 (m, 3H, 2×H-4 et H-3); 1,98 (m, 1H, H-3); 2,38 (s, 3H, N-Me); 2,56 (m, 2H, H-2'); 2,70 (m, 2H, H-3'); 3,28 (s, 3H, O-Me); 3,35 (m, 2H, H-5); 4,07 (m, 1H, H-2); *Minoritaire*: mêmes signaux sauf 1,26 (s, 9H, Me_3); 4,15 (m, 1H, H-2). RMN ^{13}C (300 MHz) δ : *Majoritaire*: 24,05 (C-4); 28,80 (C- Me_3); 30,20 (C-3); 36,70 (C-2'); 45,40 (N-Me); 47,10 (C-5); 54,90 (C-3'); 60,25 (O-Me); 65,70 (C-2); 80,05 (C- Me_3); 154,20 (C=O); *Minoritaire*: 24,80 (C-4); 28,70 (C- Me_3); 29,10 (C-3); 37,30 (C-2'); 45,40 (N-Me); 47,30 (C-5); 55,00 (C-3'); 60,25 (O-Me); 65,15 (C-2); 80,40 (C- Me_3); 154,95 (C=O). SM HR (IC): $C_{14}H_{27}N_2O_4$ calculé: 287,1891, obtenu: 287,1979.

Transformation de l'amine 11 en cétone allylique 5. À 8,5 g (29,7 mmol) d'amine 11 en solution dans 50 ml de THF et sous argon, 27,7 ml (15 équiv.) de CH_3I sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 2 jours à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant le système de solvants $CH_2Cl_2/$ acétone: 97/3. On obtient 3,4 g de cétone allylique 5 (51%). La cétone 5 est déjà décrite ci-dessus.

Préparation de la (\pm)-pyrrolizidine-1-one, HBr 4. On prépare d'abord une solution de chloroforme saturée en HBr en faisant barboter un courant d'acide bromhydrique gazeux dans $CHCl_3$ anhydre pendant 45 min. Puis à 942,7 mg (4,19 mmol) de cétone allylique 5, on ajoute un excès de cette solution chloroformique. La réaction est contrôlée par CCM (solvant de migration: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 8/2/0,2). À la fin de la réaction, le chloroforme est évaporé sous vide et on obtient directement la pyrrolizidine-1-one 4 sous forme de bromhydrate (826,3 mg; 95%).

Composé 4: (\pm)-pyrrolizidine-1-one, HBr. $C_7H_{11}NO$ (HBr). Solide marron amorphe. R_f : 0,64 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 8/2/0,2; révélation: I_2). SM IC ($T=170^\circ C$, isobutane) m/z :

126 (M+H)⁺. IR (KBr): 1729 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz; CD₃OD) δ: 2,08 (m, 3H, 2×H-6 et H-7); 2,52 (m, 1H, H-7); 3,31 (m, 4H, H-3 et H-5); 3,65 (m, 2H, H-2); 4,65 (t déformé, 1H, H-8); RMN ¹³C (75 MHz; CD₃OD) δ: 24,80 (C-6); 25,20 (C-2); 28,55 (C-7); 43,10 (C-5); 47,25 (C-3); 67,10 (C-8); 202,80 (C-1).

Préparation de la (±)-1-hydroxyiminopyrrolizidine **12**.

À une solution de (±)-pyrrolizidine-1-one **4** (1,3 g; 6,58 mmol) dans du MeOH anhydre (20 ml), sont ajoutés 460 mg (1 équiv.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2,62 ml (1 équiv.) de pyridine. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 2 h. Le solvant est évaporé sous vide puis le produit obtenu est directement purifié sur colonne de silice par chromatographie-éclair en utilisant comme éluant le mélange CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,2. On isole 795,7 mg d'oxime **12** (86%).

Composé **12**: (±)-1-hydroxyiminopyrrolizidine. C₇H₁₂N₂O.

Huile marron. R_f: 0,37 (CH₂Cl₂/MeOH / NH₄OH: 8/2/0,2; révélation: I₂). SM IC (T=170°C, isobutane) m/z: 141 (M+H)⁺, 123 [(M+H)-OH]⁺. IR: 1602 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) δ: Majoritaire: 1,75 (m, 3H, 2×H-6 et H-7); 2,17 (m, 1H, H-7); 2,5–2,80 (m, 3H, 2×H-2 et H-5); 2,91 (m, 1H, H-3); 3,20 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,95 (m, 1H, H-8); Minoritaire: mêmes signaux sauf: 2,32 (m, 1H, H-7); 4,25 (m, 1H, H-8); RMN ¹³C (62,5 MHz; CD₃OD) δ: 25,50 (C-6); 29,65 (C-7); 30,75 (C-2); 52,30 (C-3); 55,55 (C-5); 66,05 (C-8); C-1 non détecté. SM HR (IC): C₇H₁₃N₂O calculé: 141,1003, obtenu: 141,1015.

Préparation de la (±)-1-benzyloxyiminopyrrolizidine **13**.

À 1 g (4,87 mmol) de (±)-pyrrolizidine-1-one **4** dans 30 ml de MeOH, on ajoute 774,3 mg (1 équiv.) de O-benzylhydroxylamine et 1,17 ml (3 équiv.) de pyridine. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 2 h. Le solvant est évaporé sous vide et le produit brut est directement purifié sur colonne de silice par chromatographie-éclair en utilisant comme éluant le mélange CH₂Cl₂/MeOH: 9/1. On isole 436,3 mg d'oxime **13** (38%).

Composé **13**: (±)-1-benzyloxyiminopyrrolizidine. C₁₄H₁₈N₂O.

Huile marron. R_f: 0,67 (CH₂Cl₂/MeOH: 97/3+vapeurs d'ammoniac; révélation: I₂). SM IC (T=130°C, isobutane) m/z: 231 (M+H)⁺. IR: 1635 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) δ: présence de 2 rotamères; Majoritaire: 1,79 (m, 3H, 2×H-6 et H-7); 2,15 (m, 1H, H-7); 2,54 (m, 1H, H-2); 2,68 (m, 1H, H-2); 2,80 (m, 1H, H-5); 2,89 (m, 1H, H-3); 3,05 (m, 1H, H-5); 3,15 (m, 1H, H-3); 4,10 (m, 1H, H-8); 5,08 (s, 2H, CH₂); 7,30 (m, 5H, phényle); Minoritaire: mêmes signaux sauf 2,87 (m, 1H, H-7); 3,85 (m, 1H, H-8); 5,12 (s, 2H, CH₂). RMN ¹³C (75 MHz) δ: Majoritaire: 25,55 (C-6); 26,85 (C-2); 30,30 (C-7); 50,45 (C-3); 53,55 (C-5); 65,85 (C-8); 75,90 (CH₂); 127,85 à 128,75 (CH-*o,m,p* Ph); 138,25 (C-*ipso* Ph); C-1 non détecté. Minoritaire: 25,65 (C-6); 29,30 (C-2); 29,60 (C-7); 51,00 (C-3); 53,75 (C-5); 64,20 (C-8); 75,95 (CH₂); 127,85 à 128,75 (CH-*o,m,p* Ph); 138,25 (C-*ipso* Ph); C-1 non détecté.

Préparation des (±)-1-aminopyrrolizidines **15** et **16**. À 791,7 mg (5,65 mmol) de 1-hydroxyiminopyrrolizidine **12** en solution dans 10 ml d'isopropanol, on ajoute en excès le nickel de Raney. La réaction est laissée sous agitation

pendant 8 h. Le nickel est ensuite filtré sur célite puis rincé avec de l'isopropanol. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice à l'aide du système de solvants CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 6/4/1,5. On obtient 302 mg de *trans* (±)-1-aminopyrrolizidine **15** (42,5%) et 88,7 mg de *cis* (±)-1-aminopyrrolizidine **16** (12,5%), soit un rendement total de 55%.

