



HAL
open science

Développement de nouvelles voies organocatalytiques pour la synthèse d'isoprostanes tout-cis et de prostaglandines

Johanna Revol-Cavalier

► **To cite this version:**

Johanna Revol-Cavalier. Développement de nouvelles voies organocatalytiques pour la synthèse d'isoprostanes tout-cis et de prostaglandines. Autre. Université Montpellier, 2020. Français. NNT : 2020MONT044 . tel-03329720

HAL Id: tel-03329720

<https://theses.hal.science/tel-03329720>

Submitted on 31 Aug 2021

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.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Ingénierie Biomoléculaire

École doctorale Sciences Chimiques Balard - ED459

Unité de recherche Institut des Biomolécules Max Mousseron - UMR5247

Développement de nouvelles voies organocatalytiques pour la synthèse d'isoprostanés tout-*cis* et de prostaglandines

Présentée par Johanna REVOL-CAVALIER
Le 10 décembre 2020

Sous la direction de Jean-Marie GALANO
et Camille OGER

Devant le jury composé de

Sandrine PY, DR, Université de Grenoble
Adrien QUINTARD, CR, Université Aix-Marseille
Laurence MIESCH, DR, Université de Strasbourg
Laurent EVANNO, MC, Université Paris-Saclay
Jean-Marie GALANO, DR, Université de Montpellier
Camille OGER, MC, Université de Montpellier

Présidente
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Co-directeur de thèse
Co-directrice de thèse



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

"Success is the ability to go from one failure to another with no loss of enthusiasm"
Winston Churchill

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), dirigé par le Pr. Pascal Dumy, et plus particulièrement dans l'équipe Synthèse de Lipides Bioactifs (SLB) dirigée par le Dr. Thierry Durand.

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr. Thierry Durand pour m'avoir accueillie dans son équipe, pour sa confiance et son enthousiasme communicatif.

Je remercie le Dr. Adrien Quintard, chargé de recherche à l'université Aix-Marseille, et le Dr. Laurence Miesch, directrice de recherche à l'université de Strasbourg, pour avoir accepté d'examiner ce manuscrit. Mes remerciements vont également au Dr. Sandrine Py, directrice de recherche à l'université de Grenoble et au Dr. Laurent Evanno, maître de conférences à l'université Paris-Saclay, pour avoir accepté de compléter mon jury de thèse pour l'évaluation de mes travaux.

Je remercie tout particulièrement mes directeurs de thèse, le Dr. Jean-Marie Galano et le Dr. Camille Oger pour avoir dirigé ces travaux. Un grand merci Jean-Marie pour ta passion, ta disponibilité, tes nombreux conseils et toutes les discussions de chimie que l'on a partagées durant ces trois années. Camille, merci pour avoir toujours su me remonter le moral dans les moments difficiles, pour ton soutien, pour tous les conseils et pour m'avoir supportée pendant 3 ans comme voisine de bureau !

En amont de ce travail de thèse, je remercie les encadrants de mes différents stages, qui ont tous contribué à me donner le goût de l'art de la synthèse totale. Merci au Dr. Vaessa Barbier et au Dr. Michele Fiore pour avoir encadré mes premiers pas dans un laboratoire de synthèse organique. Merci au Dr. Thomas Lavergne et au Dr. Laureen Bonnat pour les connaissances que vous m'avez apportées sur la synthèse peptidique et des nucléotides. Enfin, un grand merci au Dr. Tony Hooper pour m'avoir encadrée pendant mon stage de deuxième année de Master, pour sa confiance, pour avoir grandement amélioré mes connaissances en anglais et ma maîtrise des conditions anhydres poussées !

Je tiens également à remercier Aurélien Lebrun, ingénieur d'étude au laboratoire de mesures physiques, pour son travail de RMN NOESY qui nous a permis de déterminer la stéréochimie de notre intermédiaire clé. Merci pour son temps et sa disponibilité !

Merci aux doctorants et post doctorants de l'ENSCM, Jimmy, Kim, Julien, Racha, Aurélie, Pierre, Eleonora... pour le partage de connaissances et les discussions de chimie lors de nos exercices du lundi matin.

Je remercie l'ensemble des membres du laboratoire : Alex, Céline, Guillaume, Valérie, Laurence, Joseph et Claire pour leur accueil, leurs conseils au jour le jour et leur bonne humeur.

Un grand merci en particulier au Dr. Alexandre Guy, pour son encadrement lors de mon stage de première année de Master, pour sa patience, ses nombreuses astuces (je suis désormais une experte des rodages bloqués !), merci pour sa gentillesse et son aide au quotidien durant ces trois années de thèse.

Merci également à Jean-François Camillieri pour les discussions et les rigolades ! Merci pour tout ce que tu fais pour t'assurer qu'on ne manque jamais de rien au labo.

Un immense merci à Tereza Pavlíčková pour son aide de tous les jours et pour m'avoir supportée comme voisine de paillasse. Merci pour son soutien dans les moments difficiles, pour avoir veillé sur mes ballons au rotavap', mes créneaux RMN, et notre pompe à vide ! Merci pour toutes nos rigolades, nos passions partagées et ton amitié.

Merci à tous les doctorants, post-doctorants et non-permanents de l'équipe ! Merci en particulier à Espérance, Pauline, Geoffrey et Jordan pour les rires, la super ambiance et les soirées autour d'une bière ou d'un verre de rhum (on avait dit une semaine sur deux!).

Un grand merci à mes amis montpelliérains Emerick, David, Stéphanie, Julie et les autres pour les escapades, les concerts et les moments de détente ! Merci pour la joie que vous m'avez apportée ces dernières années.

Enfin, je tiens à remercier mes plus vieux amis. Sylvain, merci pour m'avoir soutenue dans les moments difficiles, pour ton oreille attentive et ta bienveillance éternelle qui fait chaud au coeur. Manue, merci pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir appris la confiance en soi. Merci pour tous les moments de bonheur que l'on a partagés durant toutes ces années et pour être toujours là pour moi, même quand les kilomètres nous séparent.

Finalement, merci du fond du coeur à ma famille pour leur soutien depuis toujours, leur amour et la confiance en moi qu'ils m'ont apportée. Merci de m'avoir permise de réaliser mes études même loin de vous. Papa, maman, si je suis arrivée là c'est en grande partie grâce à vous !

Enfin, merci à ma petite soeur Lauriane, qui a un don pour me faire oublier les problèmes du quotidien. Merci d'être toujours là pour moi, pour tes passions communicatives, pour nos discussions plus ou moins sérieuses et tous nos fous rires. Je sais que tu es fière de moi et je suis aussi très fière de toi !

Abréviations

2-MeTHF	2-méthyltétrahydrofurane
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
15-HpETE	Acide 15-hydroxyéicosatétraénoïque
AA	Acide arachidonique
AAPH	α,α' -azodi- <i>iso</i> -butyramidine dihydrochloride
Acac	Acétylacétone
AdA	Acide adrénique
ADP	Adénosine diphosphate
ADN	Acide désoxyribobonucléique
AGPI	Acide gras polyinsaturé
AIBN	Azobisisobutyronitrile
ALA	Acide α -linoléinique
Ar	Aromatique
ATP	Adénosine triphosphate
BDP	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
BINAL-H	Hydruure de binaphtylaluminium
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bipy	2,2'-bipyridine
BOM	Benzyle chlorométhyle

BPin	Bis(pinacolato)diboron
Bz	Benzoyle
CAL-B	Lipase B de <i>Candida antarctica</i>
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
CCM	Chromatographie sur couche mince
COX	Cyclooxygénase
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEMS	Diméthoxyéthylsilane
DET	Diéthyltartrate
DFT	Density Functional Theory
DHA	Acide docosahexaénoïque
DHP	Dihydropyrane
Dia	Diastéréoisomère
DIBAL-H	Hydrure de di- <i>iso</i> -butylaluminium
DIC	Di- <i>iso</i> -propylcarbodiimide
DIPA	Di- <i>iso</i> -propylamine
DIPCI	B-chlorodi- <i>iso</i> -pinocamphenylborane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine

DMF	Diméthylformamide
DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMPU	<i>N,N'</i> -Diméthylpropylène urée
DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
d.r.	Ratio de diastéréoisomères
DTBM	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthoxyphényle
EAR	Espèces azotées réactives
ee	Excès énantiomérique
EE	Ether éthoxyéthylique
EOR	Espèces oxygénées réactives
EPA	Acide icosapentaénoïque
FAD	Flavine adénine dinucléotide
GC/MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GPx	Glutathion peroxydase
GR	Glutathion réductase
GST	Glutathion S-transférase
HG-I	Catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de première génération
HG-II	Catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération
HHE	4-hydroxyhexénal

HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HNE	4-hydroxynonéal
HWE	Réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
IsoP	Isoprostane
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LC/MS	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
LDA	Di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium
LDL	Lipoprotéines de basse densité
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
MeOAMVN	2,2'-azobis(4-méthoxy-2,4-diméthylvaleronitrile)
MPO	Myéloperoxidase
MRM	Multiple Reaction Monitoring
Ms	Mesylate
MS	Spéctrométrie de masse
MTBE	Méthyl- <i>tert</i> -butyl-éther
NaDMSO	Sodium méthylsulfinylméthylide

NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
Nap	2-naphthylméthyle
NCS	N-chlorosucinimide
NeuroP	Neuroprostane
NHC	Carbène N-hétérocyclique
NMO	<i>N</i> -méthyle morpholine
NOS	Oxyde nitrique synthase
NOX	NADPH oxydase
P.	Pentane
PG	Prostaglandine
Phebox	Bisoxazolinyphényle
PhytoP	Phytoprostane
Piv	Pivaloyle
PL	Peroxydation lipidique
PMHS	Poly(méthylhydroxyloxane)
PPAR	Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes
PPL	Lipase pancréatique de porc
PPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
PTSA	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Pyr	Pyridine

RAE	Ester rédox-actif
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SOD	Superoxyde dismutase
t.a.	Température ambiante
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBACl	Chlorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAT	Difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCNHPI	<i>N</i> -Hydroxytétrachlorophthalimide
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TES	Triéthylsilyle
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahdropyrane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
Tr	Trityle

TRIP	Phosphate de 3,3'-bis(2,4,6-tri- <i>iso</i> -propylphényl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-dihydrogène
Trp	Tryptophane
Trx	Thioréductase
Ts	Tosylate
UPLC	Chromatographie en phase liquide ultra-performante
UV	Ultraviolet
VCAM-1	Molécule d'adhérence aux cellules vasculaires-1

Table des matières

Remerciements	4
Abréviations.....	6
Partie I : Stress oxydant et peroxydation lipidique	18
Chapitre 1 : Le stress oxydant	20
I. Définition.....	20
II. La production des espèces oxygénées réactives (EOR)	20
1. Le radical superoxyde	21
2. Le radical hydroxyle	22
3. Les radicaux peroxydes	22
4. Le radical monoxyde d'azote.....	23
5. L'oxygène singulet.....	24
III. La peroxydation lipidique.....	26
IV. Les espèces antioxydantes	28
1. Espèces endogènes.....	28
2. Espèces exogènes.....	31
V. Les conséquences du stress oxydant.....	32
1. Athérosclérose.....	32
2. Vieillesse	33
3. Maladies neurodégénératives.....	34
4. Insuffisance cardiaque	35
VI. Conclusion.....	36
Chapitre 2 : Les isoprostanes, métabolites des AGPI	38
I. Découverte.....	38
II. Structure	39
III. Nomenclature	40
1. Nomenclature proposée par Rokach <i>et al.</i>	40
2. Nomenclature proposée par Taber	42
IV. Biosynthèse.....	43

V. Activités biologiques	48
VI. Un biais dans l'étude du stress oxydant ?.....	49
VII. Conclusion.....	54
Chapitre 3 : L'organocatalyse par les amines chirales en synthèse totale	56
I. Introduction	56
II. Activation énamine/iminium	57
III. De nouvelles déconnexions	60
IV. Cascades catalytiques	61
V. Conclusion.....	64
Partie II : Nouvelle stratégie de synthèse des isoprostanes tout-cis	66
Chapitre 1 : Synthèses totales des isoprostanes tout-cis	68
I. Synthèses de la 15-F _{2c} -IsoP.....	68
II. Synthèse de la 5-F _{2c} -IsoP	75
III. Synthèse de la 15-F _{3c} -IsoP	75
IV. Synthèse de la 17-F _{2c} -dihomo-IsoP et de la 17-E _{2c} -dihomo-IsoP.....	76
V. Conclusion.....	78
Chapitre 2. Nouvelle voie de synthèse des isoprostanes tout-cis ..	80
I. Stratégies de synthèse.....	80
II. Stratégie par réduction-1,4 de l'énal	82
1. Voie de synthèse des IsoPs tout-cis par réduction-1,4 d'un énal.....	82
2. Les méthodes de réduction-1,4 des énals, énones et esters α,β -insaturés.....	83
3. Etude de la réduction-1,4 des énals et esters $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés tétrasubstitués ...	87
III. Stratégie par isomérisation de l'alcool allylique	96
1. Méthodes d'isomérisation des alcools allyliques décrites dans la littérature	96
2. Isomérisation d'alcools allyliques modèles	98
IV. Stratégie par protonation diastéréosélective d'un intermédiaire céto-énolique.....	100
1. Stratégies de synthèse du céto-énol	100
2. Stratégies par ozonolyse ou coupure oxydante des doubles liaisons.....	101
3. Autres stratégies envisagées	103
V. Conclusion.....	105

Partie expérimentale.....	106
Partie III : Nouvelle voie de synthèse des prostaglandines non-enzymatiques	120
Chapitre 1 : Stratégies de synthèse des prostaglandines	122
I. Les différentes stratégies de synthèse décrites dans la littérature	122
II. Stratégie de Corey	123
III. Stratégie de couplage à deux composants	125
IV. Stratégie de couplage à trois composants	127
V. Avancées récentes	131
1. Stratégies par métathèse croisée	131
2. Voies de synthèse par cascade organocatalysée	139
3. Alcénylation décarboxylante de Baran	146
VI. Conclusion.....	148
Chapitre 2 : Stratégie de synthèse de la lactone de Corey par une cascade de réactions organocatalysées	150
I. Réaction de double métathèse croisée	151
II. β -hydroxylation par oxa-Michael	152
1. Synthèse du substrat <i>bis</i> -éнал	152
2. Réaction d'oxa-Michael sur le substrat <i>bis</i> -enal	155
III. Cyclisation organocatalysée	156
1. Synthèse du substrat éнал-aldéhyde de la cyclisation	156
2. Méthodes de cyclisation par addition de Michael organocatalysée décrites dans la littérature.....	164
3. Etude de la cyclisation organocatalysée	169
4. Etude du mécanisme de la cyclisation	177
IV. Conclusion.....	187
Partie expérimentale.....	190
Chapitre 3 : Synthèse de deux nouvelles isoprostanoides de stéréochimie <i>trans</i>	216
I. Cibles synthétiques et stratégie de synthèse.....	216
II. Synthèse de la 4,11- <i>diepi</i> -4-F _{4t} -NeuroP	217

1. Introduction de la chaîne α	217
2. Synthèse de la chaîne ω	218
3. Introduction de la chaîne ω	219
4. Etapes de déprotection	220
III. Synthèse de la 12- <i>epi</i> -5-F ₃₁ -IsoP	222
1. Introduction de la chaîne α	222
2. Introduction de la chaîne ω	223
3. Etapes de déprotection	223
IV. Analyses par UPLC/MS-MS	224
V. Conclusion.....	226
Partie expérimentale.....	228
Conclusion générale	246
Références	252

Partie I : Stress oxydant et peroxydation lipidique

Chapitre 1 : Le stress oxydant

I. Définition

Le dioxygène présent dans les mitochondries animales peut conduire à la formation d'espèces oxygénées réactives (EOR) toxiques pour les cellules. En effet ces espèces peuvent oxyder et dégrader les macromolécules biologiques de l'organisme (protéines, ADN, lipides...) et ainsi conduire à leur dégradation. Afin de lutter contre la présence de ces radicaux, une balance existe dans les organismes entre ces EOR et des molécules antioxydantes qui sont capables de les piéger et de limiter l'oxydation des substrats biologiques. Ces antioxydants peuvent être des vitamines (A, C, E), des enzymes (superoxyde dismutases, glutathion peroxydases), des polyphénols, des hormones ou encore des oligo-éléments.

Cependant, à cause de différents facteurs externes tels que le tabagisme, la pollution, l'exposition aux UVs ou internes tels que certaines maladies neurodégénératives, cardiovasculaires ou des cancers, la balance entre ces espèces prooxydantes et antioxydantes peut se déséquilibrer en faveur des espèces prooxydantes, ce qui conduit à la dégradation des macromolécules de l'organisme. C'est ce phénomène qui est appelé stress oxydant.

II. La production des espèces oxygénées réactives (EOR)

La production de radicaux libres dans les organismes a été démontrée pour la première fois en 1954 par Commoner *et al.* en utilisant les techniques de résonance paramagnétique électronique.^[1] Par la suite, en 1969, McCord et Fridovich parviennent à isoler à partir des globules rouges humains la superoxyde dismutase (SOD), une enzyme capable d'éliminer l'anion superoxyde.^[2]

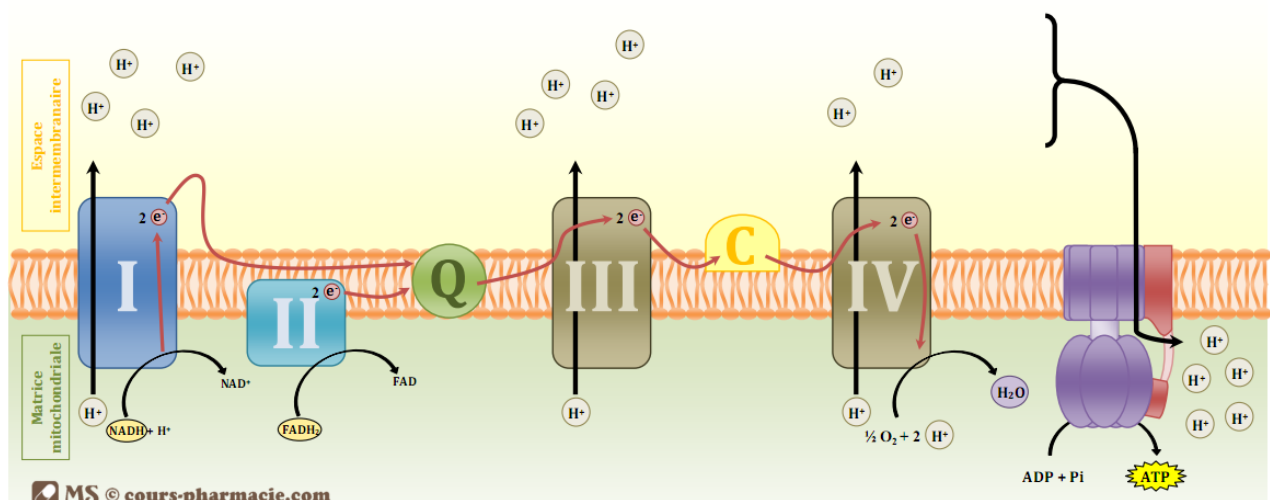


Figure 1 : Schéma simplifié des mécanismes de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'ATP par phosphorylation oxydative^[3]

Dans la chaîne respiratoire classique qui permet la transformation de l'ADP en ATP dans les mitochondries, des transferts d'électrons sont mis en jeu et proviennent notamment de l'oxydation du NADH⁺ en NAD⁺ et du FaDH₂ en FADH au niveau des complexes I et II de la chaîne respiratoire (Figure 1).

Le processus de création de l'ATP est absolument essentiel au fonctionnement des organismes. Cependant, il crée également une toxicité pour les cellules en laissant échapper 0,4 à 4 % des électrons injectés dans la chaîne de transfert, au niveau des complexes I et III.

Ces électrons peuvent ensuite venir réduire l'oxygène issu de la respiration et dissous dans le cytoplasme, pour créer des EOR.^[4]

A des concentrations physiologiques, les EOR jouent un rôle physiologique important en particulier dans les cascades de signalisation. Ils régulent entre autre la croissance et la différenciation cellulaire, l'apoptose et l'inflammation.^[5] Cependant, lorsqu'un organisme subit un stress oxydant, on observe la surproduction de ces EOR, ce qui entraîne une toxicité pour les cellules par dégradation des macromolécules de l'organisme.

Les radicaux libres sont des espèces qui possèdent un électron célibataire sur leur couche périphérique. Dans le cas du stress oxydant, cet électron libre est en général présent sur un atome d'oxygène pour donner des radicaux dits « centrés » sur l'oxygène, mais il peut également se trouver sur un atome d'azote pour donner une espèce azotée réactive (EAR).

Les EOR et EAR sont soit des molécules comme l'oxygène singulet ou le peroxyde d'hydrogène, soit des radicaux libres neutres comme le radical perhydroxyle (HO₂[•]), le radical hydroxyle (OH[•]), le radical peroxyde (RO₂[•]), le radical alkoxyde (RO[•]) et le radical monoxyde d'azote ([•]NO) ou chargé dans le cas du radical superoxyde (O₂^{•-}).

1. Le radical superoxyde

La molécule d'oxygène, qui possède 8 électrons (1s² 2s² 2p⁴) est un biradical libre puisqu'elle possède deux électrons célibataires (de spins parallèles) situés sur les deux orbitales de plus grande énergie (orbitales antiliantes π_x^{*} et π_y^{*}) à l'état fondamental. Cette structure biradicalaire permet à la molécule de dioxygène d'accepter facilement des électrons célibataires afin de créer des espèces partiellement réduites.

Le radical superoxyde est créé sous l'effet d'un rayonnement, de l'action d'un métal ou d'une enzyme, par la réduction d'une molécule de dioxygène, qui accepte un électron supplémentaire sur la couche π_x^{*} par exemple (Équation 1). *In vivo*, cet électron provient généralement de l'oxydation de NADPH en NADP⁺.^[4]

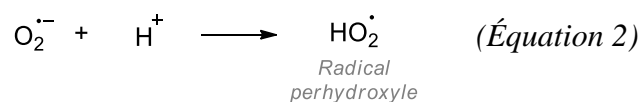
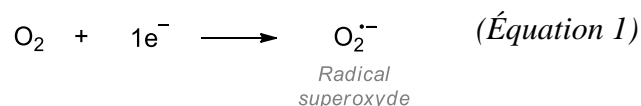


Schéma 1 : Formation des radicaux superoxyde et perhydroxyle

Le radical superoxyde se protonne à pH inférieur à 4,8 pour donner le radical perhydroxyle qui est beaucoup plus réactif et peut engendrer l'oxydation des AGPI des membranes cellulaires (Équation 2).^[6]

Le radical superoxyde est l'EOR qui a la plus faible réactivité vis-à-vis des substrats biologiques et n'engendre pas l'oxydation des protéines et des lipides *in vivo*. En effet, le potentiel standard du couple ($O_2^{\cdot-}/H_2O_2$) est assez faible (0,93 V dans les conditions biologiques).^[4]

Cependant, il mène à la production du radical hydroxyle (OH^{\cdot}) beaucoup plus réactif et toxique.

2. Le radical hydroxyle

Le radical superoxyde peut absorber un électron pour donner l'anion peroxyde O_2^{2-} (Équation 3) qui est la forme basique du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .

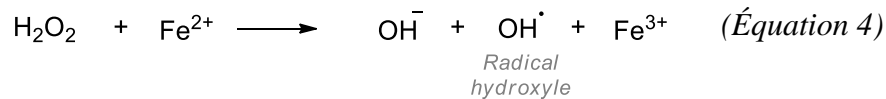
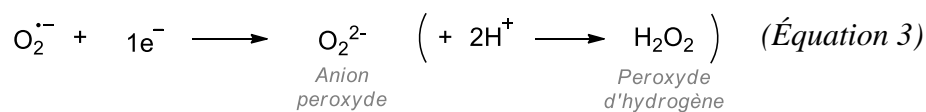


Schéma 2 : Formation du radical hydroxyle par réaction de Fenton

In vivo, le radical superoxyde est transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par la superoxyde dismutase (SOD). Puis, en présence de fer^{II} ou de cuivre^{II}, le peroxyde d'hydrogène se fragmente en radical hydroxyle et en anion hydroxyle *via* la réaction de Fenton (Équation 4).^[7]

Le radical hydroxyle est une espèce extrêmement réactive qui est en grande partie responsable de l'oxydation des substrats biologiques dans le cas d'un stress oxydant. Le radical hydroxyle a un fort pouvoir oxydant et est capable d'oxyder non-sélectivement la grande majorité des substrats biologiques se trouvant à quelques nanomètres de son site de génération.^[6] En effet, la valeur du potentiel standard d'oxydo-réduction du couple (HO^{\cdot}/H_2O) est de 2,34 V dans les conditions biologiques.^[8] Il est très impliqué dans l'oxydation des AGPI en entraînant des réactions en chaîne au sein des membranes cellulaires causant leurs dégradations.

3. Les radicaux peroxydes

Les radicaux peroxydes sont des radicaux secondaires issus de l'addition de l'oxygène sur des radicaux centrés sur le carbone R^{\cdot} , eux-mêmes issus généralement de l'action d'un radical hydroxyle sur un substrat biologique qui entraîne l'arrachement d'un proton (Équation 5).

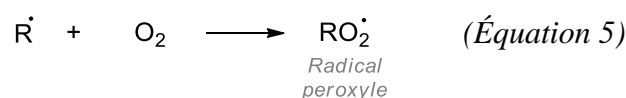


Schéma 3 : Formation du radical peroxyde

Les radicaux peroxydes sont de bons oxydants vis-à-vis des protéines, de l'ADN et des lipides. Le potentiel d'oxydation du couple RO_2^{\cdot}/RO_2H est de 1,00 V.^[4] Comme le radical hydroxyle, ils sont responsables de l'oxydation et de la dégradation des AGPI au sein des membranes cellulaires.

4. Le radical monoxyde d'azote

Le radical monoxyde d'azote ($\cdot NO$) est une molécule labile qui diffuse très facilement à travers les membranes cellulaires. Il est synthétisé *in vivo via* l'oxydation de la L-arginine en L-citruline par une famille d'enzymes, les NO synthases (NOS) (Équation 6).^[9]

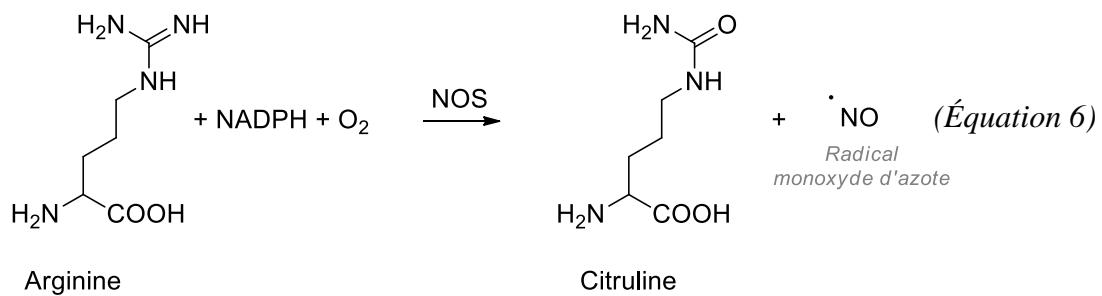


Schéma 4 : Formation enzymatique du radical monoxyde d'azote

Le radical monoxyde d'azote a de nombreux effets biologiques. Il possède par exemple un rôle anti-inflammatoire^[10] et est fortement impliqué dans le contrôle des fonctions vasculaires en réduisant la pression sanguine.^[11] Il possède également différentes propriétés dans le système nerveux et est impliqué dans la douleur, le sommeil, *etc.*^[12]

Il possède également des effets protecteurs vis-à-vis du stress oxydant en réagissant avec les radicaux alkoxydes (RO^{\cdot}) et peroxydes (RO_2^{\cdot}) et en limitant ainsi la peroxydation lipidique (PL).^[13] Malheureusement, il est aussi impliqué dans de nombreuses pathologies comme le diabète,^[14] l'athérosclérose^[15] ou la maladie d'Alzheimer.^[16]

Le $\cdot NO$ forme le peroxyde d'azote par réaction avec le radical superoxyde (Équation 7). Cette molécule est très réactive vis-à-vis des protéines, des lipides et des acides nucléiques.^[17] De plus, après protonation (Équation 8), elle peut se fragmenter en radical dioxyde d'azote et en radical hydroxyle, ce dernier ayant des effets très délétères comme vu précédemment (Équation 9).^[4]

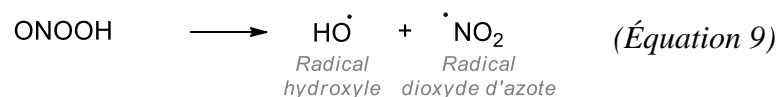
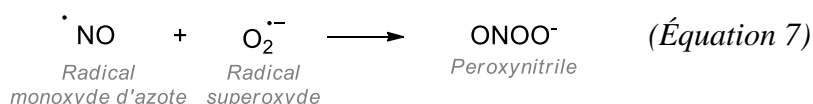


Schéma 5 : Formation du radical hydroxyle à partir du radical monoxyde d'azote

Le $\cdot\text{NO}$ est également susceptible de réagir avec la plupart des espèces oxygénées, les thiols et certains métaux comme le fer. Il peut ainsi conduire à la détérioration des protéines par S-nitrosylation des acides aminés possédant une fonction thiol. En se fixant sur l'hème (molécule de porphyrine contenant un atome de fer) de divers enzymes comme la cytochrome oxydase ou la guanylate cyclase, il peut également engendrer l'inhibition d'enzymes (Schéma 6).^[18]

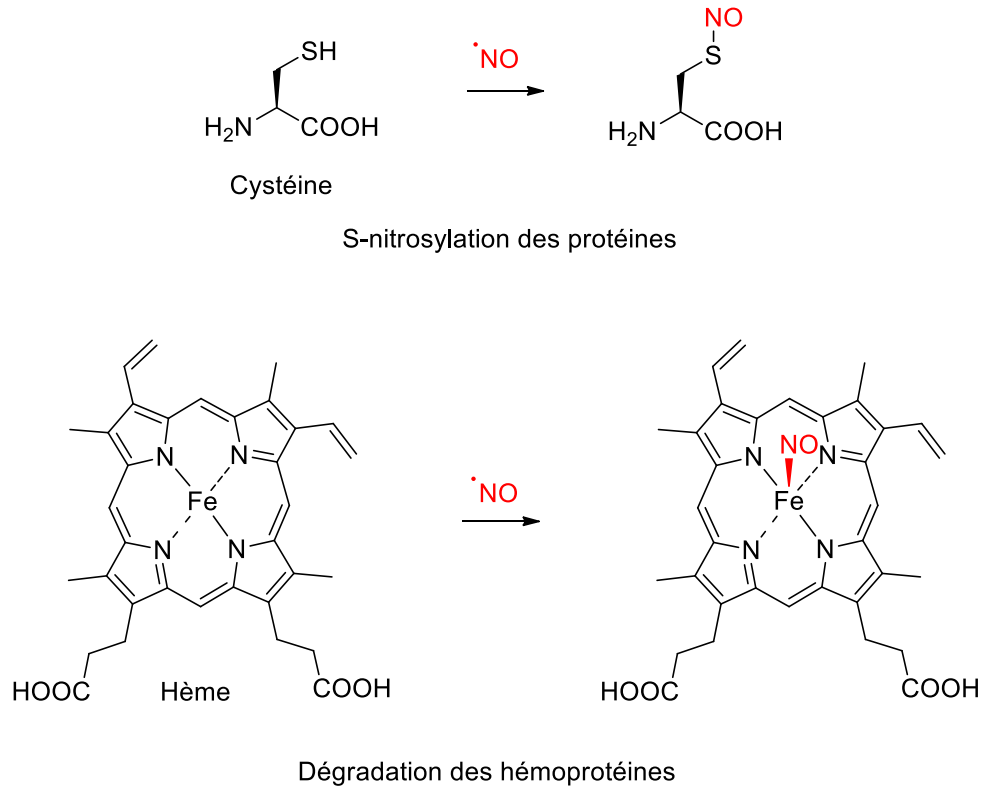


Schéma 6 : Dégradation des protéines par le radical monoxyde d'azote

5. L'oxygène singulet

L'oxygène singulet est un état excité de la molécule de dioxygène, où les deux électrons de spins opposés se situent sur la même orbitale antiliante π^* alors que dans la molécule de dioxygène, ces deux électrons sont de même spins et situés sur deux orbitales antiliantes π^* différentes (Figure 2).

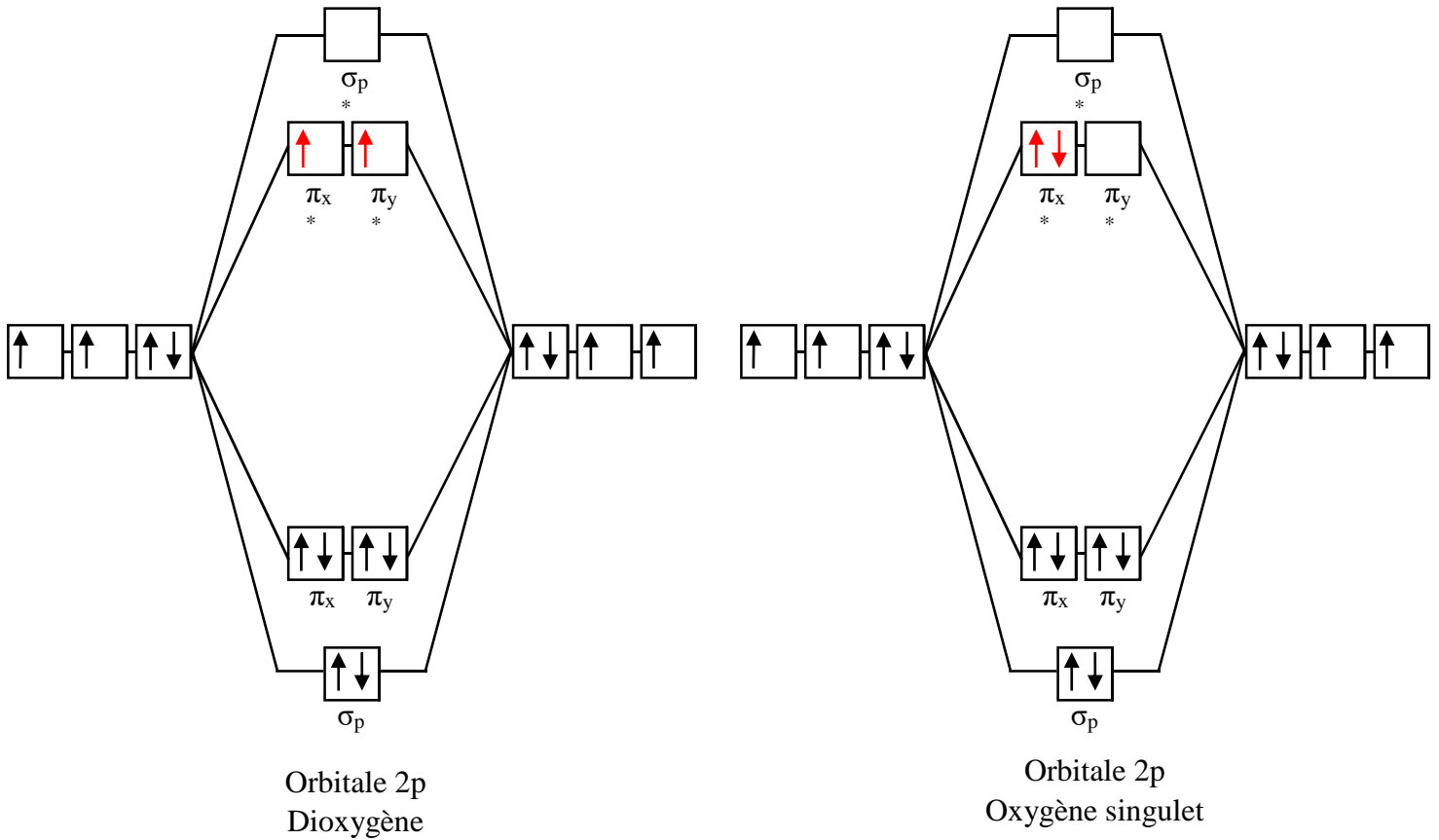


Figure 2 : Orbitales moléculaires de la molécule de dioxygène et de l'oxygène singulet

L'oxygène singulet est produit par activation photochimique du dioxygène mais également par la réaction de l'hypochlorite sur le peroxyde d'hydrogène (Équation 10). Il peut également provenir de la réaction entre des peroxydes lipidiques et l'ion peroxyne ou l'acide hypochloreux.^[19] Il peut réagir avec les protéines en oxydant les acides aminés ce qui conduit à leurs fragmentations, leurs agrégations ou des modifications de leurs conformations et ainsi des modifications de leurs activités enzymatiques.^[20]

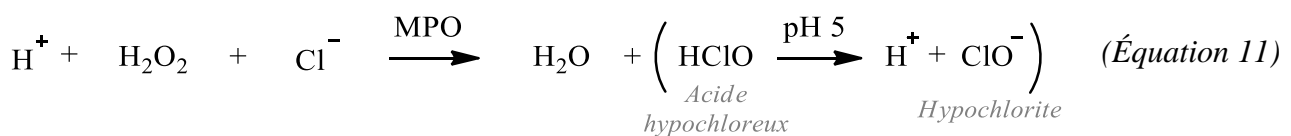
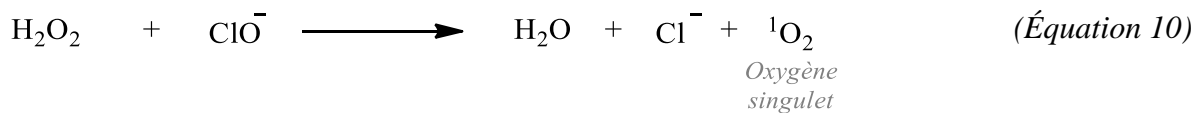


Schéma 7 : Formation de l'oxygène singulet

L'hypochlorite est généré par la réaction entre le peroxyde d'hydrogène et un ion chlorure, catalysé par la myéloperoxidase (MPO) (Équation 11).^[5]

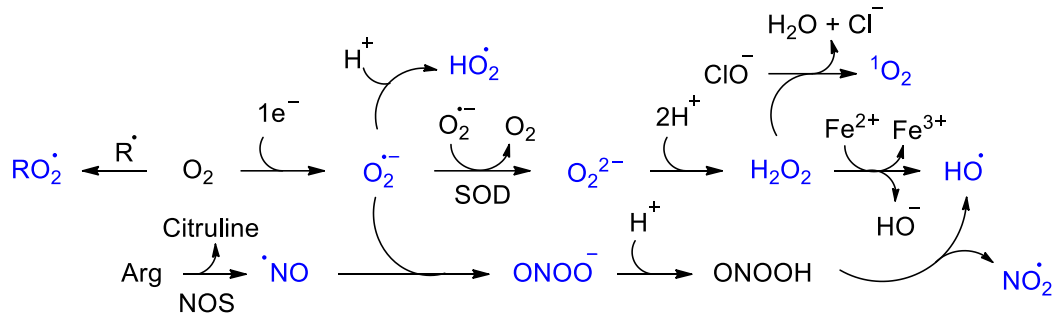


Schéma 8 : Récapitulatif de la formation des EOR

Les EOR ont donc des effets plus ou moins délétères selon leur potentiel d'oxydation vis-à-vis des substrats biologiques. Le radical hydroxyle et le radical hydroperoxyde (HO_2^\bullet) sont les plus réactifs des EOR et le monoxyde d'azote ($\bullet\text{NO}$) est également un bon oxydant des protéines, de l'ADN et des lipides. La toxicité des EOR peut également être indirecte et provenir de leur aptitude à créer de nouvelles espèces plus réactives et délétères. Le radical superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$) a un faible potentiel d'oxydation mais il conduit à la formation de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et des radicaux des radicaux perhydroxyle (HO_2^\bullet) et hydroxyle (HO^\bullet) très réactifs vis-à-vis des substrats biologiques et qui sont en grande partie responsables de l'oxydation des AGPI et de la peroxydation lipidique. Le radical monoxyde d'azote ($\bullet\text{NO}$) conduit à la formation de peroxytrifluorure (ONOO^-) très toxique pour les cellules et également impliqué dans la peroxydation lipidique. Ce dernier conduit également à la formation du radical hydroxyle (HO^\bullet) particulièrement réactif. Les radicaux peroxydes (RO^\bullet) sont eux aussi fortement impliqués dans la peroxydation lipidique et sont responsables de réactions en chaîne à l'origine de la destruction des membranes cellulaires (Schéma 8).

III. La peroxydation lipidique

Les EOR peuvent attaquer les AGPI estérifiés sous forme de phospholipides dans les membranes cellulaires en arrachant un proton en position *bis*-allylique créant ainsi un radical stabilisé par résonance. Ce nouveau radical pentadiényle peut capter une molécule de dioxygène pour former un radical peroxyde qui capte à son tour un radical hydrogène (H^\bullet) pour former un hydroperoxyde lipidique. Cet hydroperoxyde peut se décomposer ensuite en radical alkoxyde (RO^\bullet) qui peut ensuite se transformer en un grand nombre d'alcènes ou d'aldéhydes. Certains, comme le 4-hydroxyhexéanal (4-HHE) qui dérive des AGPI en oméga 3 ou le 4-hydroxynonéanal (4-HNE) qui dérive des AGPI en oméga 6 (Schéma 9), ont des effets délétères.

Le 4-HNE et le 4-HHE ont été beaucoup étudiés depuis les années 1990 et sont considérés comme les produits les plus toxiques issus de la peroxydation lipidique.

En 1991, Esterbauer, *et al.* montrent que le 4-HNE et le 4-HHE induisent des dommages à l'ADN et provoquent la mort cellulaire *in vivo*.^[21]

Cette toxicité vient de leur capacité à se lier de façon covalente aux fonctions thiols des protéines et de modifier ainsi l'expression des gènes.^[22] Les radicaux peroxy conduisent quant à eux à la formation d'acides gras polyinsaturés monohydroxylés ou dihydroxylés et d'isopranoïdes (Cf. Chapitre 2).^[23]

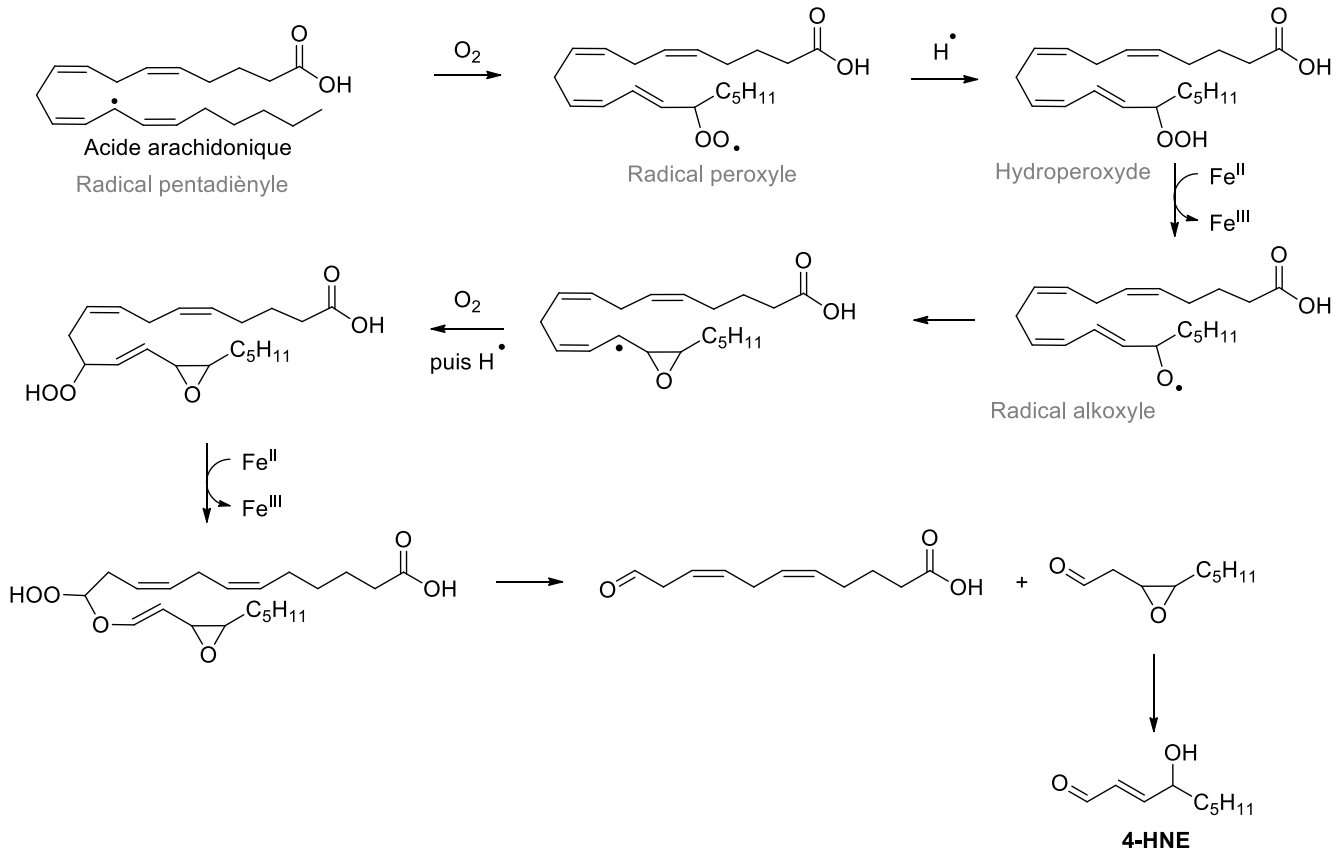


Schéma 9 : Mécanisme de formation du 4-hydroxynonéal à partir de l'AA proposé par Pryor et Porter^[24]

Le radical hydroperoxyde formé par la capture d'une molécule de dioxygène par le radical *bis*-allylique est capable à son tour d'arracher un hydrogène en position *bis*-allylique des AGPI, conduisant à une réaction en chaîne qui entraîne des dommages importants sur les membranes cellulaires pouvant conduire à la mort cellulaire (Schéma 10).^[6]

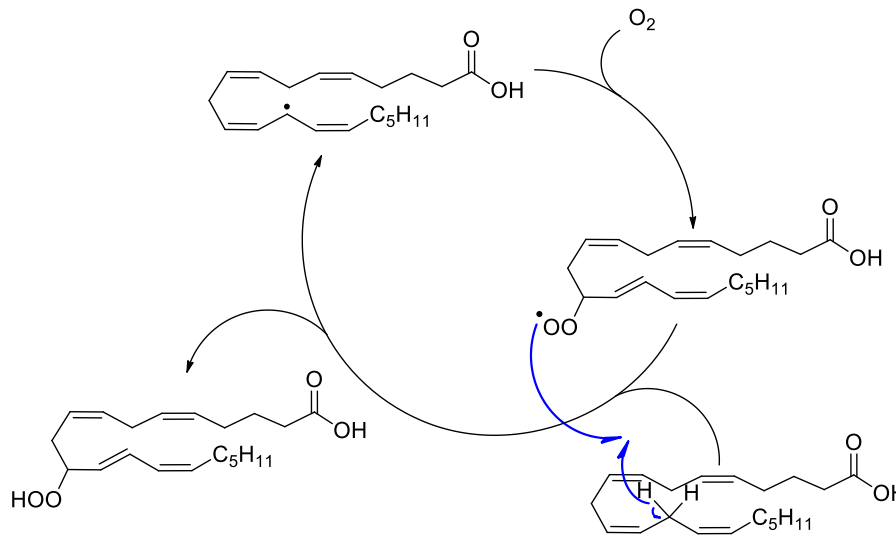


Schéma 10 : Peroxydation lipidique : réaction en chaîne

IV. Les espèces antioxydantes

Pour se protéger des radicaux libres formés à partir de l'oxygène, les organismes disposent de nombreuses molécules protectrices qu'on appelle antioxydants. Ces antioxydants peuvent être de nature enzymatique ou non-enzymatique, endogènes ou exogènes.

1. Espèces endogènes

1.1. *Espèces antioxydantes enzymatiques*

Les systèmes enzymatiques sont reconnus comme étant les plus performants dans la lutte contre les espèces prooxydantes. La première ligne de défense contre les EOR sont des métalloenzymes, les superoxydes dismutases (SOD). Leur rôle est de transformer le radical superoxyde par une réaction de dismutation, en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (Équation 12). Ces enzymes sont ubiquitaires et sont présentes dans pratiquement tous les organismes vivants.^[4,25]

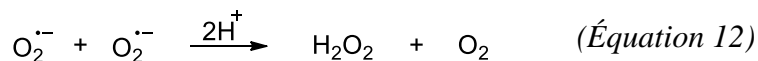


Schéma 11 : Réaction de dismutation des radicaux superoxydes

Les glutathions peroxydases (GPxs) sont des sélénoprotéines capables de réduire les peroxydes par oxydation du glutathion réduit (GSH) (Équation 13). Elles interviennent en particulier au sein des membranes lipidiques où elles permettent de piéger les peroxydes lipidiques et ainsi de stopper les réactions en chaîne dues au stress oxydant et la formation des espèces délétères 4-HHE et 4-HNE dans les membranes cellulaires.^[25]

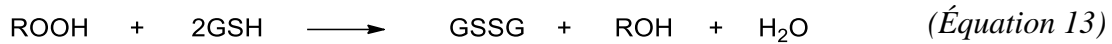


Schéma 12 : Réduction des peroxydes par oxydation du glutathion

Enfin, le système thiorédoxine est responsable de la protection des fonctions thiols des protéines et de leur maintien à l'état réduit *via* la réduction des ponts disulfures (Équation 14).



Schéma 13 : Réduction des ponts disulfures protéiques par oxydation de la thiorédoxine

La thiorédoxine (Trx-(SH)₂) est régénérée à partir de sa forme oxydée (Trx-S₂) par réduction de NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase.^[25]

1.2. Espèces antioxydantes non-enzymatiques

Parmi les substances endogènes, le glutathion, la bilirubine, les hormones sexuelles (oestrogènes), l'acide urique, le coenzyme Q, la mélanine, la mélatonine et l'acide lipoïque, constituent les principaux systèmes antioxydants non enzymatiques (Figure 3).^{[4],[25]}

Le glutathion est un tripeptide portant une fonction thiol (cystéine). Il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH) au niveau intra-cellulaire. Il est capable *in vitro* de piéger les radicaux hydroxyles (OH[•]), alkoxydes (RO[•]), peroxydes (RO₂[•]), l'acide hypochloreux (HOCl), les radicaux centrés sur le carbone (R[•]), le peroxy-nitrite (ONOO⁻) et l'oxygène singulet. De plus, il est essentiel au fonctionnement d'enzymes capables de piéger le peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes (en particulier d'origine lipidique) tels que la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase (GR) ainsi que la glutathion S-transférase (GST). Enfin, il est capable de chélater le cuivre et de limiter la génération de radicaux par la réaction de Fenton.^[26]

Le coenzyme Q ou ubiquinone est capable de s'insérer dans les membranes lipidiques et est un puissant inhibiteur de la peroxydation lipidique par piégeage des radicaux RO₂[•] (Équation 15).^[4]

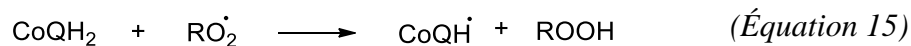


Schéma 14 : Piégeage des radicaux peroxydes par le coenzyme Q

L'acide urique est majoritairement ionisé sous forme d'urate (UrH₂⁻) à pH physiologique et est également un puissant piégeur de radicaux hydroxyles (OH[•]) et peroxydes (RO₂[•]) (Équation 16).^[27]



Schéma 15 : Piégeage des radicaux peroxydes par l'urate

L'acide urique protège également les protéines en réagissant avec le peroxy-nitrite (ONOO^-).^[28]

La bilirubine (produit terminal de dégradation de l'hème) est présente sous forme liée à l'albumine et est capable de piéger des radicaux peroxy RO_2^\bullet et l'oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine, principale protéine de transport dans le sang, et les acides gras liés à l'albumine, des attaques radicalaires.^[29]

Grâce à leur groupement phénol, les oestradiols (hormones sexuelles féminines) sont capables de piéger les radicaux et inhibent ainsi la peroxydation lipidique des lipoprotéines de basse densité (LDL).^[30]

Les mélanines sont des pigments formés enzymatiquement à partir de la tyrosine. Elles sont formées de groupements quinones (espèce oxydante) et hydroquinones (espèce réductrice). Les mélanines présentes sur la peau protègent celle-ci de l'exposition aux UVs. Ce sont des piègeurs de radicaux, en particulier du radical superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$ et peroxy RO_2^\bullet .^[31] Elles sont également présentes dans certaines parties du cerveau (*substantia nigra*) et dans la rétine.

La mélatonine est une hormone qui présente des propriétés antioxydantes *in vitro* à forte concentration, en se montrant capable de piéger la plupart des radicaux centrés sur l'oxygène ainsi que le peroxy-nitrite. Cependant, son rôle antioxydant *in vivo* semble plus indirect, en activant les systèmes enzymatiques oxydants tels que les SOD.^[32]

Enfin, l'acide lipoïque piège *in vitro* les radicaux hydroxyles (HO^\bullet), peroxy (RO_2^\bullet) l'acide hypochloreux (HOCl) et l'oxygène singulet. Sous l'action d'enzymes telles que la lipoamide deshydrogénase, glutathion réductase ou la thiorédoxine réductase, l'acide lipoïque est réduit *in vivo* en acide dihydrolipoïque qui est un puissant agent réducteur. Il permet de régénérer la thiorédoxine, de réduire la forme oxydée du glutathion (GSSG) et de régénérer l' α -tocophérol, l'antioxydant principal du plasma, à partir du radical α -tocophéryle.^[4]

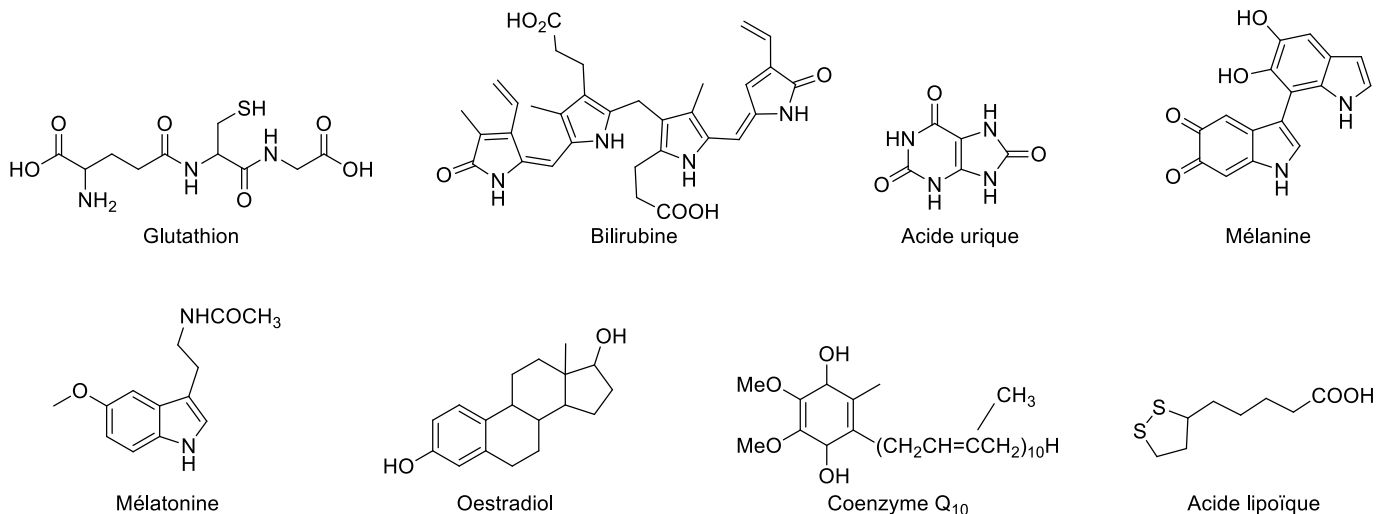


Figure 3 : Principaux antioxydants endogènes non-enzymatiques.

2. Espèces exogènes

Il est connu que l'alimentation joue un rôle important dans la défense de l'organisme pour lutter contre la surproduction des EOR. Une alimentation riche en fruits et légumes et en oligo-éléments permettrait de diminuer le risque de survenu de cancers,^[33] de maladies cardiovasculaires^[34] et de maladies dégénératives.^[35] Les principales substances exogènes antioxydantes sont les vitamines A, C et E, les β -caroténoïdes, les polyphénols et les oligo-éléments (Figure 4).^{[4],[25]}

Les vitamines jouent également un rôle très important dans la régulation des EOR. La vitamine E, qui désigne en réalité la famille des tocophérols et tocotriénols dont la forme la plus active est l' α -tocophérol, est l'antioxydant liposoluble principal dans le plasma chez l'humain. Elle possède une grande chaîne lipophile qui lui permet de s'insérer dans les membranes lipidiques où elle joue un rôle protecteur en piégeant l'oxygène singulet en s'oxydant en quinone.^[4] Elle est également capable de réagir avec le radical hydroxyle (OH^\bullet) mais son rôle principal est de piéger les radicaux peroxydes (RO_2^\bullet) en formant un radical tocophéryle. La vitamine C permet de régénérer l' α -tocophérol par réduction du radical tocophéryle. Elle est également le principal antioxydant des fluides extracellulaires car c'est un excellent piègeur des radicaux hydroxyle (OH^\bullet) et superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$).^[25]

Comme les vitamines, les caroténoïdes sont apportés à l'organisme *via* la consommation de fruits et légumes. Le plus abondant est le β -carotène qui, après hydrolyse hépatique, donne deux molécules de vitamine A. Les caroténoïdes sont capables de protéger l'organisme en désactivant les radicaux peroxydes (RO_2^\bullet) et l'oxygène singulet.^[4]

Les polyphénols sont une famille importante d'antioxydants (Schéma 16) et sont présents dans les végétaux (fruits, plantes aromatiques, thé...). Ce sont d'excellents piègeurs des EOR et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre, diminuant ainsi leur disponibilité pour la réaction de Fenton.

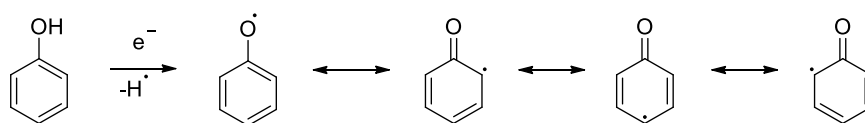


Schéma 16 : Exemple de piégeage des radicaux par la fonction alcool des polyphénols

Enfin, les oligoéléments ne sont pas des antioxydants en tant que tel mais jouent le rôle important de co-facteurs d'enzymes. Par exemple, le sélénium est cofacteur de la GPx, le cuivre et le zinc sont cofacteurs de la SOD. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines et peut inhiber les réactions de formation des EOR induites par des métaux de transition en rentrant en compétition avec le fer et le cuivre pour la réaction de Fenton (Équation 4).^[36]

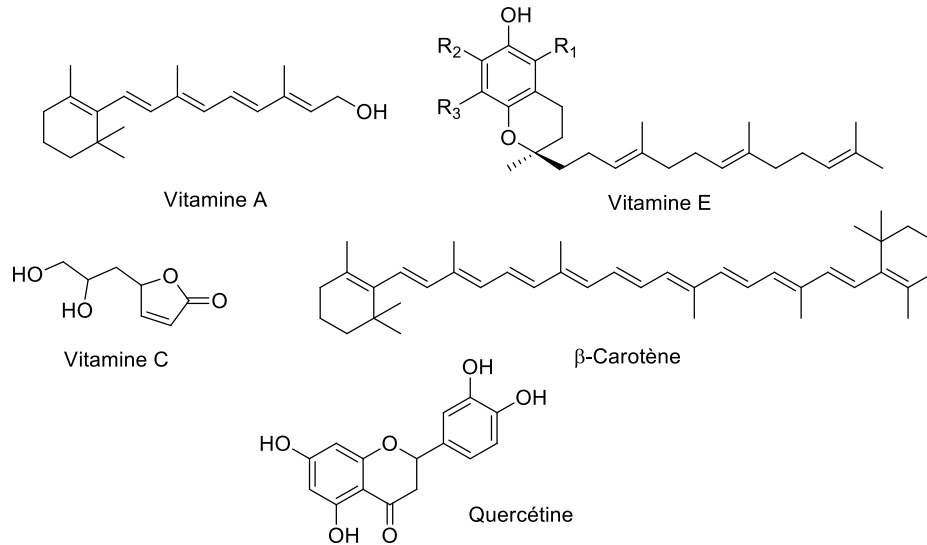


Figure 4 : Principaux antioxydants exogènes

Les antioxydants sont donc de natures très diverses et sont essentiels au bon fonctionnement des organismes en les protégeant des espèces prooxydantes. Cependant, en cas de stress oxydant, les antioxydants de l'organisme ne suffisent plus à protéger ceux-ci contre les attaques oxydantes des radicaux libres surproduits et la dégradation des substrats biologiques essentiels peut entraîner ou aggraver différentes pathologies cardiaques et neurodégénératives ou accélérer le vieillissement des organismes.

V. Les conséquences du stress oxydant

Le stress oxydant engendre la dégradation des macromolécules de l'organisme et il est ainsi impliqué dans un grand nombre de pathologies. Il joue également un rôle dans la perte des facultés due à l'âge. Ci-dessous sont présentés quelques exemples du rôle délétère du stress oxydant.

1. Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire dont l'évolution lente se caractérise par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux, formant ainsi des plaques athéromes sur la surface des moyennes et grosses artères. La formation de ces plaques engendre le rétrécissement de ces artères et peut aller jusqu'à leur obstruction par un caillot de sang. Ainsi, cette maladie est la cause de 50 % des infarctus myocardiques et cérébraux dans les pays industrialisés.^[37]

Le stress oxydant joue un rôle important dans cette pathologie.^[38] En effet, il est apparu que l'augmentation de la production d'EOR au sein des macrophages et des cellules des muscles lisses entraîne des dysfonctionnements des cellules endothéliales, une des étapes initiales de l'athérogénèse qui prédispose à des lésions athéroscléreuse à long terme.

Les EOR impliqués dans l'athérosclérose proviennent de l'activité de plusieurs enzymes oxydantes surexprimées dans le cas de l'athérosclérose telles que NADPH, la xanthine oxydase (XO), l'oxyde nitrique synthase (NOS), la myéloperoxydase (MPO) ou les lipooxygénases (LOX).

Le stress oxydant induit par la production d' H_2O_2 augmente la phosphorylation des tyrosines kinases et l'expression des protéines d'adhésions telles que VCAM-1 (molécules d'adhérences aux cellules vasculaires-1) qui entraîne l'augmentation de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et altère la perméabilité des vaisseaux.

Les EOR sont également responsables de l'oxydation des LDL du milieu extracellulaire qui est la cause principale de la formation des plaques d'athérome (Figure 5).

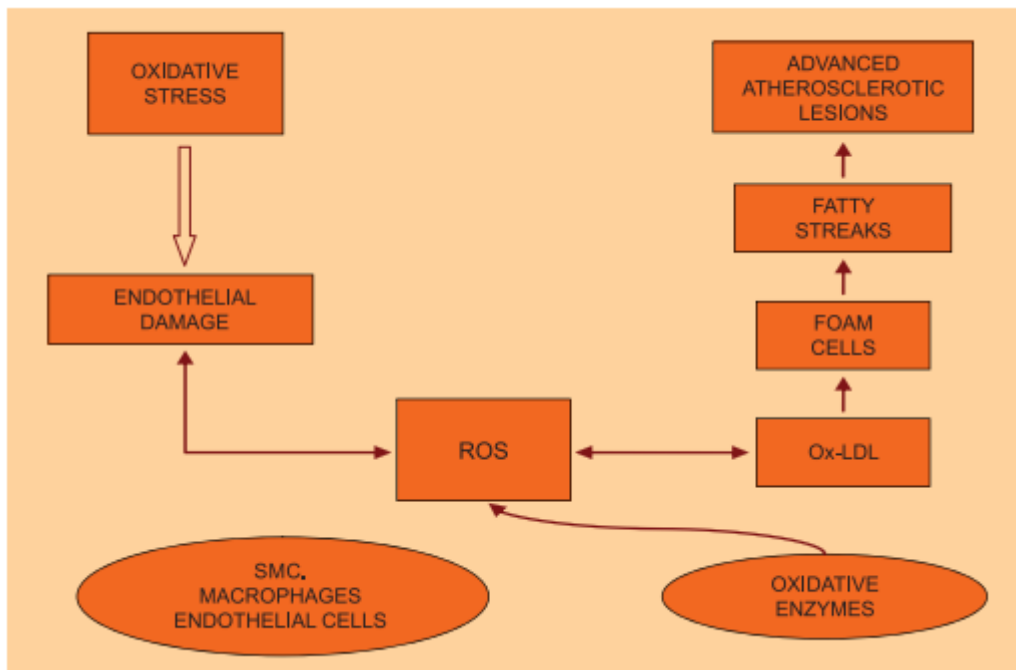


Figure 5 : Résumé du rôle du stress oxydant dans l'athérosclérose^[38]

2. Vieillesse

Selon la théorie radicalaire du vieillissement, avec l'âge apparaît une augmentation des processus oxydants responsables des pathologies dégénératives telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, l'ostéoporose ainsi que le déclin de la fonction immunitaire. Ces pathologies seraient favorisées par une production de radicaux libres élevée et une diminution des défenses antioxydantes.^[39]

Cette théorie explique ainsi l'altération des fonctions physiologiques par l'accumulation de molécules oxydées et les conséquences de cette oxydation qui engendre l'apparition de mutations, la dénaturation et l'agrégation des protéines, et l'oxydation des lipides. En effet, il a été montré que les marqueurs du stress oxydant comme la 8-oxo-guanine, dérivant de l'oxydation de l'ADN, ou des isoprostanes, métabolites oxydés des acides gras polyinsaturés, augmente avec l'âge chez de nombreuses espèces.^[40]

3. Maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont caractérisées par une perte progressive des cellules neuronales. Ainsi, la perte de 70 à 80 % des neurones d'une région du cerveau entraîne la maladie d'Alzheimer si cette zone est celle de la mémoire ou la maladie de Parkinson si la zone est celle de la motricité. L'agrégation de protéines dans la région neuronale concernée a également été observée chez les patients atteints d'une maladie neurodégénérative.

Une autre caractéristique commune à ces maladies est l'apparition d'un stress oxydant qui pourrait engendrer le dysfonctionnement ou la mort des cellules neuronales.

Plusieurs études ont montré une accumulation liée à l'âge de cuivre et de fer dans les cerveaux de souris liée à une défaillance de l'homéostasie métallique.^[41]

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la formation de plaques amyloïdes essentiellement composées de peptide β -amyloïde (A β 42). Des études récentes ont montré *in vitro* l'importance du zinc dans la formation de ces plaques formées par agrégation des protéines et précipitation du peptide β -amyloïde. De plus, il a été montré la présence de cuivre et de fer dans des concentrations anormalement élevées (400 μ M et 1mM respectivement) dans les plaques amyloïdes. En plus de causer la précipitation des peptides, la présence de ces métaux engendre la production d'EOR (H₂O₂ et OH^{*}) par réaction de Fenton, qui sont en partie responsable de la mort cellulaire neuronale.^[42]

La maladie de Parkinson est quant à elle causée par la perte des neurones dopaminergiques situés dans la *substantia nigra* et l'agrégation de la protéine α -synuclein. Cette mort neuronale est causée en grande partie par l'accumulation d'ion Fe^{II} et Cu^{III} qui entraînent un stress oxydant.^[43] La dopamine est un neurotransmetteur essentiel, liée aux vésicules et inerte. Cependant, sous l'action de la monoamine oxydase qui est plus active avec l'âge, elle se dégrade et engendre la production de peroxyde d'hydrogène qui entraîne la formation du radical hydroxyle, sous l'action du fer^{II}. L'auto-oxydation de la dopamine entraîne également la formation de neuromélanine.^[44] Cette molécule a des propriétés antioxydantes si la concentration de fer reste faible et il a été postulé que son rôle est de protéger les cellules des réactions redox engendrées par la dopamine.

Cependant, en présence d'une forte concentration de fer, la neuromélanine est prooxydante et contribue à la formation d'EOR. L'équilibre entre la dopamine vésiculaire et la dopamine relâchée dans le cytoplasme est régulé par l' α -synuclein. Cependant, en présence de fer et en condition de stress oxydant, l' α -synuclein forme des agrégats dans les cellules neuronales et conduit ainsi au dysfonctionnement de la régulation du processus redox de la dopamine entraînant la mort neuronale.^[45]

4. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe caractérisé par une dysfonction et un remodelage cardiaque. Dans cette pathologie, une surproduction d'EOR a lieu essentiellement dans les mitochondries des cellules du myocarde et provient de sources enzymatiques essentiellement. Trois sources enzymatiques sont responsables de l'insuffisance cardiaque : la chaîne respiratoire mitochondriale, la xanthine oxydase et les NOXs (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxydases).^[46]

Les NOXs sont considérées comme les principales sources d'EOR impliquées dans les insuffisances cardiaques.^[47] Ces enzymes sont responsables de la dérégulation de la disponibilité des ions calcium en réduisant l'accumulation de ces ions dans les mitochondries ce qui entraîne l'oxydation et la dégradation de NADH et NADPH. La disparition de ces enzymes provoque l'émission d' H_2O_2 dans les mitochondries des cellules du myocarde.

Au niveau de la mitochondrie, Tomomi *et al.* ont observé une augmentation de la production mitochondriale d'anions superoxydes associée à un blocage du transport des électrons au niveau du complexe I de la chaîne respiratoire. Ces EOR sont responsables de la production de 4-hydroxynonéal (4-HNE) par oxydation des lipides. Cet aldéhyde peut inactiver l'isocitrate déshydrogénase mitochondriale, une enzyme clé du métabolisme énergétique myocytaire qui intervient précocement au cours du développement de l'hypertrophie cardiaque.^[48]

Parmi les espèces radicalaires observées dans le myocarde au cours de l'insuffisance cardiaque, on peut citer l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}) ainsi que des EOR non radicalaires tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou encore le peroxytrinitrate ($ONOO^-$). Le rôle du peroxytrinitrate dans la pathologie cardio-vasculaire semble majeur du fait de la diminution de la disponibilité du $^{\cdot}NO$ que cela engendre mais aussi à cause de son très fort pouvoir oxydant, responsable de la détérioration de la fonction cardiaque.

Cette surproduction d'EOR modifie l'expression de gènes sensibles au statut redox de la cellule. Ces modifications entraînent des arythmies, l'apoptose des cellules myocytaire et la nécrose des tissus ce qui engendre une hypertrophie cardiaque et le dysfonctionnement du ventricule gauche.^[49]

VI. Conclusion

Le stress oxydant entraîne la formation d'EOR, espèces délétères qui sont capables d'oxyder et donc de dégrader la plupart des macromolécules des organismes. Cependant, des molécules antioxydantes sont capables de piéger ces espèces délétères et de protéger les organismes du stress oxydant. Ces antioxydants peuvent être des molécules endogènes ou exogènes. Il est donc important d'avoir une alimentation permettant l'apport de ces antioxydants pour lutter contre les nombreux effets délétères des EOR. Cependant, si les molécules antioxydantes de l'organisme, notamment les lipides, ne suffisent plus à endiguer la dégénération des substrats biologiques, ces EOR engendrent une peroxydation lipidique conduisant à la libération de petites molécules délétères (4-HNE et 4-HHE) et à la destruction des membranes cellulaires. Le stress oxydant joue aussi un rôle important dans un grand nombre de pathologies cardiaques et neurodégénératives mais également dans les diabètes et les cancers et joue également un rôle dans le vieillissement des organismes. Son étude est donc importante pour mieux comprendre ses phénomènes patho-physiologiques.

Chapitre 2 : Les isoprostanes, métabolites des AGPI

I. Découverte

En 1930, Kurzrok et Lieb cherchent un moyen de lutter contre la stérilité humaine et démontrent dans leur étude que l'injection de sperme dans l'utérus engendre une forte contraction ou au contraire une relaxation complète.^[50] En 1935, Von Euler parvient à montrer que la contraction des muscles de l'utérus est due à un lipide acide qu'il isole et nomme prostaglandine (PG) croyant que ce dernier est produit par la prostate.^[51] En réalité, les prostaglandines sont produites en majeure partie par les vésicules séminales comme il a été montré par Elisson en 1959.^[52] En 1960, Bergström et Sjövall parviennent à cristalliser deux prostaglandines qu'ils nomment F et E à partir de glande vésiculaire de mouton.^[53] Bergström *et al.* parviennent ensuite à caractériser ces lipides et à résoudre leurs structures en 1962.^[54] Il reçoit avec J.R. Vane et B. Samuelsson le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1982 pour leurs travaux dans ce domaine.

Les premiers essais d'oxydation chimique d'acide gras polyinsaturés sont menés par Nugteren *et al.* en 1967.^[55] A partir de l'acide dihomog- γ -linoléique, ils obtiennent des molécules qui ne sont pas des prostaglandines mais qui ont une structure très similaire. Ils parlent donc d'isomères de prostaglandines sans connaître leurs structures exactes. Plus tard, Pryor *et al.* complètent ces travaux en réalisant l'oxydation radicalaire des acides dihomog- γ -linoléique, arachidonique et linoléique et montrent ainsi qu'il est possible par auto-oxydation de convertir les acides gras polyinsaturés en ces isomères de prostaglandines.^[56] C'est en 1990 que Morrow *et al.* mettent clairement en évidence *in vivo* la production non enzymatique de ces isomères des prostaglandines dont ils élucident la structure, épimérisée en position 8. Ils nomment ces molécules isoprostanes (IsoPs) ce qui signifie « isomères de prostaglandines ». Par analyse GC/MS ils parviennent à montrer la présence d'isoprostanes de type F dans le plasma et les urines de rat soumis à des conditions oxydantes (CCl₄).^[57] En 1993 et 1998, ils complètent cette étude en montrant la présence *in vivo* des isoprostanes de type D et E^[58] puis de type A et J^[59] dans des foies de rats (Figure 6). Ces lipides sont détectés par analyse GC/MS chez les rats sains et augmentent drastiquement lorsque les foies sont placés dans des conditions oxydantes (CCl₄). Ils montrent également dans cette étude que les isoprostanes de type cyclopenténone (A et J) ne sont pas présentes dans la circulation à cause de leur propension à former des adduits.

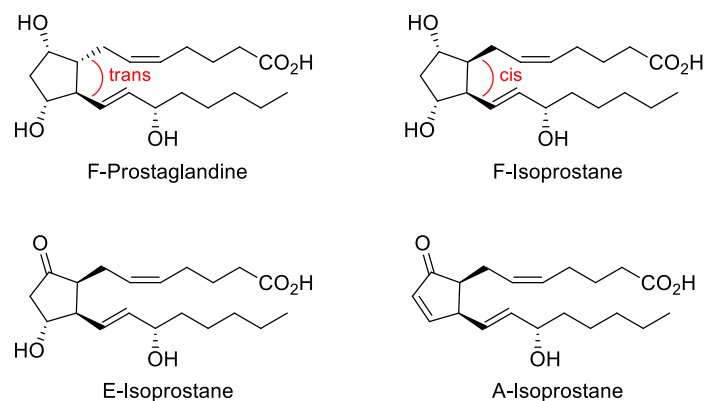


Figure 6 : Exemples de structures de type prostaglandine et isoprostane

II. Structure

Les isoprostanes sont constituées d'un noyau cyclopentanique qui porte deux chaînes latérales lipidiques avec une stéréochimie *cis* l'une par rapport à l'autre. Le cyclopentane peut porter différentes fonctions (énone, di-hydroxyles, hydroxy-cétone, *etc.*). Si le cyclopentane porte deux hydroxyles ceux-ci sont toujours de stéréochimie 1,3-*cis* et peuvent être en *trans* avec les chaînes latérales (également appelé configuration *cis-trans-cis*) ou en *cis* par rapport aux chaînes latérales (configuration tout-*cis*). L'une de ces chaînes porte la fonction acide de l'AGPI et est nommée chaîne α . La seconde est appelée chaîne ω . Le nom isoprostane signifie isomère des prostaglandines car les prostaglandines possèdent une stéréochimie *trans* entre leurs deux chaînes latérales (Figure 7).

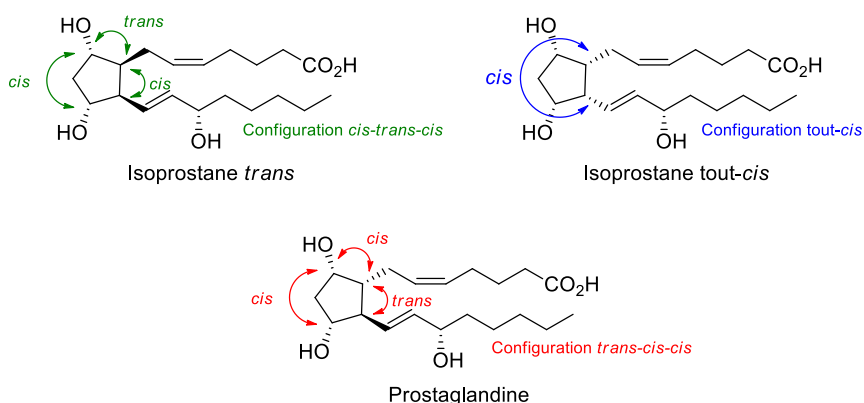


Figure 7 : Les différentes configurations possibles des isoprostanes et prostaglandines

Huit différents types de substitution peuvent être présents sur le cyclopentane. Ainsi, le cycle est nommé A, B, D, E, F, G, H ou J selon la nature de ses substituants (Figure 8).

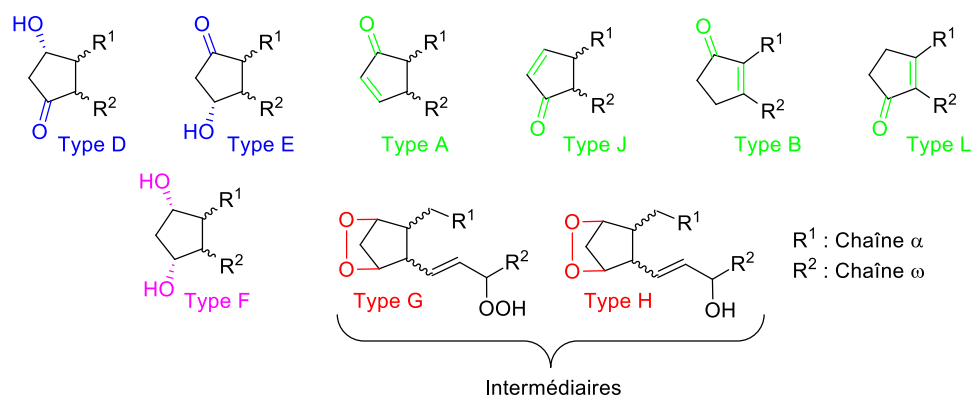


Figure 8 : Les différentes substitutions possibles du cyclopentane

Les isoprostanes de type F possèdent deux hydroxyles. Les isoprostanes de type D et E portent une β -hydroxy-cétone. La chaîne α se situe soit du côté de la cétone (type E) soit du côté de l'hydroxyle (type D). Les isoprostanes de type A, B, L et J sont des cétones α,β -insaturées. Les cycles de type B et L ont une double liaison située entre les deux chaînes lipidiques.

La cétone est du côté de la chaîne α pour le cycle de type B et du côté de la chaîne ω pour le cycle de type L. Les cycles de types A et J ont à l'inverse la double liaison d'un côté opposé au cycle et la cétone du côté de la chaîne α pour le cycle de type A et du côté de la chaîne ω pour le cycle de type J.

Enfin les cycles de types G et H sont des hydroperoxydes. Ils sont relativement instables et sont les précurseurs des isoprostanes de type D, E et F.

III. Nomenclature

En 1997, Rokach^[60] et Taber^[61] proposent indépendamment une nomenclature des isoprostanes. La nomenclature proposée par Rokach se base sur celle, déjà bien établie, des prostaglandines alors que Taber invente un nouveau système de nomenclature propre aux isoprostanes. La nomenclature de Taber, proposée à l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), est la plus utilisée actuellement et sera celle utilisée tout au long de ce manuscrit.

1. Nomenclature proposée par Rokach *et al.*

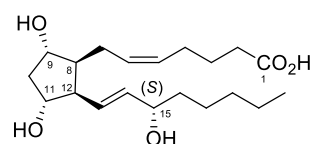


Figure 9 : La $iPF_{2\alpha-III}$

Par convention, la numérotation des carbones commence par le carbone portant la fonction acide. Les hydroxyles sont en *cis* l'un par rapport à l'autre et en *trans* par rapport aux chaînes latérales. Les chaînes latérales sont en *cis* entre elles et le carbone portant l'hydroxyle sur les chaînes latérales est de configuration (*S*) (Figure 9).

Dans son système de nomenclature, Rokach commence par indiquer que la structure est une isoprostane. Il utilise ainsi l'abréviation « iP ». Ensuite, il indique la nature des substituants du cyclopentane par la lettre qui indique le type de l'isoprostane (A, B, D, E, F, G, H ou J) (Cf. Figure 8). Le nombre d'insaturations est indiqué en indice après le type suivi d'un indice α ou β indiquant la stéréochimie des hydroxyles portés par le cycle dans le cas des isoprostanes de type D, E et F.

L'indice α indique que les hydroxyles se situent à l'arrière du plan et en *trans* par rapport aux chaînes latérales, alors que l'indice β indique que les hydroxyles sont à l'avant du plan et en *cis* par rapport aux chaînes latérales.

Pour finir, un chiffre romain précédé par un tiret indique la position de l'arrachement du proton en position *bis*-allylique ainsi que l'endroit où se forme l'endoperoxyde lors de la biosynthèse de l'isoprostane (Figure 10).

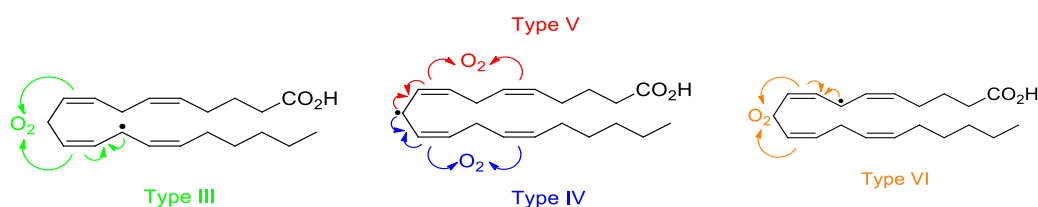


Figure 10 : Les différents types de cyclisation selon Rokach

Ainsi le type III correspond aux isoprostanes possédant un hydroxyle en position 15 (série 15). Le type IV et le type V aux isoprostanes de séries 12 et 8 respectivement et le type VI aux isoprostanes de série 5.

L'utilisation du préfixe « *iso* » indique l'inversion de la configuration d'un carbone du cycle de l'isoprostane qui porte une chaîne latérale. Par convention, les hydroxyles sont en *trans* par rapport aux chaînes latérales. Le préfixe est précédé par le numéro du carbone dont la configuration est inversée.

Le préfixe « *epi* » est utilisé pour indiquer l'inversion du carbone qui porte un hydroxyle sur les chaînes latérales (de configuration (*S*) par convention). Le préfixe est précédé du numéro du carbone de configuration inversée.

Enfin, le préfixe « *ent* » indique une inversion de l'ensemble des carbones asymétriques de la molécule (Figure 11).

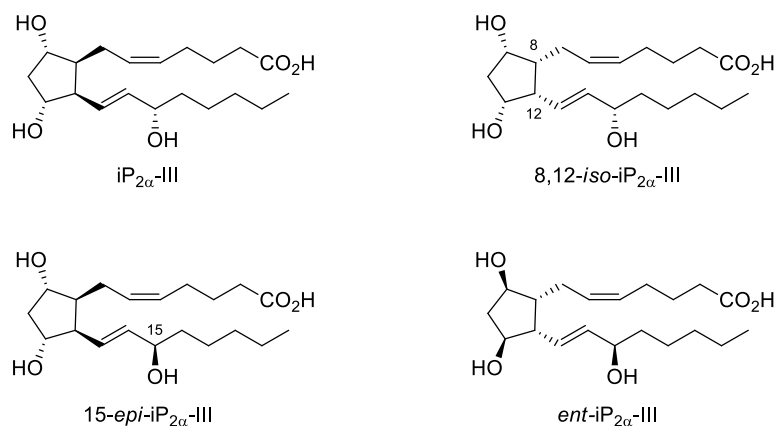


Figure 11 : Exemples de nomenclatures suivant les règles de Rokach

2. Nomenclature proposée par Taber

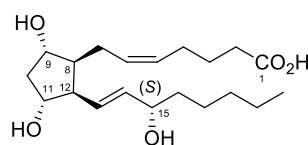


Figure 12 : La 15-F_{2t}-IsoP

Tout comme la nomenclature de Rokach, la nomenclature de Taber considère que, par convention, la numérotation des carbones commence par la fonction acide carboxylique de l'isoprostane. Les hydroxyles sont en *cis* l'un par rapport à l'autre tout comme les chaînes latérales. Le carbone des chaînes lipidiques portant la fonction hydroxyle a une configuration (S).

Dans sa nomenclature, Taber commence par indiquer la position de la fonction hydroxyle sur la chaîne latérale. Puis un tiret est ajouté, suivi par la lettre qui indique le type du cycle (ex : A,B... Cf. Figure 8). En indice, on indique le nombre d'insaturations puis la stéréochimie entre les hydroxyles et les chaînes latérales. Cette stéréochimie est indiquée par la lettre « t » si les hydroxyles sont en *trans* par rapport aux chaînes latérales et par la lettre « c » si tous les substituants du cycle sont en *cis* entre eux.

Enfin, l'abréviation « IsoP » est ajoutée après un nouveau tiret (Figure 9). Par la suite en 2005, Taber élargit cette nomenclature aux neuroprostanes et phytoprostanes (métabolites oxydés issus du DHA et de l'ALA).^[62] Les règles de nomenclatures sont identiques que celles des isoprostanes. L'abréviation finale devient alors « NeuroP » pour les neuroprostanes et « PhytoP » pour les phytoprostanes.

Le préfixe « *epi* » est utilisé pour indiquer l'inversion de configuration d'un carbone de l'isoprostane, précédé par le numéro du carbone inversé. Le préfixe « *ent* » est utilisé pour nommer l'énantiomère de la molécule de référence (Figure 13).

A noter que seule la nomenclature de Taber sera utilisée dans la suite de ce manuscrit.

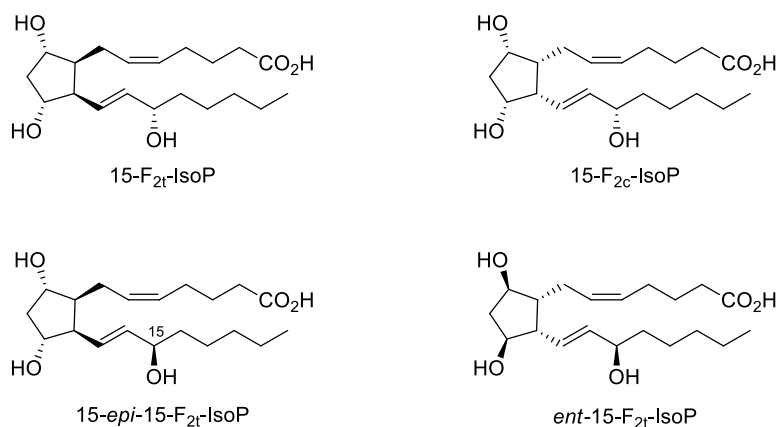


Figure 13 : Exemples de nomenclatures suivant les règles de Taber

IV. Biosynthèse

Une des principales différences de la biosynthèse des IsoPs et des PGs vient du fait que les IsoPs sont synthétisées *in vivo* au sein de la membrane lipidique par l'action des EOR sur les AGPI esterifiés aux phospholipides alors que les prostaglandines sont formées enzymatiquement par les COXs, qui ont besoin de la fonction acide libre des AGPI.

Ainsi, la peroxydation lipidique est engendrée par l'attaque des AGPI esterifiés sous forme de phospholipides des membranes cellulaires par les EOR *via* l'arrachement d'un proton en position *bis*-allylique. Le radical raisonnant qui en résulte réagit avec une molécule de dioxygène pour former un radical peroxy qui est à l'origine de la formation de petites molécules aldéhydes délétères (4-HNE et 4-HHE) et d'isoprostanés. Les isoprostanés sont ensuite libérés dans les fluides biologiques par action d'une phospholipase.

Contrairement aux prostaglandines qui sont produites à partir de l'acide arachidonique libre *via* une *bis*-oxygénation radicalaire initiée par les cyclooxygénases 1 et 2 pour former l'intermédiaire hydroperoxy-endoperoxyde PGG₂ ensuite réduit en PGH₂, les isoprostanés sont produites également *via* le mécanisme radicalaire, mais indépendamment de toutes machineries enzymatiques. Cette différence de mécanisme biosynthétique entraîne une différence structurale entre ces deux familles de métabolites oxygénés d'AGPI. En effet, l'activation enzymatique de la biosynthèse des prostaglandines par les COX engendre une stéréochimie *trans* entre leurs deux chaînes lipidiques alors que la voie de synthèse radicalaire des isoprostanés suit les règles de Baldwin et engendre majoritairement une stéréochimie *cis* entre leurs chaînes alkyles.

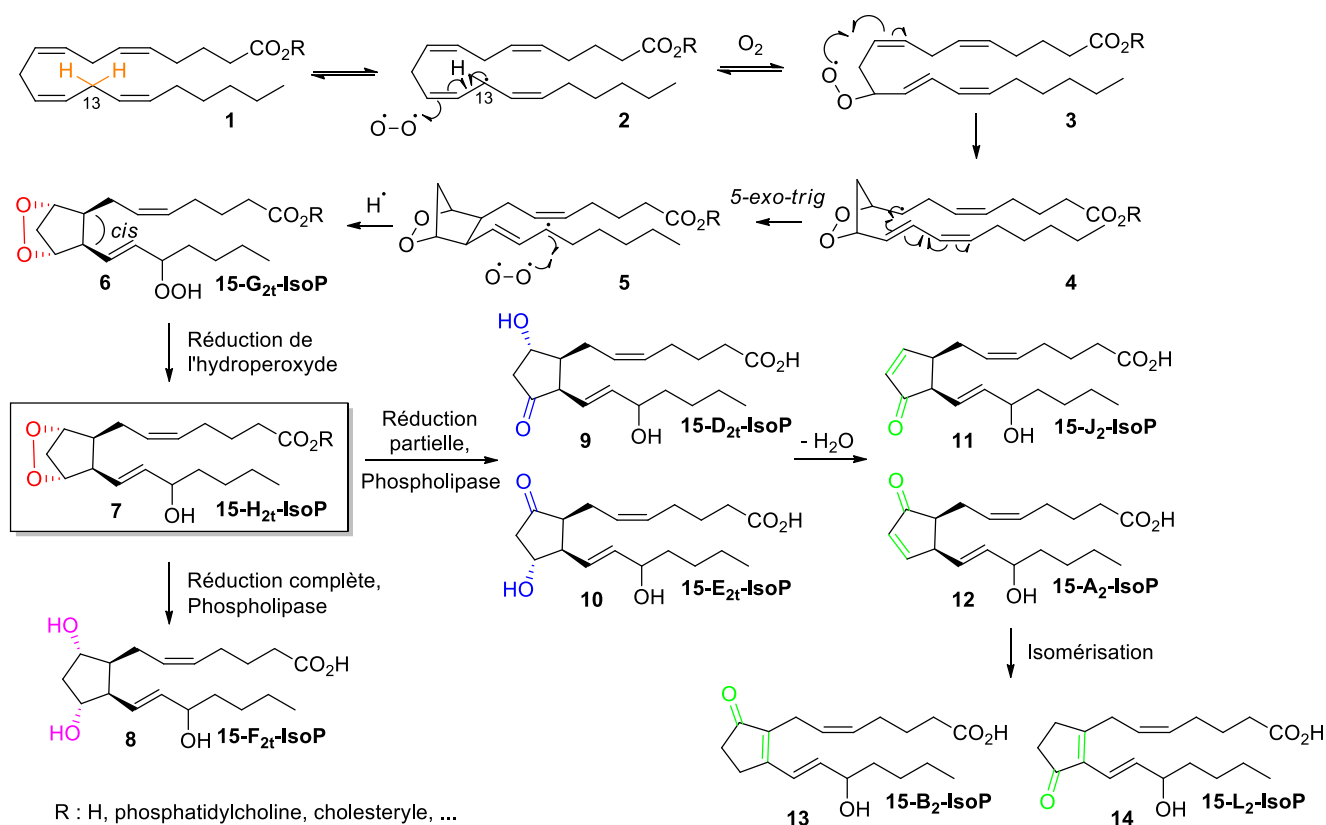


Schéma 17 : Mécanisme d'oxydation radicalaire de l'AA sur la position 13

Le mécanisme d'oxydation des acides gras polyinsaturés est proposé pour la première fois par Dahle en 1962.^[63] Tout d'abord un atome d'hydrogène en position *bis*-allylique est arraché pour former le radical stabilisé par résonance **2**. Après addition de l'oxygène triplet, le radical peroxy **3** se forme et réagit avec la double liaison en β pour former l'endopéroxyde **4** selon une cyclisation de type *5-exo-trig*. Dans l'étape suivante, une seconde cyclisation *5-exo-trig* conduit à la formation racémique du cyclopentane **5**, selon les règles de Baldwin. Puis une seconde molécule d'oxygène triplet s'additionne sur le radical pour donner un peroxy avant de terminer la cascade radicalaire par l'addition d'un atome d'hydrogène pour former l'hydroperoxyde **6**. Après réduction de l'hydroperoxyde et de l'endopéroxyde par le glutathion ou l' α -tocophérol, les isoprostanes de type F **8** sont formées. Si la réduction est partielle, les isoprostanes de type D **9** et E **10** sont obtenues selon le réarrangement de Kornblum–DeLaMar.^[58]

Les isoprostanes de type J **11** et A **12** sont formées par déshydratation des isoprostanes de type D et E. Enfin les isoprostanes de type B **13** et L **14** sont obtenues par isomérisation de la double liaison intracyclique à partir des types A et J (Schéma 17).

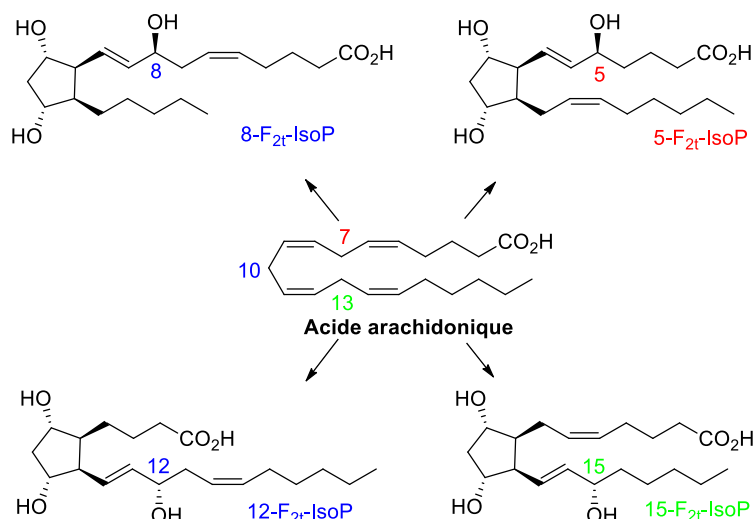


Schéma 18 : Les différentes séries d'isoprostanes issues de l'AA

Suivant la position de la formation du radical pentadiényle, différentes séries d'isoprostanes sont formées à partir du même acide gras polyinsaturé. Ainsi, l'acide arachidonique, qui possède trois positions *bis*-allyliques, peut conduire à la formation de quatre séries d'isoprostanes qui diffèrent par la nature de leurs chaînes latérales. Ainsi, l'arrachement d'un atome d'hydrogène en position 7 conduira à la formation d'une isoprostane de série 5, l'arrachement d'un proton en position 10 conduira à la formation des séries 8 et 12 et l'arrachement du proton en position 13 donnera une isoprostane de série 15 (Schéma 18). Les isoprostanes de série 5 et 15 sont les plus abondantes dans les organismes.^[57]

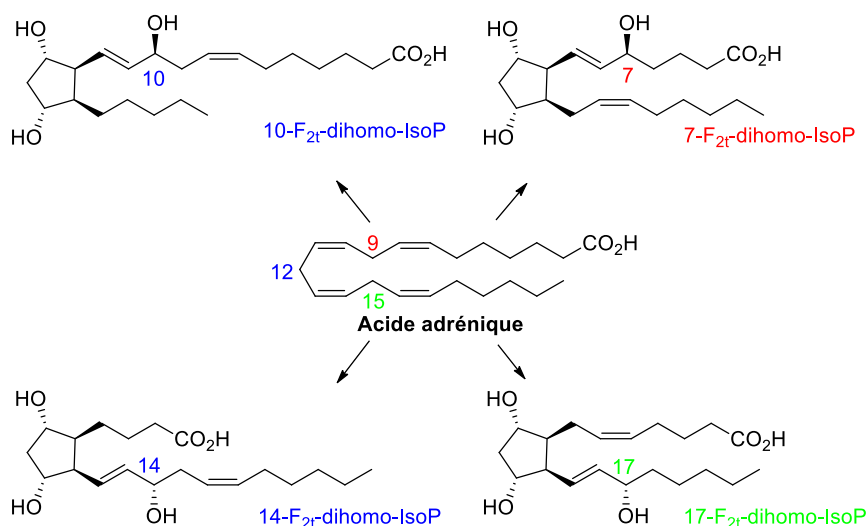


Schéma 19 : Les différentes séries dihomo-isoprostanes issues de l'AdA

Les autres acides gras polyinsaturés présents dans les membranes cellulaires conduisent également à la formation d'isoprostanes. L'acide adrénique (C22:4 ω6) conduit à la formation des dihomo-isoprostanes. Cet AGPI possède 4 doubles liaisons et trois positions *bis*-allyliques et peut mener à la formation de 4 séries de dihomo-isoprostanes (7, 10, 14 et 17) (Schéma 19). Les séries 7 et 17 ont été montrées comme étant les plus abondantes.^[64]

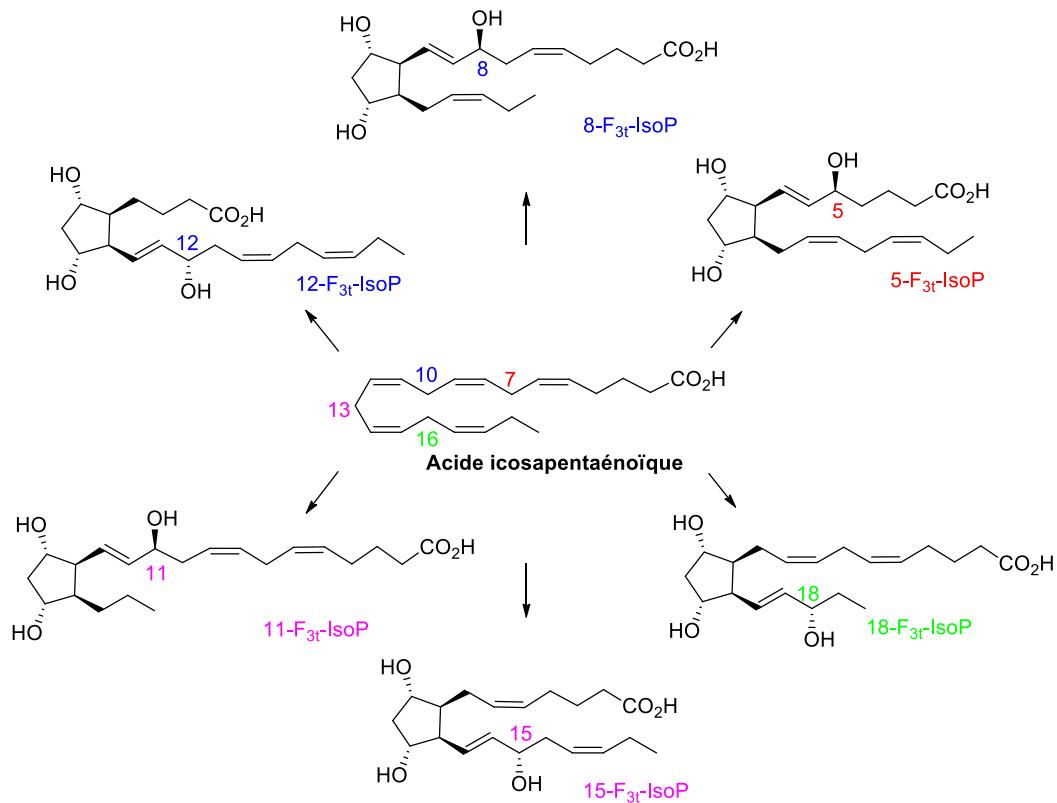


Schéma 20 : Les différentes séries d'isoprostanes issues de l'EPA

L'acide icosapentaénoïque (C20:5 ω3) est un acide gras de type oméga 3, apporté par l'alimentation. Il est l'AGPI de type oméga 3 le plus abondant dans les huiles de poissons avec le DHA et on le retrouve également dans des algues.^[65] Il possède 5 doubles liaisons et 4 positions *bis*-allyliques. Il conduit donc à la formation de 6 séries d'isoprostanes (5, 8, 11, 12, 15 et 18) dont les plus abondantes sont les séries 5 et 18 (Schéma 20).^[66]