Composé **15**: *trans* (±)-1-aminopyrrolizidine. C₇H₁₄N₂.

Solide marron amorphe. R_f: 0,28 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 6/4/1,5; révélation: KMnO₄ ou I₂). SM IE (T=145°C) m/z: 126 (M)⁺. IR (KBr): 3138 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz; CD₃OD) δ: 2,16 (m, 2H, H-2 et H-7); 2,31 (m, 2H, H-6 et H-7); 2,47 (m, 1H, H-2); 2,70 (m, 1H, H-6); 3,40 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,68 (m, 1H, H-3); 3,95 (m, 2H, H-5 et H-8); 4,37 (m, 1H, H-1); RMN ¹³C (75 MHz; CD₃OD) δ: 25,00 (C-7); 29,70 (C-2); 30,20 (C-6); 52,95 (C-5); 54,90 (C-1); 55,40 (C-3); 70,90 (C-8).

Composé **16**: *cis* (±)-1-aminopyrrolizidine. C₇H₁₄N₂.

R_f: 0,19 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 6/4/1,5; révélation: KMnO₄ ou I₂). SM IE (T=145°C) m/z: 126 (M)⁺. IR (KBr): 3250 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz; CD₃OD) δ: 2,00 (m, 2H, H-6 et H-7); 2,12 (m, 3H, H-2; H-6 et H-7); 2,41 (m, 1H, H-2); 3,18 (m, 1H, H-5); 3,42 (m, 1H, H-3); 3,56 (m, 1H, H-3); 3,75 (m, 1H, H-5); 4,00 (m, 1H, H-1); 4,38 (m, 1H, H-8). RMN ¹³C (75 MHz; CD₃OD) δ: 26,75 (C-6); 27,60 (C-7); 29,90 (C-2); 51,75 (C-1); 52,80 (C-3); 57,30 (C-5); 68,95 (C-8). SM HR (IC): C₇H₁₅N₂ calculé: 127,1235, obtenu: 127,1246.

Préparation de l'absoulène ou *trans* (±)-1-[(4-méthoxy-(E)-cinnamamido]-pyrrolizidine **1A**.

497,7 mg d'acide (E)-*para*-méthoxycinnamique sont mis en solution dans 3,3 ml de chlorure d'oxalyle. La réaction est maintenue sous argon et sous agitation pendant une nuit. La solution est concentrée à sec pour fournir le chlorure de l'acide (E)-*para*-méthoxycinnamique quantitativement.

À 120,7 mg (0,96 mmol) de *trans* (±)-1-aminopyrrolizidine **15**, solubilisés dans 2 ml de pyridine à 0°C et sous argon, 282,9 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide (E)-*para*-méthoxycinnamique sont ajoutés. Le milieu évolue ensuite à température ambiante durant 3 h. La pyridine est ensuite évaporée et le composé brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvants le système CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,2. La (±)-absoulène **1A** est obtenue avec un rendement de 19% (50,8 mg).

Séparation des 2 énantiomères en CLHP sur colonne chirale.

Les 2 énantiomères se séparent sur une colonne dont la phase est constituée de carbonate de cellulose [Chiralcel (OD), Ø=0,39 cm, h=25 cm, Daicel Chemical Industries Ltd]; solvant: Heptane/EtOH 85/15+0,1% de triéthylamine; T=25°C; flux: 1 ml/min⁻¹; pression: 300 psi; détection UV, λ=292 nm; temps de rétention: 10 min 10 et 12 min 82.

Composé **1A**: Absoulène. C₁₇H₂₂N₂O₂.

Amorphe. R_f: 0,52 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,2; révélation: UV, KMnO₄ ou I₂). SM IC (T=170°C, isobutane) m/z: 287 (M+H)⁺. IR: 1663, 1604, 1513 cm⁻¹. [α]_D+26 (c=1,05; CHCl₃) pour la (1S,8R)-(+)-absoulène et -34 (c=0,91; CHCl₃) pour

(1R,8S)-(-)-absoulène: [absoulène naturelle: $[\alpha]_D^{25} +57$ ($c=1$; CHCl_3)]. UV (λ nm $[\epsilon]$): 205 (30090); 290 (41985). RMN ^1H (300 MHz) δ : 1,77 (m, 2H, H-6 et H-7); 1,92 (m, 2H, H-2 et H-6); 2,08 (m, 1H, H-7); 2,28 (m, 1H, H-2); 2,72 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,19 (m, 1H, H-5); 3,45 (m, 1H, H-3); 3,58 (m, 1H, H-8); 3,80 (s, 3H, OMe); 4,33 (m, 1H, H-1); 6,40 (d, $J=16,0$ Hz, 1H, H-2'); 6,87 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, H-3'' et H-5''); 7,30 (d déformé, 1H, NH); 7,45 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, H-2'' et H-6''); 7,59 (d, $J=16,0$ Hz, 1H, H-3'); RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 25,00 (C-6); 30,10 (C-7); 31,90 (C-2); 53,00 (C-5); 54,50 (C-1); 54,90 (C-3); 55,00 (OMe); 70,80 (C-8); 113,85 (C-3'' et C-5''); 118,10 (C-2'); 127,30 (C-1''); 129,05 (C-2'' et C-6''); 140,20 (C-3'); 160,50 (C-4''); 166,05 (C-1'). SM HR (IC): $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$, calculé: 287,1781, obtenu: 287,1563.

Préparation de l'épi-absoulène ou *cis* (\pm)-1-[(4-méthoxy-(*E*)-cinnamido)]-pyrrolizidine **1B.** À 52,1 mg (0,41 mmol) de *cis* (\pm)-1-aminopyrrolizidine **16**, solubilisés dans 0,3 ml de pyridine à 0°C et sous argon, on ajoute 120,8 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide (*E*)-*para*-méthoxycinnamique. On laisse ensuite la réaction évoluer à température ambiante durant 2 h. La pyridine est évaporée et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvants $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2. L'amide **1B** est obtenu avec un rendement de 9% (11,3 mg).

Composé 1B: épi-absoulène. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Amorphe. R_f : 0,42 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: UV, KMnO_4 ou I_2). SM IC ($T=200^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}^+$). IR: 1663, 1604, 1513 cm^{-1} . UV (λ nm $[\epsilon]$): 205 (30075); 290 (41970). RMN ^1H (250 MHz) δ : 2,10 (m, 3H, 2×H-6 et H-7); 2,40 (m, 3H, 2×H-2 et H-7); 3,08 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,80 (m, 1H, H-5); 3,80 (s, 3H, OMe); 4,10 (m, 1H, H-3); 4,40 (m, 1H, H-8); 4,62 (m, 1H, H-1); 6,59; (d, $J=14,0$ Hz, 1H, H-2'); 6,81 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-3'' et H-5''); 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-2'' et H-6''); 7,60 (d, $J=14,0$ Hz, 1H, H-3'); 7,92 (d, $J=6,0$ Hz, 1H, NH). RMN ^{13}C (62,5 MHz) δ : 25,20 (C-7); 29,55 (C-6); 31,05 (C-2); 53,70 (C-1); 53,80 (C-3 et C-5); 55,45 (OMe); 72,25 (C-8); 114,35 (C-3'' et C-5''); 118,00 (C-2'); 127,50 (C-1''); 129,70 (C-2'' et C-6''); 141,20 (C-3'); 161,10 (C-4''); 167,00 (C-1').