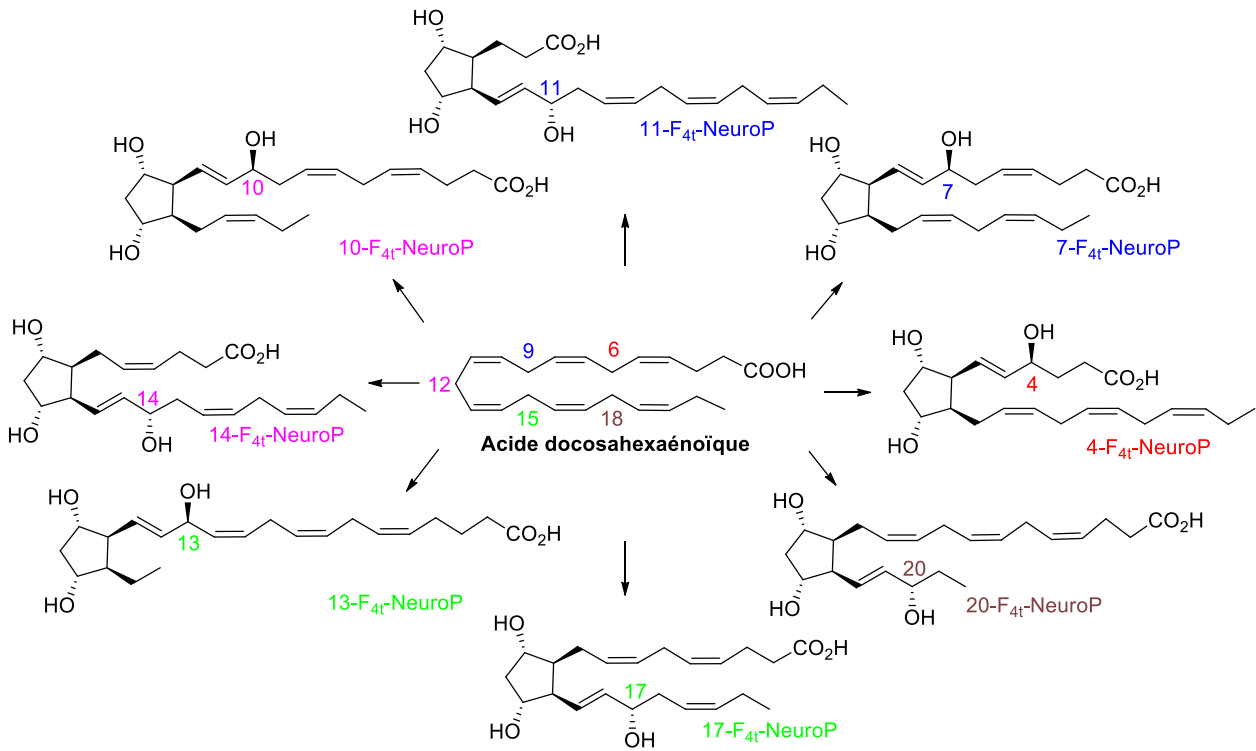


Schéma 21 : Les différentes séries de neuroprostanes issues du DHA

L'acide docosahexaénoïque (C22:6 ω3) est un acide gras de type oméga 3. Cet AGPI est le plus abondant dans la matière grise du cerveau, la rétine^[67] et le liquide seminal^[68]. Le DHA est en partie biosynthétisé dans les organismes à partir de l'acide α-linolénique (ALA) mais il est en majeure partie apporté par l'alimentation et on le retrouve essentiellement dans les poissons gras et les microalgues.^[65] C'est l'AGPI des membranes cellulaires qui possède le plus d'insaturations. Il est donc particulièrement sensible à l'oxydation radicalaire puisqu'il possède 6 insaturations et 5 positions *bis*-allyliques. Les métabolites oxydés de type isoprostanes dérivés du DHA ont donc été nommés neuroprostanes (NeuroPs). Cet AGPI conduit à la formation de 8 séries de neuroprostanes (4, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 17 et 20) (Schéma 21). Il a été montré que les séries 4 et 20 sont les plus abondantes.^[69]

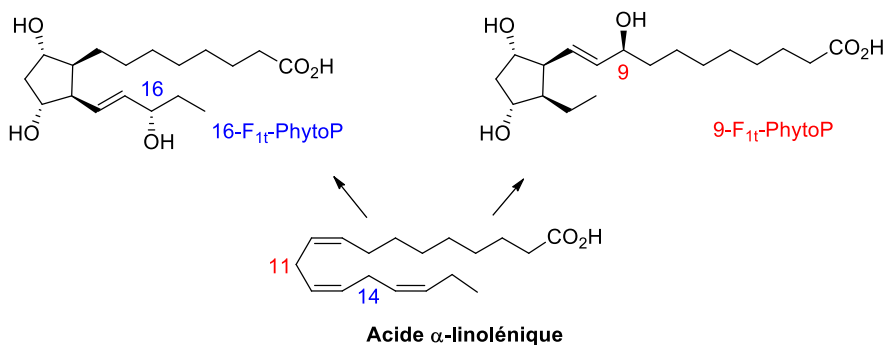


Schéma 22 : Les différentes séries de phytprostanes issues de l'ALA

Enfin, l'acide α -linoléique (C18:3 ω 3) est retrouvé essentiellement dans les végétaux (plantes, macroalgues). Ses métabolites oxydés sont appelés phytoprostanes (PhytoPs). Il possède trois insaturations et deux positions *bis*-allyliques et conduit à la formation de deux séries de phytoprostanes (9 et 16) (Schéma 22).^[70]

V. Activités biologiques

Les isoprostanes dont les propriétés biologiques ont été les plus étudiées sont les F₂-IsoPs et en particulier la 15-F_{2t}-IsoP. Tout d'abord, il a été démontré que la 15-F_{2t}-IsoP est un vasoconstricteur rénal.^[71] Par la suite, la 15-F_{2t}-IsoP a montré une activité vasoconstrictrice dans la plupart des systèmes vasculaires tels que les poumons, le cœur, le foie, la rétine.^[72] Cette activité n'est pas uniquement observée dans les vaisseaux sanguins mais également dans les vaisseaux lymphatiques, les bronches, l'intestin et l'utérus.^[73] La 5-F_{2t}-IsoP quant à elle ne présente pas d'activité vasoconstrictrice.^[74]

La 15-F_{2t}-IsoP est également agoniste des récepteurs thromboxanes et peut ainsi activer les plaquettes,^[75] favoriser la formation de TxA₂ dans le cerveau^[76] et la prolifération des fibroblastes.^[77] Enfin elle est capable d'induire l'angiogénèse^[78] et la régulation de la libération de glutamate dans la rétine bovine.^[79]

La 15-E_{2t}-IsoP possède également une activité vasoconstrictrice et est également agoniste des récepteurs au thromboxane. Elle est capable d'activer la contraction des cellules épithéliales^[80] et des muscles lisses^[81] de l'intestin et de stimuler la liaison des monocytes aux cellules épithéliales de l'intestin.^[82]

La 15-J_{2t}-IsoP est capable d'inhiber le récepteur PPAR γ qui module plusieurs procédés biologiques dont des voies de signalisation impliquées dans l'inflammation.^[83]

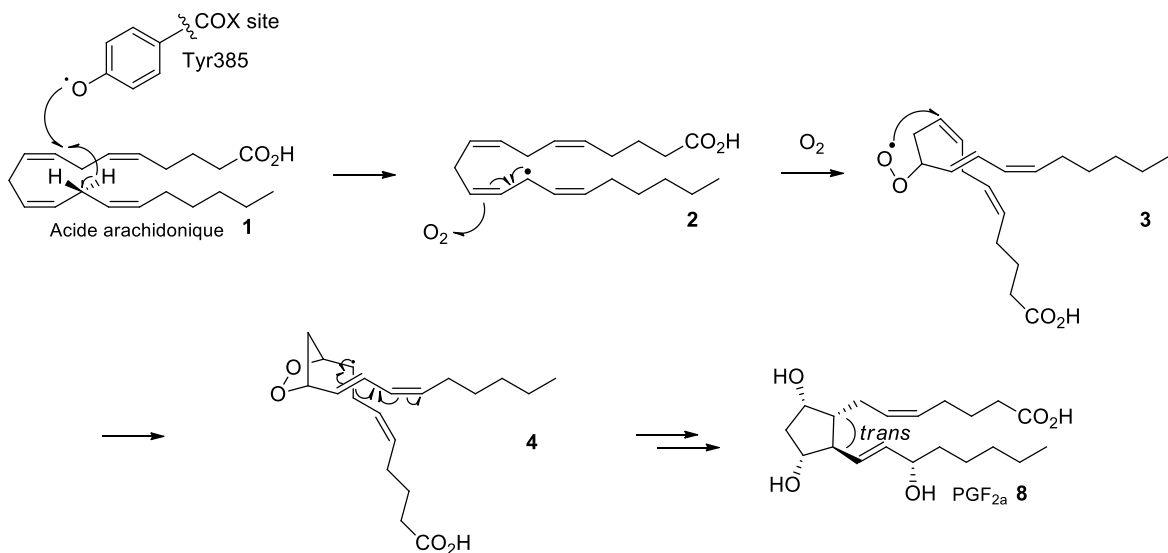
Les métabolites oxydés des AGPI en oméga 3 (DHA et EPA) ont également des activités biologiques intéressantes. La 4-F_{4t}-NeuroP dérivant du DHA a des propriétés biologiques particulièrement intéressantes. Il a en effet été montré qu'elle possède des activités cardiaques anti-arythmiques *in vitro* et *in vivo* via la stabilisation du récepteur à la ryanodine.^[84] De plus la 4-F_{4t}-NeuroP réduit *in vitro* la prolifération des cellules cancéreuses du sein chez l'humain.^[85] Plus récemment il a été montré que la 4-F_{4t}-NeuroP et la 14-A_{4t}-NeuroP possèdent une forte activité anti-inflammatoire, similaire à celle des protectines dans les macrophages.^[86]

Les métabolites oxydés de l'EPA ont été moins étudiés que ceux du DHA. Certains de ces métabolites oxydés de l'EPA encore non-identifiés inhibent l'adhésion des neutrophiles et monocytes aux cellules de l'endothélium.^[87] La 15-A_{3t}-IsoP et la 15-J_{3t}-IsoP présentent des activités inflammatoires.^[88,89] Enfin, la 5-F_{3t}-IsoP est capable de moduler la libération de neurotransmetteurs dans la rétine de bœuf.^[90]

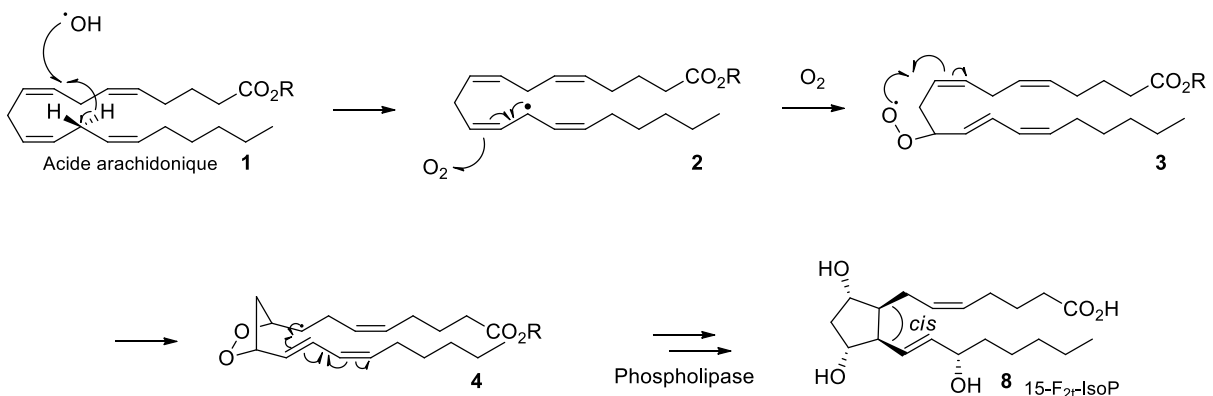
VI. Un biais dans l'étude du stress oxydant ?

Comme vu précédemment, les prostaglandines ont toujours été décrites comme provenant de la peroxydation des AGPI activée enzymatiquement par les COXs dont le radical tyrosyl vient arracher un atome d'hydrogène *bis*-allylique. La suite de la biosynthèse est un mécanisme radicalaire identique à celui menant à la biosynthèse des isoprostanes. Les interactions hydrophobes enzyme-substrat créées au sein de la COX obligent l'acide arachidonique modifié à se replier au sein de l'enzyme et donnent à la prostaglandine sa stéréochimie *trans* entre les deux chaînes lipidiques.^[91] Les isoprostanes, qui ont toujours été décrites comme provenant d'un mécanisme entièrement radicalaire libre de tous procédés enzymatiques, présentent quant à elles majoritairement une stéréochimie *cis*, favorisée cinétiquement, entre leurs deux chaînes lipidiques (Schéma 23).

Biosynthèse enzymatique des prostaglandines :



Biosynthèse radicalaire des isoprostanes :



R : H, phosphatidylcholine, cholesteryle, ...

Schéma 23 : Biosynthèses des prostaglandines et des isoprostanes

Les F₂-isoprostanes, et en particulier la 15-F_{2t}-IsoP, sont considérées comme les meilleurs marqueurs du stress oxydant. Cependant, pour la première fois en 2005, Morrow *et coll.*^[92] parviennent à montrer que l'oxydation radicalaire *in vitro* de l'acide arachidonique en présence d'oxygène et d'un initiateur de radicaux ne donne pas uniquement des métabolites de type isoprostane, possédant cette stéréochimie *cis* entre les deux chaînes lipidiques, mais en réalité un mélange des 8 diastéréoisomères de chaque série d'IsoPs. Ces 8 diastéréoisomères sont séparables par analyse LC/MS. Afin de simplifier les choses et de pouvoir identifier chaque diastéréoisomères ainsi formés, il réalise tout d'abord l'oxydation radicalaire de l'acide 15-hydroxyeicosatétraénoïque (15-HpETE) plutôt que de l'acide arachidonique, ce qui permet d'obtenir uniquement les 8 diastéréoisomères de la série 15 (Schéma 24). Il identifie alors ces 8 diastéréoisomères par analyse des fragmentations et comparaison avec des standards obtenus par synthèse totale.

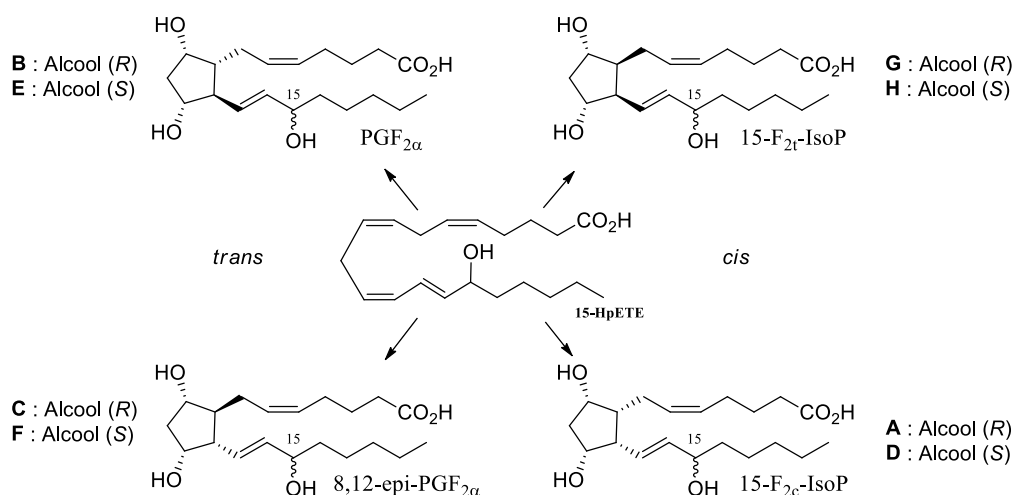


Schéma 24 : Les 8 diastéréoisomères issus de la cyclisation du 15-HpETE

Ainsi, Morrow *et coll.* montrent que lors de l'oxydation radicalaire du 15-HpETE, des prostaglandines et *epi*-prostaglandines sont créées chacune dans un ratio d'environ 1:3 (chaîne *trans* : B,C,E,F)/(chaîne *cis* : A,D,G,H) (Figure 14).

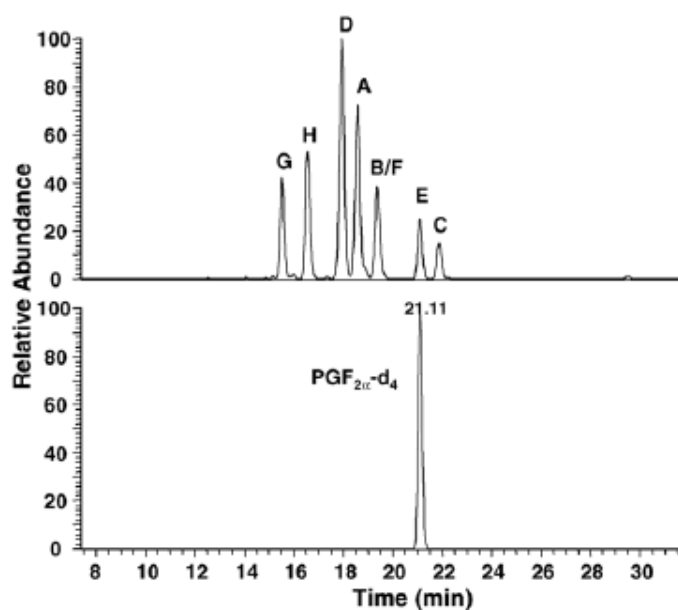


Figure 14 : Chromatogrammes des métabolites issus de l'oxydation radicalaire du 15-HpETE^[92]

Après avoir attribué à chaque pic du chromatogramme son diastéréoisomère, Morrow *et coll.* réalisent l'oxydation de l'acide arachidonique *in vitro* dans le benzène sous atmosphère oxygène et en présence de MeOAMVN comme initiateur de radicaux. Ainsi, ils détectent de nouveau les 8 diastéréoisomères possibles qu'ils sont capables d'identifier. Dans ces conditions, un ratio d'environ 1:2 (chaîne *trans* : B,C,E,F)/(chaîne *cis* : A,D,G,H) est obtenu (Figure 14).

Morrow *et coll.* réalisent alors l'oxydation de l'acide arachidonique *in vivo*, estérifié sous forme de phospholipide, en soumettant des foies de rats à des conditions oxydantes en présence de CCl₄. Ainsi, pour la série 15, il détecte de nouveau les 8 diastéréoisomères possibles dans des proportions quasiment identiques à celle obtenues précédemment via l'oxydation *in vitro* de l'AA (Figure 15).

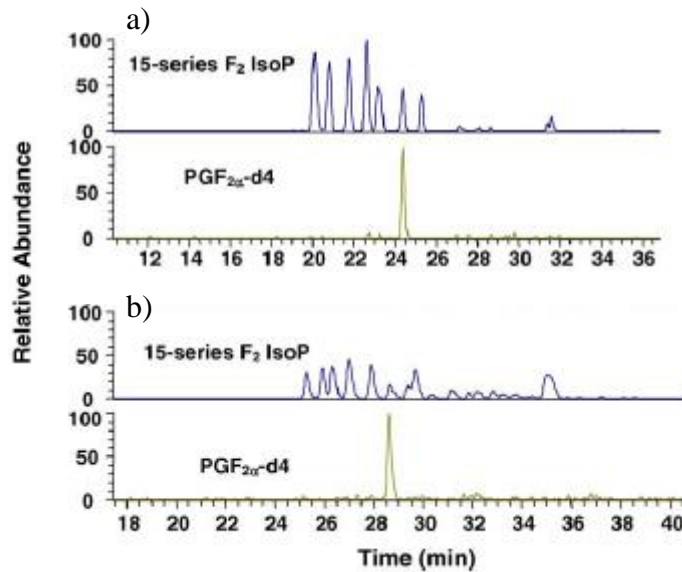


Figure 15 : Chromatogrammes des produits d'oxydation radicalaire de l'AA a) *in vitro* puis b) *in vivo* dans des extraits de foies de rats^[92]

Ainsi, il montre pour la première fois que des métabolites de type prostaglandines, en particulier la PGF_{2α}, ne sont pas issus uniquement de l'oxydation enzymatique mais également de l'oxydation radicalaire de l'AA *in vitro* et *in vivo*.

En 2015, Van't Erve *et al.* poursuivent ces travaux en montrant que la peroxydation lipidique de l'acide arachidonique *in vitro* dans l'eau, sous atmosphère d'oxygène et en présence d'AAPH comme initiateur de radicaux mène à la formation de la PGF_{2α} dans une quantité cette fois équivalente à celle de la 15-F_{2t}-IsoP. Il détermine alors que le ratio 15-F_{2t}-IsoP/PGF_{2α} est égal à (0.977 ± 0.09) à partir de 24h et qu'il n'évolue pas jusqu'à 72h de réaction (Figure 16).^[93]

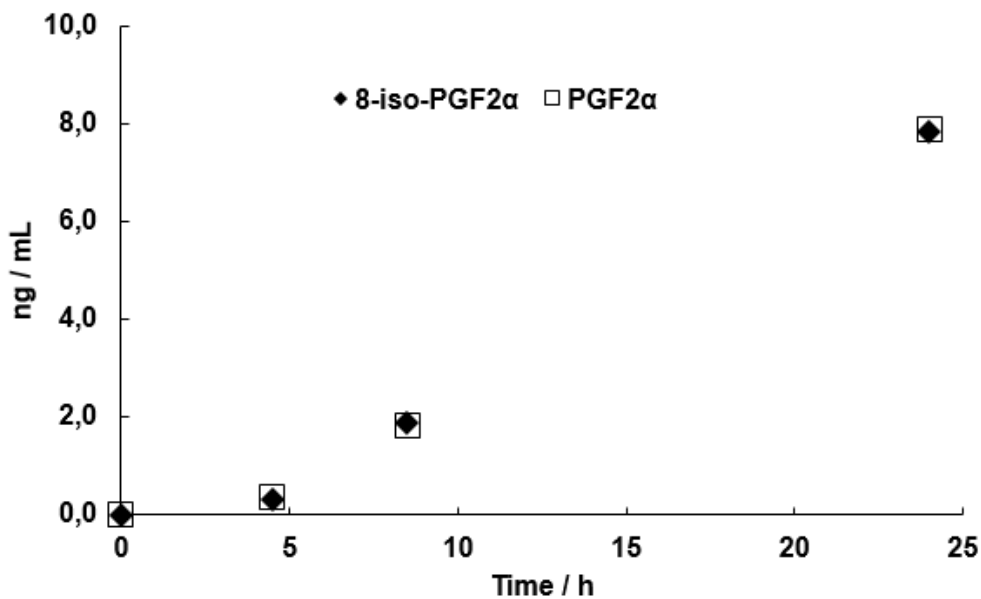


Figure 16 : Production de la 15-F_{2t}-IsoP et de la PGF_{2α} en fonction du temps lors de l'oxydation *in vitro* de l'AA^[93]

Plusieurs études ont également montré qu'inversement, la 15-F_{2t}-IsoP normalement issue de l'oxydation radicalaire de l'AA est également produite enzymatiquement par les COXs mais en quantité presque négligeable.^[94-98] En 2015, Van't Erve *et al.* sont parvenus à déterminer que la COX 1 produit un ratio 15-F_{2t}-IsoP/PGF_{2α} de 0.008:1 et la COX 2 un ratio 15-F_{2t}-IsoP/PGF_{2α} de 0.004:1.^[93] Ainsi, le dosage de la 15-F_{2t}-IsoP et son évolution au sein d'une pathologie impliquent un biais pour quantifier le stress oxydant. En effet, en condition de forte activité des COXs, la concentration de la 15-F_{2t}-IsoP créée par voie enzymatique n'est plus négligeable. Par exemple, il a été montré récemment que dans les plasmas d'hommes adultes non-fumeurs, l'augmentation de la 15-F_{2t}-IsoP est due majoritairement à l'augmentation de l'activité enzymatique alors que toutes les études précédentes attribuaient cette augmentation au stress oxydant uniquement.^[99]

La détermination par Van't Erve *et al.* du ratio 15-F_{2t}-IsoP/PGF_{2α} produit par la peroxydation radicalaire et par l'activité enzymatique leur a ensuite permis de développer une formule mathématique (Équation 17) qui permet, lorsque les concentrations en 15-F_{2t}-IsoP et en PGF_{2α} sont connues, de déterminer la contribution de la peroxydation radicalaire et de l'activité enzymatique à la biosynthèse de la 15-F_{2t}-IsoP dans le plasma.^[93,100]

$$\frac{\text{PL}}{\text{COX}} = \frac{-0.996 \times \left(\frac{15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}}{\text{PGF}_{2\alpha}} \right) + 0.004}{0.507 \times \left(\frac{15\text{-F}_{2t}\text{-IsoP}}{\text{PGF}_{2\alpha}} \right) - 0.493} \quad (\text{Équation 17})$$

Équation 17 : Formule permettant de déterminer la contribution de la peroxydation lipidique et de l'activité enzymatique à la biosynthèse de la 15-F_{2t}-IsoP^[100]

Malgré le fait que la peroxydation lipidique des AGPI, dans le cas d'un stress oxydant, conduise à la formation de prostaglandines dans des proportions comparables à celle des isoprostanes dans le cas de l'acide arachidonique, la recherche s'est presque uniquement focalisée jusqu'à présent sur l'étude et la quantification des isoprostanes dans l'étude du stress oxydant.

Le DHA est un AGPI qui jusqu'à présent a été démontré comme n'étant pas substrat des COXs. Ainsi, si des métabolites du DHA possédant la stéréochimie *trans* des prostaglandines sont observés, ils seront issus uniquement de l'auto-oxydation du DHA par peroxydation radicalaire. Ce sont donc des métabolites qu'il serait très intéressant de quantifier, au même titre que la 4-F_{4t}-IsoP, afin d'étudier et de quantifier de façon plus précise le stress oxydant survenant dans le cerveau, notamment en cas de survenue de maladie neurodégénérative. De plus, les activités biologiques potentielles de ces neuroprostanes de stéréochimie *trans* n'ont jamais été déterminées et pourraient se révéler importantes, puisque la 4-F_{4t}-NeuroP présente elle-même des propriétés biologiques intéressantes, notamment anti-arythmiques.

VII. Conclusion

Les isoprostanes sont les principaux métabolites cycliques issues de la peroxydation radicalaire des AGPI et elles sont aujourd'hui considérées comme les marqueurs les plus pertinents du stress oxydant. Cependant il a été démontré *in vitro* ou *in vivo* que, dans le cas de l'acide arachidonique, l'oxydation radicalaire produit les 8 diastéréoisomères possibles des isoprostanes dans des proportions très similaires. Les métabolites possédant des chaînes de configuration *trans* issus de la peroxydation radicalaire non enzymatique n'ont presque jamais été étudiés dans le cas du stress oxydant et pourraient devenir de nouveaux biomarqueurs. De plus, certaines isoprostanoïdes possèdent des propriétés biologiques vastes et importantes, et il sera intéressant d'explorer les propriétés biologiques de ces métabolites *trans*. La 4-F_{4t}-NeuroP, dérivé du DHA, possède par exemple des propriétés anti-arythmiques de grand intérêt. Ainsi, on peut imaginer que son analogue *trans* présente des propriétés similaires. Afin de déterminer l'abondance de ces métabolites *trans* dans différentes matrices biologiques et leurs intérêts biologiques, il est nécessaire de réaliser la synthèse totale de ces nouveaux métabolites afin de développer un catalogue de standards purs pour l'analyse LC/MS-MS.

Ainsi, les travaux présentés dans ce manuscrit ont pour but de développer une nouvelle approche par organocatalyse de la synthèse des prostaglandines, mais également des isoprostanes présentant une stéréochimie tout-*cis* qui n'ont été que très peu étudiées bien que plusieurs équipes se soient attelées à leur synthèse dès les années 90. Développer une nouvelle voie de synthèse de ces métabolites permettrait au laboratoire de bénéficier d'une méthodologie permettant de constituer un catalogue d'isoprostanoïdes de stéréochimie tout-*cis* et de prostaglandines issues d'AGPI variés, tels que le DHA et l'EPA, afin de pouvoir les prendre en compte dans l'étude du stress oxydant.

Chapitre 3 : L'organocatalyse par les amines chirales en synthèse totale

I. Introduction

Les métabolites oxydés des AGPI ne peuvent pas être extraits *in vivo* ou *in vitro*, et doivent donc être obtenus par synthèse totale pour pouvoir déterminer leurs propriétés biologiques et leurs potentiels comme biomarqueurs du stress oxydant. Les méthodes d'organocatalyse se développent depuis les années 80 et permettent de réaliser des réactions en cascade en s'affranchissant des étapes de purification et de l'utilisation de groupements protecteurs, permettant ainsi d'imaginer de nouvelles voies de synthèse très efficaces de ces métabolites. Ainsi, plusieurs synthèses d'isoprostanoïdes et de prostaglandines très efficaces par cascades organocatalytiques ont vues le jour ces dix dernières années.

L'organocatalyse consiste à utiliser des molécules organiques pour catalyser des réactions chimiques. Certaines de ces réactions organocatalysées sont bien connues et utilisées depuis des décennies. Par exemple, l'estérification de Steglich utilise la DMAP comme agent de transfert d'acyle et la condensation de Knoevenagel est la première réaction utilisant une activation de type iminium qui a été reportée. Cette activation est mise en œuvre par la pyridine.

Depuis les années 1980, l'utilisation de molécules organiques chirales de type amine telles que la proline se développe rapidement et permet de réaliser des réactions organocatalysées énantiosélectives. L'organocatalyse est une méthode qui présente de nombreux avantages. Ces réactions sont en général très stéréosélectives, peu sensibles à l'humidité ou à l'oxygène, et les organocatalyseurs sont commerciaux, peu chers et peu toxiques. Ils sont donc particulièrement intéressants pour l'industrie pharmaceutique.^[101]

La première réaction organocatalysée énantiosélective reportée dans la littérature date de 1912. Cette réaction a été décrite par Breiding et Fiske et utilise comme catalyseur un alcaloïde chiral possédant une amine tertiaire pour réaliser l'addition d'un ion cyanure sur un aldéhyde (Schéma 25).^[102]

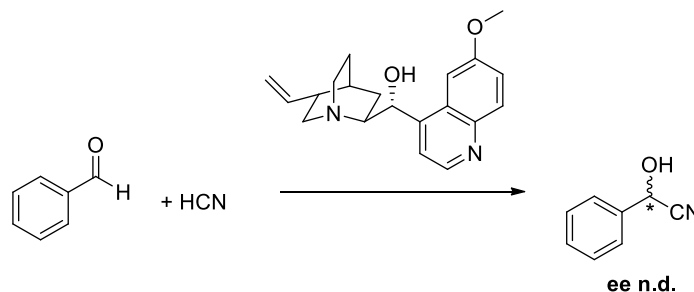


Schéma 25 : Première réaction organocatalysée énantiosélective

L'utilisation de la L-proline comme organocatalyseur a été reportée pour la première fois en 1971 par Eder, Sauer et Wiechert^[103] puis en 1974 par Hajos et Parrish^[104] dans la synthèse d'un fragment de stéroïde (Schéma 26).

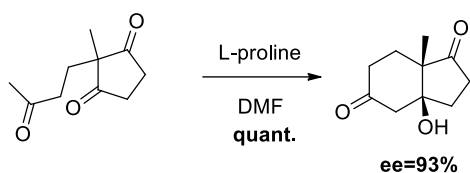


Schéma 26 : Première réaction organocatalysée par la L-proline développée par Hajos et Parrish.

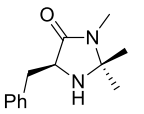
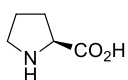
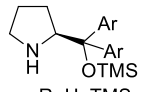
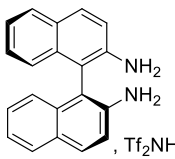
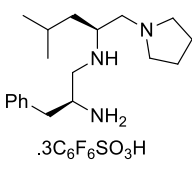
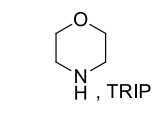
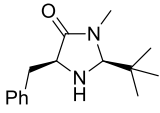
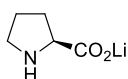
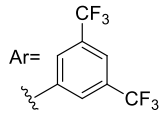
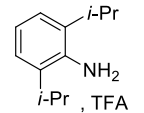
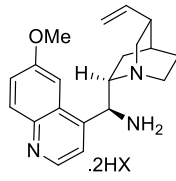
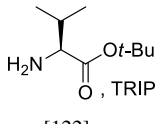
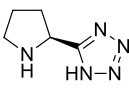
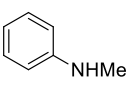
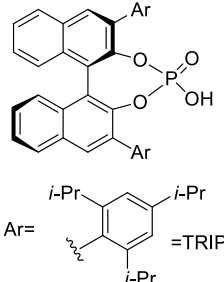
Dans les années 90, les groupes de MacMillan, List, Denmark et Jacobsen, entre autres, ont énormément contribué à développer le domaine de l'organocatalyse et rapportent des réactions hautement énantiosélectives et aussi efficaces que leurs analogues utilisant une catalyse métallique.^[105]

II. Activation énamine/iminium

La grande majorité des organocatalyseurs sont des amines secondaires car elles sont capables d'activer un carbonyle sous forme d'énamine, permettant de catalyser des réactions d'alkylation en α des carbonyles, ou d'activer un carbonyle α,β -insaturé sous forme d'iminium, afin de catalyser les additions conjuguées sur les accepteurs de Michael mais également les β -décarboxylations^[106], les cycloadditions de Diels-Alder^[107] ou les aldolisations intramoléculaires.^[108]

Les amines secondaires activent les carbonyles par augmentation de l'énergie de l'orbital HOMO par formation d'une énamine ou par diminution de l'énergie de l'orbital LUMO des carbonyles α,β -insaturés par formation d'un iminium.

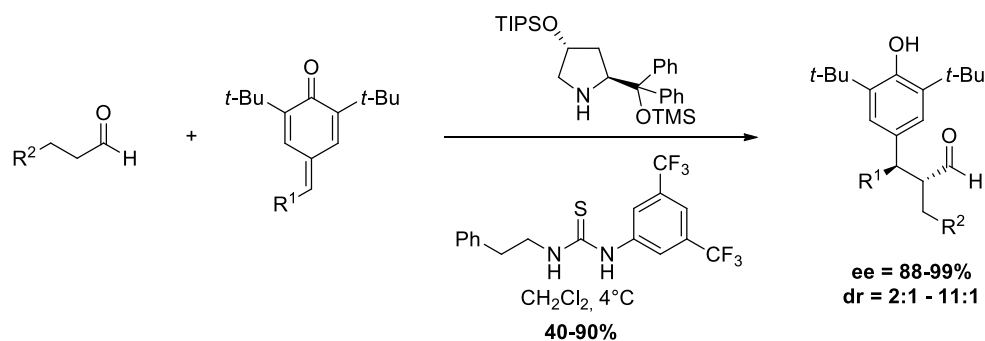
Tableau 1 : Les amines les plus utilisées comme organocatalyseurs^[109]

Imidazolidinones	Prolines	Autres amines secondaires	Amines aromatiques	Amines primaires	Amines avec un contre-ion chiral
 [110]	 [104]	 R=H, TMS Ar=Ph Hayashi-Jorgensen [113]	 [116]	 [119]	 [121]
 [111]	 [112]	 Ar= Jorgensen [114]	 [117]	 [120]	 [122]
		 [115]	 [118]		 Ar= [123]

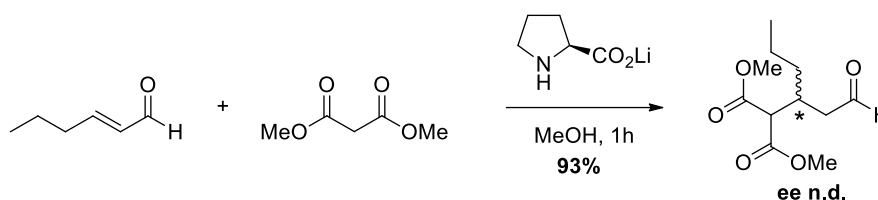
Ce tableau détaille les organocatalyseurs de type amine secondaire les plus utilisés et efficaces. Cependant, la proline reste l'organocatalyseur de choix pour bon nombre de réactions grâce à son acidité et la possibilité de stabiliser les états de transition en formant une liaison hydrogène. Les catalyseurs de Jørgensen et d'Hayashi-Jørgensen ainsi que les imidazolidinones sont également très largement répandues (Tableau 1).

En 2014, Jørgensen *et coll.* décrivent un exemple d'alkylation en α d'un carbonyle *via* une activation énamine en réalisant une addition conjuguée en 1,6 d'une énamine sur une *p*-quinone méthide.^[123] Ils utilisent une amine secondaire comme organocatalyseur pour obtenir un aldéhyde substitué en α par une diarylméthine possédant deux centres stéréogènes avec un bon contrôle diastéréoisomérique et énantiomérique (ee = 88 à 99%, dr = 2:1 à 11:1).

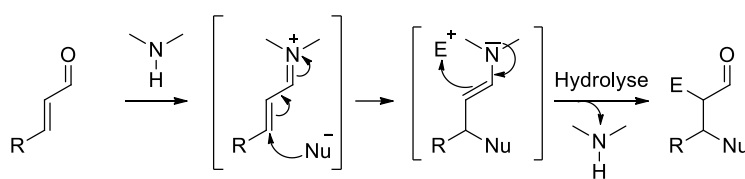
L'amine secondaire utilisée comme catalyseur possède un groupement (diphénylméthyl)triméthylsiloxyle qui permet d'encombrer fortement une face de l'énamine et qui est à l'origine de la très bonne énantiosélectivité. Le groupement siloxy détermine quant à lui la face d'approche de la *p*-quinone méthide. L'additif de type thiourée se comporte comme un acide de Lewis et accélère la réaction (Schéma 27).

Schéma 27 : Exemple d'une alkylation en α d'un carbonyle par activation énamine^[123]

Un des premiers exemples d'addition conjuguée *via* une activation iminium a été décrit par Yamaguchi *et al.* en 1991 et utilise la proline lithiée comme catalyseur.^[112] La proline s'additionne sur l'énal pour former un iminium permettant ainsi l'attaque nucléophile du malonate. Un centre stéréogène est créé mais Yamaguchi ne décrit pas la sélectivité de la réaction dans sa publication. Cependant, l'addition conjuguée est effectuée avec un excellent rendement (Schéma 28).

Schéma 28 : Exemple d'une addition conjuguée par activation iminium^[112]

Un mécanisme d'addition conjugué *via* une activation iminium permet également le couplage de trois-composants en une étape par piégeage final de l'énamine en résultant par un électrophile (Schéma 29).

Schéma 29 : Principe d'un couplage à trois composants *via* la formation d'un iminium^[124]

Un exemple de réaction à trois composants mettant en œuvre une activation iminium a été décrit par Jørgensen *et coll.* pour la synthèse de cyclohexanones chirales possédant quatre centres stéréogènes.^[125] Cette cascade réactionnelle met en jeu une addition conjuguée du β -cétoester sur l'énone activée sous forme iminium par la proline puis l'énamine en résultant effectue une attaque nucléophile sur la cétone pour effectuer une réaction d'aldolisation intramoléculaire afin d'obtenir la cyclohexanone avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités (Schéma 30).

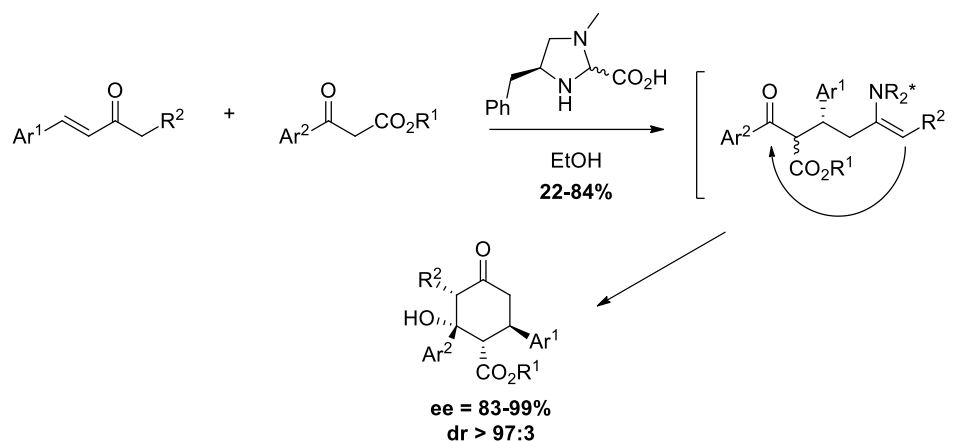


Schéma 30 : Exemple d'un couplage à trois composants via la formation d'un iminium intermédiaire

III. De nouvelles déconnexions

L'organocatalyse peut également fournir une solution pour réaliser des réactions stéréosélectives qui n'étaient pas possibles auparavant ou peu efficaces. Par exemple, les molécules possédant un groupement trifluorométhyle sur un centre stéréogénique ne sont pas facilement accessibles avec une bonne énantiosélectivité. Une solution est apportée par la méthode décrite par Kwiatkowski *et al.* d'addition conjuguée énantiosélective d'un nitrométhane à une énone substituée par un groupement CF₃ en β catalysée par une amine tertiaire chirale de façon non-covalente (Schéma 31).^[126]

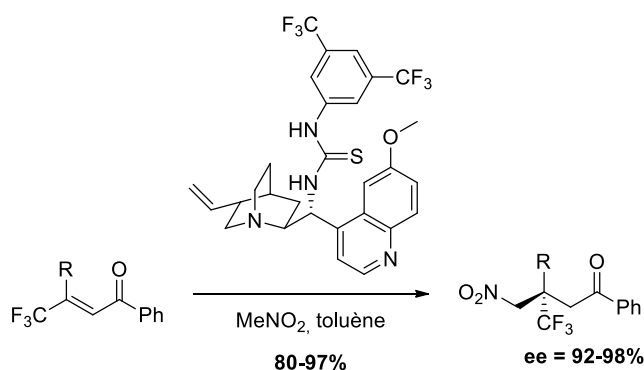


Schéma 31 : Obtention d'un centre stéréogène possédant un groupement trifluorométhyle par une réaction organocatalytique

Un autre challenge en synthèse qui a été en partie résolu grâce à l'organocatalyse est la formation de squelettes polycycliques non-aromatiques, que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels. Portalier *et al.* ont décrit une méthode de synthèse organocatalytique des squelettes tricycliques énantioenrichis à partir de dérivés d'hydroquinone.^[127] Une cascade de réactions de Diels-Alder et d'addition de Michael catalysée par une amine secondaire permet de réaliser cette déaromatisation oxydante. Le produit tricyclique complexe est obtenu en une étape avec un excellent contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité (Schéma 32).

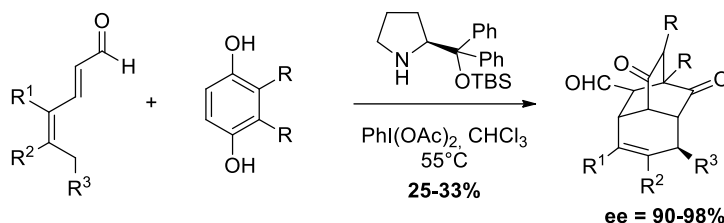


Schéma 32 : Synthèse de squelettes tricycliques non-aromatiques par cascade organocatalysée

IV. Cascades catalytiques

L'organocatalyse permet de réaliser des réactions en cascade et de développer des stratégies très efficaces pour la synthèse de molécules naturelles de structures complexes. Les réactions multicomposants énantiosélectives sont utilisées pour accéder à des molécules possédant plusieurs centres stéréogènes et ont comme avantages d'être rapides et peu coûteuses, car les purifications des intermédiaires et l'utilisation de groupements protecteurs sont supprimées, d'éviter l'utilisation de catalyseurs toxiques et de s'inscrire dans une démarche de chimie verte. De plus, elles offrent souvent une grande régio- et stéréosélectivité.^[128]

Par exemple, une cascade de trois réactions organocatalysées a été décrite par Enders en 2006 et permet d'obtenir des carbaldéhydes cyclohexéniques tétrasubstitués.^[129]

Cet enchaînement de réactions à trois composants met en jeu une séquence addition de Michael/addition de Michael/aldolisation qui permet d'obtenir les produits désirés possédant quatre centres stéréogènes en une étape avec des rendements de 25 à 58%. Les quatre centres sont formés avec une bonne diastéréosélectivité (dr = 6,8:3,2 à 9,9:0,1) et une énantiosélectivité complète (ee > 99%) (Schéma 33).

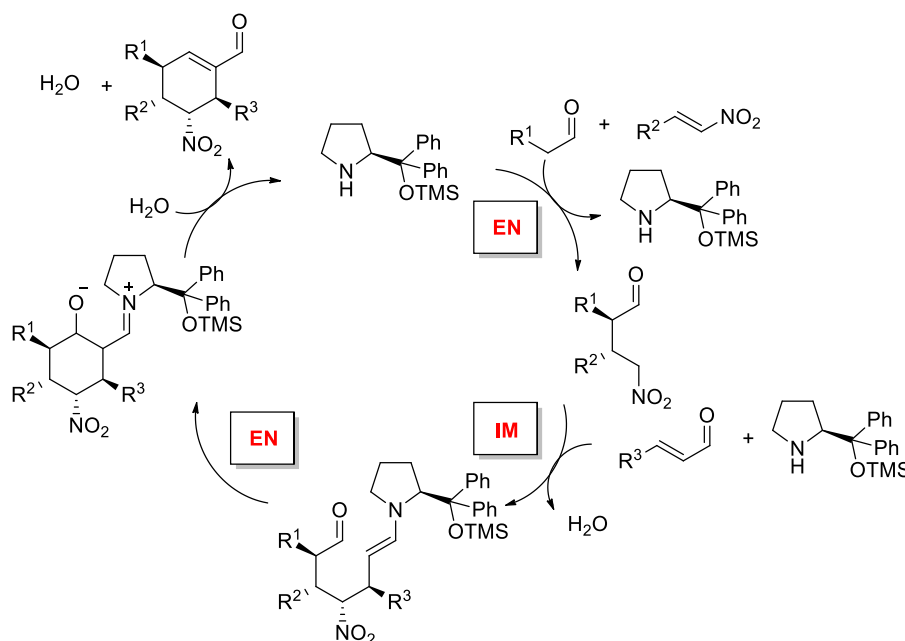
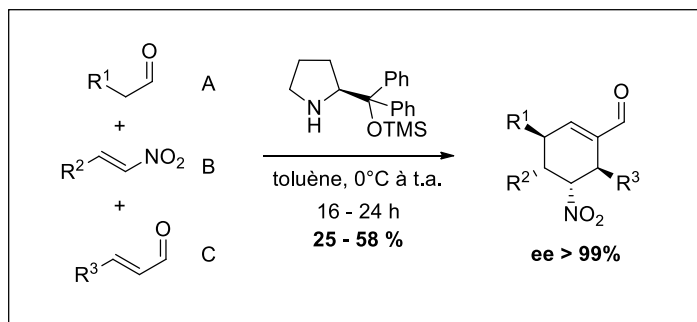


Schéma 33 : Obtention de carbaldéhydes cyclohexéniques tétrasubstitués par cascade organocatalytique

Cette cascade catalytique met en réaction un aldéhyde A, un nitroalcène B et un énal C en présence du catalyseur d'Hayashi-Jørgensen qui est capable de réaliser une activation énamine et une activation iminium des carbonyles et ainsi de catalyser chacune des trois étapes de la séquence réactionnelle. Dans la première étape, une énamine est créée par addition de l'amine secondaire sur l'aldéhyde A et effectue ensuite une addition de Michael sur le nitroalcène B. Une hydrolyse permet de régénérer le catalyseur qui s'additionne ensuite sur l'énal C pour former un iminium, permettant ainsi l'addition conjuguée du nitroalcane. Enfin, l'énamine en résultant permet une réaction de crotonisation permettant d'obtenir le produit carbaldéhyde cyclohexénique désiré après hydrolyse de l'amine.

Plus récemment, des séquences de réactions en one-pot comportant une étape de catalyse métallique et des étapes organocatalysées ont vu le jour. Ces nouvelles stratégies ouvrent la voie à des séquences réactionnelles complètement nouvelles et fournissant des produits d'une grande complexité. Elles permettent également d'envisager de nouvelles déconnexions. Le groupe de MacMillan publie pour la première fois une séquence catalytique one-pot mettant en jeu une étape catalysée par un métal de transition.^[130]

Cette séquence débute par une réaction de métathèse croisée puis une étape d'addition conjuguée sur un iminium suivi par une étape d'aldolisation intramoléculaire après formation d'une énamine sont mises en œuvre et permettent d'obtenir un intermédiaire complexe dans la synthèse totale d'un sesquiterpène, l'aromadendranédiol. L'originalité de cette procédure one-pot vient aussi du fait que chaque étape est catalysée par un catalyseur différent. L'étape de métathèse croisée est catalysée par le catalyseur de Grubbs II, puis une addition conjuguée sur l'énal est catalysée par une imidazolidinone chirale et enfin une alkylation en α de l'aldéhyde est catalysée par la L-proline (Schéma 34).

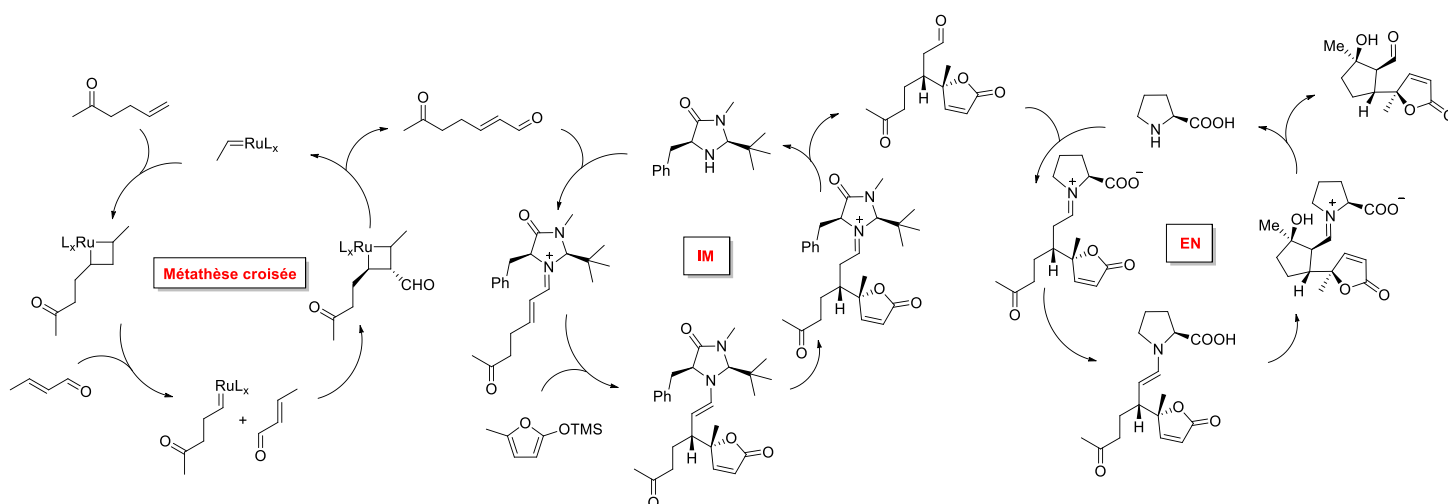
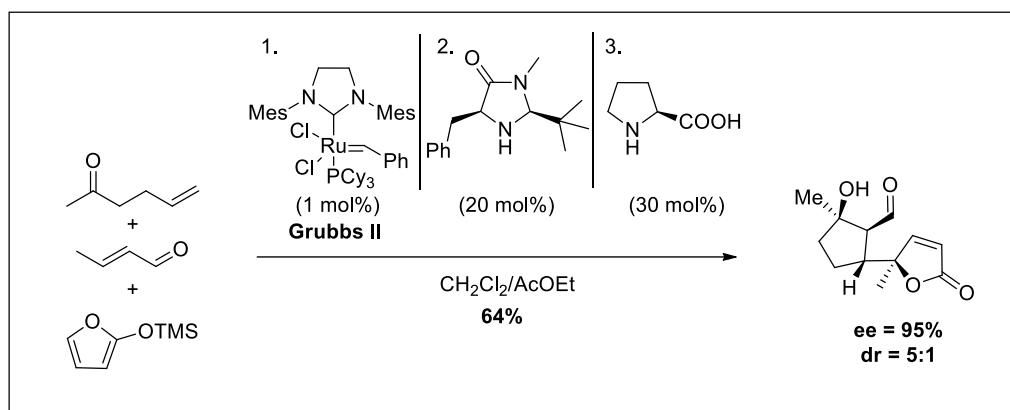


Schéma 34 : Obtention d'un intermédiaire de la synthèse de l'aromadendranédiol par une séquence réactionnelle one-pot

Le premier cycle catalytique est donc une réaction de métathèse croisée catalysée par le catalyseur Grubbs II (1 mol%) entre une cétone γ,δ -insaturée et le crotonaldéhyde pour obtenir un intermédiaire cétone-aldéhyde. Après évaporation du crotonaldéhyde, l'imidazolidinone permet d'effectuer l'activation iminium de l'énal et de réaliser l'addition conjuguée du siloxyfurane *via* une réaction de Mukaiyama afin d'obtenir le substrat cétone-aldéhyde.

La L-proline est alors ajoutée au milieu réactionnel afin d'obtenir une activation énamine de l'aldéhyde permettant de réaliser une réaction d'aldolisation intramoléculaire et d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 64%. Lors de cette séquence réactionnelle, les quatre centres stéréogènes du produit final sont formés avec un ee de 95% et un dr = 5:1.

Un autre exemple de séquence one-pot mixte organocatalyse/catalyse métallique a été décrit par Quintard *et coll.* en 2020 et permet d'obtenir des squelettes 1,3,5-triols de façon très directe.^[131] La séquence réactionnelle mise en œuvre comporte deux étapes : réaction d'oxa-Michael/aldolisation décarboxylante, qui sont réalisées en one-pot.

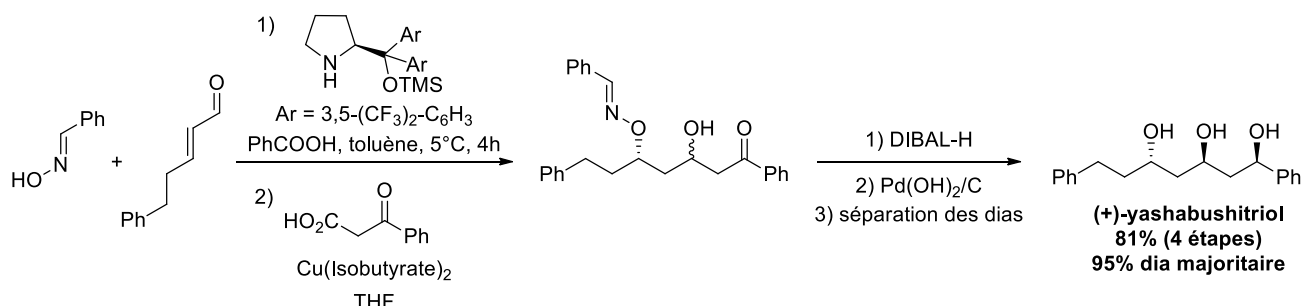


Schéma 35 : Synthèse one-pot du (+)-yashabushitriol développée par Quintard *et coll.*

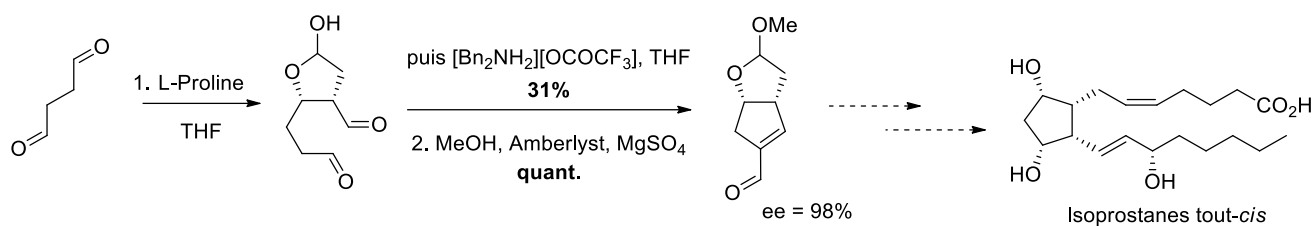
Cette cascade permet de réaliser la synthèse du (+)-yashabushitriol, de façon très directe en 4 étapes de synthèse avec une très bonne stéréosélectivité. La première étape est une réaction d'oxa-Michael organocatalysée selon Jørgensen *via* la formation d'un iminium sur l'énal de départ, avec l'oxime de benzaldéhyde comme nucléophile.^[132] La seconde étape one-pot est une réaction d'aldolisation décarboxylante catalysée par du cuivre^{II} entre le diol-1,3 formé lors de la première étape et une cétone β -carboxylée. La cétone est ensuite réduite par du DIBAL-H et l'alcool protégé par l'oxime de benzaldéhyde est déprotégé par du $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$. Après séparation des diastéréoisomères, le (+)-yashabushitriol est obtenu en 4 étapes avec un excès diastéréoisomérique de 90% et un rendement de 81%.

V. Conclusion

Ces nouvelles méthodes organocatalysées permettent de réaliser des séquences réactionnelles en one-pot et des réactions en cascades fournissant de façon très directe des produits complexes. Elles sont donc particulièrement efficaces pour la synthèse totale de molécules naturelles. De plus elles sont de grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique puisqu'elles évitent la purification des intermédiaires de synthèse et l'utilisation de groupements protecteurs. En cela, elles s'inscrivent dans une démarche de chimie verte et utilisent en général des produits simples, peu coûteux et peu toxiques. Des méthodes de synthèse des isoprostanoïdes et des prostaglandines en très peu d'étapes utilisant ces méthodologies ont vu le jour ces dix dernières années et seront détaillées ci-après afin de faire le lien avec les travaux de thèse.

En effet, nous verrons que ce travail de thèse a pour premier objectif de développer une nouvelle méthodologie de synthèse d'isoprostanoïdes de stéréochimie tout-*cis* se basant sur une séquence de deux réactions one-pot précédemment décrite par Aggarwal en 2012 (Schéma 36, a). Le second objectif de ce travail de thèse consiste à développer une toute nouvelle stratégie one-pot utilisant la catalyse métallique et l'organocatalyse pour la synthèse d'un analogue lactol de la lactone de Corey, célèbre intermédiaire de la synthèse des prostaglandines (Schéma 36, b).

- a) Utilisation d'une séquence de deux réactions one-pot décrite par Aggarwal *et coll.* pour la synthèse des isoprostanes tout-*cis* :



- b) Proposition d'une nouvelle voie de synthèse one-pot d'un analogue de la lactone de Corey :

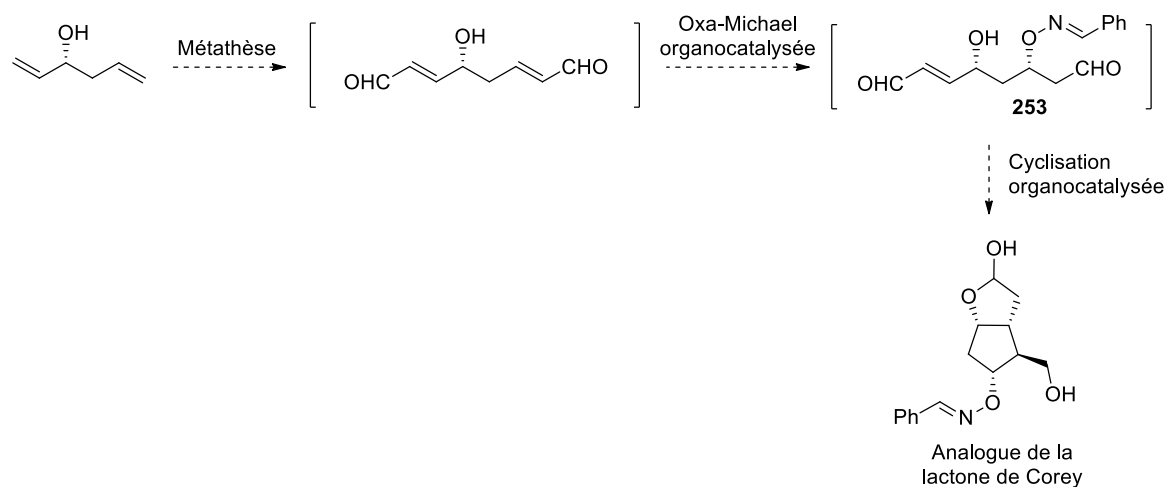


Schéma 36 : Objectifs de la thèse : Développement de nouvelles voies de synthèse organocatalytiques des isoprostanes tout-*cis* (a) et des prostaglandines (b)

Partie II : Nouvelle stratégie de synthèse des isoprostanés tout-*cis*

Chapitre 1 : Synthèses totales des isoprostanes tout-*cis*

Dans ce chapitre nous allons voir les synthèses précédemment décrites des isoprostanes de stéréochimie tout-*cis*, qui n'ont été que très peu étudiées jusqu'à aujourd'hui. La première synthèse d'IsoP tout-*cis* date de 1991 et a été décrite par l'équipe du Pr. Larock. Cette synthèse a pour cible la 15-F_{2c}-IsoP et depuis, quatre autres équipes ont réalisé à leur tour la synthèse de cette même molécule. D'autres isoprostanes de stéréochimie tout-*cis* ont également été synthétisés, telles que la 5-F_{2c}-IsoP et la 15-F_{3c}-IsoP par l'équipe du Pr. Rokach, la 17-F_{4c}-NeuroP par l'équipe du Pr. Cha et plus récemment la 17-F_{2c}-dihomo-IsoP et la 17-E_{2c}-dihomo-IsoP par l'équipe du Pr. Zanoni.

I. Synthèses de la 15-F_{2c}-IsoP

En 1991, l'équipe du Pr. Larock est la première à réaliser la synthèse d'une isoprostane de stéréochimie tout-*cis*.^[133] Leur cible est la 15-F_{2c}-IsoP. Ils développent pour cela une amélioration de la réaction de couplage à trois composants déjà utilisée en 1982 par Noyori dans la synthèse des prostaglandines,^[134] lors de la synthèse de la PGF_{2α} et de son épimère tout-*cis*. Ils utilisent comme produit de départ le *cis*-4-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-2-cyclopenten-1-ol **15** commercial.

L'ensemble des centres stéréogènes du cyclopentane sont introduits en une étape de couplage de trois différents alcènes en présence de Pd(OAc)₂, NaOAc et d'une quantité catalytique de NaI à température ambiante, directement sur le produit de départ commercial. Ils obtiennent ainsi en une étape l'intermédiaire bicyclique avancé **16** qui possède la chaîne ω de l'isoprostane.

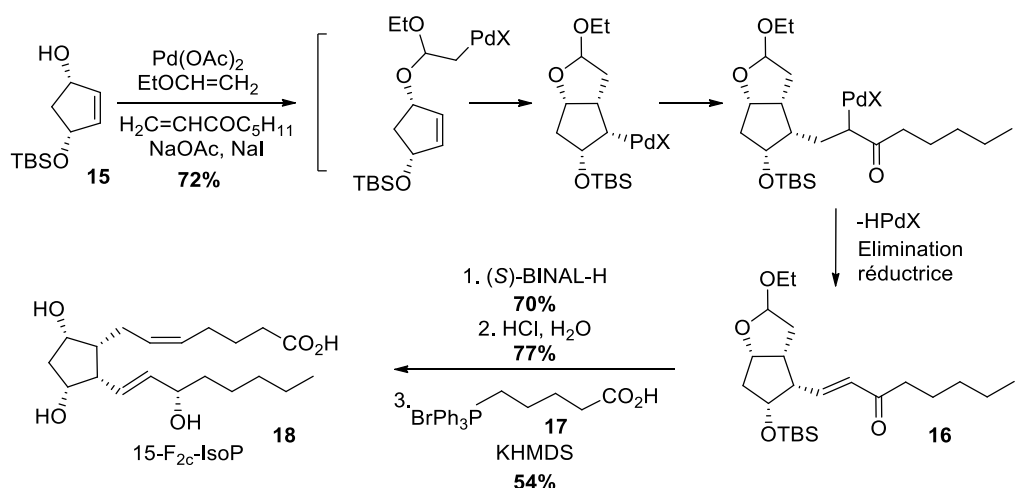


Schéma 37 : Synthèse de la 15-F_{2c}-IsoP développée par Larock et al.

La synthèse est ensuite finalisée par une étape de réduction énantiosélective de la cétone de la chaîne ω par du (S)-BINAL-H avec une excellente sélectivité : seul le produit désiré est observé.

L'acétal est ouvert en milieu acide et la seconde chaîne de l'isoprostane est introduite par une réaction de Wittig avec le sel de phosphonium **17**. La 15-F_{2c}-IsoP **18** a été obtenue en 4 étapes de synthèse et 21% de rendement global ce qui donne la synthèse d'isoprostane la plus courte jusqu'à aujourd'hui (Schéma 37).

Par la suite, quatre autres équipes se sont attelées à la synthèse de la 15-F_{2c}-IsoP.

En 1994, l'équipe du Pr. Renaud utilise pour la première fois l'épimère tout-*cis* de la lactone de Corey **22** comme intermédiaire clé. Le composé **22** est synthétisé en 6 étapes à partir du 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-one racémique **19**.^[135] Ils utilisent pour cela une stratégie radicalaire d'addition puis réarrangement par migration d'acyle à partir du 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-one **19**.

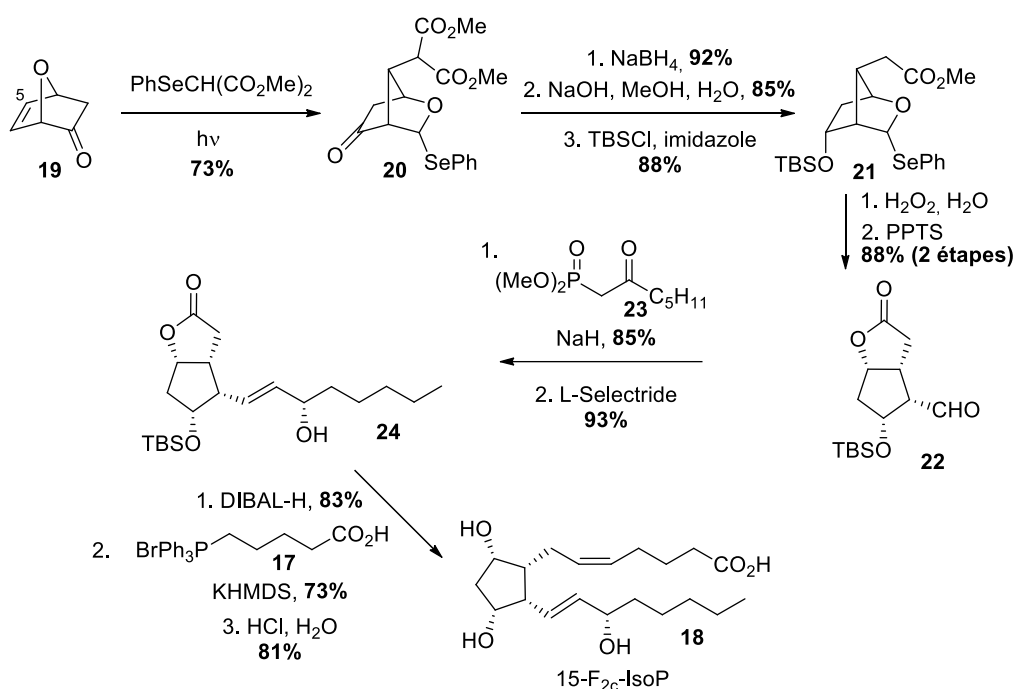


Schéma 38 : Synthèse de la 15-F_{2c}-IsoP développée par Renaud et coll.

Tout d'abord, la première étape est une addition radicalaire régiosélective d'un radical malonate en C5 du composé **19** suivi par la migration de l'acyle et l'addition radicalaire d'un groupement phénylsélényle permet d'obtenir le composé **20**. Puis la cétone est réduite et un des deux groupements esters du malonate est saponifié et décarboxylé pour obtenir l'ester méthylique **21**. L'alcool est protégé par la suite par un groupement TBS. Puis le tétrahydrofurane est transformé en lactol et une lactonisation est effectuée en milieu acide pour obtenir l'intermédiaire clé **22**, libérant ainsi la fonction aldéhyde nécessaire à la fonctionnalisation de cette lactone.

La fin de la synthèse consiste à brancher par des réactions d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) et de Wittig les deux chaînes de la 15-F_{2c}-IsoP à partir du précurseur **22** (Schéma 38). La chaîne ω est introduite par une réaction d'HWE avec le phosphonate **23** et NaH comme base. L'énone est alors réduite énantiosélectivement par du L-Selectride pour obtenir l'alcool allylique **24** avec un excellent rendement, supérieur à celui obtenu par le groupe de Larock qui utilise le (*S*)-BINAL-H pour effectuer cette réduction, mais une sélectivité assez faible (ratio alcool (*S*)/ alcool (*R*) = 1.5:1), contrairement au groupe de Larock qui n'observe que le produit désiré.

Les deux diastéréoisomères sont séparés par colonne chromatographique sur gel de silice. Puis la chaîne α est introduite par une réaction de Wittig en présence du sel de phosphonium **17** et KHMDS comme base avec un rendement supérieur à celui obtenu par le groupe de Larock qui utilise la bis(triméthylsilyl)amidure de potassium comme base.

La 15- F_{2c} -IsoP **18** est obtenue après déprotection de l'éther silylé et ouverture de la lactone en milieu acide (HCl). La synthèse de la 15- F_{2c} -IsoP a été réalisée en 11 étapes de synthèse et avec un rendement global de 16% (Schéma 38).

En 1996, l'équipe du Pr. Rokach réalise également la synthèse de la 15- F_{2c} -IsoP **18** en utilisant à son tour l'épimère tout-*cis* de la lactone de Corey **27** comme intermédiaire clé. Celle-ci est obtenue par une voie biomimétique qui utilise une réaction de cyclisation radicalaire pour synthétiser le cycle pentanique de l'isoprostane.^[136] Cette cyclisation a été décrite pour la première fois en 1994 par la même équipe et permet d'obtenir un produit tout-*cis* **26**.^[137] Le substrat **26** est obtenu en 7 étapes à partir du L-glucose **25**.

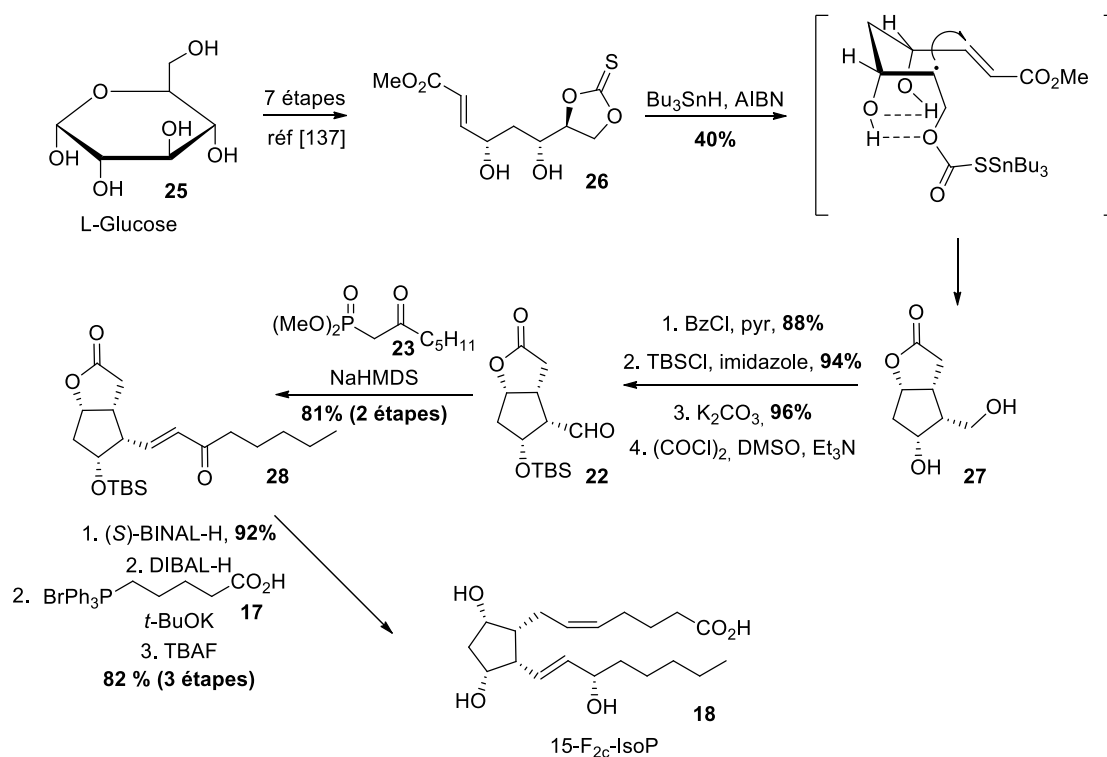


Schéma 39 : Synthèse de la 15- F_{2c} -IsoP développée par Rokach et coll.

La réaction clé de cyclisation radicalaire est effectuée en présence de Bu₃SnH et d'AIBN. Cette réaction est suivie d'une lactonisation pour obtenir un épimère tout-*cis* de la lactone de Corey **27**. Les deux alcools sont protégés sélectivement et de manière orthogonale par des groupements benzoyle (alcool primaire) et TBS (alcool secondaire). Dans un second temps, le groupement benzoyle est clivé et l'alcool obtenu oxydé en aldéhyde pour obtenir le composé **22** précédemment utilisé par le Pr. Renaud. La chaîne ω de l'isoprostane est introduite par une réaction d'HWE pour obtenir l'intermédiaire **28** toujours avec le β -cétophosphonate **23** mais en utilisant cette fois-ci NaHMDS comme base avec un rendement comparable à celui obtenu par le groupe de Renaud.

Puis l'énone est réduite en présence de (*S*)-BINAL-H avec un rendement supérieur à celui obtenu par le groupe du Pr. Larock dans les mêmes conditions. L'autre diastéréoisomère possédant un alcool (*R*) est séparé par colonne chromatographique sur gel de silice et est isolé avec un rendement de 3%.

Comme précédemment, la seconde chaîne est introduite par réaction de Wittig avec le sel de phosphonium **17** et en utilisant *t*-BuOK comme base, plus efficace que le KHMDS utilisé par Renaud. La 15-*F*_{2c}-IsoP **18** est obtenue après traitement par le TBAF pour déprotéger l'alcool secondaire. Cette synthèse comprend 10 étapes et un rendement global de 19 % à partir du substrat de la cyclisation **26** (Schéma 39).

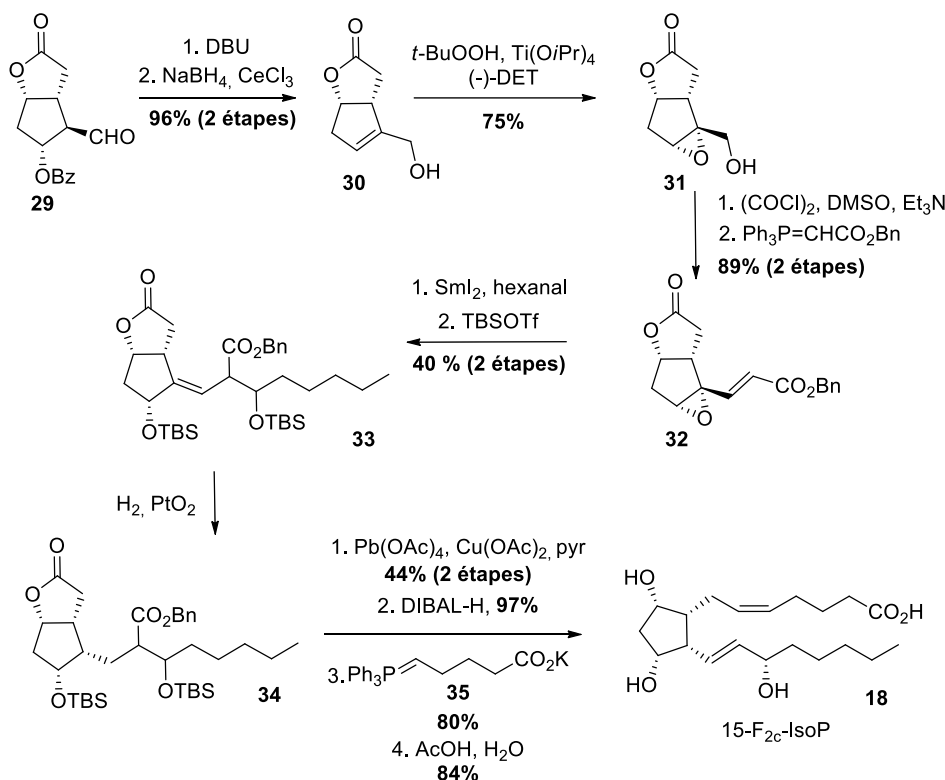


Schéma 40 : Synthèse de la 15-*F*_{2c}-IsoP développée par Cha et coll.

En 1999, l'équipe du Pr. Cha réalise quant à elle la synthèse de la 15-*F*_{2c}-IsoP en partant du composé bicyclique **29** dont ils éliminent l'hydroxyle secondaire protégé par un groupement benzyle en présence de DBU. L'aldéhyde est ensuite réduit pour obtenir l'alcool allylique **30** dans les conditions de Luche. Une réaction d'époxydation diastéréosélective est effectuée sur l'alcène résultant de l'élimination, pour obtenir le composé **31** avec un rendement de 75%. L'autre diastéréoisomère est séparé par colonne chromatographique sur gel de silice et est obtenu avec un rendement de 2,5%. L'alcool primaire est ensuite oxydé *via* une oxydation de Swern permettant d'introduire l'ester de benzyle α,β -insaturé de l'intermédiaire **32** par réaction de Wittig. Une étape d'ouverture réductrice de l'époxyde en présence de SmI₂ suivi par le piégeage du diénolate par de l'hexanal permet de construire la chaîne ω de l'isoprostane. La stéréochimie de la chaîne ω est introduite par une hydrogénation diastéréosélective *via* la face convexe du bicyclic **33**. Une décarboxylation oxydative de l'intermédiaire **34** permet d'obtenir l'alcool allylique de la chaîne ω protégé par un groupement TBS.

La lactone est alors réduite en lactol par du DIBAL-H dans du THF avec un rendement supérieur à celui obtenu par les groupes de Renaud et de Rokach qui réalisent cette réaction dans le dichlorométhane et le toluène respectivement. La chaîne α est introduite par une réaction de Wittig en présence de l'ylure **35** en utilisant le *t*-BuOK comme base ce qui leur permet d'obtenir un meilleur rendement que ceux précédemment décrit pour cette réaction de Wittig.

La 15-F_{2c}-IsoP **18** est obtenue en 12 étapes avec un rendement global de 7%, après déprotection de la fonction alcool en milieu acide (Schéma 40).^[138]

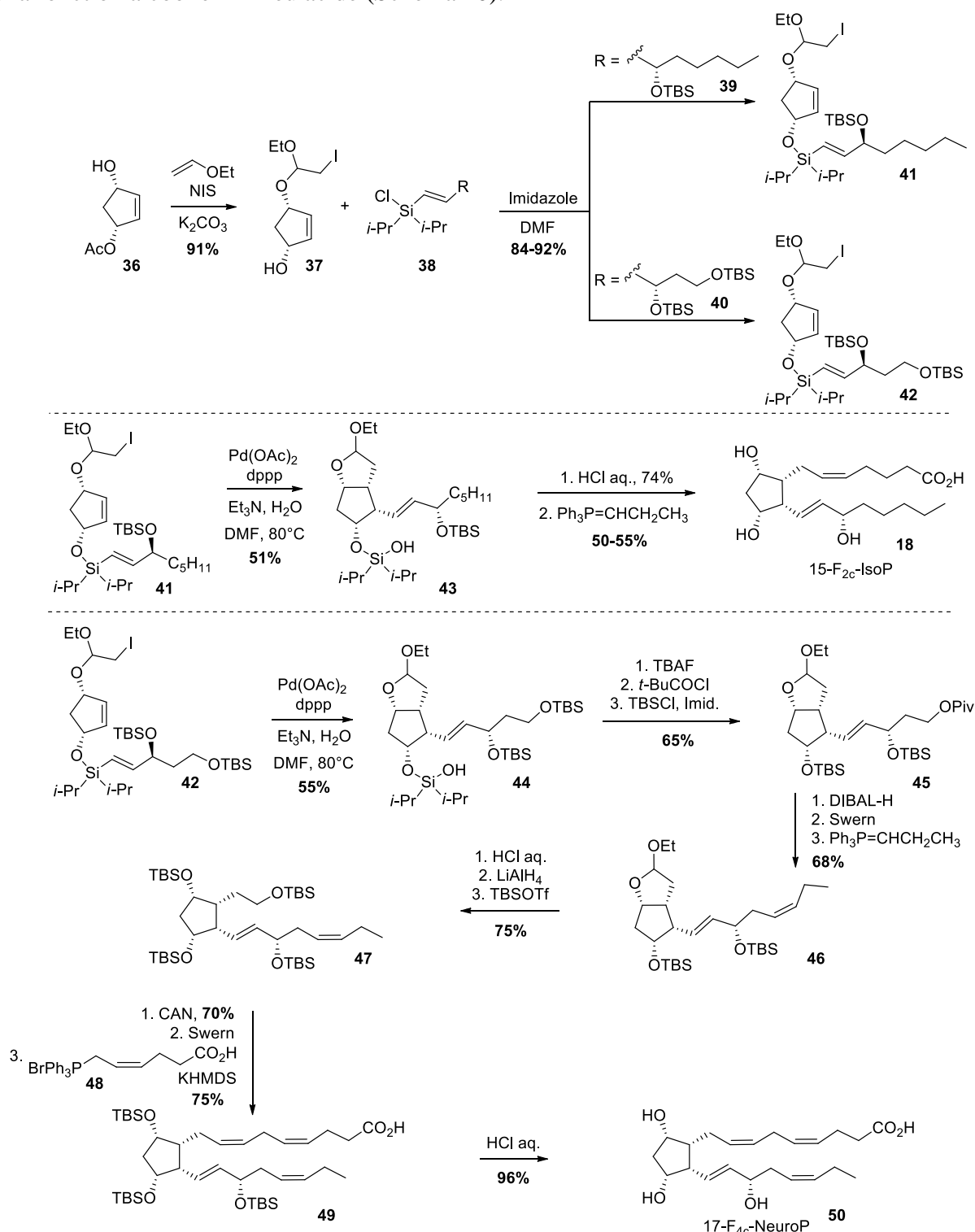


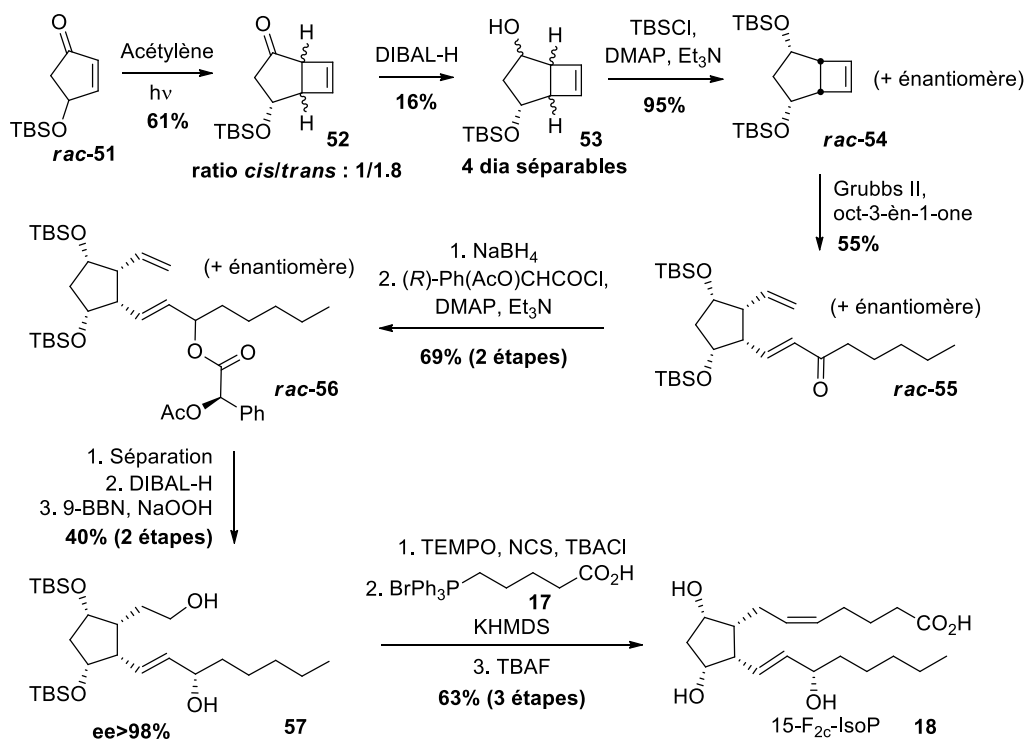
Schéma 41 : Synthèses de la 15-F_{2c}-IsoP et de la 17-F_{4c}-NeuroP développées par Cha et coll.

En 2002, Cha *et coll.* s'inspirent des travaux de Larock pour développer une méthode de synthèse de la 15-F_{2c}-IsoP **18** très courte, en 5 étapes. En plus d'être très direct, le grand intérêt de cette nouvelle méthode de synthèse des isoprostanoïdes tout-*cis* est de permettre de réaliser la synthèse d'isoprostanoïdes possédant des chaînes complexes polyinsaturées. Ainsi, Cha *et coll.* réalisent également pour la première fois la synthèse de la 17-F_{4c}-NeuroP **50**, possédant quatre insaturations (2 sur chaque chaînes lipidiques).^[139]

Dans leur synthèse, Cha *et coll.* développent une variante de la réaction à trois composants entre l'alcool de départ **36**, l'éther éthylvinylique et une énone, en présence de Pd(II), décrite par Larock *et coll.* En effet, dans sa méthodologie, Larock utilise une quantité stœchiométrique de Pd(OAc)₂ et un large excès d'énone. Pour s'affranchir de ces problèmes, Cha met au point la première stratégie de couplage intramoléculaire entre un iodure d'alkyle et un groupement siloxane, catalysée par du Pd(OAc)₂.

Pour cela, l'iodure d'alkyle **37** est formé par réaction entre l'alcool de départ **36** et l'éther éthylvinylique en présence de N-iodosuccinimide. La première chaîne alkyle possédant un silicium est introduite par silylation du second alcool par le chlorure de silicium **38**, avec de très bon rendement allant de 84 à 92% selon la nature de la chaîne. L'étape clé de couplage intramoléculaire entre l'iodure d'alkyle et les deux alcènes de la molécule, catalysée par du palladium, permet d'obtenir l'acétal bicyclique **43** de stéréochimie tout-*cis* possédant la chaîne ω de l'isoprostane en 3 étapes de synthèse. La déprotection des alcools protégés par des groupements TBS du composé **43** suivie par une réaction de Wittig permettent d'introduire la chaîne α de l'isoprostane. La 15-F_{2c}-IsoP **18** est obtenue en 5 étapes de synthèse et avec un rendement global de 30%.

La voie de synthèse de la 17-F_{4c}-NeuroP **50** n'est pas aussi directe car la chaîne ω ne peut pas être introduite directement sur l'alcool **37** avec un rendement correct (un rendement faible de 18% est obtenu). Le précurseur de la chaîne ω possédant un alcool terminal protégé **41** est donc introduit sur l'alcool **37** avec un rendement de 88%. Après obtention de l'analogue de la lactone de Corey possédant un précurseur de la chaîne ω **44** par couplage intramoléculaire catalysé par du palladium, 5 étapes de fonctionnalisation permettent d'introduire un groupement pivaloyl sélectivement sur l'alcool situé en bout de chaîne et d'obtenir l'intermédiaire **45**. L'alcool est ensuite déprotégé et oxydé et l'alcène (*Z*) de la chaîne ω est formé par réaction de Wittig pour obtenir le composé **46**. L'ouverture et la réduction du lactol suivi par la protection des deux alcools en résultant par des groupements TBS donne le composé **47**. L'alcool en bout de chaîne est déprotégé sélectivement et oxydé puis la chaîne α **48** est introduite par réaction de Wittig pour obtenir l'intermédiaire **49**. Les alcools sont enfin déprotégés pour obtenir la 17-F_{4c}-NeuroP **50** en 16 étapes avec un rendement global de 7,5%. Il s'agit de la seule synthèse de neuroprostane de stéréochimie tout-*cis* qui est à ce jour reportée dans la littérature.

Schéma 42 : Synthèse de la 15-F_{2c}-IsoP développée par Snapper et coll.

En 2002, l'équipe du Pr. Snapper développe une voie de synthèse versatile permettant d'obtenir toutes les isoprostanes de type 15-F₂ à partir du TBS-4-hydroxy-2-cyclopentenone racémique **51**.^[140] Pour cela, ils créent tout d'abord un intermédiaire de type cyclobutène **52** via une réaction de couplage [2+2] activée par voie photochimique sur l'énone **53** et obtiennent ainsi un mélange des deux énantiomères possibles de **54** avec un ratio 1.8:1 (isomère *trans*/isomère *cis*). Ensuite, la cétone est réduite de façon non asymétrique et les 4 diastéréoisomères du composé **53** sont séparés par colonne chromatographique sur gel de silice. Les deux diastéréoisomères de stéréochimie tout-*cis* sont obtenus avec un rendement de 16% sur deux étapes. L'alcool secondaire restant est ensuite protégé pour obtenir l'intermédiaire racémique **54** avant de réaliser une réaction de méta-thèse qui permet d'ouvrir le cyclobutène et d'introduire la chaîne ω de l'isoprostane. Plusieurs étapes de fonctionnalisation du composé racémique **55** permettent de réduire la fonction cétone et de protéger l'alcool obtenu sous la forme d'un ester en présence du chlorure d'acide (*R*)-O-acétylmandélique. Les diastéréoisomères du composé **56** ainsi obtenus sont séparés par colonne chromatographique sur gel de silice pour obtenir l'intermédiaire **56** avec un excès énantiomérique supérieur à 98%. La copule chirale est alors enlevée par réduction de l'ester par du DIBAL-H puis l'alcène terminal est transformé en alcool par une réaction d'hydroboration en milieu oxydant pour obtenir l'alcool primaire **57** avec un rendement modéré sur ces deux étapes. Enfin, l'alcool primaire est oxydé en aldéhyde afin de brancher la chaîne α de l'isoprostane par une réaction de Wittig en présence du sel de phosphonium **17** et de KHMDS comme base. La 15-F_{2c}-IsoP **18** est obtenue en 11 étapes avec un rendement global de 0,9% après déprotection des fonctions alcools (Schéma 42).

II. Synthèse de la 5-F_{2c}-IsoP

En 1998, Rokach réalise la synthèse de la 5-F_{2c}-IsoP^[141] par la même stratégie de synthèse déjà décrite pour la synthèse de la 15-F_{2c}-IsoP.^[136] Il utilise pour cela l'épimère de la lactone de Corey de stéréochimie tout-*cis* **ent-27** utilisée comme intermédiaire clé dans la synthèse de la 15-F_{2c}-IsoP. Cette lactone tout-*cis* **ent-27** est synthétisée de la même manière à partir du D-glucose **ent-25**. La chaîne ω est alors branchée par une réaction de Wittig pour obtenir le composé **58** et la chaîne α est introduite par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons pour obtenir la 5-F_{2c}-IsoP **59**. Cette stratégie est à ce jour la seule synthèse décrite de la 5-F_{2c}-IsoP (Schéma 43).

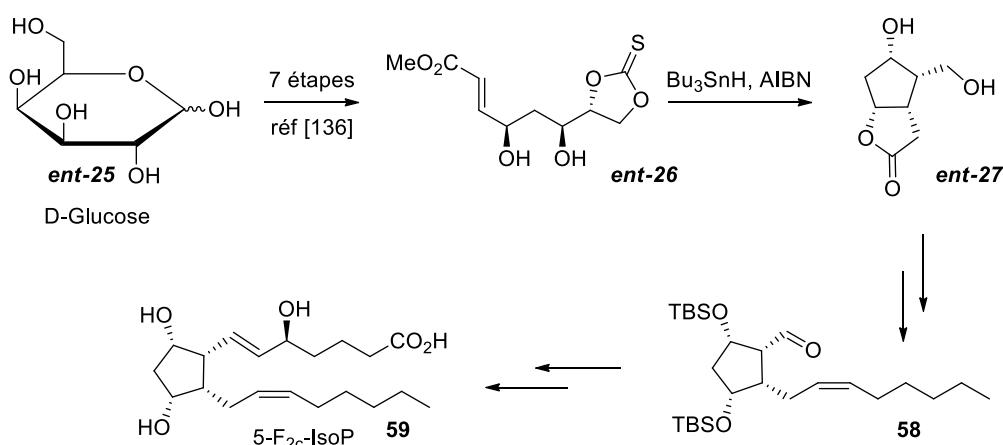
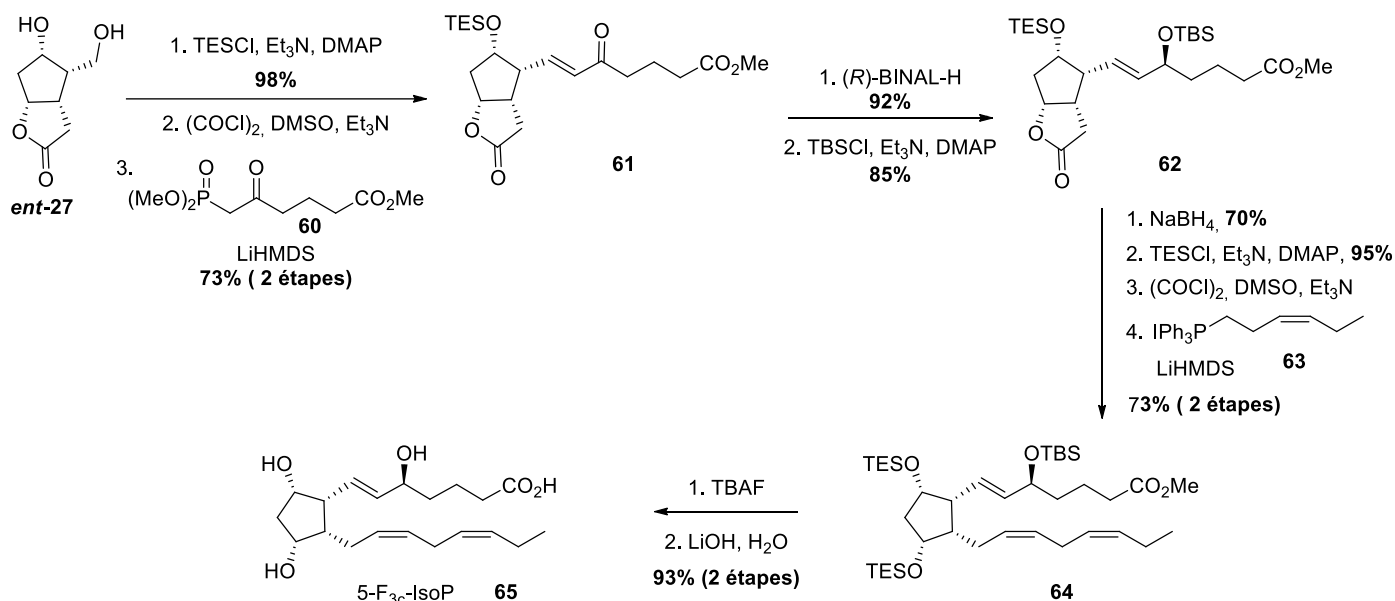


Schéma 43 : Synthèse de la 5-F_{2c}-IsoP développée par Rokach et coll.

III. Synthèse de la 15-F_{3c}-IsoP

En 2008, Rokach publie la seule synthèse existante des F_{3c}-IsoPs dérivant de l'EPA, et choisi pour cible la 15-F_{3c}-IsoP **65**.^[142] Il utilise pour cela l'épimère tout-*cis* de la lactone de Corey **ent-27**. Cet intermédiaire est l'énantiomère de celui décrit dans la synthèse de la 5-F_{2c}-IsoP **59**^[141] et est synthétisé selon la même stratégie, à partir du D-glucose **ent-25**. Les deux alcools sont tout d'abord protégés par des groupements TES puis l'alcool primaire est déprotégé et oxydé en one-pot dans les conditions de Spur. La chaîne α est introduite par une réaction d'HWE en présence du phosphonate **60** et de LiHMDS, pour donner l'intermédiaire **61**. La cétone est réduite diastéréosélectivement par du (*R*)-BINAL-H utilisé comme inducteur chiral. L'alcool allylique obtenu est protégé par un groupement TBS pour obtenir le composé **62**, dont la lactone est réduite en diol par du NaBH₄ et les alcools sont protégés par des groupements TES. L'alcool primaire est oxydé par une réaction de Spur et la chaîne ω de l'isoprostane est introduite par une réaction de Wittig avec le sel de phosphonium **63** en présence de LiHMDS pour obtenir l'intermédiaire **64**. La 15-F_{3c}-IsoP **65** est obtenue en 11 étapes de synthèse et un rendement global de 26% après déprotection des éthers silylés en présence de TBAF et saponification de l'ester en présence de LiOH (Schéma 44).

Schéma 44 : Synthèse de la 5-F_{3c}-IsoP développée par Rokach et coll.

IV. Synthèse de la 17-F_{2c}-dihomo-IsoP et de la 17-E_{2c}-dihomo-IsoP

En 2018, Zanoni *et coll.* développent la première voie de synthèse de la 17-F_{2c}-dihomo-IsoP et de la 17-E_{2c}-dihomo-IsoP *via* l'inversion de configuration du C5 de la lactone de Corey **66**.^[143] Tout d'abord l'alcool primaire est converti en iodure et éliminé par action de la DBU pour obtenir l'alcène exo-cyclique **67**. Puis une hydroboration en présence de borane diméthylsulfure suivie par un traitement avec du peroxyde d'hydrogène en milieu basique permettent de régénérer l'alcool primaire *via* la face convexe du bicyclic (Face Ré) afin d'obtenir le composé **68** possédant la stéréochimie tout-*cis* désirée (Schéma 45). L'utilisation du 9-BBN fournit un rendement de 86%, légèrement inférieur.

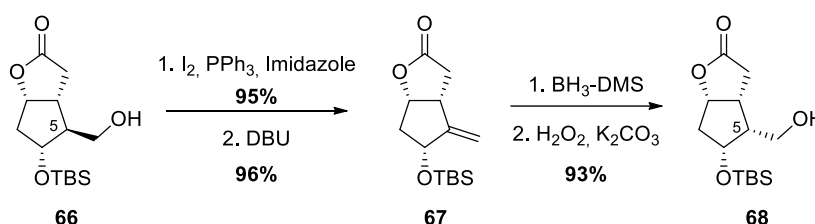


Schéma 45 : Epimérisation de la lactone de Corey par Zanoni et coll.

La synthèse de l'intermédiaire **69** suit celle déjà décrite pour la synthèse des prostaglandines par la même équipe en 2010.^[144] Le composé **69** est obtenu en 5 étapes à partir de l'épimère de la lactone de Corey **68**, avec un rendement global de 71%.

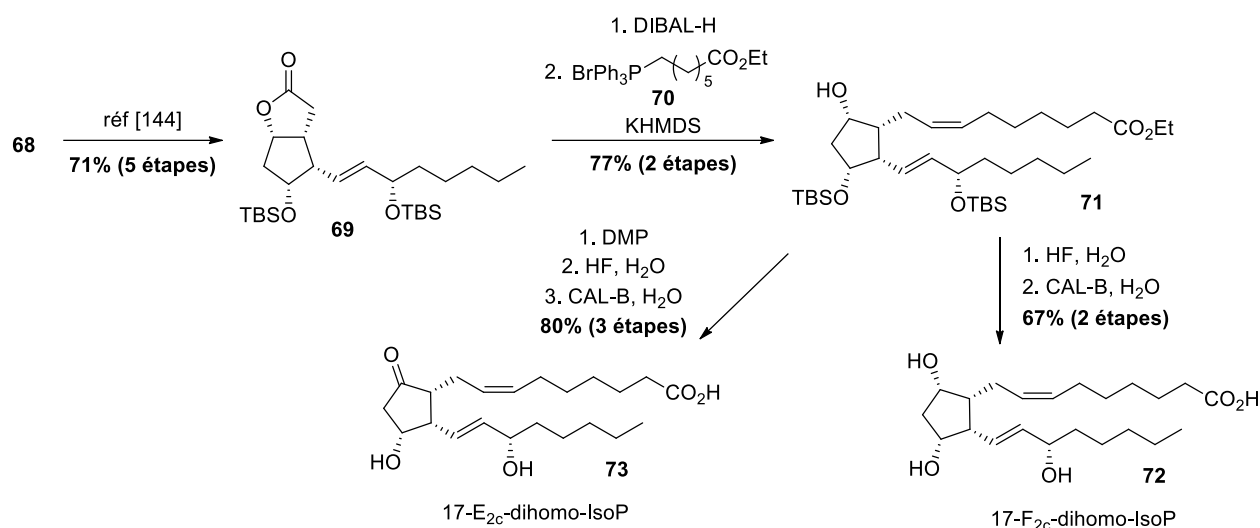


Schéma 46 : Synthèses de la 17-F_{2c}-dihomo-IsoP et de la 17-E_{2c}-dihomo-IsoP développées par Zanoni et al.

La chaîne α est introduite sur le composé **69** après réduction de la lactone en lactol avec du DIBAL-H, suivie d'une réaction de Wittig en présence du sel de phosphonium **70** et de KHMDS. Le composé **71** est traité par de l'acide fluoridrique afin de déprotéger les deux fonctions alcools protégées par des groupements TBS et la 17-F_{2c}-dihomo-IsoP **72** est obtenue en 9 étapes de synthèse avec un rendement global de 37% après hydrolyse enzymatique de l'ester éthylique. Cette stratégie permet également d'avoir accès à la 17-E_{2c}-dihomo-IsoP **73** par oxydation de l'alcool libre du composé **71** par le periodinane de Dess-Martin, déprotection des fonctions alcools et hydrolyse enzymatique de l'ester éthylique. La 17-E_{2c}-dihomo-IsoP **73** est quant à elle obtenue en 10 étapes de synthèse et un rendement global de 44% (Schéma 46).

V. Conclusion

Depuis la première synthèse de la 15-F_{2c}-IsoP par l'équipe du Pr. Larock en 1991, qui reste la plus courte décrite à ce jour, cette isoprostane a été synthétisée par la suite par 4 autres équipes. En plus de la 15-F_{2c}-IsoP, quatre autres isoprostanes, la 5-F_{2c}-IsoP, la 15-F_{3c}-IsoP, la 17-F_{2c}-dihomo-IsoP et la 17-E_{2c}-dihomo-IsoP et une neuroprostane, la 17-F_{4c}-NeuroP ont également été synthétisées.