Préparation de la laburnamine ou *trans* (\pm)-1-(2'-méthylbutyramido)-pyrrolizidine **2A.** 6,5 ml d'acide 2-méthylbutyrique sont mis en solution dans 6 ml de chlorure d'oxalyle. Après 30 min d'agitation, le produit obtenu est distillé et on obtient le chlorure de l'acide (d,l)-2-méthylbutyrique.

La *trans* (\pm)-1-aminopyrrolizidine **15** (221 mg; 1,75 mmol) est solubilisée dans 2 ml de pyridine, à 0°C et sous argon. Le chlorure de l'acide (d,l)-2-méthylbutyrique (315 mg; 1,5 équiv.) est alors ajouté. Après 2 h d'agitation à température ambiante, la pyridine est évaporée et le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvants $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2. La (\pm)-laburnamine **2A** est obtenue avec un rendement de 17% (64 mg).

Composé 2A: Laburnamine. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Amorphe. R_f : 0,26 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: I_2). SM

IC ($T=170^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 211 ($\text{M}+\text{H}^+$). IR: 1666 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz) δ : 0,93 (m, 3H, H-4'); 1,13 (m, 3H, H-5'); 1,47 (m, 1H, H-3'); 1,70 (m, 1H, H-3'); 2,03 (m, 1H, H-7); 2,17 (m, 2H, H-6); 2,32 (m, 4H, 2×H-2; H-7 et H-2'); 3,07 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,70 (m, 1H, H-5); 4,03 (m, 1H, H-3); 4,31 (m, 1H, H-8); 4,50 (m, 1H, H-1); 8,15 (s large, 1H, NH). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 11,90 (C-4'); 17,45 (C-5'); 25,05 (C-6); 27,20 (C-3'); 29,50 (C-7); 31,05 (C-2); 42,30 (C-2'); 53,35 (C-1); 53,50 (C-3); 55,20 (C-5); 71,60 (C-8); 177,65 (C-1'). SM HR (IC): $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$, calculé: 211,2001, obtenu: 211,1789.

Préparation de l'épi-laburnamine ou *cis* (\pm)-1-(2'-méthylbutyramido)-pyrrolizidine **2B.** À une solution de *cis* (\pm)-1-aminopyrrolizidine **16** (57,6 mg; 0,45 mmol) dans 0,5 ml de pyridine, à 0°C et sous argon, 0,10 ml (1,8 équiv.) de chlorure de l'acide (d,l)-2-méthylbutyrique est ajouté. Le mélange réactionnel évolue ensuite à température ambiante pendant 2 h. Après évaporation de la pyridine et purification sur plaques préparatives (solvant de migration: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,1), on obtient 23,8 mg d'épi-laburnamine **2B** (25%).

Composé 2B: épi-laburnamine. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Huile marron. R_f : 0,20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,1; révélation: I_2). SM IC ($T=170^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 211 ($\text{M}+\text{H}^+$), 102. IR: 1666 cm^{-1} . RMN ^1H (250 MHz) δ : 0,87 (m, 3H, H-4'); 1,10 (m, 3H, H-5'); 1,40 (m, 1H, H-3'); 1,66 (m, 1H, H-3'); 2,00 (m, 3H, 2×H-7 et H-6); 2,33 (m, 3H, 2×H-2 et H-6); 2,47 (m, 1H, H-2'); 3,13 (m, 1H, H-3); 3,61 (m, 3H, 2×H-5 et H-3); 4,38 (m, 1H, H-8); 4,62 (m, 1H, H-1); 8,06 (s épais, 1H, NH). RMN ^{13}C (62,5 MHz) δ : 12,10 (C-4'); 17,60 (C-5'); 26,60 (C-6); 27,10 (C-3'); 29,80 (C-7); 30,05 (C-2); 42,25 (C-2'); 50,00 (C-1); 51,90 (C-3); 55,20 (C-5); 69,20 (C-8); 181,05 (C-1').

Préparation de la *trans* (\pm)-1-(3,4,5-triméthoxybenzamido)-pyrrolizidine **17A.** On prépare au préalable le chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque en faisant réagir 497,7 mg d'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque avec 3,3 ml de chlorure d'oxalyle. Après 4 h d'agitation sous argon puis évaporation de l'excès de chlorure d'oxalyle, on obtient le chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque. Puis à 206,6 mg (1,64 mmol) de *trans* (\pm)-1-aminopyrrolizidine **15** solubilisés dans 3 ml de pyridine, à 0°C et sous argon, 567 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque sont ajoutés. La réaction se poursuit ensuite à température ambiante durant 3 h. La pyridine est évaporée et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10 (puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 80/20). On obtient 43,6 mg d'amide **17A** (8%).

Séparation des 2 énantiomères en CLHP sur colonne chirale. Les 2 énantiomères se séparent dans les mêmes conditions que ceux de l'absoulène (vide supra); temps de rétention: 9 min 22 et 11 min 14.

Composé 17A: *trans* 1-(3,4,5-triméthoxybenzamido)-pyrrolizidine. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Huile jaune. Révélé par l'UV, KMnO_4 ou par l'iode. R_f : 0,33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: UV, KMnO_4 ou I_2). SM IC ($T=180^\circ\text{C}$, isobutane) à m/z : 321 ($\text{M}+\text{H}^+$), 212. IR 1650, 1586 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{+24}$ ($c=1,04$; CHCl_3) pour l'énantiomère (1*S*,8*R*) et $[\alpha]_D^{-29}$ ($c=0,76$; CHCl_3) pour l'énantiomère (1*R*,8*S*). UV (λ nm [ϵ]): 215 (31870); 260 (13330). RMN ^1H (300 MHz) δ : 1,72 (m, 2H, H-6 et H-7); 1,92 (m, 2H, H-2 et H-6); 2,06 (m, 1H, H-7); 2,30 (m, 1H, H-2); 2,70 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,08 (m, 1H, H-5); 3,32 (m, 1H, H-3); 3,51 (m, 1H, H-8); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,92 (s, 6H, 2×OMe); 4,37 (m, 1H, H-1); 7,04 (d, $J=7,0$ Hz, 1H, NH); 7,10 (s, 2H, Ph); RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 25,30 (C-6); 30,50 (C-7); 32,50 (C-2); 53,30 (C-3); 55,15 (C-5); 55,65 (C-1); 56,30 (2×OMe); 60,80 (OMe); 71,05 (C-8); 104,55 (C-2'' et C-6''); 129,50 (C-1''); 140,85 (C-3'' et C-5''); 153,05 (C-4''); 166,90 (C-1'). SM HR (IC): $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$, calculé: 321,1710, obtenu: 321,1826.

Préparation de la *cis* (\pm)-1-(3,4,5-triméthoxybenzamido)-pyrrolizidine 17B. À une solution de *cis* (\pm)-1-aminopyrrolizidine **16** (53,45 mg; 0,42 mmol) dans 0,5 ml de pyridine, on ajoute à 0°C et sous argon; 145,2 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque. On laisse ensuite le milieu évoluer à température ambiante durant 2 h. Le solvant est évaporé et l'amide brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 80/20 (puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2). On récupère 57,7 mg d'amide **17B** pur (43%).