Le groupe du Pr. Rokach a grandement contribué à la synthèse totale de ces molécules en réalisant la synthèse de deux de ces isoprostanes tout-*cis* et en développant des conditions très efficaces pour les étapes indispensables d'introduction de la chaîne ω de la 15-F_{2c}-IsoP par réaction de Wittig (rdt=82%) et de réduction diastéréosélective de l'énone de la chaîne ω (rdt = 92%).

Ces isoprostanoïdes tout-*cis* n'ont été que très peu étudiées et il est aujourd'hui nécessaire de continuer les efforts de synthèse totale de ces isoprostanoïdes afin de constituer un catalogue de standards permettant de déterminer leur efficacité comme biomarqueurs du stress oxydant par analyses LC-MS/MS ainsi que leurs activités biologiques.

L'utilisation de l'organocatalyse énantiosélective, une stratégie qui n'a jamais été employée pour la synthèse de ces isoprostanes tout-*cis*, permet d'envisager de nouvelles déconnexions et des voies de synthèse plus directes et efficaces avec une excellente stéréosélectivité.

Chapitre 2. Nouvelle voie de synthèse des isoprostanes tout-*cis*

I. Stratégies de synthèse

Les progrès dans l'utilisation de l'organocatalyse pour la synthèse des prostaglandines nous ont amenés à explorer cette voie afin de développer une nouvelle stratégie de synthèse des IsoPs tout-*cis*. Pour imaginer une voie de rétrosynthèse des IsoPs tout-*cis*, nous nous sommes inspirés de la synthèse des PGs réalisée en 2012 par Aggarwal qui utilise une séquence de deux réactions one-pot organocatalysée à partir du succinaldéhyde **74** lui permettant d'obtenir un intermédiaire avancé de type énal **75** avec un excès énantiomérique de 98% (Schéma 47).^[145]

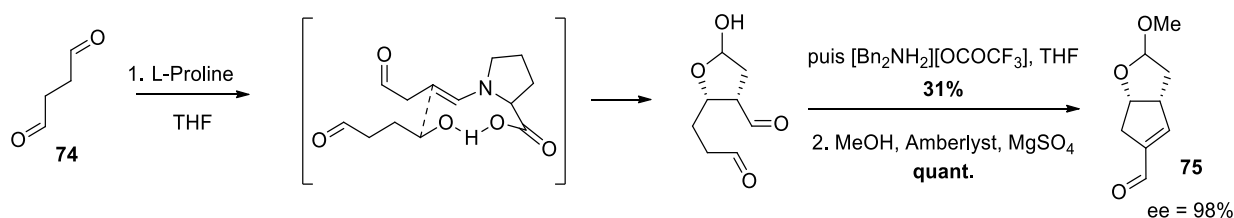


Schéma 47 : Cascade organocatalysée développée par Aggarwal et coll. pour la synthèse des prostaglandines

Dans sa stratégie de synthèse, Aggarwal utilise la forme de cet énal bicyclique **75**, possédant une face concave encombrée et une face convexe plus accessible, pour introduire la chaîne ω de la prostaglandine *via* la face convexe et obtenir ainsi en très peu d'étapes l'intermédiaire avancé **76** possédant l'ensemble des centres stéréogènes de la prostaglandine (Schéma 48, a).

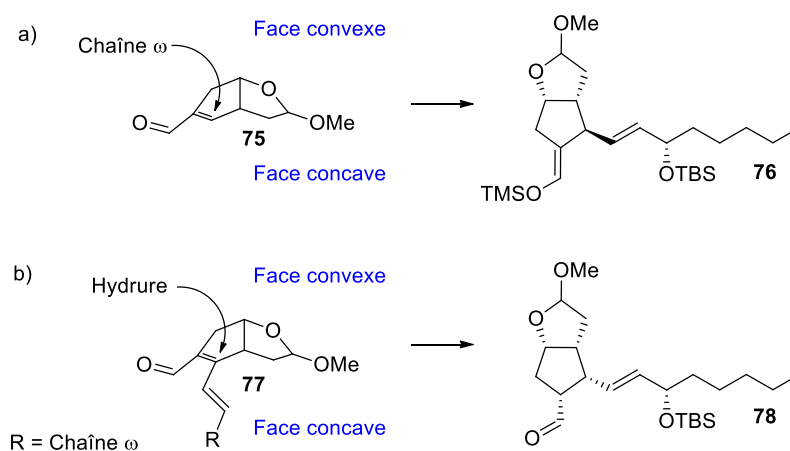


Schéma 48 : Synthèse de la $PGF_{2\alpha}$ développée par Aggarwal (a) et notre stratégie de synthèse des isoprostanes tout-*cis* (b)

Ainsi, une voie de synthèse permettant d'utiliser la structure 3D de cet énal **75** afin d'obtenir une stéréochimie tout-*cis* a été imaginée. Cette stratégie consisterait à introduire la chaîne ω de l'isoprostane sous la forme d'un cuprate par addition de Michael *via* la face convexe de l'énal, de manière similaire à la stratégie de synthèse d'Aggarwal, pour obtenir l'éther d'énol silylé **76**. La régénération de la double liaison de l'énal **77** permet alors d'obtenir de nouveau un composé énal possédant une face concave et une face convexe (Schéma 49). La stéréochimie tout-*cis* est introduite par l'attaque 1,4 d'un hydrure *via* la face convexe qui permet de faire basculer l'ensemble des substituants à l'arrière du plan.

Deux méthodes ont été envisagées pour effectuer l'attaque d'un hydrure *via* la face convexe du composé **77**. Tout d'abord, la voie 1 consisterait à réaliser la réduction-1,4 stéréosélective de l'énal et permettrait d'obtenir l'intermédiaire **78** de stéréochimie tout-*cis*.

La voie 2 consisterait à former l'alcool allylique **79** et à réaliser l'isomérisation de la double liaison afin d'obtenir l'aldéhyde **78**. L'attaque de l'hydrure nécessaire à l'isomérisation devrait également avoir lieu *via* la face convexe afin d'obtenir la stéréochimie tout-*cis* désirée.

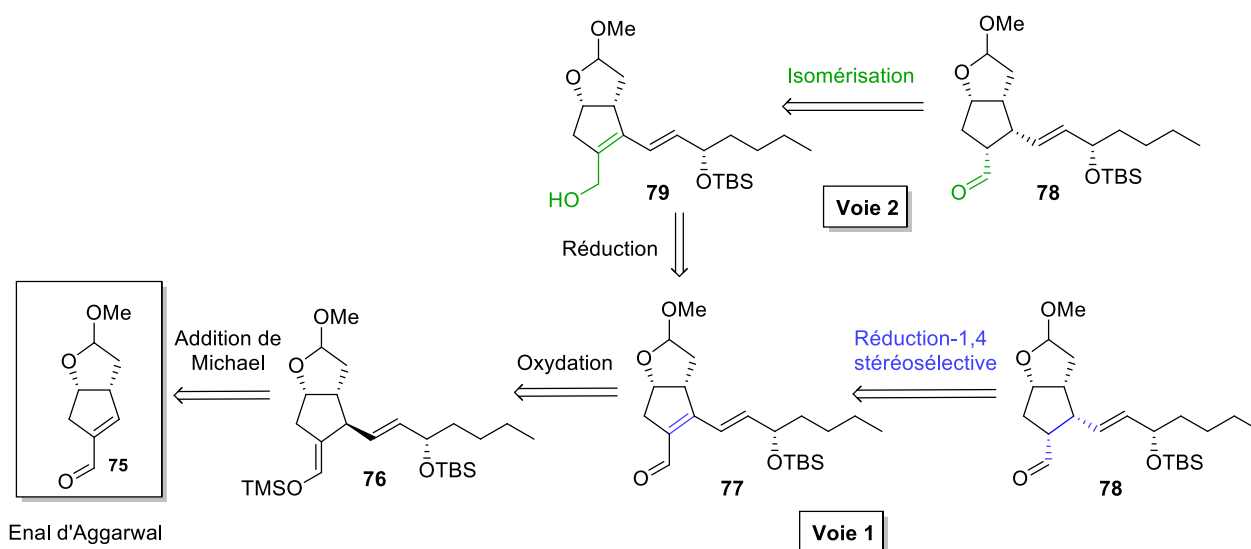


Schéma 49 : Voies de rétrosynthèse pour introduire la stéréochimie tout-*cis* sur l'énal d'Aggarwal **75**

La seconde stratégie envisagée pour introduire une stéréochimie tout-*cis* sur l'énal d'Aggarwal **75** consisterait à réaliser la réduction de la cétone du composé céto-énolique **81** *via* la face convexe suivi par la protonation diastéréosélective de l'énol **80** de nouveau *via* la face convexe en one-pot qui devrait permettre d'obtenir l'analogue de la lactone de Corey **79** possédant la stéréochimie tout-*cis* désirée. Le composé céto-énolique **81** pourrait être obtenu à partir de l'éther d'énol silylé **82** par ozonolyse. Le composé **82** serait obtenu par addition de Michael sur d'un vinyle sur l'énal d'Aggarwal **75**, suivi par le piégeage de l'énolate ainsi formé sous forme d'éther d'énol silylé (Schéma 50).

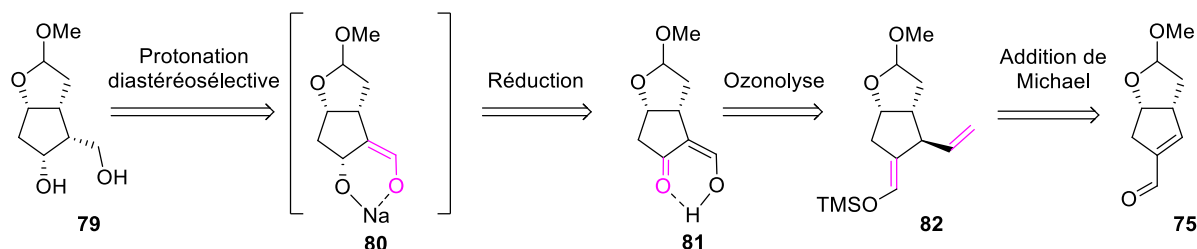


Schéma 50 : Stratégie de rétrosynthèse par réduction et protonation diastéréosélective d'un composé céto-énolique

II. Stratégie par réduction-1,4 de l'énal

1. Voie de synthèse des IsoPs tout-*cis* par réduction-1,4 d'un énal

Afin de tester la possibilité de réaliser la réduction-1,4 de l'énal γ,δ -insaturé tétrasubstitué **77** via la face convexe, l'énal **84** possédant un groupement vinyle est synthétisé en trois étapes à partir de l'énal d'Aggarwal **75**. Ce travail a été effectué par Damien Tardieu lors de son stage de Master. Tout d'abord, le groupement vinyle est introduit sous forme de bromure de vinyle magnésium, en présence de cuivre et de TMSCl qui permet de piéger l'énol formé sous forme d'éther d'énol silylé. L'intermédiaire **82** est ainsi obtenu avec un rendement de 81% puis une étape d'iodation de l'éther d'énol silylé en présence de *N*-iodosuccinimide fournit l'aldéhyde α -iodée **83** avec 75% de rendement. L'iode est éliminée en présence de DBU afin d'obtenir l'énal γ,δ -insaturé **84** avec 54% de rendement (Schéma 51).

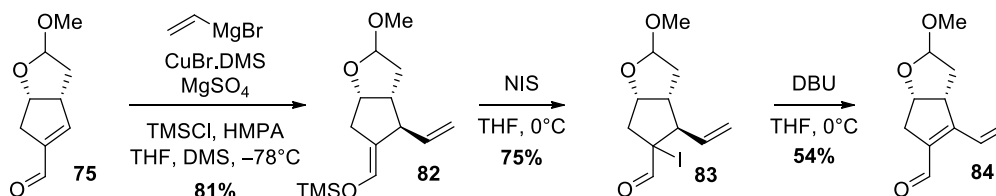


Schéma 51 : Synthèse de l'énal γ,δ -insaturé **84**

L'obtention de l'énal, γ,δ -insaturé **84** permet d'étudier l'étape clé de réduction-1,4 de l'énal. La principale difficulté de cette stratégie consiste à trouver une méthode de réduction en 1,4 des énaux conjugués qui soit suffisamment sélective afin d'éviter la réduction en 1,2 et en 1,6. Plusieurs méthodes de réduction en 1,4 des énaux, énonés et esters α,β -insaturés énantiosélectives ont été développées récemment et sont décrites comme très sélectives de la position 1,4. Cependant il est important de noter que très peu de ces méthodes ont été testées sur des substrats tétrasubstitués.

2. Les méthodes de réduction-1,4 des énals, énones et esters α,β -insaturés

Les méthodes de réduction-1,4 des énals, énones et esters α,β -insaturés récemment décrites utilisent l'organocatalyse en présence d'esters de Hantzsch comme donneurs d'hydrures ou sont basées sur l'utilisation des hydrures de cuivre, de palladium et de rhodium.

2.1. Organocatalyse

Quelques méthodes de réduction-1,4 organocatalysées ont été développées et utilisent des imidazolidinones chirales ou des sels d'ammoniums, parfois couplés à des acides phosphoriques chiraux, comme catalyseurs et les esters de Hantzsch comme donneurs d'hydrures. Ces méthodes permettent la réduction d'une large gamme de substrats énals et énones mono-, di- ou trisubstitués.

Les premières réductions-1,4 organocatalysées ont été développées en 2004 par List *et coll.* et fonctionnent par activation iminium catalysée avec des sels d'ammoniums. Ils parviennent ainsi à réaliser la réduction d'énals aromatiques, aliphatiques et terpéniques avec de très bons rendements (81-94%) (Schéma 52).^[146]

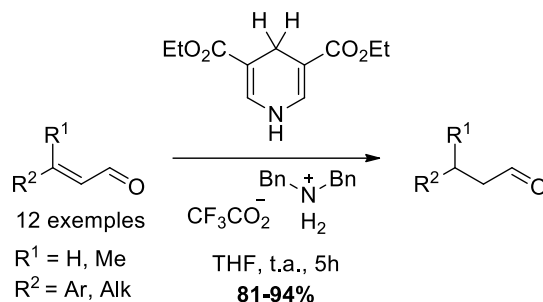


Schéma 52 : Méthode de réduction-1,4 des énals catalysée par un sel d'ammonium

Dans leur étude, ils montrent également un exemple de réduction-1,4 énantiosélective d'un énal trisubstitué aromatique en utilisant une imidazolidinone chirale et obtiennent ainsi un rendement de 81% et excès énantiomérique de 81% (Schéma 53).^[146]

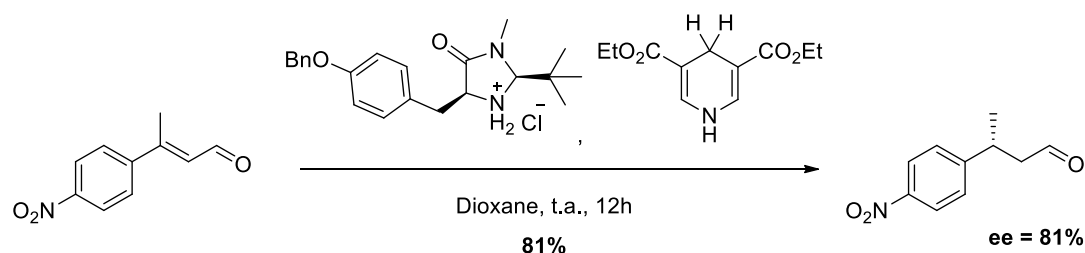


Schéma 53 : Méthode de réduction-1,4 énantiosélective des énals développée par List

En 2005, les groupes de List^[147] et MacMillan^[148] poursuivent ces travaux et développent chacun de leur côté un protocole pour la réduction-1,4 énantiosélective des énals trisubstitués. Ils utilisent deux imidazolidinones chirales différentes en présence d'un ester de Hantzsch et obtiennent des résultats très similaires avec des excès énantiomériques entre 90 et 97% (Schéma 54).

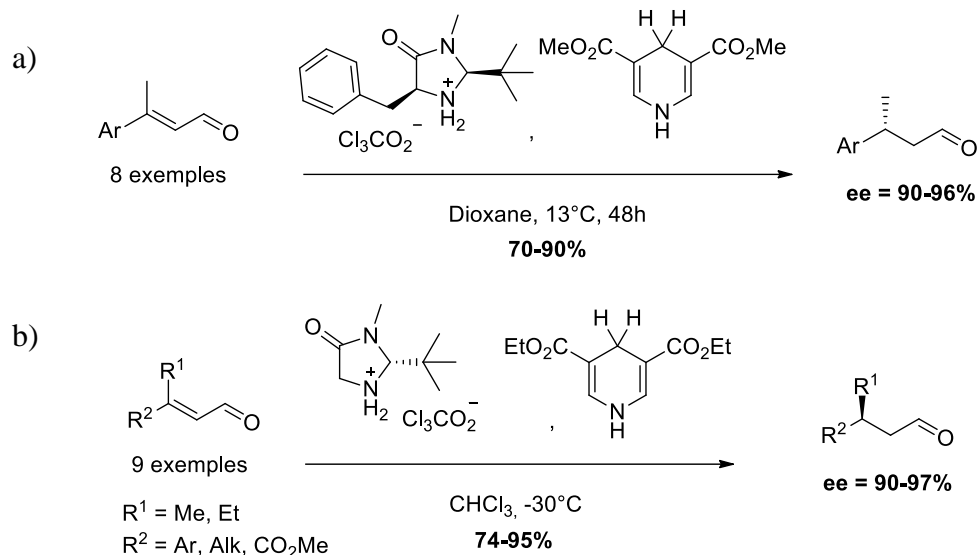


Schéma 54 : Méthodes de réduction-1,4 énantiosélective de List (a) et MacMillan (b) catalysées par une imidazolidinone

De manière similaire, en 2006, List^[122] et MacMillan^[149] publient également la réduction d'une gamme d'étones di- et trisubstituées en utilisant une imidazolidinone comme catalyseur. List *et coll.* utilisent également un sel d'ammonium achiral couplé à un phosphate chiral, le hydrogénophosphate de 3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphényl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl. Ce tandem de catalyseur permet de réaliser la réduction-1,4 énantiosélective des énales trisubstitués aromatiques et terpéniques (comme le citral ou le farnésal) avec de bons rendements et une bonne sélectivité (ee>90%) (Schéma 55).^[121]

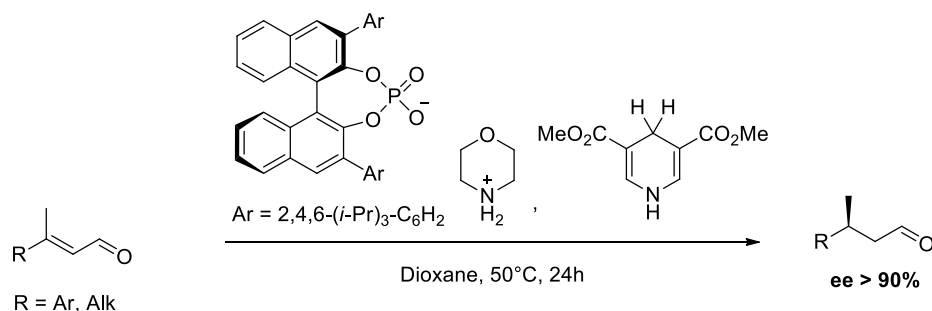


Schéma 55 : Méthode de réduction-1,4 énantiosélective des énales catalysée par un sel de phosphate chiral

Cette méthode ne donne pas de conversion pour l'énal aliphatique (R = *t*-Bu) qu'ils prennent comme exemple mais permet une meilleur sélectivité (ee = 90-92%) pour les énales de type terpéniques que la méthode précédente utilisant une imidazolidinone (ee = 40%).

2.2. Hydrures de cuivre

En 1988, Stryker *et coll.* développent un complexe hexamérique d'hydrure de cuivre I stabilisé par la triphénylphosphine $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ afin d'effectuer la réduction en 1,4 de plusieurs substrats de type énonés sous atmosphère d'hydrogène.^[150]

En 2008, Lipshutz *et coll.* développent à leur tour une méthode de réduction-1,4 des énales, des énonés et des esters α,β -insaturés basée sur l'utilisation des hydrures de cuivre. Ils mettent au point une amélioration du catalyseur de Stryker en utilisant un cuivre I chélaté par le 1,2-bis(diphénylphosphino)benzene (BDP). Ce catalyseur (BDP)-CuH est formé *in situ* en présence du $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, d'un excès de polyméthylhydrosiloxane (PMHS) et du ligand bidentate BDP avec un ratio substrat/ligand de 1000:1.^[151] Ce catalyseur est très stable et peut facilement être stocké en solution dans le toluène. Le cuivre étant en excès par rapport au ligand (10 mol% de ligand par rapport au cuivre), l'ajout de triphénylphosphine (1 équivalent par rapport au cuivre) permet d'éviter la précipitation de cuivre dans la solution et de pouvoir stocker la solution de catalyseur indéfiniment à température ambiante sous argon.

Avec leur méthode, Lipshutz *et coll.* réalisent la réduction-1,4 de différentes énonés mono-, di- et trisubstituées et esters α,β -insaturés disubstitués ainsi qu'un énal, le myrténal, avec de très bon rendements (82-96%) (Schéma 56).

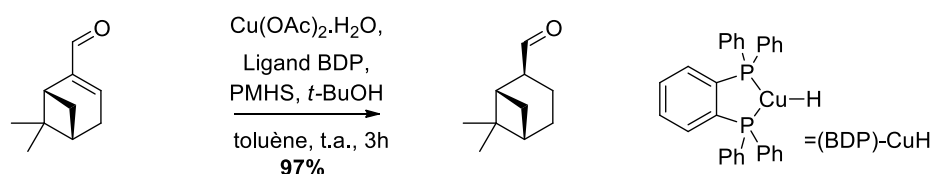


Schéma 56 : Réduction-1,4 du myrténal par le (BDP)-CuH

Lorsque ce protocole est utilisé pour réaliser la réduction-1,4 d'un ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés, un mélange de réduction-1,4 et de réduction-1,6 suivi de la migration de l'insaturation en position β est observé (Schéma 57).

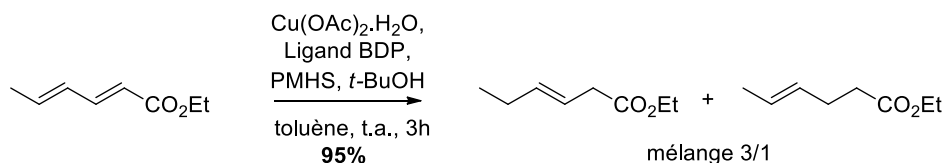


Schéma 57 : Réduction d'un ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé par le (BDP)-CuH

En 2016, Trost *et al.* poursuivent les travaux de Lipshutz en développant un catalyseur à base d'hydrures de cuivre afin de réaliser la réduction-1,4 énantiosélective des esters α,β -insaturés trisubstitués et conjugués à un alcyne en position β . Pour cela, ils utilisent également le $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ comme source de cuivre en présence de diéthoxy méthylsilane (DEMS) comme source d'hydrure et le ligand chiral Walphos **85** est utilisé car celui-ci permet une bonne régiosélectivité de la réaction en limitant la réduction-1,6 de l'alcyne. Le ratio substrat/ligand est augmenté à 20:1. Dans ces conditions, ils obtiennent une sélectivité 1,4:1,6 de 19:1 et un $ee > 99\%$.^[152]

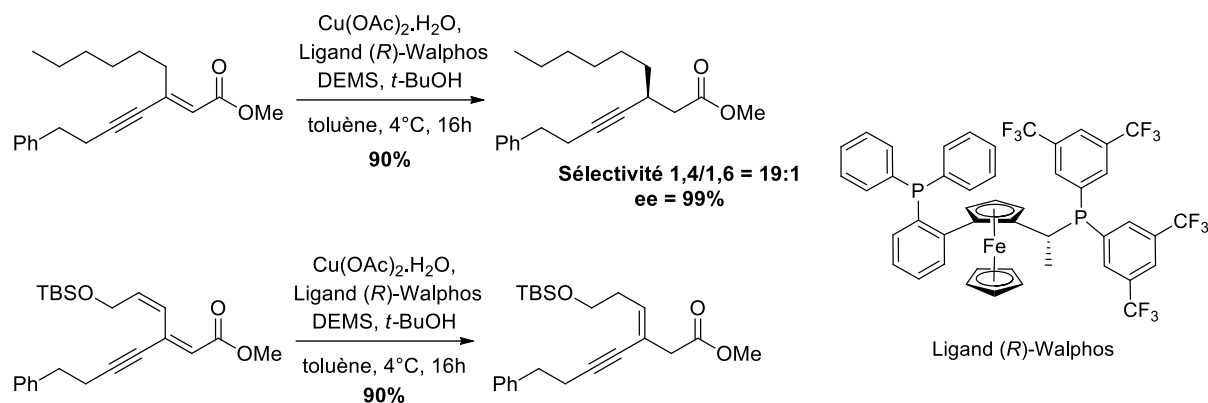


Schéma 58 : Réduction-1,4 énantiosélective de substrats de type ester-alcène-alcyne par des hydrures de cuivre

De la même manière que Lipshutz précédemment, la réduction-1,4 d'un ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé entraîne la migration de la double liaison en position β (Schéma 58).

2.3. Hydrure de palladium

En 2014, Pihko développe une méthode de catalyse hétérogène pour la réduction-1,4 de différents énals et énones di- et trisubstitués, ainsi qu'un exemple d'ester α,β -insaturé en utilisant une source d'hydrure en présence de palladium sur charbon.^[153] Il parvient ainsi à réduire en 1,4 une large gamme de substrats énals possédant des substituants variés (aryles, alkyles, esters, furane) en position α et β de l'aldéhyde (Exemple : Schéma 59).

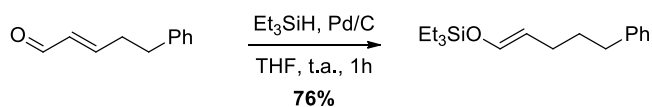


Schéma 59 : Exemple de réduction-1,4 d'un énal aromatique par un hydrure de palladium

Cette méthode de catalyse hétérogène permet d'obtenir l'éther d'énol silylé, ou le carbonyle correspondant en présence d'une faible quantité d'acide, avec de bons rendements (16 exemples, 63-96%).

2.4. Hydrure de rhodium

En 2006, Nishiyama *et coll.* utilisent un catalyseur au rhodium chélaté par un ligand de type bisoxazolinylnphényle (Phebox) en présence de DEMS comme source d'hydrure pour réaliser la réduction-1,4 énantiosélective des énals aromatiques et d'un énal aliphatique disubstitué (66-97% pour les énals aromatiques disubstitués, 87% pour le dodec-2-éнал).

En utilisant comme substrats un énal aromatique trisubstitué et le citral, ils montrent que l'augmentation de la stéréosélectivité dépend fortement de la source d'hydrure et qu'elle se fait au détriment du rendement. Les conditions sélectionnées donnent un rendement moyen (40-51%) et une très bonne stéréosélectivité ($ee > 90\%$) (Schéma 60).^[154]

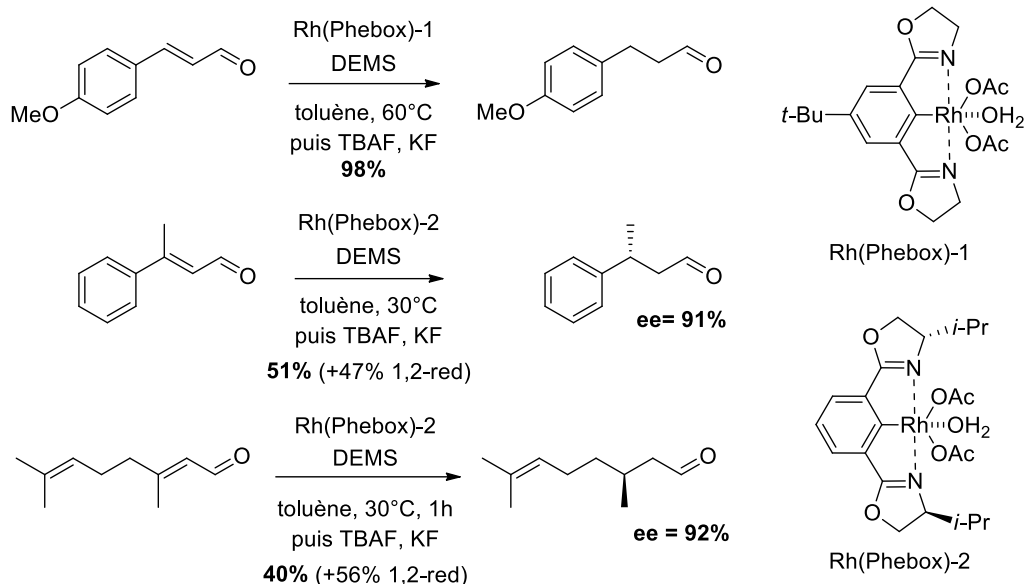


Schéma 60 : Réduction-1,4 énantiosélective des énaux par des catalyseurs de type Rh(Phebox)

Les méthodes décrites dans cette partie permettent donc de réduire énantiosélectivement en 1,4 des substrats énaux, énones ou esters α,β -insaturés mono, di- et trisubstitués. Cependant, il n'a pas été décrit d'essais de ces méthodes sur un substrat possédant une double liaison tétrasubstituée.

3. Etude de la réduction-1,4 des énaux et esters $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés tétrasubstitués

Tout d'abord, la méthode de réduction-1,4 des énaux organocatalysée décrite par List a été investiguée sur l'énal γ,δ -insaturé **84**, en présence de deux sels d'ammonium différents. Cependant, après plusieurs essais, le produit attendu n'a pas été observé et le produit de départ a été récupéré (Schéma 61).

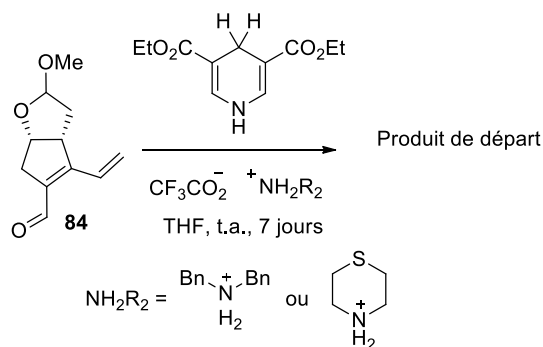


Schéma 61 : Réduction de l'énal **84** par la méthode organocatalysée de List

L'absence de réactivité s'explique probablement par l'encombrement stérique des esters de Hantzsch qui rend difficile l'attaque d'une double liaison tétrasubstituée. L'encombrement stérique de la double liaison tétrasubstituée peut également gêner la formation de l'iminium. Les autres méthodes récentes de réduction-1,4 des énaux décrites dans la partie précédente ont été testées sur un substrat modèle tétrasubstitué mimant l'énal d'Aggarwal.

3.1. Synthèse et réduction d'un modèle énal tétrasubstitué

Nous avons donc tout d'abord synthétisé un énal bicyclique tétrasubstitué en quatre étapes à partir de l'alcool bicyclique **85**. Ce modèle est plus facile et plus rapide à obtenir que l'énal bicyclique d'Aggarwal et nous a donc permis de tester facilement les différentes méthodes de réduction-1,4 des énaux sur un substrat tétrasubstitué. La première étape est l'oxydation de l'alcool en cétone **86** par la méthode de Parikh–Doering avec un rendement de 82%. L'énal bromé **87** est ensuite obtenu en présence de tribromure de phosphore et de diméthylformamide avec un rendement de 57%. Un groupement vinyle est alors introduit par une réaction de Suzuki pour obtenir 800 mg du modèle énal bicyclique tétrasubstitué **88** avec un rendement de 73% (Schéma 62).

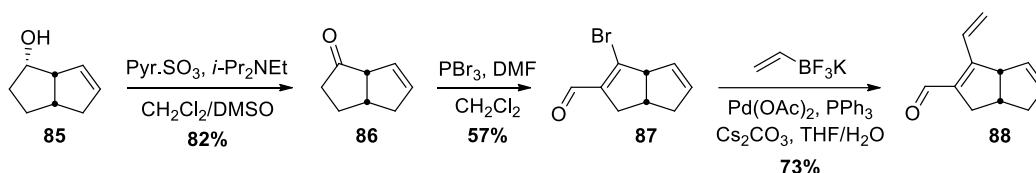


Schéma 62 : Synthèse du modèle tétrasubstitué **88**

Nous nous sommes alors concentrés sur l'étape de réduction de la double liaison en 1,4 de l'énal γ,δ -insaturé. La méthode précédente de réduction-1,4 organocatalysée n'a pas donné de résultat satisfaisant sur l'énal d'Aggarwal et n'a donc pas été tentée sur ce substrat. La première méthode testée est l'utilisation du catalyseur (BDP)-CuH développée par Lipshutz.^[151] Cependant, dans les conditions de Lipshutz, seules des traces de réduction-1,2 en faible quantité et la dégradation du substrat ont été observées.

La réduction-1,4 du substrat modèle **88** a ensuite été étudiée en présence d'hydrure de palladium en suivant la méthode développée par Pihko.^[153] Dans ces conditions, seul le produit de la réduction-1,6 **89** a été observée, avec une conversion totale (Schéma 63).

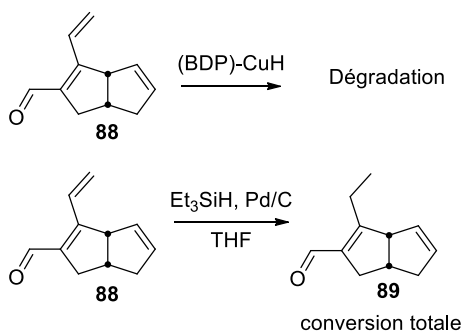


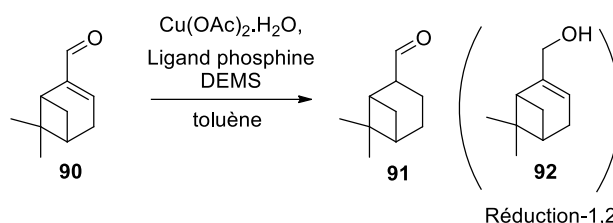
Schéma 63 : Réduction-1,4 du modèle bicyclique **88** par le (BDP)-CuH et les hydrures de palladium

La méthode de réduction-1,4 des substrats de type ester-alcène-alcyne par des hydrures de cuivre de Trost n'a pas été réalisée sur les substrats de type énales et énones dans la littérature. Nous avons donc testé les différents ligands mentionnés dans la publication de Trost sur un énal trisubstitué, le myrténal **90**, tel que décrit dans la littérature.

3.2. Etude de la sélectivité de la réduction-1,4 de Trost sur le myrténal

Un modèle d'énal chiral, le myrténal **90**, a été réduit en 1,4 avec succès par le (BDP)-CuH dans la publication de Lipshutz.^[151] Le myrténal est un bicyclic possédant une face encombrée et une face plus accessible et est donc un bon modèle pour étudier la réactivité de l'énal d'Aggarwal. Les différents ligands diphosphines utilisés par Trost (Schéma 64) ont été mis en réaction avec le myrténal dans les conditions de Trost pour déterminer si certains d'entre eux permettent d'être sélectif de la réduction-1,4 des énales.

Tableau 2 : Etude de l'influence du ligand dans la réduction du myrténal par des hydrures de cuivre



Entrée	Réactifs	Conditions	Résultats RMN
1	(<i>R</i>)-Walphos	t.a., 16h	92 , 30% de conversion
2	(<i>R</i>)-Walphos, <i>t</i> -BuOH	t.a., 16h	92 , 60% de conversion
3	DTMB-Segphos, <i>t</i> -BuOH	4 °C, 16h	92 , Conversion totale
4	BINAP, <i>t</i> -BuOH	4 °C, 16h	92 , Conversion totale
5	(<i>t</i> -Bu)-Josiphos, <i>t</i> -BuOH	4 °C, 16h	92 , Conversion totale
6	(Xylyl)-Josiphos, <i>t</i> -BuOH	4 °C, 16h	92 , Conversion totale

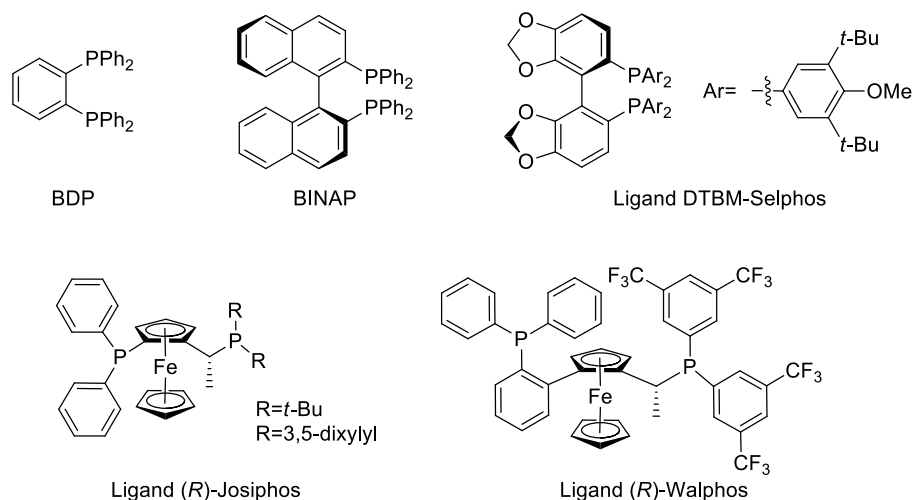


Schéma 64 : Ligands phosphines bidentates utilisés par Trost^[152]

Comme décrit dans le Tableau 2, les différents ligands testés ont uniquement permis la réduction-1,2 du myrténal en myrténol **92** avec des conversions de 30 à 60% pour le ligand Walphos (Tableau 2, entrées 1,2) et une conversion complète pour les autres ligands (Tableau 2, entrées 3-6).

La méthode de Nishiyama utilisant un catalyseur au rhodium chélaté à un ligand de type Phebox a également été tentée sur le myrténal **90** et seul le produit de la réduction-1,2 **92** a été observé avec une conversion complète (Schéma 65).

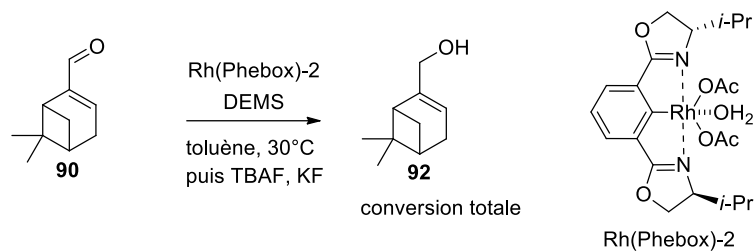
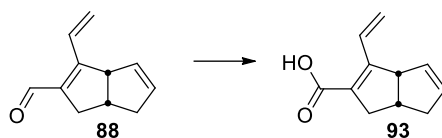



Schéma 65 : Réduction du myrténal par un catalyseur de type Rh(Phebox)

Aucune des méthodes de réduction-1,4 précédemment décrites ne s'est montrée efficace pour la réduction-1,4 du myrténal et seul le myrténol issu de la réduction-1,2 a été observé quel que soit le ligand et la méthode employés. Le substrat modèle bicyclique tétrasubstitué a donc été oxydé en ester afin d'obtenir un ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé et ainsi masquer la fonction aldéhyde. L'obtention d'un ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé permet de tester les conditions de Trost décrites pour la réduction-1,4 des substrats de type ester-alcène-alcyne.^[152]

3.3. Oxydation du modèle énal tétrasubstitué en ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé

De nombreux essais ont été réalisés pour oxyder l'énal tétrasubstitué **88** en acide $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé **93**. Tout d'abord, la méthode de Pinnick^[155] et une méthode décrite par Chakraborty *et coll.* à base d'hydroperoxyde de *tert*-butyle en présence de chlorure de cuivre^[156] ont été testées. La méthode de Pinnick a permis d'obtenir l'acide avec un rendement faible de 15% (Tableau 3, entrée 1) alors que la méthode de Chakraborty et l'oxydation de Jones sur l'alcool allylique correspondant ont abouti respectivement à la récupération du produit de départ et à la dégradation du substrat (Tableau 3, entrées 2,3).

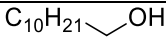
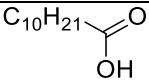
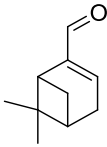
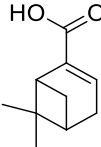
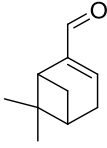
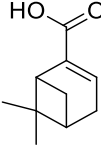
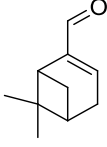
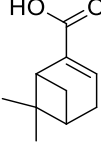
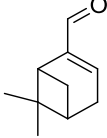
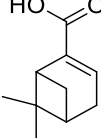
Tableau 3 : Essais d'oxydation du modèle énal bicyclique en acide

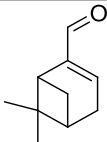
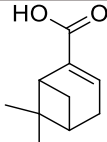
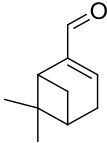
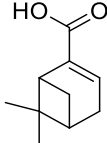
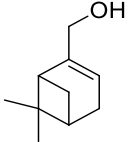
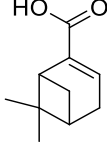
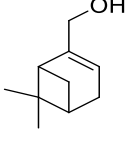
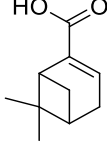
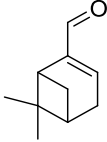
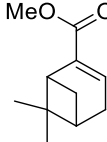
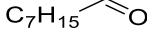
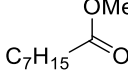
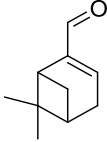
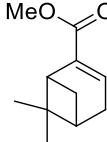
Entrée	Réactifs	Résultats RMN
1	Oxydation de Pinnick: NaO ₂ Cl,  , H ₂ PO ₃ H ₂ O / <i>t</i> -BuOH	93 , 15% rdt
2	CuCl, <i>t</i> -BuOOH MeCN	Produit de départ
3	Oxydation de Jones* (CrO ₃ , H ₂ O, H ₂ SO ₄)	Dégradation

*Sur substrat réduit en alcool allylique

Les méthodes classiques d'oxydation des aldéhydes et alcools en acides n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, différentes méthodes ont été testées sur le myrténal et d'autres substrats modèles (Tableau 4).

Tableau 4 : Essais d'oxydation en acide ou en esters sur différents modèles

Entrée	Substrat	Réactifs	Produit attendu	Résultats RMN
1		Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O, TEMPO, KCl DCE		Conversion totale C ₁₀ H ₂₁ CHO 30% C ₁₀ H ₂₁ COOH 70%
2		Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O, TEMPO, KCl DCE		Dégradation + trace d'acide
3		AgNO ₃ , H ₂ O ₂ MeCN		10% de conversion
4		Bi ₂ O ₃ , <i>t</i> -BuOOH AcOEt		50% de conversion
5		CAN, <i>t</i> -BuOOH MeCN		75% de conversion + Dégradation

6		NaBH ₄ , Pd/C, KOH MeOH/H ₂ O		Décomposition + Traces d'acide
7		TEMPO, PhI(OAc) ₂ MeCN/H ₂ O		46% de conversion
8		TEMPO, PhI(OAc) ₂ MeCN/H ₂ O		Dégradation
9		TEMPO, NaCl ₂ O, NaClO, tampon phosphate MeCN ^[157]		20% de conversion
10		Vo(acac) ₂ , H ₂ O ₂ , MeOH		Dégradation
11		Ru(PPh ₃) ₃ (CO)H ₂ , Xantphos, crotonitrile, H ₂ O Toluène/MeOH		91% de conversion
12		Ru(PPh ₃) ₃ (CO)H ₂ , Xantphos, crotonitrile, H ₂ O toluène/MeOH		Dégradation + traces d'acide

Tout d'abord, une méthode utilisant du TEMPO en présence de fer, décrite pour oxyder les alcools en acides par Ma *et coll.*^[158] et par Sato *et coll.* pour oxyder les énals en acides α,β -insaturés,^[159] a été étudiée. Ces conditions ont donné un mélange 3:7 de produits aldéhyde et acide sur un modèle alcool et ont abouti à la dégradation du myrténal (Tableau 4, entrées 1,2).

Trois méthodes décrites par Chakraborty *et coll.* ont ensuite été testées. Du peroxyde d'hydrogène est utilisé en présence d'AgNO₃^[160] et de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle est utilisé en présence d'oxyde de bismuth^[161] pour oxyder les aldéhyde en acide. L'hydroperoxyde de *tert*-butyle est quant à lui utilisé en présence de CAN^[162] pour oxyder les alcools primaires en acides. Ces trois conditions ont été appliquées sur le myrténal et ont permis d'obtenir respectivement 10%, 50% et 75% de conversion en acide (Tableau 4, entrées 3-5).

Par la suite, les conditions d'oxydation des aldéhydes en acides de Rhée *et coll.*^[163] utilisant l'hydroxyde de potassium en présence de palladium et d'une quantité catalytique de NaBH₄ ont conduit à la dégradation du myrténal (Tableau 4, entrée 6).

Les conditions de Piancatelli^[164] utilisant du TEMPO en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ permettent d'oxyder les alcools en aldéhydes mais des exemples dans la littérature d'oxydation des alcools primaires en acides sont aussi décrits sous ces conditions.^[165] Cette méthode a donc été évaluée sur le myrténal et sur le myrténol et donne respectivement 46% de conversion pour le myrténal et la dégradation du myrténol (Tableau 4, entrées 7,8).

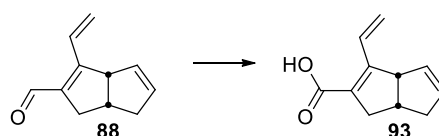
Une dernière méthode d'oxydation des alcools primaires en acide décrite par Zhao *et coll.* en présence de TEMPO, de NaCl_2O et de NaClO ^[157] a abouti à 20% de conversion du myrténol et à la dégradation du reste du substrat (Tableau 4, entrée 9).

Enfin, deux méthodes d'oxydation des alcools primaires et aldéhydes en esters ont été évaluées. La première méthode a été décrite par Patel *et coll.* et utilise du $\text{Vo}(\text{acac})_2$ et du peroxyde d'hydrogène dans le méthanol pour oxyder les aldéhydes en esters méthyliques en une étape.^[166] Ces conditions ont été appliquées sur le myrténal et ont donné la dégradation du substrat (Tableau 4, entrée 10).

Enfin, l'utilisation d'un catalyseur au ruthénium en présence de xantphos et de crotonitrile, tel que décrit par Williams *et coll.*,^[167] a donnée respectivement 91% de conversion sur un aldéhyde linéaire et la dégradation du myrténal (Tableau 4, entrées 11,12).

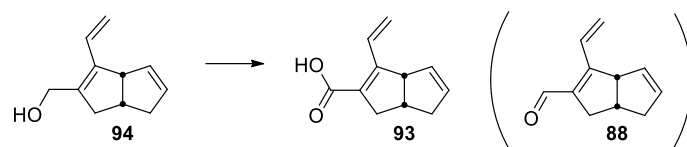
Les trois méthodes qui ont conduit aux meilleurs résultats sur les substrats modèles ont été évaluées sur le substrat modèle **88**. Les deux méthodes utilisant l'hydroperoxyde de *tert*-butyle en présence d'oxyde de bismuth ou de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) ont été investiguées et donnent respectivement aucune conversion et 10% de conversion (Tableau 5, entrées 1,2). La troisième méthode est une méthode à base de TEMPO et de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et ne permet pas d'obtenir de conversion (Tableau 5, entrée 3).

Tableau 5 : Essais d'oxydation du modèle énal bicyclique en acide



Entrée	Réactifs	Résultats RMN
1	Bi_2O_3 , <i>t</i> -BuOOH AcOEt	Produit de départ
2	CAN, <i>t</i> -BuOOH MeCN	93 , 10% de conversion
3	TEMPO, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ MeCN/H ₂ O	Produit de départ

L'énal **88** a alors été réduit en alcool allylique **94** par traitement au borohydrure de sodium, et les deux méthodes d'oxydation des alcools en acides, employant du TEMPO avec du $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ et du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, ont été testées. Cependant, seul l'oxydation de l'alcool en aldéhyde pour redonner l'énal **88** avec une conversion complète a été observée (Tableau 6).

Tableau 6 : Essais d'oxydation de l'alcool allylique bicyclique en acide

Entrée	Réactifs	Résultats RMN
1	Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O, TEMPO, KCl DCE	88 , Conversion totale
2	TEMPO, PhI(OAc) ₂ MeCN/H ₂ O	88 , Conversion totale

Finale­ment, les conditions d'oxydation de Corey-Gilman-Ganem^[168] qui permettent d'oxyder les alcools et aldéhydes en esters en une étape, ont donné des résultats satisfaisants. L'oxydation de l'alcool allylique **75** conduit à l'obtention d'un mélange 1:1 énal/ester insaturé (Tableau 7, entrée 1). Cependant, l'énal **69** est oxydé en présence de 20 équivalents d'oxyde de manganèse, 2 équivalents de cyanure de potassium et 2 équivalents d'acide acétique dans le méthanol à température ambiante et dans des conditions non anhydres en 2h de réaction pour donner l'ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé **76** avec un rendement de 74% (Tableau 7, entrée 2).

Tableau 7 : Essais d'oxydation du modèle bicyclique dans les conditions de Corey-Gilman-Ganem

Entrée	Substrat	Réactifs	Produit attendu	Résultats RMN
1		MnO ₂ , KCN, MeOH, THF		aldéhyde/ester : 1:1 Conversion totale
2		MnO ₂ , KCN, AcOH, MeOH		74% rdt

3.4. Réduction-1,4 du modèle ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé tétrasubstitué

La réduction-1,4 de l'ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé et tétrasubstitué **95** par la méthode de réduction-1,4 des substrats de type ester-alcène-alcyne décrite par Trost en présence du ligand (*S*)-Walphos^[152] a conduit à l'isomérisation de la double liaison en position β et le composé **96** est obtenu avec 90% de conversion (Schéma 66, a).

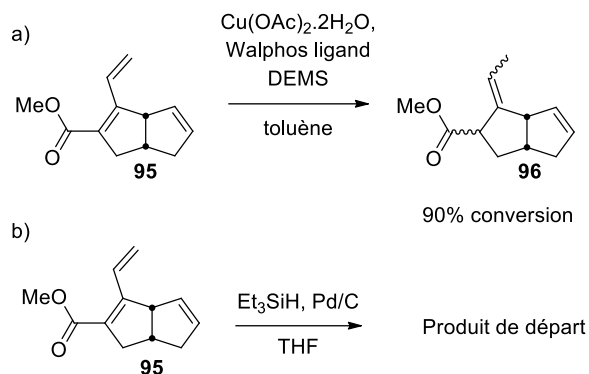


Schéma 66 : Réduction du modèle bicyclique ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé par des hydrures de cuivre et de palladium

La méthode à base d'hydrure de palladium de Pihko effectuée sur l'ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé **95** n'a pas donné de conversion du produit de départ (Schéma 66, b).

Comme vu précédemment l'isomérisation de la double liaison en position β après réduction-1,6 des esters $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés par des hydrures de cuivre a déjà été observée par Lipshutz et Trost. La double liaison en 1,6 a donc été masquée par une fonction alcyne. Une réaction de Sonogashira permet d'introduire une fonction alcyne en 1,6 de l'énal **97**. Puis l'aldéhyde est oxydé en ester dans les conditions de Corey-Gilman-Ganem afin d'obtenir un modèle de type ester-alcène-alcyne **98** très similaire aux substrats de Trost et possédant une double liaison tétrasubstituée (Schéma 67).