Composé 17B: *cis* (\pm)-1-(3,4,5-triméthoxybenzamido)-pyrrolizidine. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Huile jaune. R_f : 0,16 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: UV, KMnO_4 ou I_2). SM IC ($T=180^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. IR: 1656 cm^{-1} . UV (λ nm [ϵ]): 215 (31880); 260 (13325). RMN ^1H (300 MHz) δ : 1,92 (m, 2H, H-6 et H-7); 2,11 (m, 2H, H-6 et H-7); 2,34 (m, 1H, H-2); 2,6 (m, 1H, H-2); 3,00 (m, 1H, H-5); 3,47 (m, 2H, H-3); 3,61 (m, 1H, H-5); 3,86 (s, 3H, OMe); 3,95 (s, 6H, 2×OMe); 4,47 (m, 1H, H-8); 4,72 (m, 1H, H-1); 7,38 (s, 2H, H-2'' et H-6''); 8,70 (d, $J=7,0$ Hz, 1H, NH). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 25,65 (C-7); 26,10 (C-6); 28,70 (C-2); 50,85 (C-1); 51,40 (C-3); 55,20 (C-5); 56,45 (2×OMe); 60,70 (OMe); 68,75 (C-8); 105,50 (C-2'' et C-6''); 128,10 (C-1''); 140,90 (C-3'' et C-5''); 152,75 (C-4''); 167,60 (C-1').

Préparation de la *trans* (\pm)-1-(*tert*-butoxyamido)-pyrrolizidine 18A. À 88,1 mg (0,699 mmol) de *trans* (\pm)-1-aminopyrrolizidine **15** en solution dans 1,5 ml de NaOH 1 N, on ajoute à 0°C, 183,1 mg (1,2 équiv.) de di-*tert*-butyldicarbonate en solution dans 0,3 ml de dioxane. Le milieu évolue à température ambiante pendant 4 h. La réaction est arrêtée par addition de quelques millilitres d'une solution de KHSO_4 1 N. Le mélange est ensuite extrait par CH_2Cl_2 . Le produit pur est obtenu après purification sur plaques préparatives (éluant: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2). Le carbamate **18A** est isolé avec un rendement de 17% (26,7 mg).

Composé 18A: *trans* (\pm)-1-(*tert*-butoxyamido)-pyrrolizidine. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Huile marron. R_f : 0,38 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: I_2). SM IC ($T=170^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. IR: 1703 cm^{-1} . RMN ^1H (250 MHz) δ : 1,41 (s, 9H, Me_3); 1,99 (m, 1H, H-7); 2,14 (m, 3H, 2×H-6 et H-2); 2,33 (m, 2H, H-7 et H-2); 2,98 (m, 2H, H-5 et H-3); 3,73 (m, 1H, H-5); 3,98 (m, 1H, H-3); 4,16

(m, 2H, H-8 et H-1); 5,80 (s élargi, 1H, NH). RMN ^{13}C (50 MHz) δ : 25,10 (C-6); 28,40 (C- Me_3); 29,60 (C-7); 31,50 (C-2); 53,15 (C-1); 54,95 (C-3 et C-5); 71,75 (C-8); C- Me_3 et C=O non détectés.

Préparation de la *cis* (\pm)-1-(*tert*-butoxyamido)-pyrrolizidine 18B. À 100,8 mg de *cis* (\pm)-1-aminopyrrolizidine **16** (0,79 mmol) en solution dans 1 ml de pyridine, on ajoute à 0°C et sous argon, 259,8 mg (1,5 équiv.) de di-*tert*-butyldicarbonate puis on laisse évoluer la réaction à température ambiante pendant 4 h. Le milieu réactionnel est alors évaporé, puis le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvants $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 80/20 puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2. On obtient ainsi le carbamate **18B** (11,5 mg; 6%).

Composé 18B: *cis* (\pm)-1-(*tert*-butoxyamido)-pyrrolizidine. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Solide jaune. R_f : 0,29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: I_2). SM IC ($T=170^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 127 [($\text{M}+\text{H}$)-Boc]⁺. IR: 1700 cm^{-1} . RMN ^1H (250 MHz) δ : 1,44 (s, 9H, Me_3), 2,11 (m, 5H, 2×H-7, 2×H-6 et H-2); 2,42 (m, 1H, H-2); 2,92 (m, 1H, H-5); 3,17 (m, 1H, H-3); 3,77 (m, 2H, H-5 et H-3); 4,40 (m, 2H, H-8 et H-1); 5,15 (s élargi, 1H, NH). RMN ^{13}C (50 MHz) δ : 25,70 (C-7); 26,70 (C-6); 28,40 (C- Me_3); 31,05 (C-2); 52,0 (C-1); 55,25 (C-3 et C-5); 69,10 (C-8); 155,35 (C=O); C- Me_3 non détecté. SM HR (IC): $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$, calculé: 227,1763, obtenu: 227,1760.

Préparation des (\pm)-1-hydroxypyrrolizidines 19 et 20. À 151,4 mg (0,73 mmol) de pyrrolizidine-1-one **4** en solution dans 5 ml d'EtOH absolu, à 0°C et sous argon, on ajoute 55,8 mg (2 équiv.) de NaBH_4 . La réaction est maintenue à 0°C pendant une heure puis à température ambiante pendant 3 h. L'excès de NaBH_4 est alors détruit en ajoutant à 0°C, 5 ml d'une solution de HCl 2 N. Le milieu est ensuite évaporé puis purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 6/4/1. On obtient les deux alcools diastéréoisomères: 46 mg de *trans* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **19**, 17,6 mg de *cis* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **20** et 15 mg de mélange: rendement global 85% (78,6 mg).

Composé 19: *trans* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$. Solide marron amorphe. R_f : 0,29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 6/4/1; révélation: I_2 ou KMnO_4). SM IC ($T=160^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 128 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. IR (KBr): 3416–3163 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz; CD_3OD) δ : 1,16 (m, 1H, H-7); 1,25–2,09 (m, 3H, H-2 et 2×H-6); 2,23 (m, 2H, H-2 et H-7); 3,04 (m, 1H, H-5); 3,29 (m, 1H, H-3); 3,69 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,96 (m, 1H, H-8); 4,25 (m, 1H, H-1); RMN ^{13}C (75 MHz; CD_3OD) δ : 26,05 (C-6); 29,20 (C-7); 32,65 (C-2); 53,35 (C-3); 56,25 (C-5); 74,40 (C-1); 76,40 (C-8). SM HR (IC): $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}$ calculé: 128,1151, obtenu: 128,1067.

Composé 20: *cis* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine. R_f : 0,19 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 6/4/1; révélation: I_2 ou KMnO_4). SM IC ($T=160^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 128 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. IR (KBr): 3396–3123 cm^{-1} . RMN ^1H (250 MHz; CD_3OD) δ : 1,85 (m, 2H, H-7 et H-6); 1,92–2,12 (m, 4H, 2×H-2, H-6 et H-7); 2,87 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,20 (m, 1H, H-5); 3,38 (m, 1H, H-3); 3,80 (m, 1H, H-8); 4,18 (m, 1H, H-1); RMN ^{13}C (62,5 MHz; CD_3OD) δ : 24,85 (C-7); 27,75 (C-6); 36,90

(C-2); 53,30 (C-3); 56,00 (C-5); 70,95 (C-1 ou C-8); 71,30 (C-8 ou C-1).

Préparation de la *trans* (\pm)-1-(4-méthoxy-(*E*)-cinnamoyloxy)-pyrrolizidine 21A. À 84,2 mg (0,66 mmol) de *trans* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **19** en solution dans 3 ml de pyridine, 233,4 mg (1,6 équiv.) de chlorure de l'acide (*E*)-*para*-méthoxycinnamique sont ajoutés. À la fin de la réaction, le solvant est évaporé et l'ester **21A** purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,2) avec un rendement de 53% (101 mg).