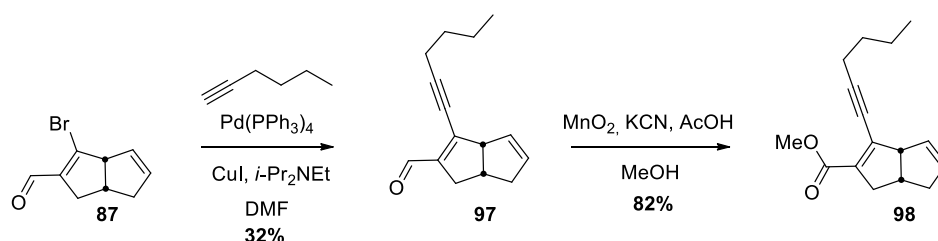


Schéma 67 : Synthèse d'un modèle ester-alcène-alcyne **98**

Le modèle ester-alcène-alcyne **98** est ensuite réduit dans les conditions de Trost en présence du ligand (*S*)-Walphos. Cependant, le produit de départ est récupéré ainsi que des produits de dégradation non identifiés (Schéma 68). Ce manque de réactivité s'explique une fois encore probablement par l'encombrement de la double liaison tétrasubstituée.

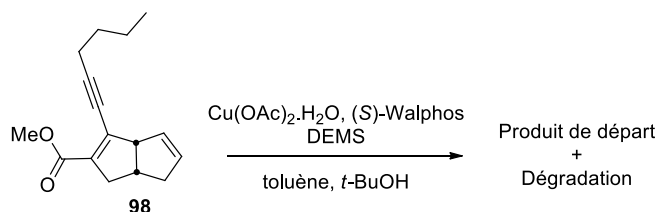


Schéma 68 : Réduction du modèle ester-alcène-alcyne **98** par les hydrures de cuivre

Il semble impossible actuellement de réaliser la réduction-1,4 d'un énal γ,δ -insaturé tétrasubstitué ou d'un ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé tétrasubstitué par les méthodes employées dans ce chapitre. Une autre stratégie par isomérisation de l'alcool allylique correspondant a donc été explorée.

III. Stratégie par isomérisation de l'alcool allylique

L'isomérisation de l'alcool allylique **94** devrait également permettre d'installer la stéréochimie tout-*cis* de l'isoprostane par approche d'un hydrure *via* la face convexe. Nous avons donc réalisé la réduction-1,2 régiosélective du composé **88** par du borohydrure de sodium dans le méthanol avec un rendement de 96% (Schéma 69).

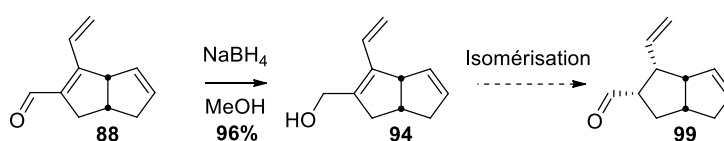


Schéma 69 : Introduction de la stéréochimie tout-*cis* par isomérisation de l'alcool allylique **94**

1. Méthodes d'isomérisation des alcools allyliques décrites dans la littérature

La transformation d'un alcool allylique en carbonyle saturé est une technique très utile en synthèse totale. Ainsi, plusieurs méthodes one-pot utilisant la capacité des métaux de transition à effectuer l'isomérisation des doubles liaisons par un procédé redox ont été développées.

Pour la première fois en 1995, Trost *et coll.* utilisent un catalyseur au ruthénium pour réaliser l'isomérisation des alcools propargyliques en énone.^[169] Depuis, plusieurs équipes se sont inspirées des travaux de Trost pour développer des méthodes utilisant des catalyseurs à base de ruthénium afin de réaliser l'isomérisation de la double liaison de la position β vers la position α des alcools allyliques primaires et secondaires possédant un alcène mono-, di- ou trisubstitué.

En 2001, Grée *et coll.* développent une méthode à base du catalyseur au rhodium RhH(PPh₃)₃ préparé par traitement du catalyseur de Wilkinson avec du *n*-BuLi, afin d'introduire un hydrure sur le rhodium par β -élimination.^[170] Ils réalisent ainsi l'isomérisation de la double liaison mono-, di- ou trisubstituée de onze alcools allyliques secondaires avec des rendements de 61 à 96% (Schéma 70).

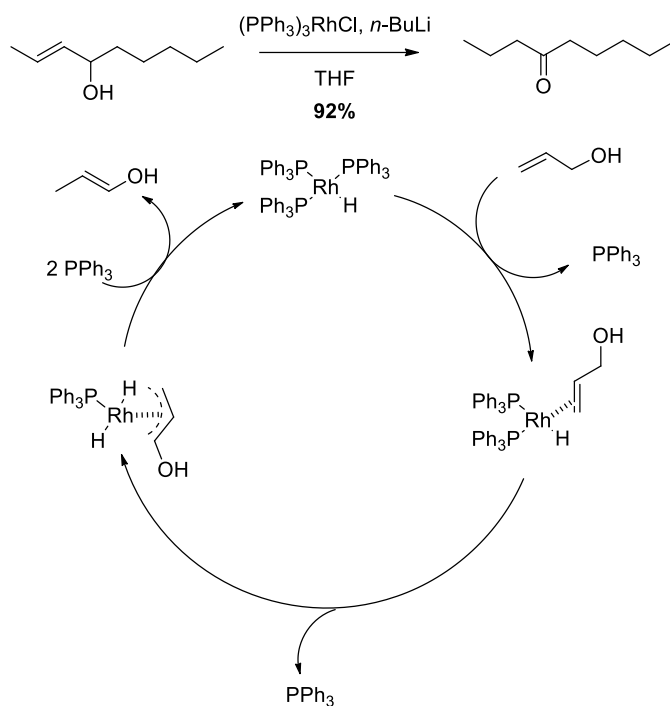


Schéma 70 : Mécanisme de l'isomérisation des alcools allyliques par la méthode de Grée^[171]

Markó *et al.* développent en 1999 une méthode d'isomérisation des alcools allyliques en présence de TPAP dans le fluorobenzène avec le 2-undécanol comme additif.^[172] Ils réalisent ainsi l'isomérisation d'alcools primaires et secondaires possédant une double liaison mono-, di- ou trisubstituée avec des rendements variant de 41 à 52 % pour les alcools primaires et de 71 à 92% pour les alcools secondaires (Schéma 71).

Cette réaction est très sensible à la présence de dioxygène car de faibles traces suffisent à oxyder l'alcool allylique en énal (Schéma 71). Ainsi, le solvant est dégazé 3 minutes par sonication sous flux d'argon. Dans ces conditions, Markó *et al.* obtiennent l'isomérisation de la double liaison avec une conversion complète.

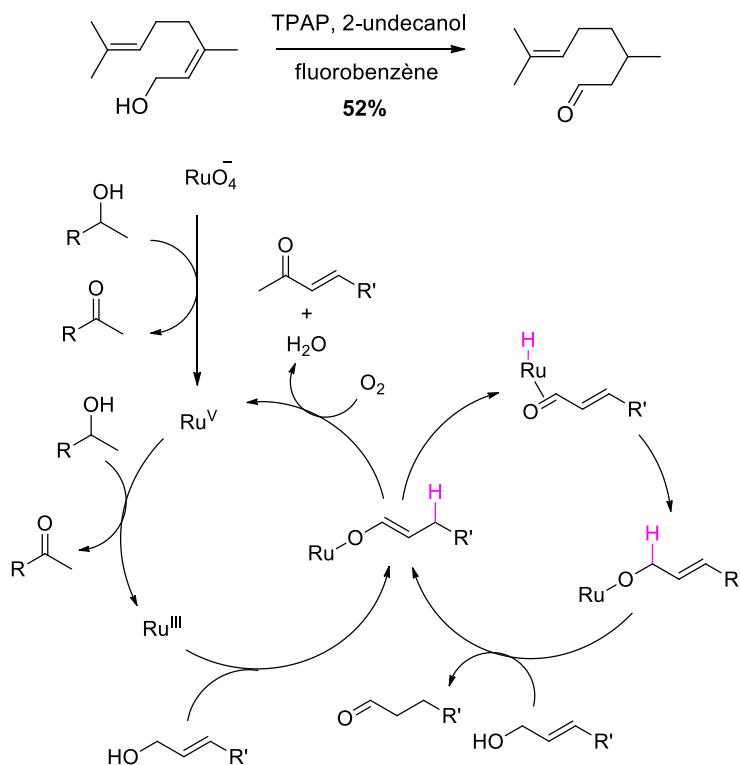
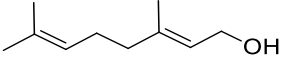
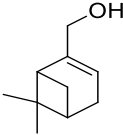
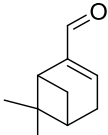
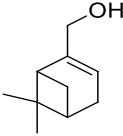
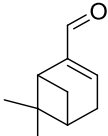
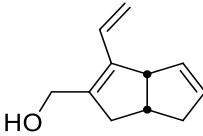
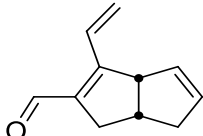
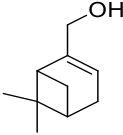


Schéma 71 : Mécanisme de l'isomérisation des alcools allyliques par le TPAP

2. Isomérisation d'alcools allyliques modèles

Les méthodes à base de TPAP de Markó et de catalyseur au rhodium dérivé du catalyseur de Wilkinson de Grée ont été testées sur le myrténal et sur notre substrat modèle tétrasubstitué (Tableau 8).

Tableau 8 : Essais d'isomérisation de différents modèles d'alcool allyliques

Entrée	Substrat	Réactifs	Conditions	Résultats RMN
1		TPAP, 2-undecanol fluorobenzène	Reflux, 16h dégazage 10 min par ultrasons Ajout TPAP après 16h	Produit attendu + Mélange de produits non identifié
2		TPAP, 2-undecanol fluorobenzène	Reflux, 16h dégazage 3 min par ultrasons	 65 % de conversion
3		TPAP, 2-undecanol fluorobenzène	Reflux, 16h dégazage 10 min par ultrasons	 35 % de conversion
4		TPAP, 2-undecanol fluorobenzène	Reflux, 16h dégazage 10 min par ultrasons	 32% de conversion
5		(PPh ₃) ₃ RhCl, <i>n</i> -BuLi THF	Reflux, 16h	Mélange de produits alcool allylique, aldéhyde, énal et d'un produit non identifié

Tout d'abord la méthode de Markó a été reproduite sur le géranol. Le produit attendu a été observé, en mélange avec deux autres produits aldéhydes non identifiés (Tableau 8, entrée 1). Puis cette méthode a été réalisée sur le myrténol et sur l'alcool allylique **94** et seuls les produits d'oxydation des alcools allyliques en énal ont été observés (Tableau 8, entrée 2). L'oxydation résulte de la présence d'oxygène dissous dans le milieu mais l'augmentation du temps de dégazage par bullage d'argon sous ultrason n'a pas permis d'améliorer le résultat de la réaction (Tableau 8, entrées 3,4).

Nous avons ensuite testé sur le myrténol la méthode de Grée utilisant le catalyseur au rhodium de Wilkinson et du *n*-BuLi.^[170] Cette méthode donne un mélange de myrténal **90**, de myrténol **92**, d'un produit non identifié et du produit attendu **91** (ratio 1:0,8:0,7:0,3 par RMN ¹H) (Tableau 8, entrée 5).

L'isomérisation de la double liaison d'un alcool allylique tétrasubstitué n'a pas été décrite dans la littérature à notre connaissance et semble en effet impossible à réaliser à l'état actuel. Une troisième stratégie a été imaginée pour introduire une stéréochimie tout-*cis* sur l'énal d'Aggarwal.

IV. Stratégie par protonation diastéréosélective d'un intermédiaire céto-énolique

La troisième stratégie envisagée consiste à introduire la stéréochimie tout-*cis* de la molécule par une réaction de protonation diastéréosélective de l'intermédiaire céto-énolique **81**. En effet si la cétone est réduite *via* la face convexe, l'énol **80** n'est plus stabilisé et devrait se reprototner de nouveau *via* la face convexe pour donner l'aldéhyde **100**.^[173] L'aldéhyde ainsi formé serait réduit par NaBH₄ présent dans le milieu pour conduire *in fine* à l'obtention du diol tout-*cis* **79** (Schéma 72).

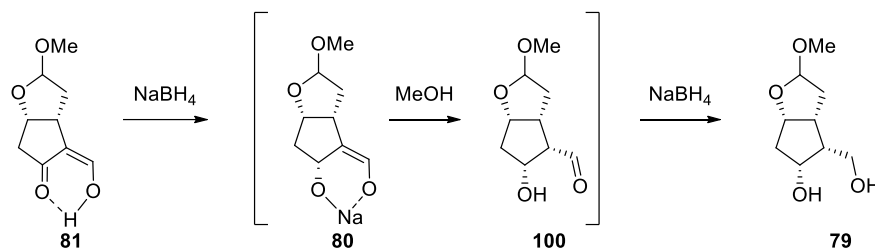


Schéma 72 : Réduction et protonation diastéréosélective du composé céto-énolique **81**

1. Stratégies de synthèse du céto-énol

Plusieurs stratégies ont été imaginées pour obtenir l'intermédiaire céto-énolique **81** à partir de l'énal d'Aggarwal **75**.

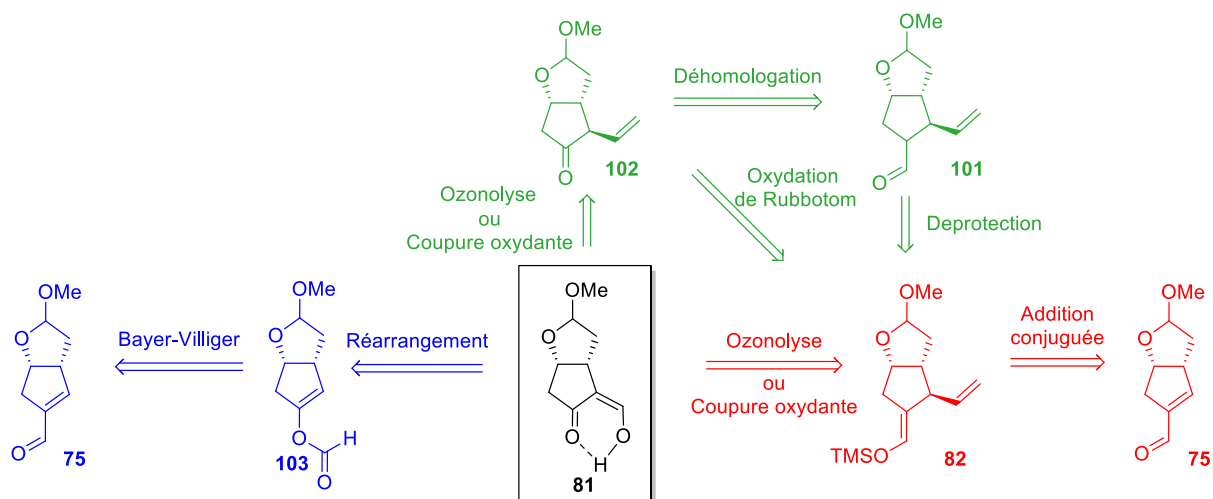


Schéma 73 : Voies de rétrosynthèse du composé céto-énolique **81**

La voie de synthèse la plus directe envisagée consisterait à synthétiser l'intermédiaire céto-énolique **81** à partir de l'éther d'énol silylé **82** par coupure des doubles liaisons par ozonolyse ou par d'autres méthodes de coupures oxydantes (voie rouge, Schéma 73).

La réaction de Rubottom sur le composé **82** ou la déprotection de l'énol suivi d'une réaction de déhomologation de l'aldéhyde **101** permettraient d'obtenir la cétone β -insaturée **102** qui pourrait être à son tour être transformée en céto-énol **81** par une réaction d'ozonolyse ou de coupure oxydante (voies vertes, Schéma 73).

Enfin, une réaction de Bayer-Villiger sur l'énal **75** pourrait donner le formiate insaturé **103** qui pourrait également être transformé en composé céto-énolique **81** *via* un réarrangement de Fries (voie bleue, Schéma 73).

2. Stratégies par ozonolyse ou coupure oxydante des doubles liaisons

La voie la plus directe par coupure des deux doubles liaisons par ozonolyse a tout d'abord été explorée. L'intermédiaire **82**, est synthétisé à partir de l'énal d'Aggarwal **75** par addition de Michael d'un groupement vinyle et piégeage de l'énol ainsi formé sous forme d'éther d'énol silylé (TMS). L'étape d'introduction du vinyle et piégeage de l'éther d'énol a été réalisée avec un rendement de 66%. L'ozonolyse du substrat **82** a ensuite été effectuée dans des conditions classiques par bullage d'ozone dans du dichlorométhane et réduction de l'ozonide par du sulfure de diméthyle. Le céto-énol ainsi obtenu est ensuite réduit *in situ* par du borohydrure de sodium afin d'obtenir le diol **79** en one-pot (Schéma 74).

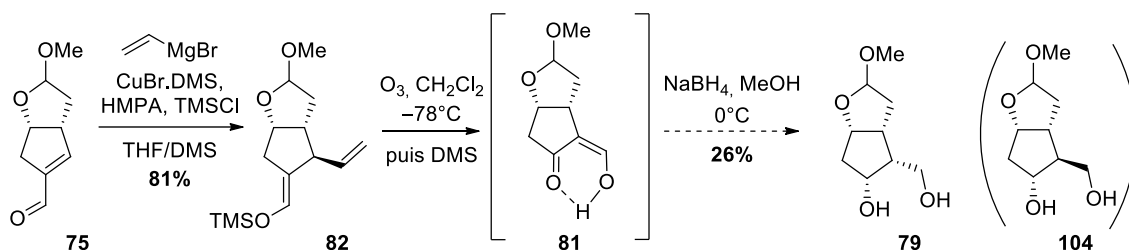


Schéma 74 : Stratégie de synthèse du diol tout-cis **79** par ozonolyse et protonation diastéréosélective

Contrairement à nos attentes, seul le diol *trans* **104** a été obtenu avec un rendement de 26%. La stéréochimie du diol a été déterminée par comparaison avec la lactone de Corey par analyses RMN ^1H et ^{13}C . Pour expliquer cette stéréochimie *trans* obtenue, nous avons émis l'hypothèse que l'intermédiaire céto-énolique **81** n'est en réalité pas formé dans un solvant aprotique qui favorisent la formation d'oligomères de peroxydes. En suivant les travaux et conseils du Pr. Dussault,^[174] nous avons testé l'utilisation d'agents de piégeages des peroxydes tels que le méthanol, qui permet de protoner les peroxydes en hydroperoxydes et ainsi éviter la polymérisation, ainsi que la *N*-méthyle morpholine (NMO), la pyridine ou le pyruvate.

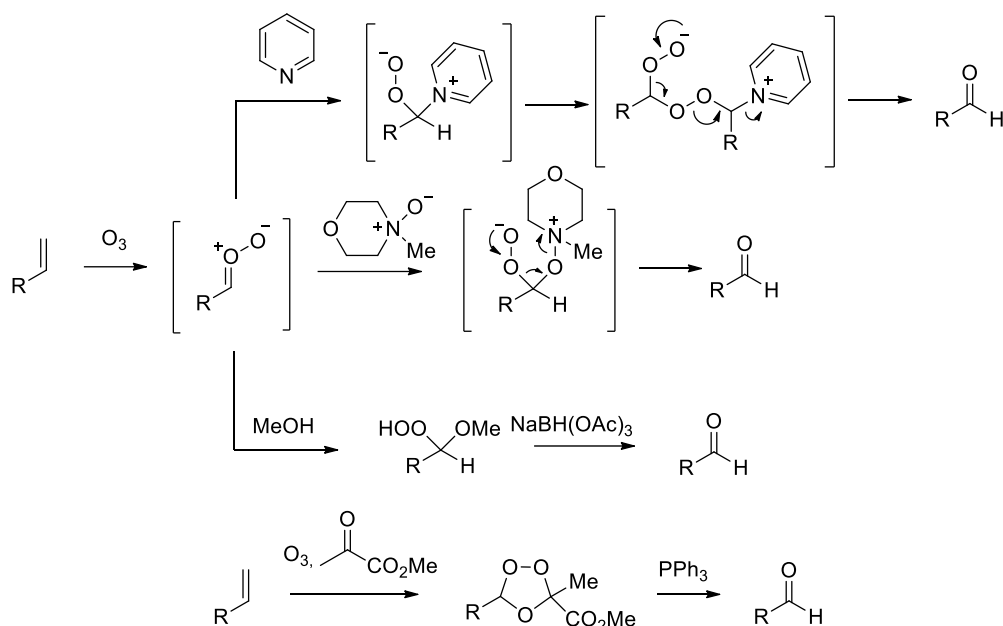
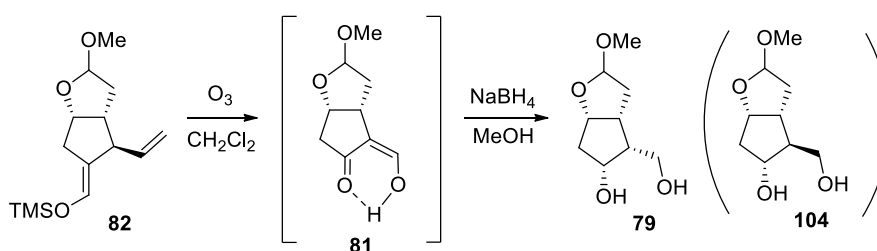


Schéma 75 : Mode d'action des agents de piégeages des peroxydes pendant la réaction d'ozonolyse

L'ajout de pyridine^[175] ou de NMO^[176] dans le milieu réactionnel pendant l'ozonolyse permet donc de piéger les peroxydes et d'obtenir l'aldéhyde correspondant. L'utilisation de solvants protiques comme le méthanol permet également le piégeage des peroxydes. Le NaBH(OAc)₃ permet alors de réduire l'hydroperoxyde obtenu en aldéhyde.^[177] Enfin, l'utilisation de pyruvate permet d'obtenir l'ozonide qui peut ensuite être réduite en aldéhyde par de la triphénylphosphine (Schéma 75).^[178] L'ensemble de ces agents de piégeages a été testé sur notre substrat afin d'obtenir le dérivé céto-énolique **81** qui peut ensuite être réduit en diol par du borohydrure de sodium.

Tableau 9 : Essais d'ozonolyse en présence d'agents de piégeages des peroxydes

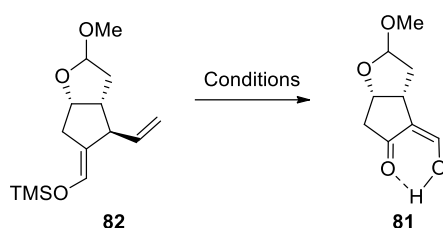


Entrée	Réactifs	Résultats RMN
1	1) O ₃ , MeOH, CH ₂ Cl ₂ 2) NaBH(OAc) ₃ , DCE 3) NaBH ₄	Dégradation
2	1) O ₃ , NMO, CH ₂ Cl ₂ 2) NaBH ₄ , MeOH	Dégradation
3	1) O ₃ , Pyruvate, CH ₂ Cl ₂ 2) PPh ₃ 3) NaBH ₄ , MeOH	104 , 10 % rdt
4	1) O ₃ , Pyridine, CH ₂ Cl ₂ 2) NaBH ₄ , MeOH	104 , 10 % rdt

En présence de méthanol et de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, ou de NMO lors de l'ozonolyse, le diol tout-*cis* **79** n'est de nouveau pas observé et le substrat se dégrade *in situ* (Tableau 9, entrées 1,2). En présence de pyruvate ou de pyridine, le produit *trans* est observé avec un rendement de 10% (Tableau 9, entrées 3,4).

Ces agents de piégeage qui empêchent la formation de peroxyde ne permettent pas d'augmenter l'efficacité de la réaction et nous avons donc envisagé de synthétiser l'intermédiaire céto-énolique **81** par une réaction de coupure oxydante des alcènes du composé **82** mettant en jeux un agent de dihydroxylation suivi par la coupure oxydante du diol ainsi formé par du periodate de sodium.

Tableau 10 : Essais de coupure oxydante des doubles liaisons de l'éther d'énol silylé **82**



Entrée	Réactifs	Résultats RMN
1	K_2OsO_4 , $2\text{H}_2\text{O}$, NaIO_4 THF/ H_2O	Dégradation
2	K_2OsO_4 , $2\text{H}_2\text{O}$, NaIO_4 Acétone/ H_2O	Dégradation
3	RuCl_3 , NaIO_4 MeCN/AcOEt/ H_2O	Dégradation
4	AD-mix- α <i>t</i> -BuOH/ H_2O	Dégradation

Tout d'abord, une amélioration de la méthode d'oxydation de Lemieux-Johnson^[179] en présence de K_2OsO_4 et de NaIO_4 a été testée dans un mélange THF/ H_2O et acétone/ H_2O (Tableau 10, entrées 1,2). Puis une méthode utilisant du RuCl_3 en présence de NaIO_4 est évaluée dans un mélange MeCN/AcOEt/ H_2O , comme décrit par Zimmermann *et al.* (Tableau 10, entrée 3).^[180] Enfin, une méthode décrite par Taber *et al.*^[181] en présence d'AD-mix- α est utilisée (Tableau 10, entrée 4). Ces quatre conditions de coupure oxydante ont abouti uniquement à la dégradation du substrat. D'autres stratégies permettant d'obtenir le composé céto-énolique ont alors été étudiées.

3. Autres stratégies envisagées

Les autres méthodes précédemment décrites pour synthétiser le composé céto-énolique **81** ont ensuite été explorées. La déprotection de l'énol silylé **82** par un mélange d'ammoniaque et de tétraméthyléthylènediamine a été effectuée avec un rendement de 87%.

Cependant, la déhomologation de l'aldéhyde formé **101** pour obtenir la cétone β -insaturée **102** développée par Malkov *et coll.* en présence de KH et d'éther couronne^[182] ne donne pas de conversion et le produit de départ a été récupéré. La réaction de Rubottom^[183] sur le composé **82** n'a pas abouti à des résultats exploitables mais uniquement à la dégradation du substrat (Schéma 76).

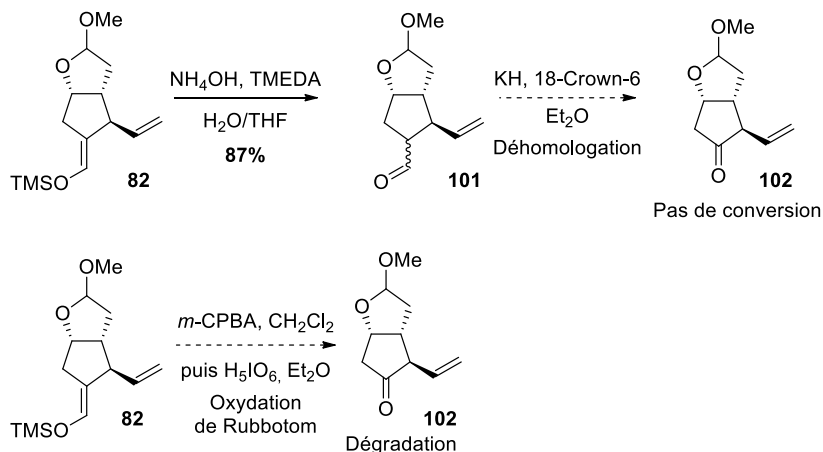


Schéma 76 : Obtention de la cétone β -insaturée **102** par déhomologation de l'aldéhyde **101** ou oxydation de Rubottom de l'éther d'énol silylé **82**

Enfin, la réaction de Bayer-Villiger a été effectuée sur le myrténal **90** pour obtenir le formiate **105** mais n'a pas donné de produit attendu et le produit de départ a été récupéré avec deux autres produits non identifiés. Une réaction analogue en présence de peroxyde d'hydrogène et d'un dimère de sélénium comme catalyseur a ensuite été investiguée.^[184] Dans ces conditions le formiate **105** a été isolé avec un rendement de 30%. Le réarrangement de Fries^[185] a alors été effectué en présence de chlorure d'aluminium mais le produit céto-énolique attendu **106** n'a pas été observé. La réaction en présence du dimère de sélénium sur l'énal d'Aggarwal **75** a uniquement conduit à la dégradation du substrat (Schéma 77).

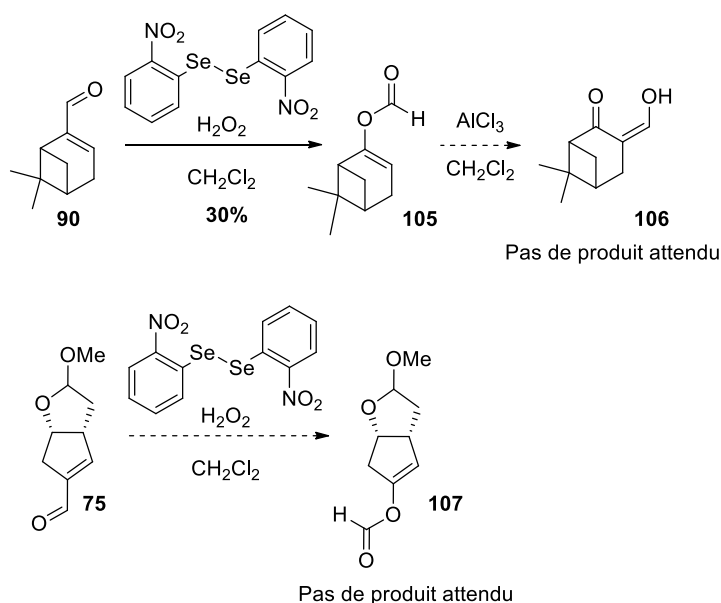


Schéma 77 : Oxydation de l'énal en formyle d'ester

Face aux difficultés rencontrées pour introduire une stéréochimie tout-*cis* sur l'énal d'Aggarwal, nous avons décidé à ce stade du projet de changer de cible synthétique.

V. Conclusion

L'énal obtenu par une séquence de deux réactions one-pot à partir du succinaldéhyde développée par Aggarwal nous a semblé être un bon précurseur des isoprostanes de stéréochimie tout-*cis*. Ce dernier, synthétisé en deux étapes one-pot témoigne de l'efficacité de l'organocatalyse énantiosélective pour l'obtention de substrats complexes en peu d'étapes et avec une grande sélectivité.

Nous avons exploré de nombreuses stratégies afin d'introduire une stéréochimie tout-*cis* des substituants de l'énal d'Aggarwal γ,δ -insaturé et de son analogue ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé. La stratégie par réduction-1,4 de l'énal γ,δ -insaturé tétrasubstitué ou de l'ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé correspondant n'a pas pu être réalisée sur un modèle tétrasubstitué à cause de l'encombrement de la double liaison. Le même problème s'est également posé lors des essais d'isomérisation de la double liaison de l'énal réduit en alcool allylique. Enfin, une stratégie par protonation diastéréosélective d'un composé céto-énolique *via* la face convexe a été testée mais n'a pas permis d'obtenir le produit de stéréochimie tout-*cis* désiré.

A ce stade, une toute nouvelle cascade organocatalytique utilisant une réaction d'addition de Michael intramoléculaire organocatalysée a été imaginée pour l'obtention des isoprostanoïdes et des prostaglandines. Cette nouvelle cascade catalytique pourrait permettre d'obtenir un intermédiaire avancé de la synthèse des isoprostanoïdes ou des prostaglandines, selon les conditions employées, en trois étapes de synthèse.

Partie expérimentale

Nouvelle voie de synthèse des IsoPs tout-*cis*

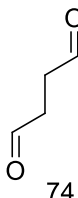
I. General information

All reactions requiring anhydrous conditions were conducted in dry glassware (oven 120 °C or flame-dried) with magnetic stirring under an atmosphere of nitrogen unless otherwise mentioned. All anhydrous solvents and reagents were dried following standard methods under a nitrogen or argon atmosphere or used as obtained from suppliers (Aldrich, Thermo Fischer). Reactions were monitored by TLC using plates precoated with silica gel 60 with fluorescent indicator 254 nm (Merck). Reaction components were visualized using a 254 nm UV lamp or treatment with acidic *p*-anisaldehyde stain followed by gentle heating. Column chromatography was performed using silica gel 40–63 μm 230–400 Mesh (Macherey-Nagel). Pentane (P), Et₂O, EtOAc, MeOH were used for chromatographic separations. Optical rotations were recorded on JASCO P2000-series apparatus and the concentrations *c* for the optical rotation data are given in g/100mL. Infrared spectra were taken on a Spectrum one (Perkin Elmer) as neat samples using an ATR device and absorptions are given in wave numbers (cm⁻¹). The intensity of each wave was assigned as b (broad), w (weak), vw (very weak), s (strong), vs (very strong). MS (ESI, ASAP) and high-resolution MS (HRMS) spectra were measured on a Q-ToF micro spectrometer (resolution 100000, Waters) or on mass spectrometers Synapt G2-S (Waters). Data were obtained by positive or negative electrospray ionization (ESI) or atmospheric solids analysis probe (ASAP) methods between 50 and 1500 Da by direct introduction. NMR spectra were recorded on Bruker AMX300 or Bruker Advance 600 MHz spectrometers in CDCl₃ or CD₃OD. ¹H NMR chemical shifts were provided in ppm using internal reference at $\delta = 7.26$ ppm for CDCl₃ and $\delta = 3.31$ ppm for CD₃OD, and are reported as follow: chemical shift in ppm [multiplicity, coupling constant(s) *J* in Hz, relative integral, attribution]. The multiplicities are defined as follow: br = broad, m = multiplet, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet or combinations thereof. ¹³C NMR chemical shifts were referenced against the residual solvent central peak ($\delta = 77.16$ ppm for CDCl₃ and $\delta = 49.0$ ppm for CD₃OD. ³¹P NMR external calibration was performed using phosphoric acid ($\delta = 0$ ppm) in micro tube. The connectivity was determined by ¹H-¹H COSY experiments; carbons were assigned according to HSQC and HMBC NMR experiments.

II. Procedures and structural data

a) Synthesis of Aggarwal's enal **75**

Preparation of compound **74**



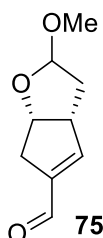
Succinaldehyde (**74**)

Succinaldehyde **74** was prepared following a literature procedure.^[186]

1,5-cyclooctadiene (20 g, 0.185 mol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (840 mL) and absolute ethanol (84 mL). The mixture was cooled at -78 °C and ozone was bubbled in the reaction until a blue coloration appeared. Triphenylphosphine (145 g, 0.554 mmol, 3 equiv.) was added slowly. The reaction was stirred overnight at room temperature. Then solvents were removed under vacuum and the crude was purified by distillation (85 °C under 10 mmHg). Succinaldehyde **74** (25,4 g, 0.29 mmol, 80%) was obtained as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=9.71 (s, 2H), 2.71 (s, 4H).

Preparation of compound **75**



(3aR,6aS)-2-methoxy-3,3a,6,6a-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-5-carbaldehyde (**75**)

Compound **75** was prepared following a literature procedure.^[145]

Succinaldehyde **74** (15.7 g, 0.18 mol, 1 equiv.) was dissolved in dry EtOAc (244 mL) prior to the addition of an internal standard : 1,3,5-trimethylbenzene (764 mg, 4.55 mmol, 2,5 mol%) and L-proline (419 mg, 3.6 mmol, 2 mol%). The reaction mixture was stirred 4 days at room temperature. Then it was determined by NMR thanks to the internal standard that 14% of succinaldehyde was still present in the mixture. The reaction was diluted in EtOAc (276 mL) and thiomorpholine trifluoroacetate (803 mg, 3.6 mmol, 2 mol%) was added. The reaction was warmed up to 65 °C and stirred 4 hours. A yield of 27.5% was determined by ¹H NMR thanks to the internal standard. A saturated solution of Na₂SO₄ (300 mL) was added. The layer were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 250 mL). The organic layer were dried, filtered and concentrated under vacuum.

The crude was dissolved in dry CH_2Cl_2 (55 mL). MeOH (0.78 mL, 49 mmol, 1 equiv.), MgSO_4 (7.4 g, 61.5 mmol, 2.5 equiv.) and Amberlyst[®] 15% (380 mg) were added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 1:9 to 2:8) and the two diastereoisomers were separated (2.28 g, 13.5 mmol, 15%). Enal **75** was obtained as yellow oil.

Major diastereoisomer : 1.18 g, 8%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =9.77 (s, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 6.65 (*pseudoq*, $^3J_{\text{H/H}} = 2.0$ Hz, 1H, $\text{Cq}=\text{CH}$), 5.02 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 5.2$ Hz, 1H, $\text{CHO}(\text{OCH}_3)$), 4.78 (dt, $^3J_{\text{H/H}} = 6.9, 3.8$ Hz, 1H, CH-O), 3.67 – 3.55 (m, 1H, CH), 3.33 (s, 3H, CH_3O), 2.73 (dt, $^3J_{\text{H/H}} = 3.1, 1.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.24 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 13.3, 10.0, 1.0$ Hz, 1H, CHH), 1.90 (dt, $^3J_{\text{H/H}} = 13.3, 5.3$ Hz, 1H, CHH).

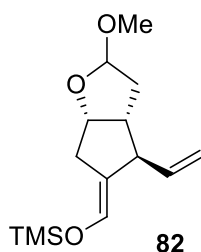
Minor diastereoisomer : 640 mg, 4%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =9.74 (s, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 6.71 (*pseudoq*, $^3J_{\text{H/H}} = 2.0$ Hz, 1H, $\text{Cq}=\text{CH}$), 4.99 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 4.8$ Hz, 1H, $\text{CHO}(\text{OCH}_3)$), 4.91 (td, $^3J_{\text{H/H}} = 6.4, 1.9$ Hz, 1H, CH-O), 3.57 – 3.47 (m, 1H, CH), 3.17 (s, 3H, CH_3O), 2.81 – 2.64 (m, 2H, CH_2), 2.17 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 13.4, 9.8, 4.9$ Hz, 1H, CHH), 2.09 – 1.98 (m, 1H, CHH).

Mixture of diastereoisomers : 460 mg, 3%

b) Synthesis of γ,δ -unsaturated enal **84**

Preparation of compound **82**



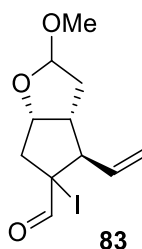
((E)-((3aR,4R,6aS)-2-methoxy-4-vinyltetrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-5(3H)-ylidene) methoxy)trimethylsilane (82)

$\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ (880 mg, 4.28 mmol, 2 equiv.) was dissolved in dry THF (6 mL) and dry DMS (6 mL). The mixture was cooled to -78 °C and vinylmagnesium bromide (1M in THF, 10.7 mL, 10.7 mmol, 3 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred 1 hour prior to HMPA (1.24 mL, 7.14 mmol, 2 equiv.) addition. Enal **75** (600 mg, 3.57 mmol, 1 equiv.) and TMSCl (0.9 mL, 7.14 mmol, 2 equiv.) were cannulated in dry THF (3 mL) and the reaction was stirred 3 hours at -78 °C. The reaction was quenched by NH_4Cl (25 mL) and filtered through a pad of Celite[®]. The aqueous layer was extracted with pentane (3 x 10 mL) and organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on florisil[®] gel (Ether/P. 1:49 to 1:9) to provide silyl enol ether **82** as yellow oil (774 mg, 2.9 mmol, 81 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =5.98 (*pseudoq*, $^3J_{\text{H/H}} = 2.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{Cq}$), 5.61 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 17.0, 10.1, 7.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.07 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 5.1, 2.2$ Hz, 1H, $\text{CHO}(\text{OCH}_3)$), 5.04 – 5.00 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 4.99 – 4.94 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 4.53 (td, $^3J_{\text{H/H}} = 6.1, 1.1$ Hz, 1H, CHO), 3.33 (s, 3H, CH_3O), 2.78 – 2.55 (m, 2H, CHH), 2.55 – 2.34 (m, 2H, CH), 2.06 – 1.84 (m, 2H, CHH), 0.15 (s, 9H, SiCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =139.7 (1C, $\text{CH}=\text{Cq}$), 133.2 (1C, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 125.8 (1C, $\text{CH}=\text{Cq}$), 115.1 (1C, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 106.3 (1C, $\text{CHO}(\text{OCH}_3)$), 82.4 (1C, CHO), 54.9 (1C, CH_3), 52.4 (1C, CH), 49.1 (1C, CH), 38.3 (1C, CH_2), 32.8 (1C, CH_2), -0.3 (3C, SiCH_3).

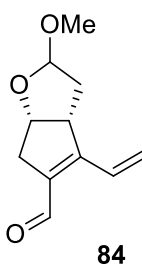
Preparation of compound **83**



(3*aR*,6*aS*)-5-iodo-2-methoxy-4-vinylhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-5-carbaldehyde (**83**)

The silyl enol ether **82** (194 mg, 0.72 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF at 0 °C and NIS (183 mg, 0.81 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at 0 °C for 1 hour and then saturated aq. NH_4Cl (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P : 1:9 to 2:8), to give the α -iodo aldehyde **83** as yellow oil (173 mg, 0.54 mmol, 75 %). The α -iodo aldehyde **83** was directly used in the next step.

Preparation of compound **84**



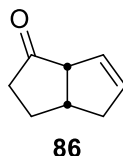
(3*aR*,6*aS*)-2-methoxy-4-vinyl-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-5-carbaldehyde (**84**)

To a solution of the α -iodo aldehyde **83** (173 mg, 0.54 mmol, 1 equiv.) in dry THF (10 mL) was added DBU (163 mg, 1.07 mmol, 2 eq) at 0 °C. After stirring for 3 hours, the reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and washed with water (10 mL), saturated aqueous NaHCO_3 (2 x 10 mL) and brine (15 mL). Organic layers were dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P : 1:9 to 2:8) to give enal **84** as yellow oil (56 mg, 0.29 mmol, 54 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =10.15 (s, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 7.16 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 17.4, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.59 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.52 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 17.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.04 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 4.9$ Hz, 1H, CHOCH_3), 4.72 (td, $^3J_{\text{H/H}} = 6.7, 1.9$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{O}$), 3.86 – 3.71 (m, 1H, CH), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.98 – 2.67 (m, 2H, CH_2), 2.36 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 13.2, 9.9$ Hz, 1H, CHH), 1.87 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 13.2, 6.4, 5.0$ Hz, 1H, CHH).

c) Synthesis of tetrasubstitued model **88**

Preparation of compound **86**

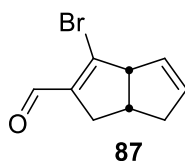


(3a*S*,6a*S*)-2,3,3a,4-tetrahydropentalen-1(6aH)-one (**86**)

To a solution of alcohol **85** (2 g, 16 mmol, 1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (50 mL) at room temperature, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (8.4 mL, 48 mmol, 3 equiv.) was added dropwise followed by a solution of pyr.SO_3 (5.1 g, 32.3 mmol, 2 equiv.) in dry DMSO (12 mL). The reaction was mechanically stirred 3h. The reaction was quenched with brine at 0 °C. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) and the organic layers were washed with water (2 x 50 mL) and NaHCO_3 (2 x 100 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$: 1:20) to afford the ketone **86** as yellow oil (1.5 g, 12.3 mmol, 77%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =5.81 – 5.72 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.62 – 5.52 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.34 – 3.22 (m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}=\text{CH}$), 3.06 – 2.86 (m, 1H, CHH), 2.79 – 2.60 (m, 1H, CHH), 2.33 – 2.09 (m, 4H, CH_2), 1.63– 1.44 (m, 1H, CH_2CHCH_2).

Preparation of compound **87**

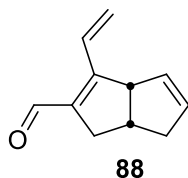


(3a*S*,6a*R*)-3-bromo-1,3a,6,6a-tetrahydropentalene-2-carbaldehyde (**87**)

PBr_3 (8.4 g, 31 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise to a solution of dry DMF (2.9 mL, 37 mmol, 3 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (16 mL) at 0 °C. The reaction was stirred 1 hour prior to addition of the ketone **86** (1.5 g, 12.4 mmol, 1 equiv.). The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by NaHCO_3 (100 mL) and NaHCO_3 in powder was added at 0 °C until pH 8. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 30 mL). The organic layers were washed with water (3 x 50 mL) and brine (100 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude of **87** (1.4 g) was directly used in the next step.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =9.85 (s, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 5.89 – 5.77 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.14 – 3.97 (m, 1H, $\text{C}_q=\text{C}_q\text{CHCH}=\text{CH}$), 3.16 – 2.98 (m, 1H, CHH), 2.91 – 2.66 (m, 2H, CH_2), 2.37 – 2.13 (m, 2H, $\text{CHH}+\text{CH}_2\text{CHCH}_2$).

Preparation of compound **88**



(3aS,6aR)-3-vinyl-1,3a,6,6a-tetrahydropentalene-2-carbaldehyde (**88**)

Crude **87** (1.4 g, 6.6 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (18 mL) and water (3 mL). Potassium vinyltrifluoroborate (1.13 g, 8.6 mmol, 1.3 equiv.), triphenylphosphine (173 mg, 0.66 mmol, 10 mol%), Cs_2CO_3 (6.5 g, 20 mmol, 3 equiv) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (74 mg, 0.33 mmol, 5 mol%) were added and the reaction was stirred at 50 °C for 4 hours. The reaction was diluted in water (15 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 15 mL). The organic layers were washed with brine (40 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$: 1:49 to 1:20) to afford enal **88** as yellow oil (791 mg, 4.9 mmol, 40% over 2 steps).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =10.14 (s, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 7.21 (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 17.4, 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.80 – 5.73 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.73 – 5.64 (m, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.59 (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 10.8$ Hz, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$). 4.27 – 4.12 (m, 1H, $\text{C}_q=\text{C}_q\text{CHCH}=\text{CH}$), 3.09 – 2.91 (m, 2H, CH_2), 2.78 – 2.62 (m, 1H, CHH), 2.44 – 2.28 (m, 1H, CHH), 2.28 – 2.15 (m, 1H, CH_2CHCH_2).

d) 1,4-reduction of enals

General procedure of 1,4-reduction of enals by BDP-CuH developed by Lipshutz *et coll.*^[151]

Preparation of catalyst :

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mmol, 1 equiv.), BDP ligand (0.01 mmol, 10 mol%) and triphenylphosphine (0.1 mmol, 1 equiv.) were introduced in a flame-dried Schlenk under argon. Distilled toluene (8 mL) was degassed by bubbling of argon was added and the reaction was stirred 1 hour at room temperature. DEMS (6 mmol, 60 equiv.) or PHMS (30 mmol, 300 equiv.) were added and the reaction was stirred overnight and stored.

Reduction of substrat :

Enal (3 mmol, 1 equiv.) was introduced in a flame-dried flask under argon. BDP-CuH catalyst (0.03 mmol, 1 mol%) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature overnight. Then the reaction was diluted in EtOAc (1 mL) and washed with KOH 1M (3 mL), then HCl 1M (3 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (5 mL). The organic layers were washed with brine (5 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum.

General procedure of 1,4-reduction of enals by copper hydrides developed by Trost *et coll.*^[152]

Cu(OAc)₂.2H₂O (0.015 mmol, 5 mol%) and phosphine ligand (0.015 mmol, 5 mol%) were introduced in a 3 mL vial flame-dried under argon. Distillated toluene (1.5 mL) was degassed by bubbling of argon and added to the reaction. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and DEMS (0.6 mmol, 2 equiv.) was added. The reaction was stirred 2 hours at room temperature. Enal (0.3 mmol, 1 equiv.) and *t*-BuOH (0.6 mmol, 2 equiv.) were added at 0 °C and the reaction was stirred at 4 °C overnight. The mixture was diluted in Et₂O (5 mL) and organic layers were washed by KOH 1M (2 x 10 mL), then HCl 1M (10 mL). The aqueous layers were extracted with Et₂O (15 mL) and the organic layers were washed with brine (10 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum.

General procedure of 1,4-reduction of enals by palladium hydrides developed by Pihko *et al.*^[153]**Palladium activation:**

Commercially available Pd/C (5 wt %, 20 mg) and acetone (1 mL) were mixed in an Eppendorf vial. The resulting suspension was centrifuged for 30 secondes at 5200 rpm and the supernatant was separated with a pipet. The washing procedure was repeated three times, and after the last cycle, the recovered Pd/C was dried under vacuum.

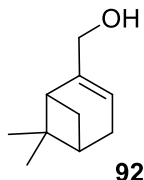
To a solution of the activated Pd/C (5 wt %, 10 mg) in dry THF (5.0 mL) were added enal or enol (1.50 mmol, 1.0 equiv), H₂SO₄ (100 µL, 1 M), and triethylsilane (1.65 mmol, 1.1 equiv) at room temperature. After full conversion (30 min to 16 h), the reaction mixture was filtered through a small pad of alumina column and washed with CH₂Cl₂ and concentrated under vacuum.

General procedure of 1,4-reduction of enals by rhodium hydrides developed by Nishiyama *et coll.*^[154]

To a solution of enal (1 mmol, 1 equiv.) and Phebox (0.01 mmol, 1 mol%) in dry degassed toluene (1 mL) was added DEMS (1.5 mmol, 1.5 equiv.) and the reaction was stirred 1 hour at room temperature. Then TBAF (1M in THF, 0.4 mmol, 0.4 equiv.), KF (2 mmol, 2 equiv.) and MeOH (1 mL) were added at 0 °C. The reaction was stirred 1 hour and quenched by a saturated solution of NaHCO₃ (5 mL).

The mixture was diluted in EtOAc (5 mL) and the aqueous layer was extracted by EtOAc (2 x 5 mL). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum.

Preparation of compound 92

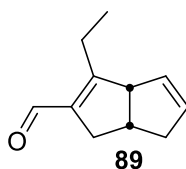


Myrtenol (92)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =5.45 (tt, $^3J_{\text{H/H}} = 2.9$, $^4J_{\text{H/H}} = 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{Cq}$), 3.96 (s, 2H, CH_2OH), 2.39 (dt, $^3J_{\text{H/H}} = 8.6$, 5.6 Hz, 1H, CHH), 2.34 – 2.17 (m, 2H, CH_2), 2.16 – 2.03 (m, 2H, CH), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.16 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 8.6$ Hz, 1H, CHH), 0.82 (s, 3H, CH_3).

Structural data according to literature.^[187]

Preparation of compound 89

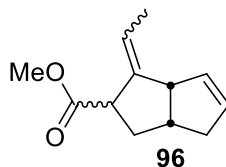


(3a*S*,6a*R*)-3-ethyl-1,3a,6,6a-tetrahydropentalene-2-carbaldehyde (89)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =9.97 (s, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 5.76 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.04 – 3.91 (m, 1H, $\text{Cq}=\text{CqCHCH}=\text{CH}$), 3.03 – 2.77 (m, 3H, $\text{CHHCH}_3+\text{CH}_2$), 2.77 – 2.63 (m, 1H, CHH), 2.45 – 2.23 (m, 2H, $\text{CHHCH}_3+\text{CHH}$), 2.23– 2.05 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.19 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.6$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =188.9 (1C, $\text{CH}(\text{O})$), 167.6 (1C, $\text{Cq}=\text{Cq}$), 166.2 (1C, $\text{Cq}=\text{Cq}$), 132.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.9 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 62.4 (1C, $\text{Cq}=\text{CqCHCH}=\text{CH}$), 41.1 (1C, CH_2), 37.9 (1C, CH_2), 36.8 (1C, CH), 20.9 (1C, CH_2CH_3), 13.6 (1C, CH_3).