Composé 21A: *trans* (\pm)-1-(4-méthoxy-(*E*)-cinnamoyloxy)-pyrrolizidine. C₁₇H₂₁NO₃. Solide jaune amorphe. *R*_f: 0,56 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,2; révélation: UV, I₂ ou KMnO₄). SM IC (*T*=180°C, isobutane) *m/z*: 288 (M+H)⁺, 179. IR: 1711, 1603 cm⁻¹. UV (λ nm [ϵ]): 220 (16380); 285 (15955); 305 (32220). RMN ¹H (250 MHz) δ : 1,88 (m, 1H, H-7); 2,16 (m, 2H, H-6); 2,44 (m, 3H, 2×H-2 et H-7); 2,95 (m, 1H, H-5); 3,25 (m, 1H, H-3); 3,82 (s, 3H, OMe); 3,92 (m, 2H, H-3 et H-5); 4,34 (m, 1H, H-8); 5,22 (m, 1H, H-1); 6,29 (d, *J*=15,0 Hz, 1H, H-2'); 6,91 (d, *J*=8,0 Hz, 2H, H-3'' et H-5''); 7,52 (d, *J*=8,0 Hz, 2H, H-2'' et H-6''); 7,72 (d, *J*=15,0 Hz, 1H, H-3'). RMN ¹³C (75 MHz) δ : 26,20 (C-6); 29,70 (C-7); 30,40 (C-2); 52,60 (C-5); 55,75 (OMe); 55,85 (C-3); 72,70 (C-8); 76,05 (C-1); 114,15 (C-2'); 114,70 (C-3'' et C-5''); 130,40 (C-2'' et C-6''); 146,75 (C-3'); 162,05 (C-1''); 166,60 (C-1').

Préparation de la *cis* (\pm)-1-(4-méthoxy-(*E*)-cinnamoyloxy)-pyrrolizidine 21B. 126,7 mg (0,997 mmol) de *cis* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **20** sont mis en solution dans 2 ml de pyridine puis additionnés de 293,8 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide (*E*)-*para*-méthoxycinnamique. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante. Le solvant est évaporé puis le composé est purifié par chromatographie-éclair à l'aide du système de solvants CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,1. On obtient 33,9 mg d'ester **21B** avec un rendement de 12%.

Composé 21B: *cis* (\pm)-1-(4-méthoxy-(*E*)-cinnamoyloxy)-pyrrolizidine. C₁₇H₂₁NO₃. Solide marron amorphe. *R*_f: 0,48 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,1; révélation: UV, I₂ ou KMnO₄). SM IC (*T*=170°C, isobutane) *m/z*: 288 (M+H)⁺, 179, 110. IR: 1716, 1633, 1604 cm⁻¹. UV (λ nm [ϵ]): 220 (16370); 285 (15950); 305 (32210). RMN ¹H (250 MHz) δ : 2,05 (m, 2H, H-7); 2,28 (m, 3H, H-2 et 2×H-6); 2,50 (m, 1H, H-2); 3,05 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,68 (m, 1H, H-5); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,99 (m, 1H, H-3); 4,52 (m, 1H, H-8); 5,56 (m, 1H, H-1); 6,30 (d, *J*=15,0 Hz, 1H, H-2'); 6,92 (d, *J*=8,0 Hz, 2H, H-3'' et H-5''); 7,50 (d, *J*=8,0 Hz, 2H, H-2'' et H-6''); 7,70 (d, *J*=15,0 Hz, 1H, H-3'). RMN ¹³C (75 MHz) δ : 25,10 (C-7); 27,50 (C-6); 34,55 (C-2); 52,85 (C-3); 54,70 (C-5); 56,00 (OMe); 70,25 (C-8); 72,85 (C-1); 113,95 (C-2'); 115,05 (C-3'' et C-5''); 126,95 (C-4''); 130,65 (C-2'' et C-6''); 147,30 (C-3'); 162,55 (C-1''); 166,30 (C-1'). SM HR (IC): C₁₇H₂₂NO₃, calculé: 288,1607, obtenu: 288,1531.

Préparation de la *trans* (\pm)-1-(2'-méthylbutyroxyloxy)-pyrrolizidine 22A. À une solution de *trans* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **19** (109,3 mg; 0,8 mmol) dans 1 ml de pyridine, on ajoute 0,12 ml (1 équiv.) de chlorure d'acide

(*d,l*)-2-méthylbutyrique. La réaction est arrêtée par évaporation du solvant et, après purification sur colonne de silice (solvant CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,2), on obtient 57,7 mg d'ester **22A** (31%).

Composé 22A: *trans* (\pm)-1-(2'-méthylbutyroxyloxy)-pyrrolizidine. C₁₂H₂₁NO₂. Huile marron. *R*_f: 0,54 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,2; révélation: I₂). SM IC (*T*=170°C, isobutane) *m/z*: 212 (M+H)⁺. IR: 1743 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) δ : 0,91 (m, 3H, H-4'); 1,18 (m, 3H, H-5'); 1,51 (m, 1H, H-3'); 1,70 (m, 1H, H-3'); 1,90 (m, 1H, H-7); 2,14 (m, 2H, H-6); 2,28 (m, 1H, H-2); 2,43 (m, 3H, H-2, H-7 et H-2'); 2,99 (m, 1H, H-5); 3,28 (m, 1H, H-3); 3,81 (m, 1H, H-3); 3,91 (m, 1H, H-5); 4,22 (m, 1H, H-8); 5,12 (m, 1H, H-1). RMN ¹³C (75 MHz) δ : 11,65 (C-4'); 16,45 (C-5'); 25,90 (C-6); 26,60 (C-3'); 29,50 (C-7); 29,90 (C-2); 40,75 (C-2'); 52,10 (C-3); 55,45 (C-5); 72,50 (C-8); 75,65 (C-1); 176,25 (C-1').

Préparation de la *cis* (\pm)-1-(2'-méthylbutyroxyloxy)-pyrrolizidine 22B. Même mode opératoire que précédemment, à partir de 139,3 mg (1,09 mmol) de *cis* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **20**, 2 ml de pyridine et 0,18 ml (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide (*d,l*)-2-méthylbutyrique. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvants CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 9/1/0,1. L'ester **22B** est obtenu avec un rendement de 46% (107 mg).

Composé 22B: *cis* (\pm)-1-(2'-méthylbutyroxyloxy)-pyrrolizidine. C₁₂H₂₁NO₂. Huile marron. *R*_f: 0,46 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 9/1/0,1; révélation: I₂). SM IC (*T*=170°C, isobutane) *m/z*: 212 (M+H)⁺. IR: 1741 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) δ : 0,71 (m, 3H, H-4'); 0,94 (m, 3H, H-5'); 1,27 (m, 1H, H-3'); 1,46 (m, 1H, H-3'); 1,82 (m, 2H, H-7); 2,01 (m, 3H, H-2 et 2×H-6); 2,21 (m, 2H, H-2 et H-2'); 2,80 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,44 (m, 1H, H-5); 3,76 (m, 1H, H-3); 4,32 (m, 1H, H-8); 5,22 (m, 1H, H-1). RMN ¹³C (75 MHz) δ : 11,20 (C-4'); 16,80 (C-5'); 23,65 (C-7); 26,05 (C-6); 26,60 (C-3'); 33,25 (C-2); 41,65 (C-2'); 51,65 (C-3); 53,60 (C-5); 68,90 (C-8); 71,55 (C-1); 174,45 (C-1'). SM HR (IC): C₁₂H₂₂NO₂, calculé: 212,1648, obtenu: 212,1677.