Preparation of compound 96



(3a*R*,6a*S*,*E*)-methyl 1-ethylidene-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalene-2-carboxylate (96)*

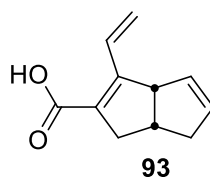
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =5.72 – 5.65 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.65 – 5.56 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.44 (*pseudo*qt, $^3J_{\text{H/H}} = 6.9$, $^4J_{\text{H/H}} = 2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{Cq}$), 3.77 – 3.70 (m, 1H, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.38 – 3.25 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$), 2.74 – 2.60 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.60 – 2.48 (m, 1H, $\text{CHHCH}=\text{CH}$), 2.27 – 2.12 (m, 1H, $\text{CHHCH}=\text{CH}$), 2.08 (dt, $^3J_{\text{H/H}} = 12.5$, 7.5 Hz, 1H, CHH), 1.85 – 1.67 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{Cq}+\text{CHH}$).

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =174.8 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 143.2 (1C, $\text{C}_q=\text{CH}$), 131.7 (1C, $\text{CH}=\text{C}_q$), 128.9 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 118.0 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 53.5 (1C, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 51.9 (1C, OCH_3), 50.2 (1C, $\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$), 40.4 (1C, CH_2CHCH_2), 38.4 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 36.1 (1C, CH_2), 15.0 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}_q$).

e) Oxidation of enals into $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated acids and esters

Pinnick oxidation

Preparation of compound **93**



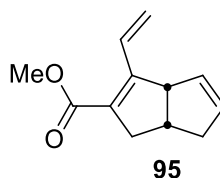
(3a*S*,6a*R*)-3-vinyl-1,3a,6,6a-tetrahydropentalene-2-carboxylic acid (**93**)

Enal **88** (500 mg, 3.1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (6 mL, 1/4 : v/v). 2-methyl-2-butene (0.5 mL, 4.6 mmol, 1.5 equiv.) and KH_2PO_4 (64 mg, 0.47 mmol, 15 mol%) were added prior to slow addition of NaOCl_2 (185 mg, 2 mmol, 0.7 equiv.). The reaction was stirred 30 minutes at room temperature and NaOCl_2 (93 mg, 1 mmol, 0.33 equiv.) was added. The reaction was stirred overnight at room temperature and HCl 1M was added until pH 1. H_2O (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The organic layers were washed with brine (2 x 20 mL). The aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 5/95) to afford acid **93** as yellow oil (83 mg, 15%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =7.50 (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 17.8, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.81 – 5.67 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.60 (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 17.9$ Hz, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.47 (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 11.0$ Hz, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 4.18 – 4.08 (m, 1H, $\text{C}_q=\text{C}_q\text{CHCH}=\text{CH}$), 3.12 – 2.87 (m, 2H, CH_2), 2.73 – 2.58 (m, 1H, CHH), 2.50 – 2.35 (m, 1H, CHH), 2.26 – 2.16 (m, 1H, CH_2CHCH_2).

Corey-Gilman-Ganem oxidation

Preparation of compound **95**



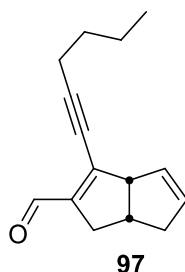
(3a*S*,6a*R*)-methyl 3-vinyl-1,3a,6,6a-tetrahydropentalene-2-carboxylate (**95**)

Enal **88** (255 mg, 1.65 mmol, 1 equiv.) was dissolved in MeOH (25 mL). MnO₂ (2.87 g, 33.1 mmol, 20 equiv.), KCN (537 mg, 8.3 mmol, 5 equiv.) and AcOH (149 mg, 2.48 mmol, 1.5 equiv.) were added and the reaction was stirred 2 hours at room temperature under air. The mixture was filtered through a pad of Celite[®] and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1:49) to provide ester **95** as yellow oil (230 mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7.31 (dd, ³J_{H/H} = 17.8, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.56 (m, 2H, CH=CH), 5.39 (d, ³J_{H/H} = 17.8 Hz, 1H, CHH=CH), 5.27 (d, ³J_{H/H} = 10.9 Hz, 1H, CHH=CH), 3.93 (d, ³J_{H/H} = 6.7 Hz, 1H, CH=CHCHCq=Cq), 3.54 (s, 3H, CH₃O), 2.93 – 2.68 (m, 2H, CH₂), 2.56 – 2.39 (m, 1H, CHH), 2.34 – 2.17 (m, 1H, CHH), 2.09 – 1.95 (m, 1H, CH₂CHCH₂).

f) Synthesis of "ester-alkene-alkyne" model **98**

Preparation of compound **97**

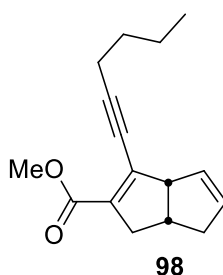


(3a*S*,6a*R*)-3-(hex-1-yn-1-yl)-1,3a,6,6a-tetrahydropentalene-2-carbaldehyde (**97**)

Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) and CuI (9.5 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) were dissolved in dry and degassed DMF (700 μL) under an argon atmosphere. The bromo aldehyde **87** (106 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry and degassed DMF (300 μL) and was cannulated in the reaction prior to *i*-Pr₂EtN (194 mg, 1.5 mmol, 3 equiv.) and hexyne (61 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) addition. The reaction was stirred 16 hours at room temperature and was poured in a mixture of NH₄Cl sat./pentane (12 mL, 1/1 : v/v). The mixture was filtered and washed with H₂O (3 x 5 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 5/95) to afford the alkyne **97** as yellow oil (34 mg, 0.16 mmol, 32%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=9.97 (s, 1H, CH(O)), 5.85 – 5.74 (m, 2H, CH=CH), 3.98 – 3.88 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 3.10 – 2.94 (m, 1H, CHH), 2.94 – 2.82 (m, 1H, CHH), 2.82 – 2.66 (m, 1H, CHH), 2.41 – 2.09 (m, 2H, CH₂CHCH₂+CHH), 1.61 – 1.52 (m, 3H, CH₂+CHH), 1.52 – 1.36 (m, 3H, CH₂+CHH), 0.93 (t, ³J_{H/H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

Preparation of compound **98**



(3a*S*,6a*R*)-methyl 3-(hex-1-yn-1-yl)-1,3a,6,6a-tetrahydropentalene-2-carboxylate (**98**)

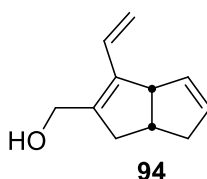
Compound **98** was prepared on 0.22 mmol scale from enal **97**, following the Corey-Gilman-Ganem oxidation procedure, previously described for compound **95**.

Ester **98** was obtained as yellow oil (44 mg, 0.18 mmol, 82%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =5.83 – 5.68 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.92 – 3.82 (m, 1H, $\text{Cq}=\text{CqCHCH}=\text{CH}$), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.06 – 2.87 (m, 2H, CH_2), 2.77 – 2.63 (m, 1H, CHH), 2.50 – 2.39 (m, 3H including t, $^3J_{\text{H/H}} = 6.6$ Hz, CqCH_2+CHH), 2.22 – 2.10 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.64 – 1.68 (m, 4H, CH_2), 0.93 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

g) Isomerisation of allylic alcohol

Preparation of compound **94**



((3a*S*,6a*R*)-3-vinyl-1,3a,6,6a-tetrahydropentalen-2-yl)methanol (**94**)

To a solution of enal **88** (200 mg, 1.25 mmol, 1 equiv.) in dry MeOH (7 mL) was added NaBH_4 (66 mg, 1.75 mmol, 1.4 equiv.) at 0 °C. The reaction was stirred 30 minutes and quenched with water (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum to afford the allylic alcohol **94** as yellow oil (194 mg, 96%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =6.64 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 17.4, 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.85 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 5.7, 4.5, ^4J_{\text{H/H}} = 2.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.67 (*pseudodq*, $^3J_{\text{H/H}} = 5.7, ^4J_{\text{H/H}} = 2.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.29 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 17.4$ Hz, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.16 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 4.35 – 4.16 (m, 2H, CH_2OH), 4.04 – 3.90 (m, 1H, $\text{Cq}=\text{CqCHCH}=\text{CH}$) 3.06 – 2.95 (m, 2H, CH_2), 2.73 – 2.58 (m, 1H, CHH), 2.36 – 2.23 (m, 1H, CHH), 2.23 – 2.11 (m, 1H CH_2CHCH_2).

General procedure for isomerisation of allylic alcohols described by Markó

A solution of allylic alcohol (50 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.) and 2-undecanol (57 μL , 0.3 mmol, 1 equiv.) in dry fluorobenzene (4 mL) was degassed by sonication in an ultrasound bath under a gentle stream of argon. TPAP (6.4 mg, 0.018 mmol, 6 mol%) was added and the reaction was stirred at reflux overnight. Then the reaction was filtered through a pad of silica and the organic solvents were removed under reduced pressure.

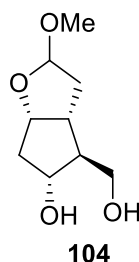
General procedure for isomerisation of allylic alcohols described by Grée

To a stirred suspension of $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ (0.05 mmol, 5 mol %) in 10 mL of dry THF, under an atmosphere of nitrogen, was added *n*-BuLi (1.6 M solution in hexanes, 0.05 mmol, 5 mol%) at room temperature. A wine red solution was quickly formed and this mixture was stirred 15 min before a solution of the allylic alcohol (1 mmol, 1 equiv.) in dry THF was added.

The reaction mixture was heated at reflux overnight. Then the reaction mixture was cooled and THF was removed under reduced pressure.

h) Ozonolyse and diastereoisomeric protonation

Preparation of compound **104**



(3aR,4S,5R,6aS)-4-(hydroxymethyl)-2-methoxyhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-5-ol (**104**)

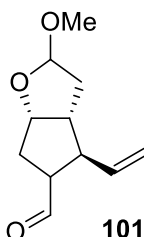
Silyl enol ether **82** (76 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (15 mL). Ozone was bubbled in the reaction at -78 °C until a blue coloration appeared. The mixture was purged with O₂ for 10 minutes and DMS (0.5 mL) was added. The reaction was allowed to warm up at 0 °C and NaBH₄ (230 mg, 6 mmol, 20 equiv.) and MeOH (4 mL) were added. The reaction was stirred 1 hour and washed with brine (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the organic layers were dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 3:7 to 9:1) to afford *trans*-diol **104** as yellow oil (14 mg, 26%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=5.17 – 5.10 (m, 1H, CHO(OCH₃)), 4.49 (td, ³J_{H/H} = 6.5, 3.3 Hz, 1H, CH-OCH), 4.17 – 4.02 (m, 1H, CHOH), 3.74 (dd, ²J_{H/H} = 10.5, ³J_{H/H} = 5.3 Hz, 1H, CHHOH), 3.55 (dd, ²J_{H/H} = 10.5, ³J_{H/H} = 8.3 Hz, 1H, CHHOH), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 2.41 – 2.21 (m, 2H, CH₂), 2.21 – 2.07 (m, 1H, CH), 2.07 – 1.82 (m, 3H, CH₂+CH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=106.8 (1C, CHO(OCH₃)), 81.7 (1C, CH-OCH), 77.9 (1C, CHOH), 65.1 (1C, CH₂OH), 56.5 (1C, OCH₃), 54.7 (1C, CH), 42.6 (1C, CH), 40.2 (1C, CH₂), 40.0 (1C, CH₂).

i) Other methods for the formation of keto-enol intermediate

Preparation of compound **101**



(3aR,4R,6aS)-2-methoxy-4-vinylhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-5-carbaldehyde (**101**)

Silyl enol ether **82** (268 mg, 4.1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (6 mL). NH_4OH (1 mL), TMEDA (0.45 mL) and H_2O (9 mL) were added and the mixture was stirred 2 days at room temperature under air. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 7 mL) and the organic layers were dried, filtered and concentrated under vacuum.

The crude was purified by silica gel column chromatography to afford aldehyde **101** as yellow oil (183 mg, 87%), with a diastereoisomeric excess of 54% determined by ^1H NMR.

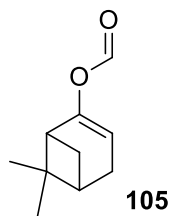
Major diastereoisomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=9.53$ (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 2.0$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 5.70 – 5.61 (m, 1H, $\text{CHO}(\text{OCH}_3)$), 5.10 – 4.95 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}+\text{CH}-\text{O}$), 4.53 (td, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 5.9, 2.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 2.71 – 2.40 (m, 3H, $\text{CHCH}(\text{O})+\text{CHCH}=\text{CH}_2+\text{CHH}$), 2.24 – 1.82 (m, 4H, $\text{CH}_2+\text{CHH}+\text{CH}$).

Minor diastereoisomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=9.66$ (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 1.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 5.77 – 5.62 (m, 1H, $\text{CHO}(\text{OMe})$), 5.10 – 4.95 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}+\text{CH}-\text{O}$), 4.62 (t, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.09 – 2.96 (m, 1H, $\text{CHCH}-\text{O}$), 2.84 – 2.71 (m, 1H, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 2.71 – 2.40 (m, 2H, CH_2), 2.09 – 1.82 (m, 2H, $\text{CHH}+\text{CH}$), 1.66 (ddd, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 13.3, ^3J_{\text{H}/\text{H}} = 6.5, 5.0$ Hz, 1H, CHH).

Preparation of compound **105**



6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl formate (**105**)

Myrtenal **90** (152 μL , 1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1 mL). The catalyst (15 mg, 0.037 mmol, 3.7 mol%) and H_2O_2 (30% aq., 250 μL , 2.2 mmol, 2.2 equiv.) were added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of Celite[®] and rinsed with CH_2Cl_2 (5 mL) and H_2O (5 mL). The organic layer was washed with water (5 mL) and $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{SO}_3$ 10% aq., (10 mL, 1/1 : v/v), dried, filtered and concentrated under vacuum to afford formate **105** with 92% of conversion.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=8.05$ (s, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 5.26 – 5.20 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}_q$), 2.50 (dt, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 8.9, 5.6$ Hz, 1H, CHH), 2.28 (ddt, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 28.9$ Hz, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 17.2, 3.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.15 (ddd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 11.4, 5.6$ Hz, $^4J_{\text{H}/\text{H}} = 2.1$ Hz, 1H, CH), 2.14 – 2.08 (m, 1H, CH), 1.42 (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 8.9$ Hz, 1H, CHH), 1.31 (s, 3H, CH_3), 0.95 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=159.1$ (1C, $\text{CH}(\text{O})$), 147.9 (1C, $\text{CH}=\text{C}_q\text{O}$), 106.8 (1C, $\text{CH}=\text{C}_q$), 46.0 (1C, CH), 40.6 (1C, CH), 39.3 (1C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 31.6 (1C, CH_2), 28.2 (1C, CH_2), 25.9 (1C, CH_3), 21.2 (1C, CH_3).

Partie III : Nouvelle voie de synthèse des prostaglandines non-enzymatiques

Chapitre 1 : Stratégies de synthèse des prostaglandines

Les prostaglandines ont été découvertes pour la première fois en 1930 par Von Euler^[188] mais il a fallu attendre 1962^[54] pour qu'elles soient isolées et leurs structures élucidées. En 1969, Corey *et al.* mettent au point la première synthèse racémique d'une prostaglandine, la PGF_{2α}, en utilisant comme intermédiaire la lactone de Corey **112**.^[189] Depuis lors, de nombreuses voies de synthèse des prostaglandines de type cyclopentane (type F, B, E) mais également de type cyclopenténone (type A et J) ont vu le jour. La plupart des synthèses de prostaglandines décrites ont pour cible les prostaglandines issues de l'oxydation enzymatique de l'acide arachidonique par les COXs 1 et 2 (PGF_{2α}, PGE₂, PGA₂, PGJ₂, principalement). Les prostaglandines provenant de l'oxydation enzymatique ou radicalaire des autres acides gras polyinsaturés n'ont été que très peu synthétisées et étudiées jusqu'à aujourd'hui.

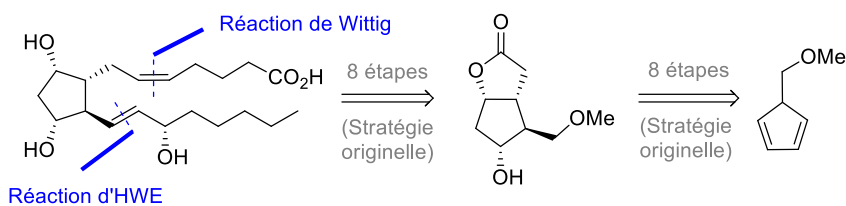
I. Les différentes stratégies de synthèse décrites dans la littérature

La plupart des synthèses de prostaglandines apparues depuis les années 70 peuvent être classées en trois catégories (Schéma 78):

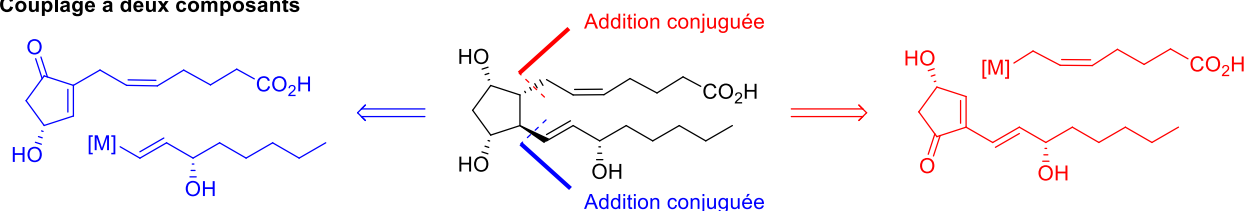
- Tout d'abord, le noyau cyclopentanique est créé avec ses différents substituants (hydroxyles et groupements fonctionnels permettant d'introduire les chaînes lipidiques) à leurs positions respectives avec un stéréocontrôle. La plupart des voies de synthèse utilisant cette stratégie versatile utilisent des dérivés de la lactone de Corey comme intermédiaires.
- La stratégie suivante consiste en un couplage à deux composants. Dans cette approche, une cyclopenténone possédant une chaîne lipidique est tout d'abord synthétisée puis la seconde chaîne lipidique est introduite dans un second temps par addition conjuguée. Cette stratégie a été décrite pour la première fois par Sih *et al.*^[190]
- Enfin, la troisième stratégie consiste en un couplage à trois composants. Cette approche élégante consiste à réaliser l'introduction des deux chaînes lipidiques en one-pot sur un noyau de type cyclopenténone par une addition de Michael suivie par le piégeage de l'énolate par la seconde chaîne lipidique portant un groupement électrophile. Cette stratégie a été développée par Stork *et al.*^[191] puis par Noyori *et al.*^[134] et étendue par d'autres équipes au fil des années.^[192,193]

Ces stratégies ont bénéficié de nombreuses améliorations ces dernières années, notamment grâce à l'utilisation de la réaction de métathèse, de l'organocatalyse ou de nouvelles méthodes de formation d'alcènes.

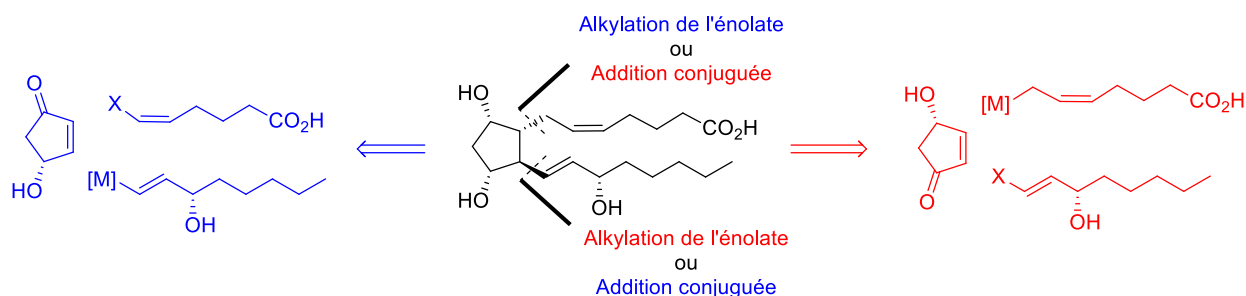
Stratégie de Corey



Couplage à deux composants



Couplage à trois composants

Schéma 78 : Stratégies de synthèse principales des PGs de type F^[194]

II. Stratégie de Corey

En 1969, Corey met au point la première synthèse racémique de la PGF_{2α} **8** *via* la formation d'une lactone bicyclique, synthétisée en 9 étapes à partir du cyclopentadiène **108**.^[189] Les deux chaînes lipidiques de la prostaglandine sont ensuite couplées par des réactions de Wittig et d'Horner-Wadsworth-Emmons.

Tout d'abord, le bicyclic **109** est formé par réaction de Diels-Alder entre le 2-chloroacrylonitrile et le 5-méthoxyméthyle-1,3-cyclopentadiène. Cette réaction de Diels-Alder catalysée par du cuivre (II) permet d'établir la stéréochimie relative de trois centres stéréogènes contigus sur le noyau cyclopentanique. Par la suite, le α-chloronitrile est hydrolysé en milieu basique pour former un α-chloroamide permettant d'obtenir une cétone par traitement au KOH. Une réaction de Bayer-Villiger permet alors d'obtenir la lactone **110**. Celle-ci est ensuite ouverte par saponification et une réaction de iodolactonisation est réalisée afin de créer la nouvelle lactone bicyclique **111**. Après trois étapes de protection de l'alcool, déhalogénéation et déprotection du groupement méthoxy, la lactone de Corey **112** est obtenue. La chaîne ω est introduite par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons sur l'aldéhyde **113**, obtenu après oxydation de la lactone de Corey par le réactif de Jones, en présence du phosphonate **23** et de NaH pour obtenir l'énone **114**.

Après une étape de réduction non stéréosélective de la cétone **114** avec ZnBH_4 , un échange de groupements protecteurs sur l'alcool secondaire du cycle est effectué en deux étapes : saponification de l'acétate et protection en THP de l'alcool obtenu ainsi que de l'alcool allylique de la chaîne. La chaîne α est alors introduite par une réaction de Wittig sur le lactol **115**, obtenu après réduction avec du DIBAL-H, en présence du sel de phosphonium **17** et du sodium méthylsulfinylméthylide (NaDMSO) comme base. Après déprotection des hydroxyles en milieu acide, la $\text{PGF}_{2\alpha}$ **8** est obtenue sous forme de mélange d'épimères en position 15, en 17 étapes de synthèse et un rendement global de 14% (Schéma 79).

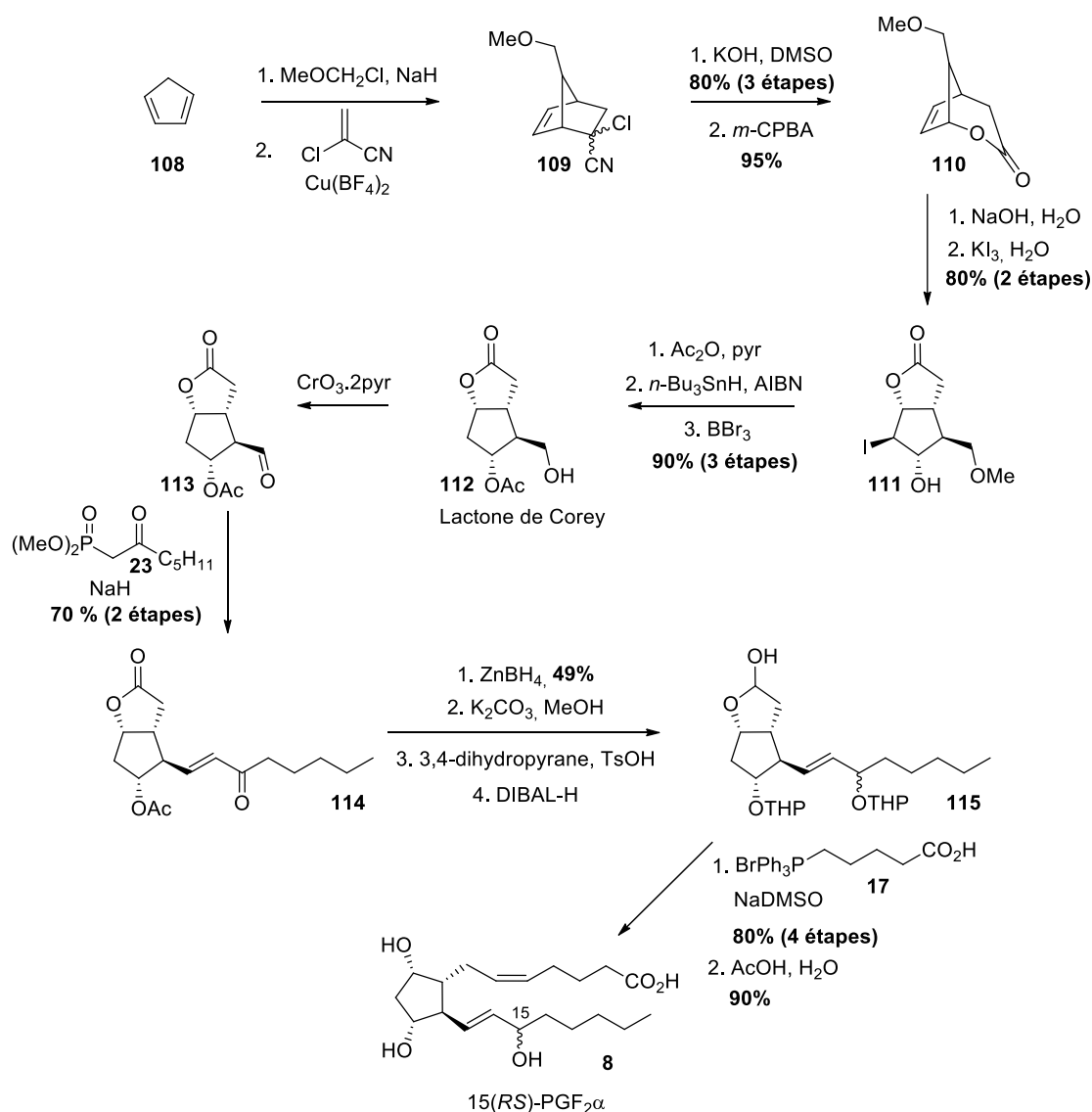


Schéma 79 : Synthèse racémique de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ **8** et de son épimère développée par Corey et al.

En 1975, Corey *et coll.* développent la première voie de synthèse asymétrique de la lactone de Corey. Pour cela, ils mettent au point la première réaction de Diels-Alder hautement énantiosélective, en utilisant une copule chirale dérivée de la (-)-pulegone.^[195] Une réaction de Diels-Alder est donc réalisée entre l'acrylate chiral **116** et le cyclopentadiène **117**, en présence de chlorure d'aluminium et permet d'obtenir l'adduit endo bicyclique **118** avec un rendement de 89%.

Puis une réaction d' α -hydroxylation d'un énolate permet d'obtenir l' α -hydroxyester **119** avec un rendement de 90%. La réduction de l'ester par du LiAlH_4 permet d'obtenir le diol-1,2 **121** avec un rendement de 95% puis une coupure oxydante en présence de periodate de sodium fournit l'aldéhyde **121** avec un rendement de 97%. Enfin, la lactone de Corey iodée **122** énantiopure est obtenue après traitement par du peroxyde d'hydrogène et du tri-iodure de potassium avec un rendement global de 66% en 5 étapes (Schéma 80).

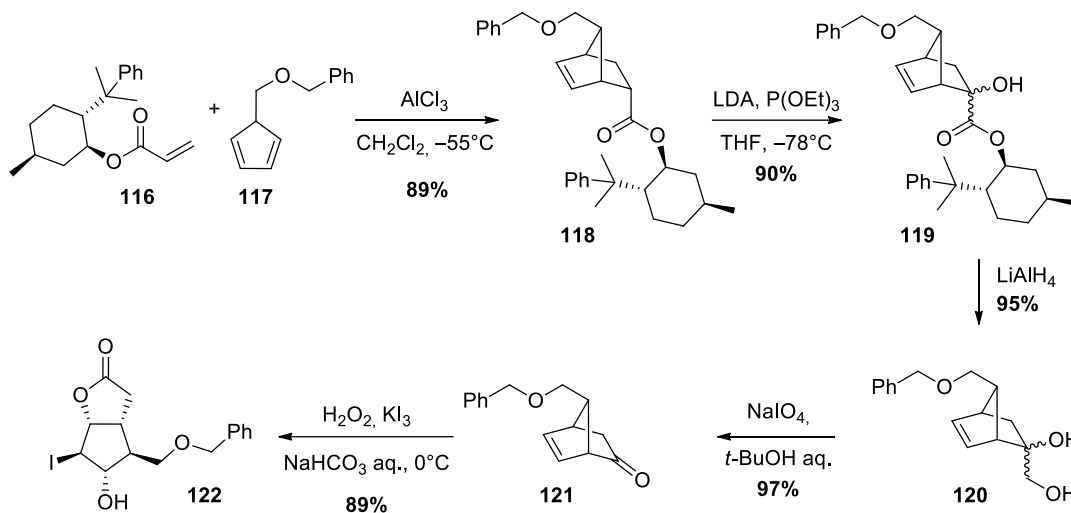


Schéma 80 : Synthèse énantiosélective de la lactone de Corey iodée

Pour la première fois en 1971, Corey *et coll.* mettent au point une méthode de réduction énantiosélective des cétones, permettant d'obtenir la $\text{PGF}_{2\alpha}$ énantiomériquement pure. Pour cela, ils utilisent un borohydrure chiral, dérivé du limonène.^[196] Par la suite, plusieurs autres méthodes ont été développées pour la réduction énantiosélective des carbonyles. Les plus utilisées sont les méthodes utilisant les oxazaborolidines chirales de Corey-Bakshi-Shibata (CBS),^[197] le BINAL-H^[198] et le B-chlorodi-*iso*-pinocamphénylborane (DIPCI).^[199]

III. Stratégie de couplage à deux composants

Les stratégies de synthèse des prostaglandines par couplage à deux composants consistent à créer une cyclopenténone possédant la chaîne α de la prostaglandine et à introduire ensuite la chaîne ω par addition conjuguée.

En 1972, Sih *et al.* développent la première voie de synthèse racémique de la PGE_1 **128** et de la *ent*-15-*epi*- PGE_1 **129** par une stratégie de couplage à deux composants entre l'intermédiaire **126**, synthétisé à partir de l'intermédiaire **123** selon une procédure précédemment décrite par la même équipe^[200], et la chaîne ω sous forme de lithien **127**.^[190] La première chaîne alkyle est introduite sur le cyclopentadiène lithié **123** par attaque nucléophile sur le bromure porté par la chaîne α . La β -hydroxyénone **125** est obtenue par traitement au peroxyde d'hydrogène de l'intermédiaire **124**. Après protection de l'alcool, la chaîne ω est introduite sous forme de lithien **127** par addition-1,4 sur l'énone, pour obtenir un mélange 1:1 de la PGE_1 **128** et de la *ent*-15-*epi*- PGE_1 **129**.

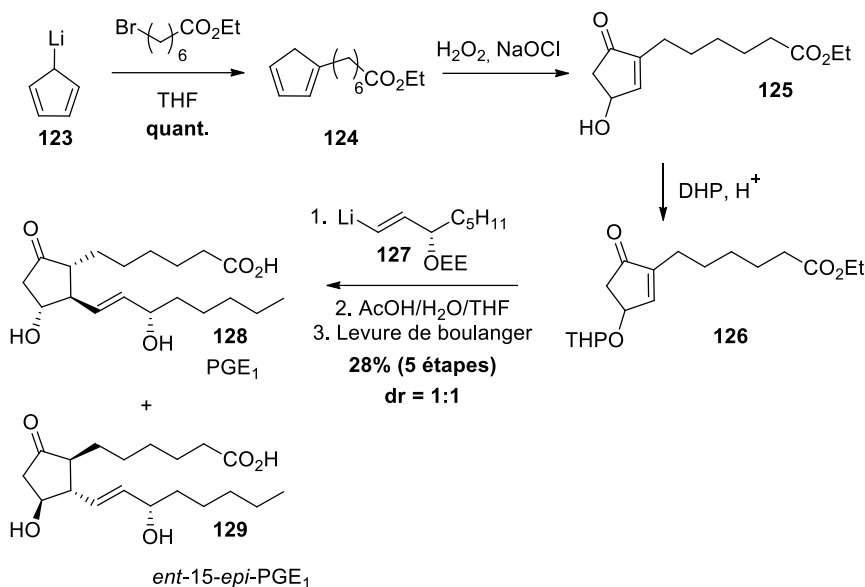
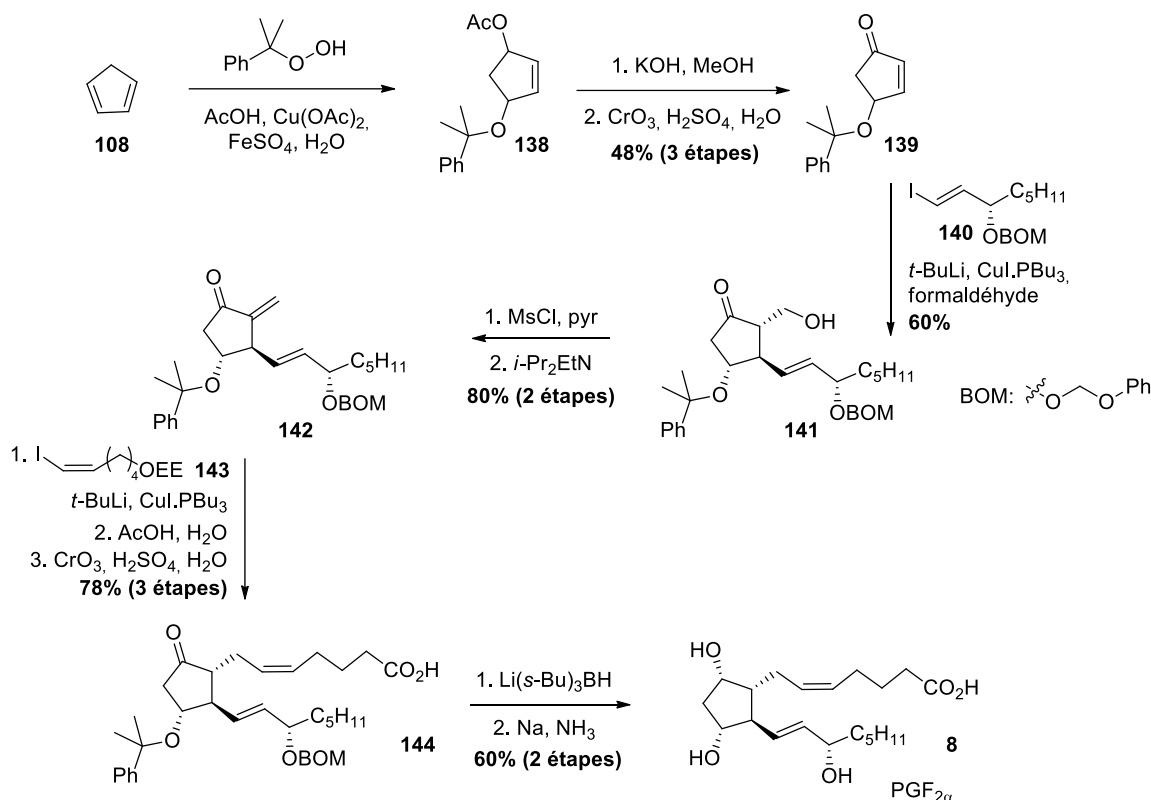


Schéma 81 : Synthèse de la PGE₁ **128** et de la *ent*-15-*epi*-PGE₁ **129** développée par Sih *et al.*

En 1999, Rodriguez *et al.* développent la première méthode de synthèse énantiosélective des prostaglandines utilisant une stratégie de couplage à deux composants.^[201] Le céto-ester furanique **130**, possédant la chaîne α de la prostaglandine, est obtenu en 3 étapes à partir du furane et de l'acide subérique. La cétone est réduite avec 95% de rendement pour obtenir l'alcool **131** et un réarrangement en présence de chlorure de zinc aboutit à la formation de la cyclopenténone **132**. Un second réarrangement permet l'isomérisation de la fonction hydroxyle et de la double liaison de l'énone, fournissant la nouvelle cyclopenténone **133**. L'alcool (*R*) est acétylé enzymatiquement pour obtenir l'acétate (*R*) **135** et l'alcool (*S*) **134** est épimérisé par une réaction de Mitsunobu. La déprotection de l'acétyle suivi de la protection de l'alcool par un groupement TES permet alors d'obtenir l'intermédiaire **136** avec un excès énantiomérique de 96%. La chaîne ω **137** est ensuite introduite par addition conjuguée sous forme de cuprate afin d'obtenir la PGE₁ **128** et la *ent*-15-*epi*-PGE₁ **129** sous forme de mélange 1:1 en 9 étapes avec un rendement de 35% (Schéma 82).

Schéma 83 : Synthèse racémique de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ **8** développée par Stork et al.

Le premier hydroxyle porté par le cyclopentane est introduit sous forme d'ester par attaque du diène par un radical *tert*-butoxy sur le cyclopentadiène. Après oxydation par le cuivre^{II} du radical allylique formé, le second hydroxyle est introduit sous forme d'acétyle pour former le composé **138**. L'acétyle est ensuite hydrolysé en milieu basique dans le méthanol et l'alcool est oxydé dans les conditions de Jones pour former l'énone **139**. La chaîne ω est introduite par addition de Michael *via* un cuprate formé à partir de l'iodure **140**. L'énol intermédiaire formé est piégé par le formaldéhyde pour donner l'alcool **141**, possédant la stéréochimie *trans* de la prostaglandine. Cependant, cette stéréochimie n'est pas conservée puisque l'alcool est éliminé après méthylation en présence de la di-*iso*-propyléthylamine pour obtenir l'intermédiaire de Stork **142** possédant une double liaison exocyclique.

La chaîne α est alors introduite par une nouvelle addition de Michael *via* le cuprate formé à partir de l'iodure **143**. L'intermédiaire **144** est obtenu après déprotection de l'alcool primaire protégé par un groupement éthyle éther et oxydation en acide dans les conditions de Jones. La réduction diastéréosélective de la cétone portée par le cyclopentane avec $\text{Li}(s\text{-Bu})_3\text{BH}$ et la déprotection des deux hydroxyles en présence de sodium dans l'ammoniaque permet d'obtenir la $\text{PGF}_{2\alpha}$ racémique **8** en 11 étapes de synthèse et avec un rendement global de 11% (Schéma 83).

En 1982, Noyori *et al.* développent une stratégie élégante et très courte de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ sous forme d'ester méthylique et de mélange d'épimères en position 15 (composé **151**) à partir de la cyclopenténone **51** énantiomériquement pure.^[134]

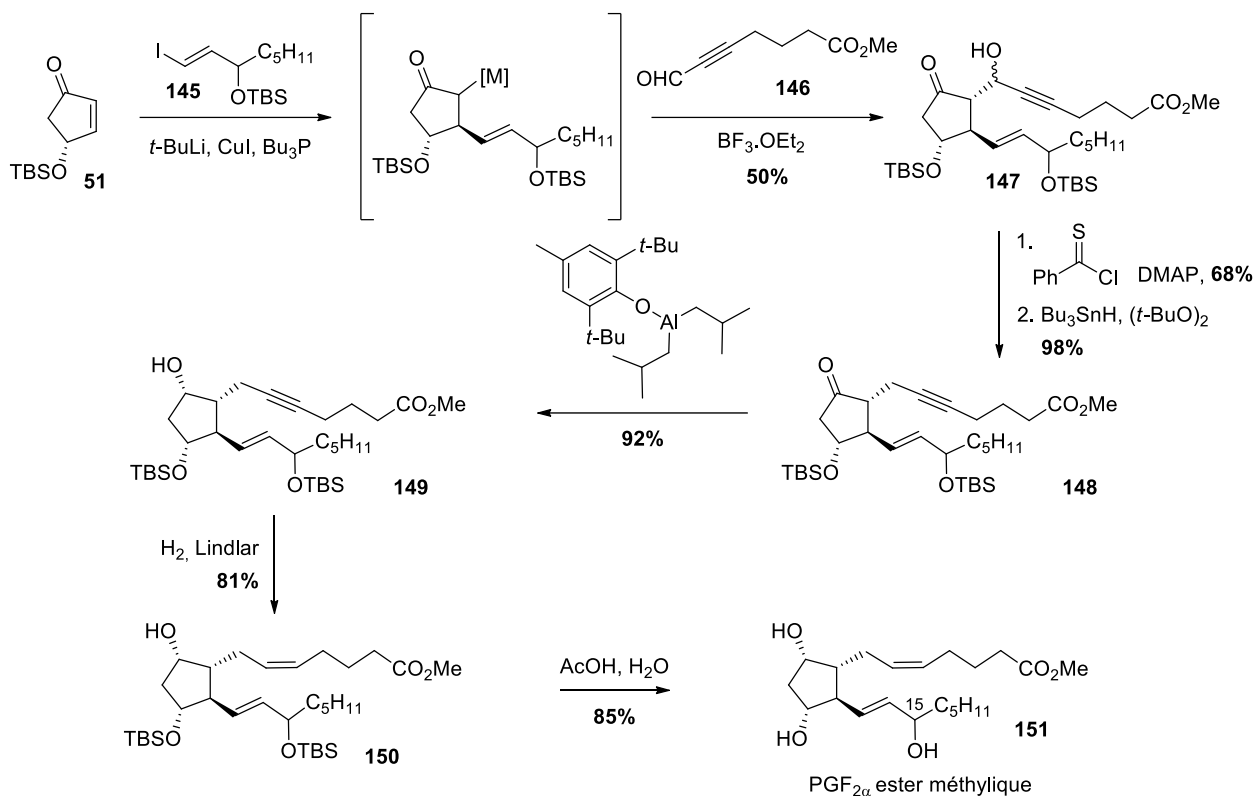


Schéma 84 : Synthèse de la $PGF_{2\alpha}$ ester méthylique **151** et son épimère développée par Noyori *et al.*

Comme précédemment, la chaîne ω est introduite par addition de Michael sous forme de cuprate formé à partir de l'iodure **145**, puis l'énolate intermédiaire s'additionne sur l'ynal **146**, permettant d'introduire la chaîne α sous forme d'un alcool propargylique **147** en une étape. L'alcool de la chaîne α est éliminé par une réaction de Barton-McCombie puis la cétone portée par le cyclopentane du composé **148** est réduite stéréosélectivement avec du di-*iso*-butylaluminium 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénoxyde pour fournir l'alcool **149**. Le composé **150** est obtenu après hydrogénation stéréosélective de l'alcyne en présence du catalyseur de Lindlar. Enfin, les hydroxyles sont déprotégés pour fournir la $PGF_{2\alpha}$ et son épimère sous forme d'ester méthylique **151** en 6 étapes et avec un rendement global de 31% (Schéma 84).

En 2001, Feringa *et coll.* développent la première synthèse de prostaglandine énantiosélective par couplage à trois composants. La stéréochimie des trois centres stéréogènes de la prostaglandine est induite par l'utilisation d'une phosphoramidite chirale, lors de l'étape d'introduction des deux chaînes lipidiques sur l'énone **152**. Ainsi, les deux chaînes alkyles et la stéréochimie des trois centres stéréogènes sont installées dès la première étape de synthèse.^[202] Tout d'abord, la chaîne α est introduite énantiosélectivement sous forme de cuprate par addition-1,4 sur l'énone après transmétallation de l'organozincique **153** suivi par une réaction d'aldolisation *in situ* entre l'énolate de zinc formé et l'énal **154** permettant d'obtenir l'intermédiaire avancé **155** en une étape avec un excès diastéréoisomérique de 66%.

La suite de la synthèse consiste à réaliser la réduction diastéréosélective de la cétone cyclique en présence de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (de = 90 %) pour obtenir l'alcool **156** avec un excès énantiomérique de 94%.

L'élimination du groupement silylé par du TBAF suivi par la protection des deux alcools libres sous forme d'acétyles permet d'obtenir le composé **157**. Un réarrangement de type transposition allylique-1,3 pallado-catalysé permet de réaliser l'isomérisation de la double liaison et du groupement acétyle de la chaîne ω pour obtenir l'intermédiaire **158** avec 63% de rendement et avec complète rétention de configuration. Enfin, la déprotection du second hydroxyle permet d'obtenir le composé **159** et la déprotection de l'acétal permet d'obtenir la PGE₁ sous forme d'ester méthylique **160** en 7 étapes avec un rendement global de 7%.

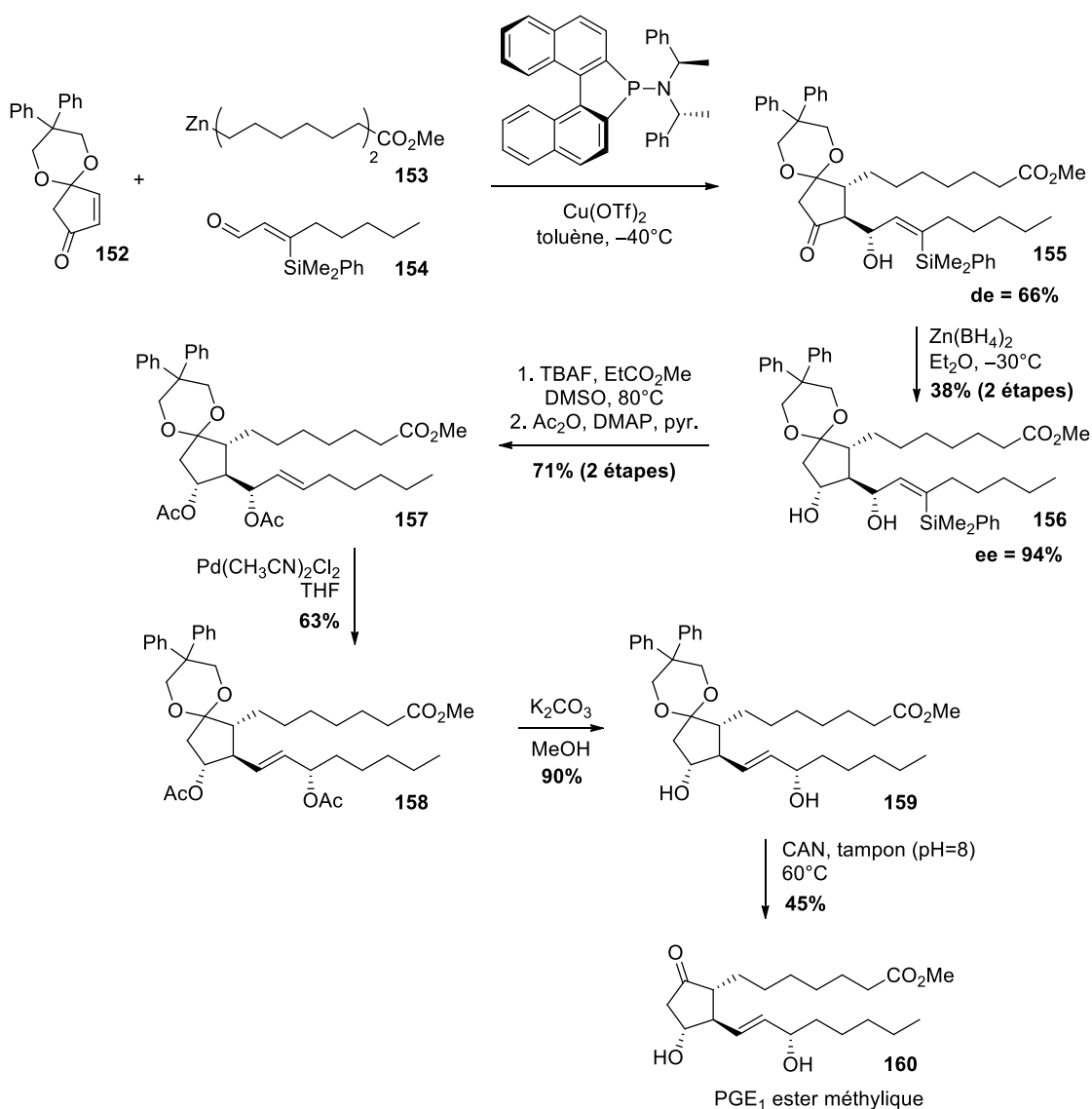


Schéma 85 : Synthèse énantiosélective de la PGE₁ ester méthylique **160** développée par Feringa et coll.

V. Avancées récentes

Des stratégies de synthèse de prostaglandines très courtes et basées sur de nouvelles méthodologies ont été développées ces quinze dernières années. Ces nouvelles synthèses reposent sur l'utilisation de nouvelles réactions de métathèses (Z)-sélectives, de cascades organocatalytiques ou encore d'une méthodologie d'alcénylation décarboxylante récemment développée par le groupe de Baran.

1. Stratégies par métathèse croisée

1.1. Stratégie de Sheddan *et al.*

En 2006, Sheddan *et al.* utilisent pour la première fois une métathèse croisée pour introduire la chaîne ω de la PGF_{2 α} **8** à partir de la lactone de Corey **161** commerciale.^[203] L'alcool libre de la lactone **161** est protégé par un groupement éther de triméthylphényle (Trityle : Tr) puis l'alcool protégé par un groupement benzoate est déprotégé puis protégé à nouveau par un groupement TBS pour fournir le composé **162**. Ce changement de groupement protecteur est nécessaire pour obtenir un rendement correct lors de l'étape de métathèse croisée. Pour obtenir le substrat de la métathèse **163**, l'éther de trityle est déprotégé puis l'alcool libre est oxydé en aldéhyde et une réaction de Wittig avec le bromure de méthyltriphenylphosphonium permet de former le groupement vinylique. Celui-ci réagit par métathèse croisée entre avec la chaîne ω portant également un alcène terminal **164** et le composé **163**, catalysée par le catalyseur de Grubbs de seconde génération (Grubbs II : Figure 17).

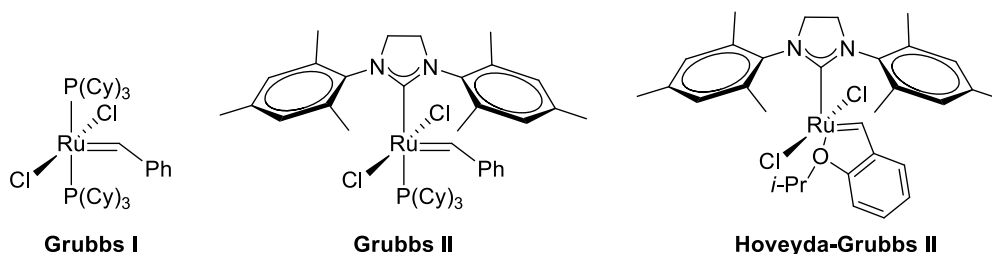


Figure 17 : Structures des catalyseurs de Grubbs et Hoveyda-Grubbs

Après réduction de la lactone **165** en lactol avec le DIBAL-H, la chaîne α est introduite par une réaction de Wittig en présence du sel de phosphonium **17** et de *t*-BuOK, suivi par la déprotection des fonctions alcools en milieu acide. La PGF_{2 α} **8** est obtenue en 10 étapes avec un rendement global de 44% (Schéma 86).