Préparation de la *trans* (\pm)-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyloxy)-pyrrolizidine 23A. À 148,8 mg (1,18 mmol) de *trans* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **19** solubilisés dans 3 ml de pyridine, à 0°C et sous argon, 408 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque sont ajoutés. La réaction évolue ensuite à température ambiante durant toute une nuit. La pyridine est évaporée et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvants CH₂Cl₂/MeOH: 9/1. L'ester **23A** est obtenu avec un rendement de 40% (151,7 mg).

Composé 23A: *trans* (\pm)-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyloxy)-pyrrolizidine. C₁₇H₂₃NO₅. Solide jaune amorphe. *R*_f: 0,67 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 8/2/0,2; révélation: UV, KMnO₄ ou I₂). SM IC (*T*=170°C, isobutane), *m/z*: 322 (M+H)⁺, 213. IR: 1715, 1590 cm⁻¹. UV (λ nm [ϵ]): 270 (7970). RMN ¹H (300 MHz) δ : 1,65 (m, 1H, H-7); 1,88 (m, 2H, H-6); 2,18 (m, 3H, 2×H-2 et H-7); 2,75 (m, 1H, H-5); 3,00 (m, 1H, H-3); 3,5-3,8 (m+2s, 11H, H-3; H-5 et

(3×OMe); 4,15 (m, 1H, H-8); 5,12 (m, 1H, H-1); 7,08 (m, 2H, Ph). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 25,10 (C-6); 28,55 (C-7); 29,50 (C-2); 51,60 (C-3); 54,70 (C-5); 55,90 (2×OMe); 60,25 (OMe); 71,45 (C-8); 75,80 (C-1); 106,60 (C-6'' et C-2''); 123,10 (C-1''); 142,20 (C-3'' et C-5''); 152,40 (C-4''); 164,70 (C-1'). SM HR (IC): $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5$, calculé: 322,1652, obtenu: 322,1631.

Préparation de la *cis* (\pm)-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyloxy)-pyrrolizidine 23B. Même mode opératoire que précédemment à partir de 152,8 mg (1.20 mmol) de *cis* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **19**, 3 ml de pyridine et 276,6 mg (1 équiv.) de chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque. On obtient l'ester **23B** avec un rendement de 54% (206,9 mg).

Composé 23B: *cis* (\pm)-1-(3,4,5-triméthoxybenzoyloxy)-pyrrolizidine. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Solide jaune amorphe. R_f : 0,57 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: UV, KMnO_4 ou I_2). SM IC ($T=170^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 322 (M+H) $^+$. IR: 1721 cm^{-1} UV (λ nm [ϵ]): 270 (8890). RMN ^1H (300 MHz) δ : 2,11 (m, 2H, H-7); 2,23 (m, 2H, H-6); 2,41 (m, 1H, H-2); 2,56 (m, 1H, H-2); 3,12 (m, 2H, H-3 et H-5); 3,70 (m, 1H, H-5); 3,91 (s, 9H, 3×OMe); 4,03 (m, 1H, H-3); 4,62 (m, 1H, H-8); 5,68 (m, 1H, H-1); 7,25 (s, 2H, Ph). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 24,75 (C-7); 26,65 (C-6); 33,55 (C-2); 52,25 (C-3); 54,10 (C-5); 56,30 (2×OMe); 60,90 (OMe); 69,45 (C-8); 73,25 (C-1); 107,00 (C2'' et C6''); 123,50 (C-1''); 143,20 (C-3'' et C-5''); 153,10 (C-4''); 164,60 (C-1').

Préparation de la *trans* (\pm)-1-(*tert*-butoxycarbonyloxy)-pyrrolizidine 24A. À 306,4 mg (2,41 mmol) de *trans* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **19** en solution dans 2 ml de pyridine, on ajoute à 0°C , 788,9 mg (1,5 équiv.) de di-*tert*-butyldicarbonate. La réaction est contrôlée par CCM ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 6/4/1 et $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 8/2). À la fin de réaction, le milieu est séché puis purifié sur colonne de silice en utilisant le système $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2. Le produit **24A** est isolé avec un rendement de 26% (140,5 mg).

Composé 24A: (\pm)-1-(*tert*-butoxycarbonyloxy)-pyrrolizidine. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Solide jaune. R_f : 0,40 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: I_2). SM IC ($T=170^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 228 (M+H) $^+$. IR: 1741 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz) δ : 1,48 (s, 9H, Me_3); 1,82 (m, 1H, H-7); 2,11 (m, 2H, H-6); 2,41 (m, 3H, H-7 et 2×H-2); 2,88 (m, 1H, H-5); 3,27 (m, 1H, H-3); 3,79 (m, 1H, H-3); 3,91 (m, 1H, H-5); 4,20 (m, 1H, H-1); 4,90 (m, 1H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 26,20 (C-6); 28,00 (C- Me_3); 29,90 (C-7); 30,00 (C-2); 52,05 (C-3); 55,65 (C-5); 72,75 (C-8); 78,75 (C-1); 84,00 (C- Me_3); 152,85 (C=O). SM HR (IC): $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, calculé: 228,1601, obtenu: 228,1590.

Préparation de la *cis* (\pm)-1-(*tert*-butoxycarbonyloxy)-pyrrolizidine 24B. Même mode opératoire que ci-dessus. On fait réagir 111,1 mg (0,87 mmol) de *cis* (\pm)-1-hydroxypyrrolizidine **20**, 1,5 ml de pyridine et 286,1 mg (1,5 équiv.) de di-*tert*-butyldicarbonate. Après purification sur colonne de silice (solvant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2), le composé **24B** est obtenu avec un rendement de 20% (40,3 mg).

Composé 24B: *cis* (\pm)-1-(*tert*-butoxycarbonyloxy)-pyrrolizidine. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Huile jaune. R_f : 0,32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 8/2/0,2; révélation: I_2). SM IC ($T=170^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 228 (M+H) $^+$. IR: 1742 cm^{-1} . RMN ^1H (250 MHz) δ : 1,49 (s, 9H, Me_3); 1,52 (m, 1H, H-7); 1,75 (m, 2H, H-6); 1,87 (m, 1H, H-2); 2,10 (m, 2H, H-2 et H-7); 2,48 (m, 1H, H-5); 2,72 (m, 1H, H-3); 3,05 (m, 1H, H-5); 3,18 (m, 1H, H-3); 3,48 (m, 1H, H-8); 4,70 (m, 1H, H-1). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 26,05 (C-6); 27,80 (C- Me_3); 30,40 (C-2); 30,60 (C-7); 52,35 (C-3); 55,20 (C-5); 70,30 (C-8); 82,10 (C-1); 82,80 (C- Me_3); 153,40 (C=O).

Les composés **27**, **29** et **25** ont été préparés selon des méthodes décrites²⁵

Préparation de la 7,8-dihydro-pyrrolo-[1,2-c]-imidazol-6-one 26. La 1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propèn-1-one **25** (2,88 g; 7,91 mmol) est solubilisée dans 10 ml d'une solution chloroformique saturée en HBr (vide supra). La réaction est maintenue sous agitation pendant toute une nuit. Le précipité formé est filtré, rincé avec du CHCl_3 puis séché sous vide. La cétone **26** est obtenue quantitativement sous forme de bromhydrate (1,59 g).

Composé 26: 7,8-dihydro-pyrrolo-[1,2-c]-imidazol-6-one. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$, HBr. Solide jaune. R_f : 0,47 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10; révélation: UV et I_2). SM IC ($T=180^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 123 (M+H) $^+$. IR: 1700 cm^{-1} . UV (λ nm [ϵ]): 203 (1116); 247 (1360). RMN ^1H (300 MHz; CD_3OD) δ : 3,55 (t, $J=6,0$ Hz, 2H, H-8); 3,70 (t, $J=6,0$ Hz, 2H, H-7); 8,48 (s, 1H, H-4); 9,15 (s, 1H, H-2). RMN ^{13}C (75 MHz; CD_3OD) δ : 25,60 (C-7); 43,15 (C-8); 126,10 (C-4); 133,15 (C-5); 138,70 (C-2); 188,10 (C-6). SM HR (IC): $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$ calculé: 123,0559, obtenu: 123,0563.

Préparation du 6-hydroxyimino-7,8-dihydro-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole 30. À 1,3 g (6,6 mmol) de **26** en solution dans 10 ml de MeOH, on ajoute 463 mg (1 équiv.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,55 ml (1 équiv.) de pyridine. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 h. Le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10. L'oxime **30** est obtenue avec un rendement de 60% (549,6 mg).

Composé 30: 6-hydroxyimino-7,8-dihydro-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$. Solide blanc. R_f : 0,45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10; révélation: UV et I_2). SM IC ($T=170^\circ\text{C}$, isobutane) m/z : 138 (M+H) $^+$. IR: 1631 cm^{-1} . UV (λ nm [ϵ]): 201 (3340); 255 (2250). RMN ^1H (200 MHz; CD_3OD) δ : 3,28 (t, $J=10,0$ Hz, 2H, H-7); 4,30 (t, $J=10,0$ Hz, 2H, H-8); 7,39 (s, 1H, H-4); 7,78 (s, 1H, H-2). RMN ^{13}C (75 MHz; CD_3OD) δ : 36,85 (C-7); 69,80 (C-8); 121,45 (C-4); 130,10 (C-5); 138,45 (C-2); 153,20 (C-6). SM HR (IC): $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{O}$, calculé: 138,0693, obtenu: 138,0664.

Préparation du 6-amino-7,8-dihydro-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole 31. À 183,8 mg (1,34 mmol) de **30** solubilisés dans 10 ml de toluène, on ajoute 17,88 ml (20 équiv.) de Dibal (1 M en solution dans le toluène). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 7 h. La réaction est arrêtée par addition, à 0°C , de 4 ml d'eau. Le précipité formé est rincé plusieurs fois avec du MeOH et le

filtrat est ensuite concentré sous vide. On obtient ainsi l'amine **31** avec un rendement de 65% (107,7 mg).

Composé 31: 6-amino-7,8-dihydro-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole. $C_6H_9N_3$. Solide blanc. R_f : 0,38 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 6/4/1,5; révélation: I_2). SM IC ($T=180^\circ C$, isobutane) à m/z : 124 ($M+H$)⁺. IR: 3256 cm^{-1} . RMN 1H (250 MHz; CD_3OD) δ : 2,09 (m, 2H, H-7); 3,58 (m, 1H, H-8); 3,68 (m, 1H, H-8); 4,51 (t, $J=6$ Hz, 1H, H-6); 7,25 (s, 1H, H-4); 7,78 (s, 1H, H-2). RMN ^{13}C (75 MHz; CD_3OD) δ : 36,50 (C-7); 48,90 (C-6); 59,50 (C-8); 117,35 (C-4); 137,00 (C-5); 137,75 (C-2). SM HR (IC): $C_6H_{10}N_3$, calculé: 124,0875, obtenu: 124,0898.

Préparation du 6-(4-méthoxy-(E)-cinnamamido)-7,8-dihydro-5H-pyrrolo [1,2-c]-imidazole 32. L'amine **31** (19,5 mg; 0,16 mmol) est solubilisée dans 0,3 ml de pyridine, puis à 0°C, 47,16 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide (E)-para-méthoxycinnamique sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h. Après évaporation du solvant, puis purification sur plaques préparatives (solvant de migration: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 9/1/0,1), on isole 4 mg d'amide **32** (8%).

Composé 32: 6-(4-méthoxy-(E)-cinnamamido)-7,8-dihydro-5H-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole. $C_{16}H_{17}N_3O_2$. Huile marron. R_f : 0,20 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 9/1/0,1; révélation: UV et I_2). SM IC ($T=190^\circ C$, isobutane) m/z : 284 ($M+H$)⁺. IR: 1603 cm^{-1} . RMN 1H (250 MHz; CD_3OD) δ : 2,10 (m, 2H, H-7); 3,61 (m, 2H, H-8); 3,80 (s, 3H, OMe); 5,76 (m, 1H, H-6); 6,49 (d, $J=14,0$ Hz, 1H, H-2'); 6,81 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-3'' et H-5''); 7,10 (s, 1H, H-4); 7,50 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-2'' et H-6''); 7,51 (d, $J=14,0$ Hz, 1H, H-3'); 7,90 (s, 1H, H-2). RMN ^{13}C (62,5 MHz; CD_3OD) δ : 37,90 (C-7); 44,80 (C-6); 55,50 (OMe); 59,20 (C-8); 115,00 (C-4); 118,70 (C-2'); 130,75 et 131,75 (C-2'', 6'' et C-3'', 5''); 135,90 (C-2); 141,70 (C-3'); 4 Cq non détectés. SM HR (IC): $C_{16}H_{18}N_3O_2$ calculé: 284,1398, obtenu: 284,1372.

Préparation du 6-(2'-méthyl-butylamido)-7,8-dihydro-5H-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole 33. À 20,2 mg (0,17 mmol) d'amine **31** solubilisés dans 0,2 ml de pyridine, on ajoute, à 0°C, 28,9 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide 2-méthylbutyrique. La réaction se poursuit à température ambiante pendant 2 h. L'amide **33** est obtenu avec un rendement de 24% (8 mg) après purification par CCM (solvant $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 9/1/0,1).

Composé 33: 6-(2'-méthyl-butylamido)-7,8-dihydro-5H-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole. $C_{11}H_{17}N_3O$. Huile jaune. R_f : 0,38 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 9/1/0,1; révélation: I_2). SM IC ($T=180^\circ C$, isobutane) m/z : 208 ($M+H$)⁺. IR: 1666 cm^{-1} . RMN 1H (250 MHz; CD_3OD) δ : 0,87 (m, 3H, H-4'); 1,07 (m, 3H, H-5'); 1,29–1,61 (m, 2H, H-3'); 2,10 (m, 3H, 2xH-7 et H-2'); 4,07 (m, 2H, H-8); 5,11 (m, 1H, H-6); 7,12 (s, 1H, H-4); 8,11 (s, 1H, H-2). RMN ^{13}C (62,5 MHz; CD_3OD) δ : 11,90 (C-4'); 17,80 (C-5'); 27,80 (C-3'); 34,20 (C-7); 42,80 (C-2'); 46,80 (C-6); 61,95 (C-8); 116,80 (C-4); 136,10 (C-2); 178,20 (C-1').

Préparation du 6-(3,4,5-triméthoxy-benzamido)-7,8-dihydro-5H-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole 34. À 21,7 mg

(0,17 mmol) d'amine **31** en solution dans 0,3 ml de pyridine, on ajoute à 0°C et sous argon, 58,77 mg (1,5 équiv.) de chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque. La réaction se poursuit ensuite à température ambiante pendant 2 h. Le solvant est évaporé et le produit purifié sur plaques préparatives en utilisant comme solvant de migration le système $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 8/2/0,2. On obtient 10,1 mg d'amide **34** (18%).

Composé 34: 6-(3,4,5-triméthoxy-benzamido)-7,8-dihydro-5H-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole. $C_{16}H_{19}N_3O_4$. Huile jaune. R_f : 0,42 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 8/2/0,1; révélation: UV et I_2). SM IC ($T=190^\circ C$, isobutane) m/z : 318 ($M+H$)⁺. IR: 1633 cm^{-1} . RMN 1H (250 MHz; CD_3OD) δ : 2,17 (m, 2H, H-7); 3,65 (m, 2H, H-8); 3,79 (s, 3H, OMe); 3,87 (s, 6H, 2xOMe); 5,33 (t, $J=6$ Hz, 1H, H-6); 7,01 (s, 1H, H-4); 7,19 (s, 2H, Ph); 7,68 (s, 1H, H-2). RMN ^{13}C (62,5 MHz; CD_3OD) δ : 38,35 (C-7); 46,40 (C-6); 56,85 (2xOMe); 59,95 (OMe); 61,25 (C-8); 106,20 (C-2'' et C-6''); 116,80 (C-4); 131,05 (C-1''); 136,65 (C-2); 154,55 (C-4''); 169,20 (C-1'). SM HR (IC): $C_{16}H_{20}N_3O_4$, calculé: 318,1463, obtenu: 318,1375.

Préparation du 6-(tert-butoxyamido)-7,8-dihydro-5H-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole 35. À 63,6 mg (0,52 mmol) d'amine **31** solubilisés dans 1 ml d'une solution de soude 1 N, sont ajoutés à 0°C, 135,4 mg (1,2 équiv.) de di-tert-butylidicarbonate. La réaction est maintenue à 0°C pendant 30 min puis laissée à température ambiante pendant une nuit. Le mélange est acidifié à l'aide d'une solution d'acide citrique saturée puis concentré sous vide. Le produit obtenu est purifié sur plaques préparatives en utilisant comme éluant $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 8/2/0,2. On isole 13 mg d'amide **35** (11%).

Composé 35: 6-(tert-butoxyamido)-7,8-dihydro-5H-pyrrolo-[1,2-c]-imidazole. $C_{11}H_{17}N_3O_2$. Solide marron. R_f : 0,34 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 8/2/0,2; révélation: I_2). SM IC ($T=180^\circ C$, isobutane) m/z : 224 ($M+H$)⁺. IR: 1690 cm^{-1} . RMN 1H (250 MHz; CD_3OD) δ : 1,32 (m, 9H, Me_3); 1,90 (m, 2H, H-7); 3,50 (m, 2H, H-8); 4,70 (m, 1H, H-6); 6,88 (s, 1H, H-4); 7,60 (s, 1H, H-2). RMN ^{13}C (50 MHz; CD_3OD) δ : 28,75 (C- Me_3); 38,80 (C-7); 46,60 (C-6); 59,70 (C-8); 116,50 (C-4); 136,25 (C-2); C=O non détectés.

Remerciements

Nous remercions Mesdames M.-T. Adeline et J. Hamon pour les séparations CLHP sur colonnes chirales; nous tenons également à remercier Madame C. Gaspard pour les tests de cytotoxicité et les tests sur Rhinovirus et sur le virus de l'herpès ainsi que Madame le Docteur A.-M. Aubertin (Institut de Virologie de Strasbourg) pour les tests sur virus HIV-1.

Références

- (a) Robins, D. J. *The Alkaloids*; Cordell, G. A.; Ed.; Academic Press: New York, 1995; Vol. 46, pp 1–61 et références citées. (b) Hartmann, T.; Witte, L. *The Alkaloids: Chemical and Biological*

- Perspectives*; Pelletier, S. W.; Ed.; Pergamon: Oxford, New York, Tokyo, 1995; Vol. 9, pp 155–233 et références citées. (c) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 413–418 et références citées.
- (a) Mattocks, A. R. *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*; Academic Press: New York, 1986. (b) Stegelmeier, B. L.; Edgar, J. A.; Colegate, S. M.; Gardner, D. R.; Schoch, T. K.; Coulombe, R. A.; Molyneux, R. J. *J. Nat. Toxins* **1999**, *8*, 95–116.
 - (a) Suri, K. A.; Suri O. P.; Sawhney, R. S.; Gupta, O. P.; Atal, C. K. *Indian J. Chem.*, **1977**, *15B*, 972–973. (b) Suri, K. A.; Suri, O. P.; Atal, C. K. *Indian J. Chem.* **1983**, *22B*, 822–823. (c) Flynn, D. L.; Zabrowski, D. L.; Becker, D. P.; Nosal, R.; Villamil, C. I.; Gullikson, G. W.; Moummi, C.; Yang, D.-C. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1486–1489.
 - (a) Glass, R. S.; Deardorff, D. R.; Gains, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2965–2968. (b) Wilson, S. R.; Sawicki, R. A.; Huffman, J. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3887–3891. (c) Tufariello, J. J.; Merckler, H.; Winzenberg, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3556–3557.
 - Ikhiri, K.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P.; Pusset, J.; Sévenet, T. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 626–630.
 - Neuner-Jehle, N.; Nesvadba, H.; Spiteller, G. *Monats. Chem.* **1965**, *96*, 321–338 et références citées.
 - Ikhiri, K. Thèse de Doctorat ès Sciences, Université Paris XI, Orsay, 30 Juin 1987.
 - (a) Kochetkov, N. K.; Likhosherstov, A. M. *Zhur. Vsesoyuz. Khim. Obshchestva im D. I. Mendeleeva* **1960**, *5*, 477–478 (*Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 1574g). (b) Kochetkov, N. K.; Likhosherstov, A. M.; Lebedeva, A. S. *Zhur. Obsch. Khim.* **1961**, *31*, 3461–3469 (*Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 3490e). (c) Likhosherstov, A. M.; Kritsyn, A. M.; Kochetkov, N. K. *Dokl. Akad. Nauk. SSR.* **1961**, *141*, 361–363 (*Chem. Abstr.* **1962**, *56*, 11629f). (d) Kochetkov, N. K.; Likhosherstov, A. M.; Kritsyn, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 92–94.
 - Aaron, H. S.; Rader, C. P.; Wicks Jr., G. E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3502–3507.
 - Barton, D. H. R.; Robinson, C. H. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3045–3051.
 - Culvenor, C. C. J.; Smith, L. W. *Aust. J. Chem.* **1959**, *12*, 255–263.
 - Adams, R.; Miyano, S.; Flus, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1466–1468.
 - Wasserman, H. H.; Dion, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1413–1416.
 - Pearson, W. H.; Celebuski, J. E.; Poon, Y.-F.; Dixon, B. R.; Glans, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6301–6304.
 - Galeotti, N.; Poncet, J.; Chiche, L.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5370–5376.
 - (a) Murray, A.; Proctor, G. R.; Murray, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 291–294. (b) Murray, A.; Proctor, G. R.; Murray, P. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3757–3766.
 - Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
 - (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.
 - Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
 - Dekhane, M.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6299–6306.
 - Moussavi, Z.; Depreux, P.; Lesieur, D. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 271–278.
 - Alors que ce travail était achevé, N. Langlois et M. O. Radom proposèrent une méthode intéressante pour préparer stéréosélectivement un dérivé de ces amines: Langlois, N.; Radom, M. O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 857–860.
 - Frankowski, A.; Seliga, C.; Bur, D.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 934–940.
 - Harris, B.; Bhat, K. H.; Joullié, M. M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1045–1060 (et références citées).
 - (a) Bedoya-Zurita, M.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6713–6720. (b) Al Mourabit, A. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Paris XI, Orsay, 1 février 1989.