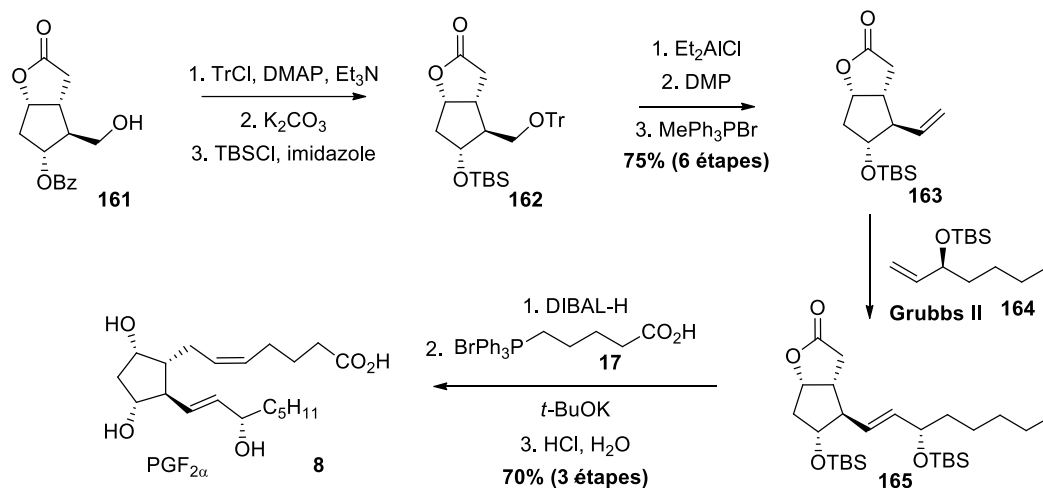


Schéma 86 : Synthèse de la $PGF_{2\alpha}$ **8** développée par Sheddan *et al.*

Par la suite, en 2008, Rokach utilise cette stratégie de métathèse croisée pour réaliser le couplage de la chaîne ω de la (15*R*)-Me-PGD₂ **169** *via* une métathèse croisée sur le composé bicyclique **166** présentant un alcène terminal, et utilise directement une chaîne ω portant un alcool libre **167**. Il utilise également le catalyseur de Grubbs de seconde génération (Grubbs II, Figure 17) et obtient ainsi l'intermédiaire **168** qui permet d'obtenir la (15*R*)-Me-PGD₂ **169** après 7 étapes supplémentaires (Schéma 87).^[204]

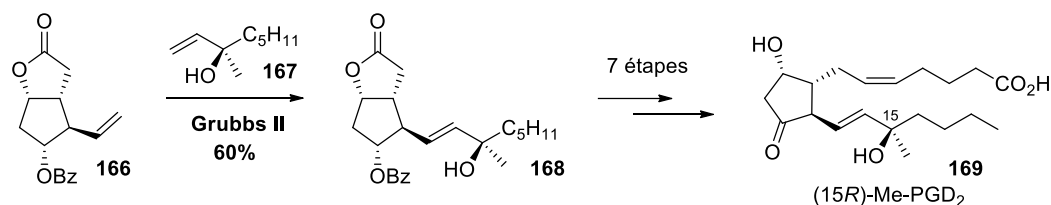


Schéma 87 : Synthèse de la (15*R*)-Me-PGD₂ **169** développée par Rokach *et coll.*

1.2. Récentes avancées dans la formation d'alcène (*Z*)

Au début des années 2010, il n'existait pas de méthode de métathèse croisée formant sélectivement des alcènes de stéréochimie (*Z*) et il n'était donc pas possible de réaliser l'introduction de la chaîne α de la $PGF_{2\alpha}$ par métathèse. Cependant, dès les années 2000, Fürstner *et coll.* ont développé une méthode pour la formation de l'alcène (*Z*) de la chaîne α par réaction de fermeture de cycle par métathèse d'alcynes.^[205] En 2016, Yiannikouros *et al.* se servent de ces travaux pour réaliser l'introduction de la chaîne α d'analogues de prostaglandine par réaction de métathèse des alcènes par fermeture de cycle.^[206] Cette réaction de fermeture de cycle par métathèse, permet d'obtenir une lactone à 10 centres possédant un alcène avec la stéréochimie (*Z*) désirée. En 2013, Grubbs et Hoveyda développent des catalyseurs de ruthénium (*Z*)-sélectifs^[207] et permettant la rétention de la configuration des alcènes utilisés.^[208]

1.2.1. Introduction de la chaîne α par métathèse par fermeture de cycle

Dans les années 2000, Fürstner *et coll.* développent une stratégie de synthèse des prostaglandines par fermeture de cycle par métathèse d'alcynes. Pour cela, la chaîne ω **171**, synthétisée en deux étapes à partir de l'alcool propargylique **170**, est introduite sous forme organozincique sur la cyclopenténone **51** par addition de Michael. Puis un précurseur alcyne de la chaîne α est introduit *in situ* sous forme d'iodure **172** pour obtenir l'intermédiaire **173**. Après déprotection du groupement TES, une estérification entre l'alcool libre ainsi formé et l'acide 5-heptynoïque permet d'introduire un second alcyne et d'obtenir le composé **174**. La réaction clé de fermeture de cycle par métathèse d'alcynes est alors réalisée avec 70% de rendement environ. Enfin, l'alcyne intracyclique **175** ainsi formé est réduit sous forme d'alcène (*Z*) par hydrogénation de Lindlar. La déprotection finale du groupement TBS par de l'acide fluoridrique permet d'obtenir la PGE₂-1,15-lactone **176** qui peut ensuite être hydrolysé en PGE₂ **177**. La PGE₂-1,15-lactone **176** est ainsi obtenue en 11 étapes avec un rendement global de 30%.

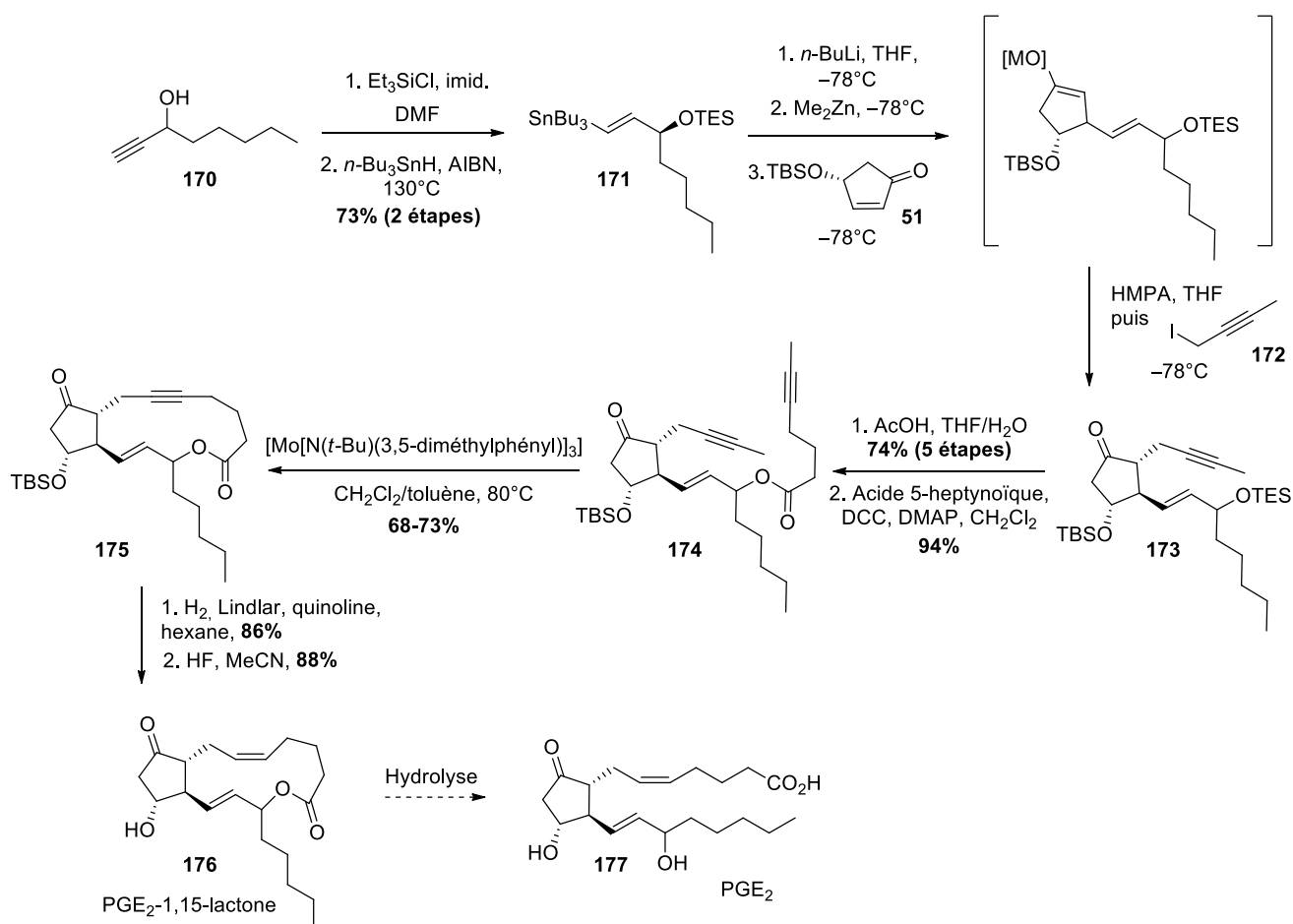


Schéma 88 : Synthèse de la PGE₂-1,15-lactone **176** par fermeture de cycle par métathèse d'alcynes, développée par Fürstner *et coll.*

En 2016, Yiannikouros *et al.* publient un brevet décrivant la synthèse d'analogues de prostaglandine dont la chaîne α est branchée par une réaction de métathèse, qui s'inspire fortement des travaux de Fürstner.^[206] Pour obtenir la stéréochimie (*Z*) désirée, la chaîne α est tout d'abord introduite par métathèse par fermeture de cycle permettant d'obtenir cette stéréochimie (*Z*).

La première étape consiste à effectuer une estérification entre l'acide 5-hexénoïque et le produit de départ **178**. La chaîne est alors construite par une réaction de métathèse par fermeture de cycle sur le composé **179** catalysée par le catalyseur de Grubbs de première génération (Grubbs I, Figure 17) pour obtenir l'intermédiaire **180** possédant une lactone à 10 atomes. Par cette méthode, un alcène de stéréochimie (*Z*) est obtenu. Puis l'alcool protégé par un groupement TBS est déprotégé par des ions fluorures, la lactone est ouverte par saponification et l'acide obtenu en bout de chaîne est estérifié sous forme d'ester isopropylique pour obtenir l'intermédiaire **181**. La dernière chaîne est introduite par une réaction de métathèse croisée catalysée par le catalyseur de Grubbs de première génération entre le composé **181** et l'énone **182**. L'alcène (*E*) de l'énone est hydrogéné sélectivement afin d'obtenir l'unoprostone sous forme d'ester isopropylique **183** (Schéma 89).

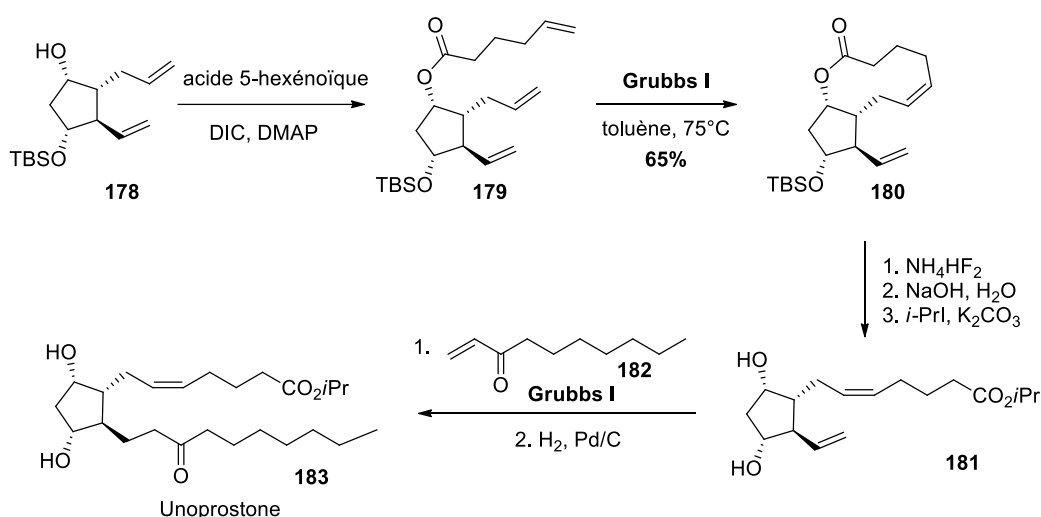


Schéma 89 : Synthèse de l'unoprostone **183** développée par Yiannikouros *et al.*

1.2.2. Nouveaux catalyseurs (*Z*)-sélectifs

Afin de pouvoir réaliser l'introduction directe de la chaîne α des prostaglandines par réaction de métathèse croisée, il est nécessaire de disposer d'une stratégie permettant d'obtenir des alcènes (*Z*) avec une bonne sélectivité. De nombreux efforts ont été déployés ces dernières années pour développer des réactions de métathèse sélectives des alcènes (*Z*). De nouveaux catalyseurs au ruthénium (*Z*)-sélectifs tels que **Ru-A** et **Ru-B** ou permettant la rétention de configuration des alcènes utilisés comme **Ru-C** et **Ru-D** ont récemment été développés par Grubbs^[207] et Hoveyda^[208] (Figure 18).

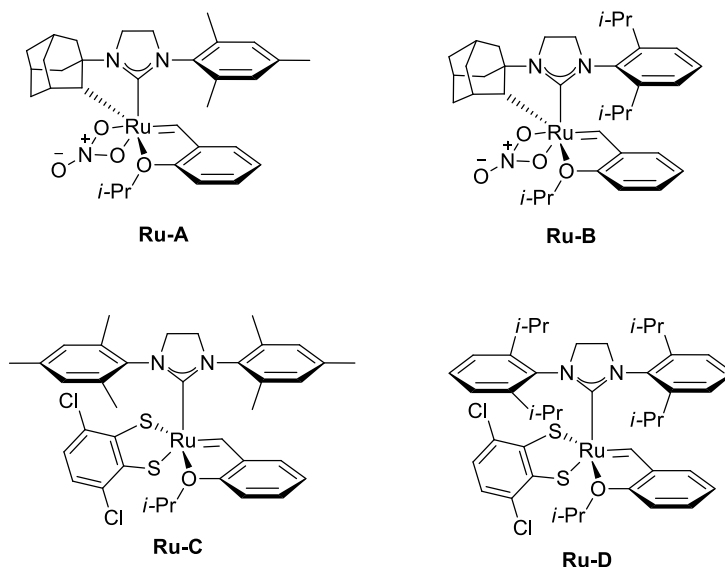


Figure 18 : Nouveaux catalyseurs (Z)-sélectifs (**Ru-A** et **Ru-B**) et stéréorétentifs (**Ru-C** et **Ru-D**)

La stéréosélectivité des catalyseurs **Ru-A** et **Ru-B** (Z)-sélectifs vient de la minimisation de l'encombrement stérique entre les substituants des alcènes mis en réaction et les groupements encombrés portés par les deux amines du carbène N-hétérocyclique (NHC) du catalyseur. Ainsi, l'état de transition de type métallocyclobutane possédant une stéréochimie *syn* est favorisé ce qui conduit à la formation d'un alcène (Z) (Path A, Schéma 90).

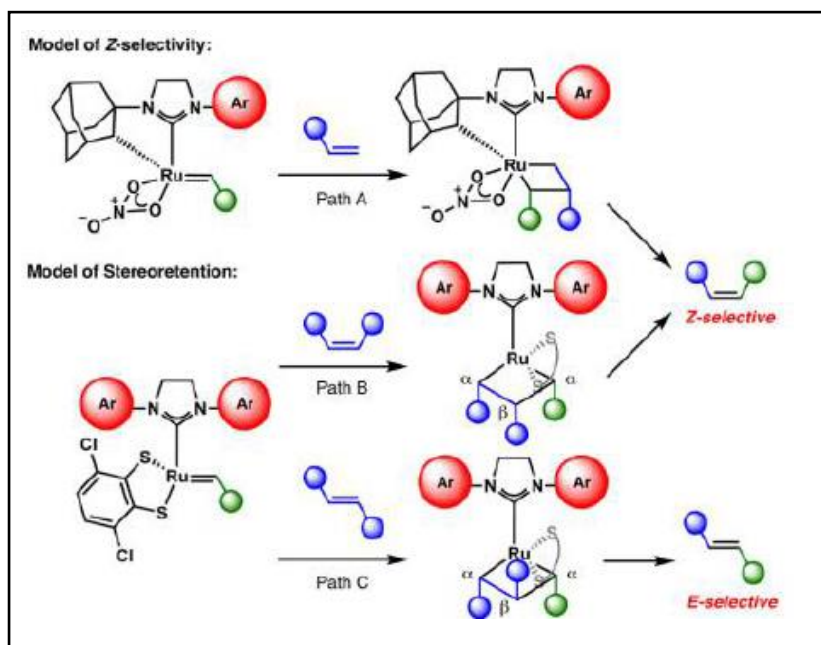


Schéma 90 : Modèles expliquant la stéréosélectivité des nouveaux catalyseurs au ruthénium sélectifs des alcènes (Z) et stéréorétentifs (Schéma issu de la publication [209])

De la même manière, pour les catalyseurs **Ru-C** et **Ru-D** permettant une rétention de configuration, si l'alcène utilisé est de stéréochimie (*Z*), la minimisation de l'encombrement stérique entre les substituants des alcènes de départ et les groupements N-aryles encombrés du NHC aboutit à la formation d'un état de transition de type métallocyclobutane possédant une stéréochimie *syn*. Cet état de transition entraîne la formation d'un alcène (*Z*) (Path B, Schéma 90).

Si l'alcène utilisé est de stéréochimie (*E*), un des deux substituants est dirigé vers les groupements N-aryles encombrés du NHC. L'état de transition favorisé est de stéréochimie *anti* car il minimise les interactions stériques, avec un substituant β se situant dans la zone libre entre les deux groupements N-aryles encombrés du NHC (Path C, Schéma 90). Ces catalyseurs stéréorétentifs ne permettent pas l'utilisation de deux alcènes terminaux car l'intermédiaire méthylidène est instable et conduit à la dégradation du catalyseur (Schéma 91).^[210]

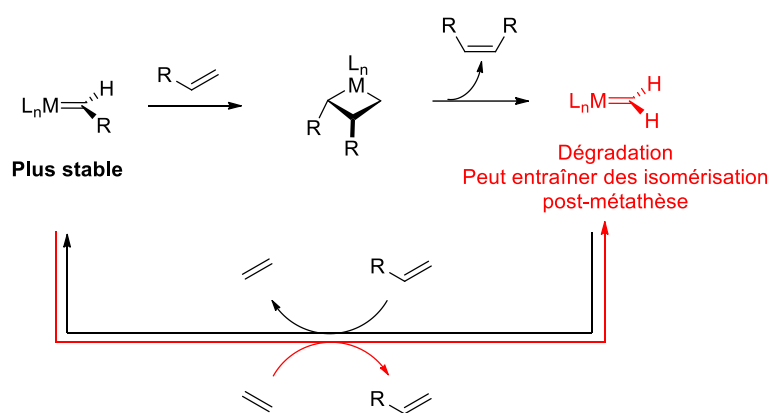


Schéma 91 : Dégradation des catalyseurs stéréorétentifs lors de l'utilisation d'alcènes terminaux^[210]

Pour éviter ce problème, des agents de « capping » peuvent être utilisés. Ces agents permettent d'éviter la formation du méthylidène instable qui apparaît lors de l'utilisation de deux alcènes terminaux et aboutit à la dégradation du catalyseur. La stéréochimie de l'alcène obtenu est alors celle de l'agent de capping utilisé (Schéma 92).^[210]

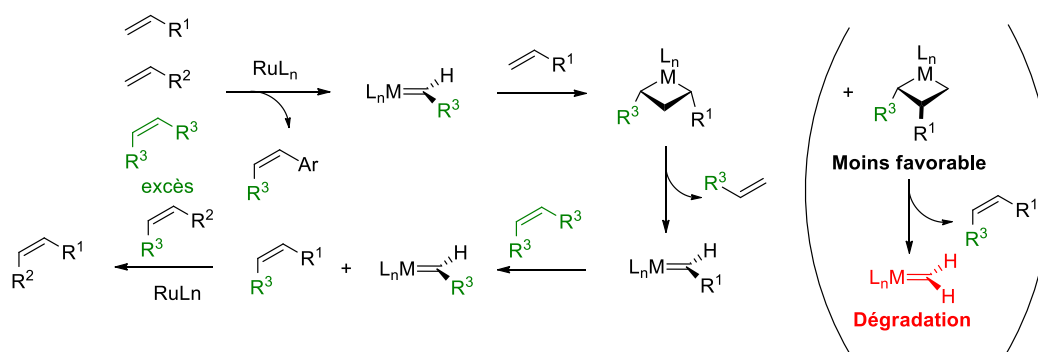


Schéma 92 : Principe d'action des agents de capping permettant l'utilisation des catalyseurs stéréorétentifs avec des alcènes terminaux^[210]

En 2017, Hoveyda *et coll.* utilisent cette nouvelle méthode de synthèse des alcènes (*Z*) par métathèse pour réaliser la synthèse de la PGE₂. Ils utilisent pour cela le catalyseur (*Z*)-sélectif **Ru-C** et 20 équivalents de (*Z*)-butène, utilisé comme agent de capping. Le catalyseur **Ru-C** permet la rétention de la stéréochimie de l'agent de capping. L'utilisation de (*Z*)-butène permet donc d'obtenir un produit possédant un alcène (*Z*) avec une excellente sélectivité. Ainsi, ils parviennent à former l'alcène (*Z*) de la chaîne α de la PGE₂ **177** à partir de l'intermédiaire avancé **184** et de la chaîne α **185** possédant un alcène terminal. La PGE₁ **177** est obtenue avec une sélectivité *Z/E* supérieure à 98:2 (Schéma 93).^[210]

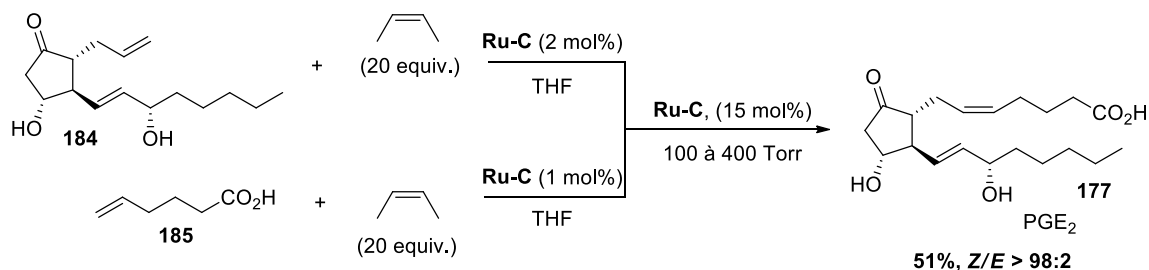
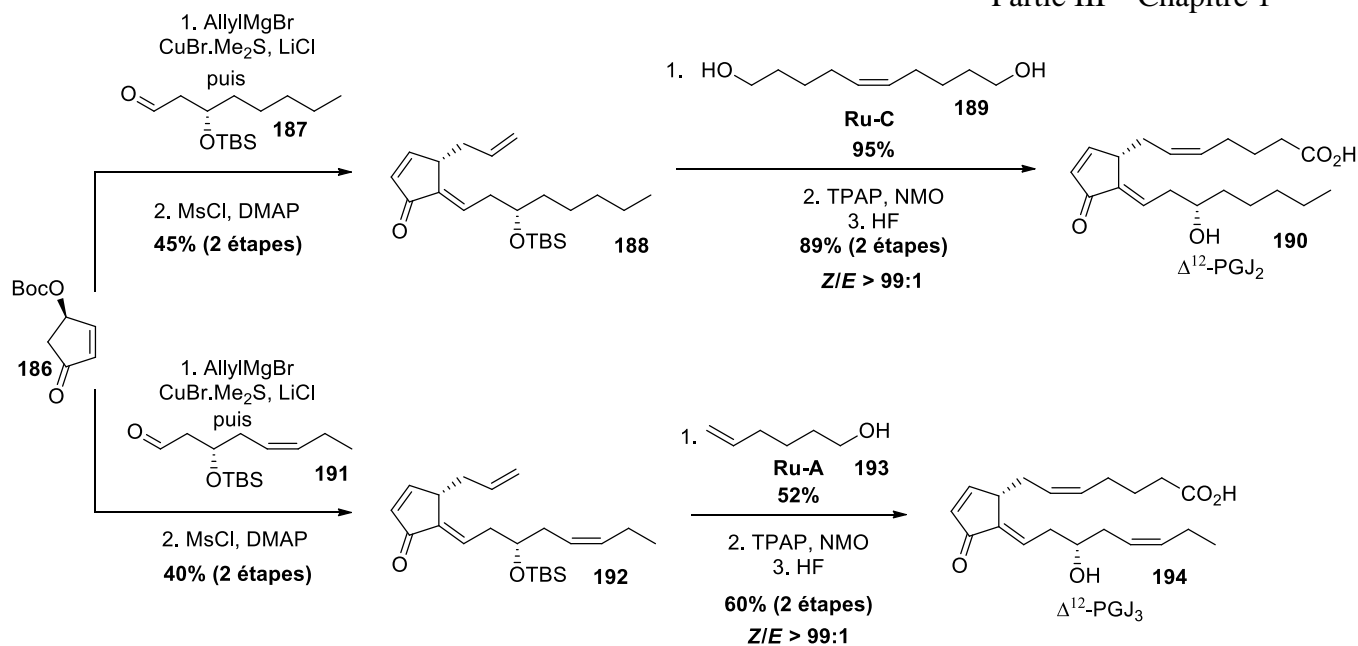


Schéma 93 : Méthode d'introduction de la chaîne α de la PGE₂ **177** par métathèse (*Z*)-sélective développée par Hoveyda *et coll.*

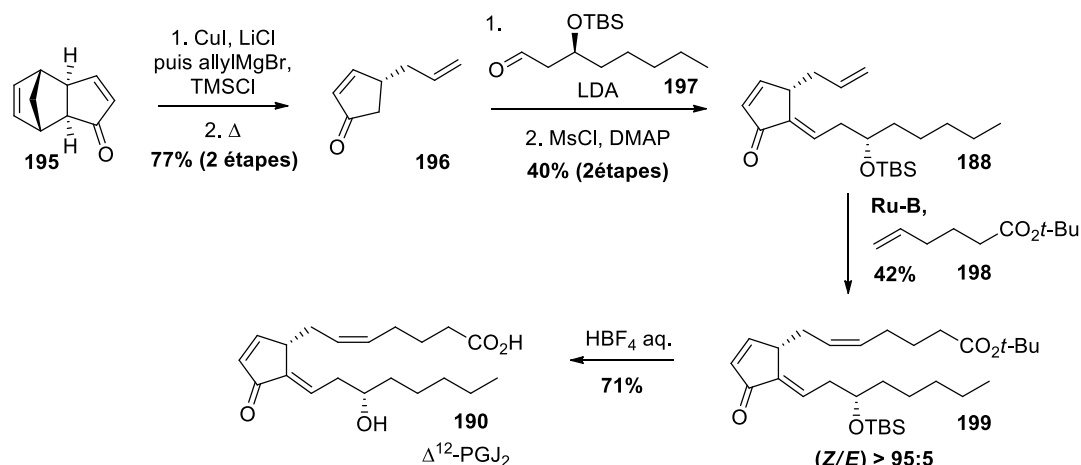
En 2018, Grubbs *et coll.* réalisent la synthèse de la Δ^{12} -PGJ₂ **190** et de la Δ^{12} -PGJ₃ **194** en introduisant les chaînes α , présentant un alcène (*Z*), par métathèse croisée en présence des catalyseurs **Ru-C** et **Ru-A** respectivement.^[209]

Les chaînes ω sont tout d'abord introduites par un couplage à trois composants entre la cyclopenténone chirale **186**, le bromure d'allylmagnésium et les chaînes ω sous forme d'aldéhyde **187** et **191**. L'alcène exocyclique est obtenu par élimination en milieu basique de l'hydroxyle mésylé. La chaîne α est ensuite introduite par réaction de métathèse croisée (*Z*)-sélective. Pour obtenir la Δ^{12} -PGJ₂, le catalyseur **Ru-C** est utilisé car il permet la rétention de configuration des alcènes mis en jeu dans la réaction. La réaction de métathèse en présence du catalyseur **Ru-C** entre le précurseur alcène de la chaîne α **189** sous forme de dimère de stéréochimie (*Z*) et l'alcène terminal de l'intermédiaire **188** permet d'obtenir l'alcène de configuration (*Z*) de la chaîne α avec un ratio *Z/E* supérieur à 99:1. Après oxydation de l'alcool en bout de chaîne avec le système TPAP/NMO, et déprotection de l'alcool allylique en présence de HF, la Δ^{12} -PGJ₂ **190** est obtenue.

La voie de synthèse de la Δ^{12} -PGJ₃ utilise quant à elle le catalyseur (*Z*)-sélectif **Ru-A** dans l'étape de métathèse croisée permettant de brancher la chaîne α sur le composé **192** possédant un alcène terminal. La chaîne α est donc utilisée sous forme d'alcène terminal **193** et la Δ^{12} -PGJ₃ **194** est obtenue après oxydation de l'alcool en bout de chaîne et déprotection de l'hydroxyle de nouveau avec un ratio *Z/E* supérieur à 99:1 (Schéma 94).

Schéma 94 : Synthèse de la Δ^{12} -PGJ₂ **190** et de la Δ^{12} -PGJ₃ **194** développée par Grubbs et coll.

En 2019, Nicolaou *et coll.* utilisent une méthodologie très similaire pour la synthèse de la Δ^{12} -PGJ₂ **190** et de plusieurs analogues de cette prostaglandine. Comme dans la méthode de Grubbs *et coll.*, la chaîne α est introduite sous forme de bromure d'allylmagnésium sur l'énone **195** puis une étape de rétro-Diels Alder permet d'obtenir l'énone **196**. La chaîne ω est introduite sous forme d'aldéhyde **197** par aldolisation/crotonisation pour donner l'intermédiaire **188**. La chaîne α **198** est ensuite introduite par métathèse, également utilisée par l'équipe de Grubbs, pour obtenir le composé **199**. L'équipe de Nicolaou utilise le catalyseur **Ru-B** (*Z*)-sélectif pour former l'alcène (*Z*) de la chaîne α avec une sélectivité *Z/E* > 95:5. La Δ^{12} -PGJ₂ **190** est ensuite obtenue après déprotection du groupement TBS et hydrolyse de l'ester (Schéma 95).^[211]

Schéma 95 : Synthèse de la Δ^{12} -PGJ₂ **190** développée par Nicolaou et coll.

Le développement de nouveaux catalyseurs au ruthénium permettant de former des alcènes (*Z*) par métathèse est une grande avancée dans la synthèse de prostaglandines puisqu'il permet la formation de la chaîne possédant un alcène (*Z*) par métathèse.

Ainsi, ces nouvelles méthodologies ont permis la mise au point de synthèses très directes (5 étapes de synthèse pour les stratégies de synthèse de Grubbs et Nicolaou). Afin de réduire encore le nombre d'étapes et d'augmenter l'efficacité des synthèses, de nombreux efforts ce sont également portés récemment sur le développement de voies de synthèse par cascades organocatalytiques permettant de réaliser plusieurs étapes en one-pot. De plus, ces voies de synthèse organocatalysées permettent également de s'affranchir de l'utilisation de métaux de transition rare et coûteux, tels que le ruthénium.

2. Voies de synthèse par cascade organocatalysée

De nouvelles stratégies basées sur des cascades de réactions organocatalysées permettant de réaliser des synthèses de prostaglandines en très peu d'étapes et de s'affranchir de la plupart des groupements protecteurs ont vu le jour ces dernières années. Le développement de l'organocatalyse permet d'imaginer de nouvelles voies de rétrosynthèse plus directes et d'obtenir un contrôle très efficace des centres stéréogènes de la molécule cible. En 2012, Aggarwal *et coll.* proposent la première voie de synthèse des prostaglandines basée sur l'utilisation de réactions organocatalysées et obtiennent un intermédiaire avancé par une séquence one-pot de deux réactions d'aldolisations organocatalysées à partir du succinaldéhyde.^[145] Un an plus tard, Hayashi *et al.* utilisent à leur tour l'organocatalyse pour réaliser une synthèse de la PGE₁ très directe en 3 réactions en cascade, permettant d'installer l'ensemble des centres stéréogènes de la prostaglandine à partir du succinaldéhyde et d'un nitroalcène achiral.^[212] Il s'agit de synthèses extrêmement courtes puisque la première permet d'obtenir la PGF_{2α} en 7 étapes et la seconde permet d'accéder à la PGE₁ sous forme d'ester méthylique en 3 séquences réactionnelles, dont deux en cascades.

2.1. Stratégie d'Aggarwal via une séquence one-pot organocatalysée

En 2012, Aggarwal *et coll.* publient une nouvelle synthèse de la PGF_{2α} **8** en 7 étapes à partir du diméthoxyfurane **200**.^[145] Le succinaldéhyde **74** est obtenu par ouverture à reflux dans l'eau du diméthoxyfurane **200**. La lactone bicyclique **201** est obtenue par une séquence one-pot aldolisation/crotonisation en présence de L-proline à partir du succinaldéhyde **74**. Le problème majoritaire rencontré par les auteurs lors de cette cascade d'aldolisation est la polymérisation par aldolisation du succinaldéhyde. En effet, lorsque la proline est utilisée comme seul catalyseur, le produit attendu n'est pas observé et des oligomères sont obtenus. L'utilisation du sel d'amine [Bn₂NH₂][OCOCF₃] comme co-catalyseur accélère la cinétique de la seconde réaction d'aldolisation et favorise la formation du produit bicyclique désiré.

Tout d'abord, la L-proline forme une énamine sur le succinaldéhyde et permet ainsi de catalyser la première réaction d'aldolisation sur une autre molécule de succinaldéhyde. Puis le sel d'amine [Bn₂NH₂][OCOCF₃] est ajouté comme co-catalyseur et forme à son tour une énamine sur le produit de l'aldolisation permettant de catalyser la réaction suivante de crotonisation.

L'intermédiaire clé **75** est obtenu avec un excès énantiomérique de 98% et un rendement de 14% après méthylation du lactol.

En 2018, cette séquence one-pot a été réoptimisée par le groupe d'Aggarwal et le lactol libre **201** est obtenu avec un rendement de 29% sur une échelle de 50 grammes de succinaldéhyde en utilisant l'acétate d'éthyle comme solvant et en chauffant la réaction à 65 °C pour la seconde étape de crotonisation en présence du sel d'amine $[\text{Bn}_2\text{NH}_2][\text{OCOCF}_3]$.^[213] Le rendement est relativement faible mais la possibilité d'obtenir un produit asymétrique complexe en une séquence de deux étapes one-pot à partir d'un produit très simple, peu cher et facile à obtenir en grosse quantité assure la viabilité de cette voie de synthèse. La chaîne ω est introduite sous forme de cuprate **202** par addition de Michael et l'énolate est piégé par le TMSCl pour former l'éther d'énol silylé **76**. Une réaction d'ozonolyse en milieu réducteur permet de générer l'alcool correspondant puis le second hydroxyle est déprotégé par traitement acide pour obtenir l'intermédiaire **203**. Enfin, la chaîne α est introduite par une réaction de Wittig en présence du sel de phosphonium **17** et de *t*-BuOK pour obtenir la $\text{PGF}_{2\alpha}$ **8** avec un rendement global de 3% (Schéma 96). Ce rendement est plus faible que celui des synthèses décrites précédemment. Cependant, cette stratégie très directe ne comporte que 7 étapes et un intermédiaire avancé est obtenu en seulement deux étapes de façon très sélective, ce qui en fait une stratégie de synthèse des prostaglandines très efficace.

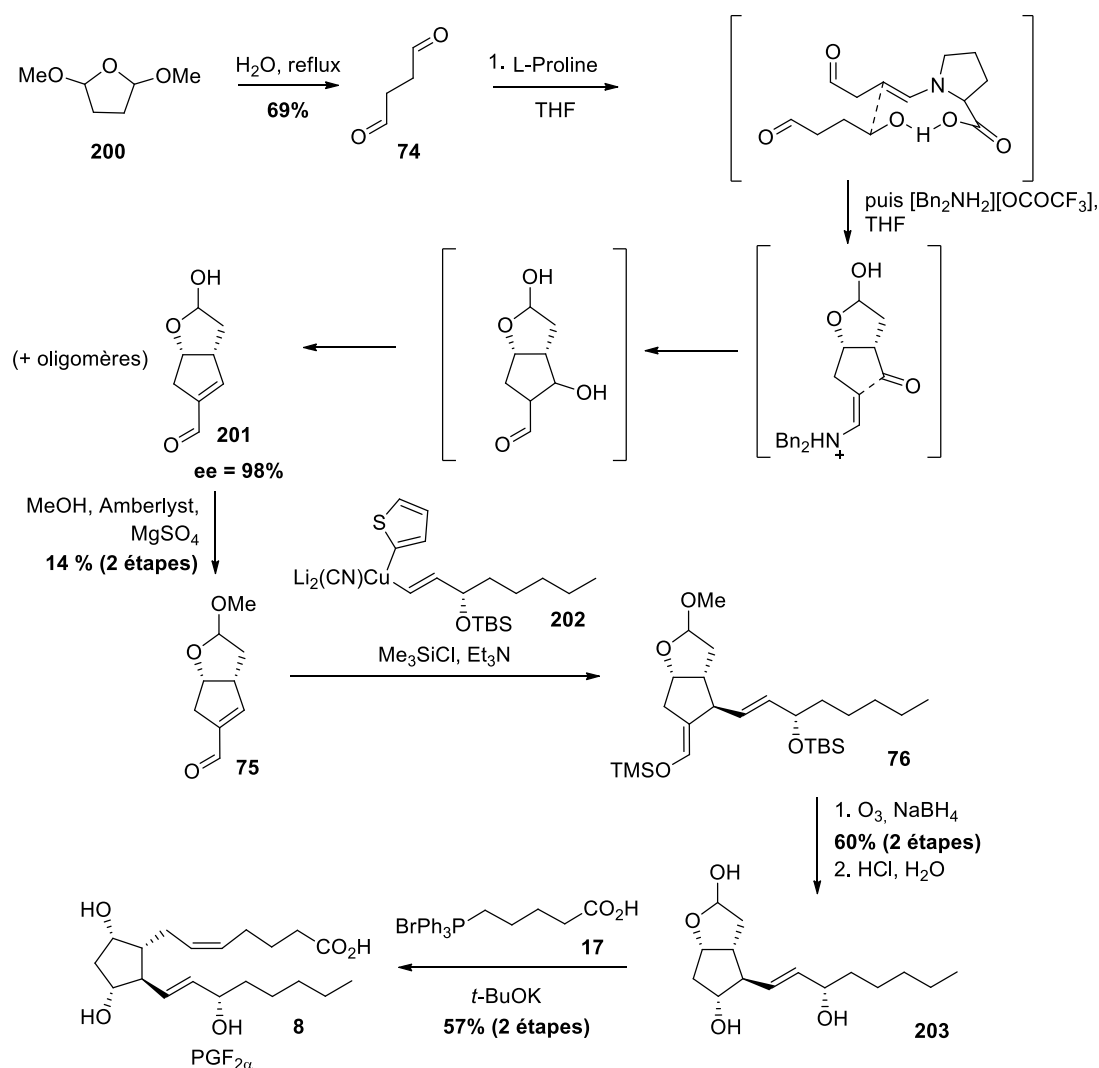


Schéma 96 : Synthèse de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ **8** développée par Aggarwal et coll.

Cette stratégie de synthèse a permis par la suite au groupe d'Aggarwal de réaliser la synthèse du latanoprost **204** et du bimatoprost **205** en 2015^[214] puis de l'alfaprostol **206** en 2017^[215] (Figure 19).^[213]

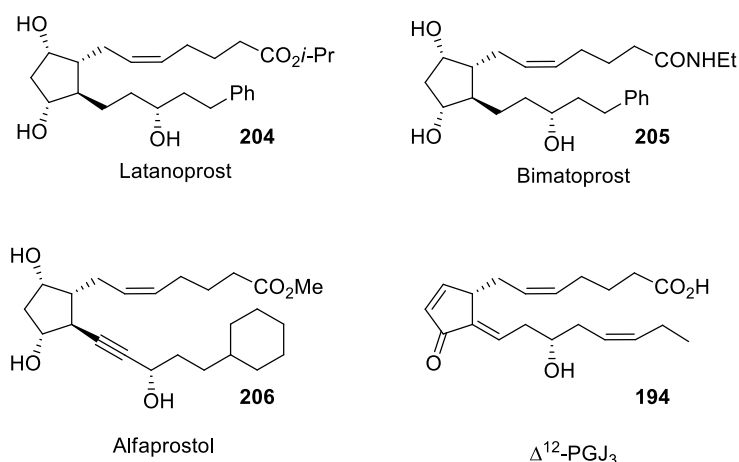


Figure 19 : Structures des analogues de prostaglandines synthétisées à partir de l'énal d'Aggarwal

Une amélioration de la synthèse de la PGF_{2 α} a également été décrite par Aggarwal *et coll.* en 2017 par addition-1,4 du cuprate **207** sur l'énal **75**.^[215] L'énol est piégé sous forme d'éther d'énol silylé et la double liaison de l'énol est transformée en hydroxyle par ozonolyse et réduction par NaBH₄ pour obtenir l'alcyne **208** avec un rendement de 50% sur deux étapes. Puis le groupement TBS est déprotégé par traitement au TBAF et l'alcyne est réduit en alcène (*E*) par du Red-Al pour obtenir le diol **209** avec un rendement de 73%. Enfin, le lactol est déprotégé par traitement à l'acide chlorhydrique et une réaction de Wittig permet d'introduire la chaîne α pour obtenir la PGF_{2 α} **8** en 6 étapes et un rendement global de 15% à partir de l'énal d'Aggarwal **75** (Schéma 97).

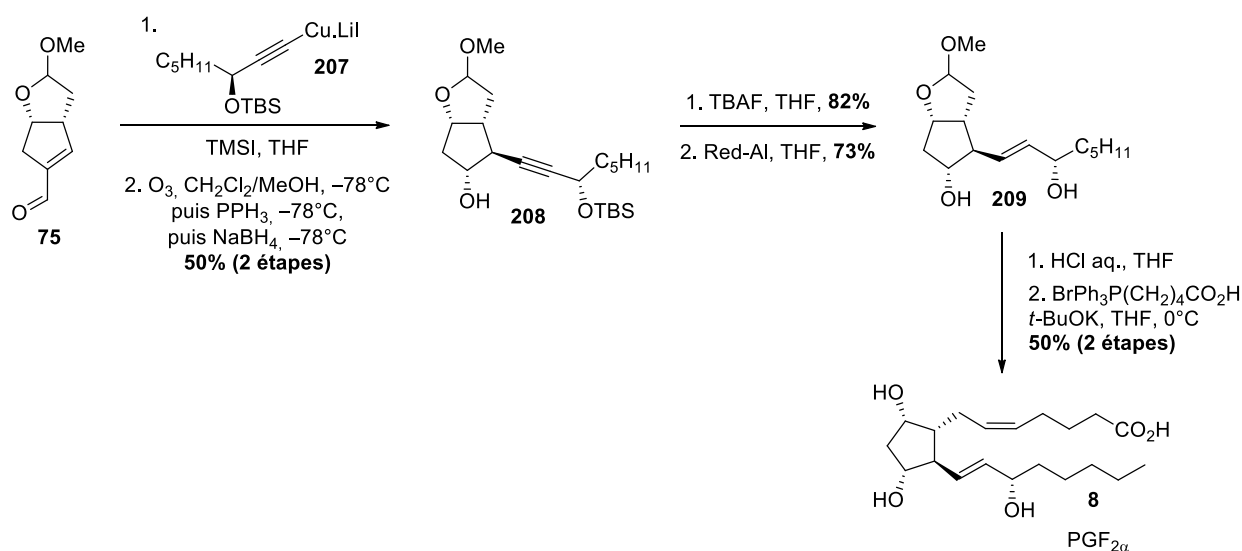


Schéma 97 : Synthèse de la PGF_{2 α} **8** par addition-1,4 d'un alcyne sur l'énal d'Aggarwal

Enfin, en 2018, Aggarwal *et coll.* ont imaginé une voie de synthèse de la Δ^{12} -PGJ₃ **194** à partir de l'énal **201**.^[213]

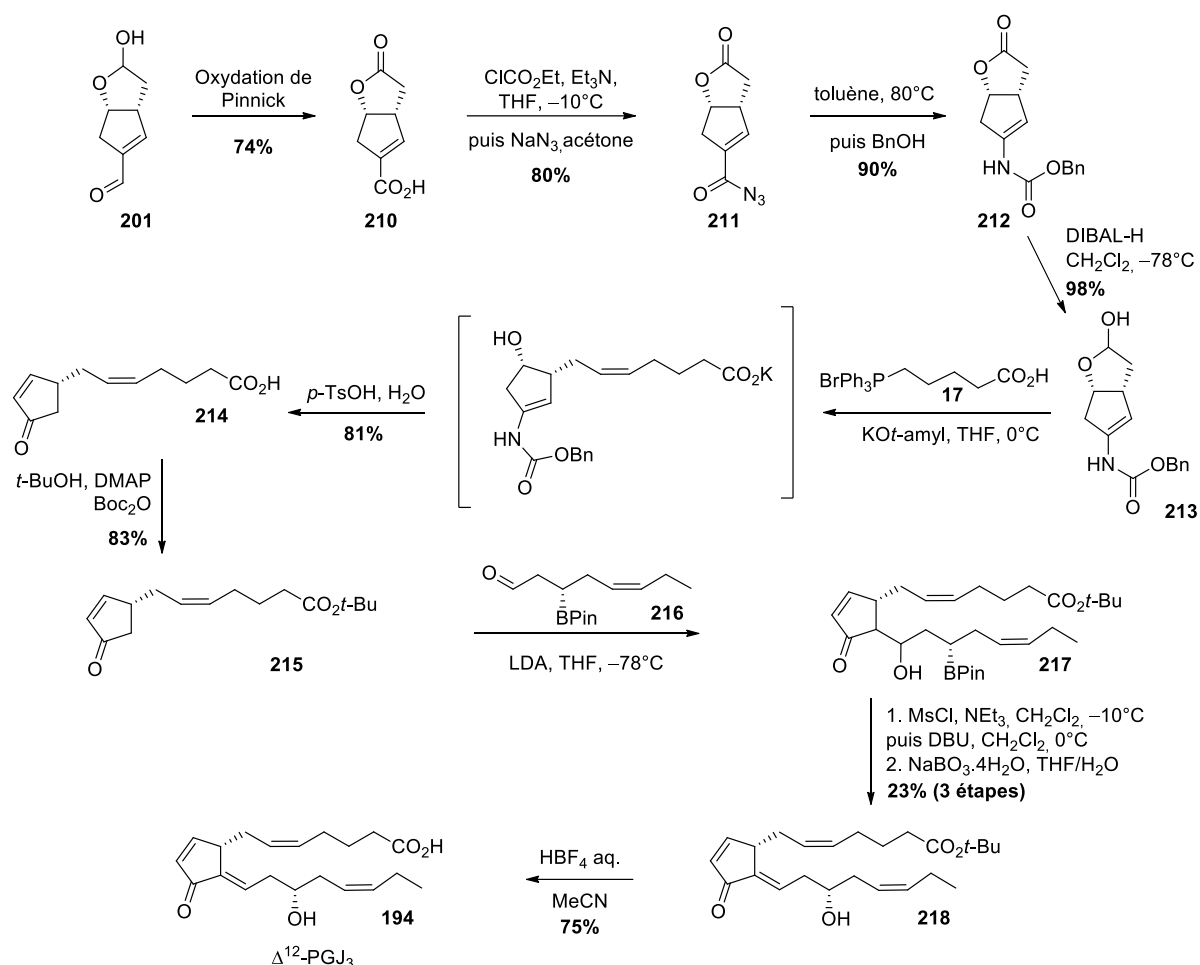


Schéma 98 : Synthèse de la Δ^{12} -PGJ₃ **194** développée par Aggarwal *et coll.*

L'énal d'Aggarwal **201** est tout d'abord oxydé en acide carboxylique α,β -insaturé **210**. Un anhydride est ensuite créé, permettant la formation de l'azoture d'acyle **211** par attaque nucléophile. Un réarrangement de Curtius permet de générer le carbamate **212** puis la lactone est réduite en lactol **213** par du DIBAL-H. Une réaction de Wittig permet d'introduire la première chaîne de l'isoprostane sous forme de sel de phosphonium **17** sur le lactol **213** suivi par l'hydrolyse de l'énamine et la déshydratation du substrat conduit à l'obtention du composé **214** avec un rendement de 81%. Une étape d'estérification donne l'intermédiaire **215** sur lequel la seconde chaîne alkyle chirale **216** est introduite par aldolisation. L'alcool **217** ainsi créé est éliminé puis le groupement BPIn porté par la chaîne alkyle est oxydé en alcool pour obtenir l'alcool **218** avec un rendement de 23% sur trois étapes. Enfin, l'acide carboxylique est déprotégé pour obtenir la Δ^{12} -PGJ₃ **194** en 10 étapes avec un rendement global de 6%.

2.2. Stratégie d'Hayashi

En 2013, Hayashi *et coll.* développent une stratégie de synthèse en 3 séquences de la PGE₁ dont la première étape clé consiste à réaliser une réaction d'addition de Michael asymétrique organocatalysée entre le nitroalcène **219** et le succinaldéhyde **74**.^[212] La première séquence one-pot permet la construction de l'intermédiaire chiral avancé **222**. La seconde séquence one-pot consiste à fonctionnaliser le cyclopentane sous la forme d'hydroxycétone.

La première étape de la synthèse est donc une séquence de trois réactions en one-pot dont la première étape consiste à réaliser la réaction d'addition de Michael du succinaldéhyde **74** sur le nitroalcène **219** *via* une activation énamine par le catalyseur d'Hayashi-Jørgensen pour obtenir l'intermédiaire **220**. Ensuite, une réaction de Henry en présence de la di-*iso*-propyléthylamine permet d'obtenir le cyclopentane **221** et une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons forme l'intermédiaire clé **222**. Ces trois étapes sont réalisées en one-pot avec un rendement de 81%. Lorsque ces réactions sont effectuées étape par étape, des problèmes d'instabilité et d'isomérisation apparaissent lors de l'isolement de l'intermédiaire **221** donc un autre avantage de réaliser ces réactions en one-pot est de s'affranchir de ces problèmes. L'énone **222** est alors réduite diastéréosélectivement par le DIPC1 pour obtenir l'alcool **223** et une seconde séquence de quatre réactions en one-pot est réalisée. Tout d'abord l'hydroxyle porté par le cyclopentane est éliminé pour former le nitroalcène **224** puis la double liaison est isomérisée en position β du groupement nitro en milieu basique et une nouvelle réaction de Nef en milieu basique et en présence d'oxygène permet de générer l'énone **225**. Une époxydation permet d'obtenir l'époxycétone **226** qui, après traitement au zinc, permet d'obtenir la PGE₁ sous forme d'ester méthylique **160** en 3 étapes avec un rendement global de 14% (Schéma 99).

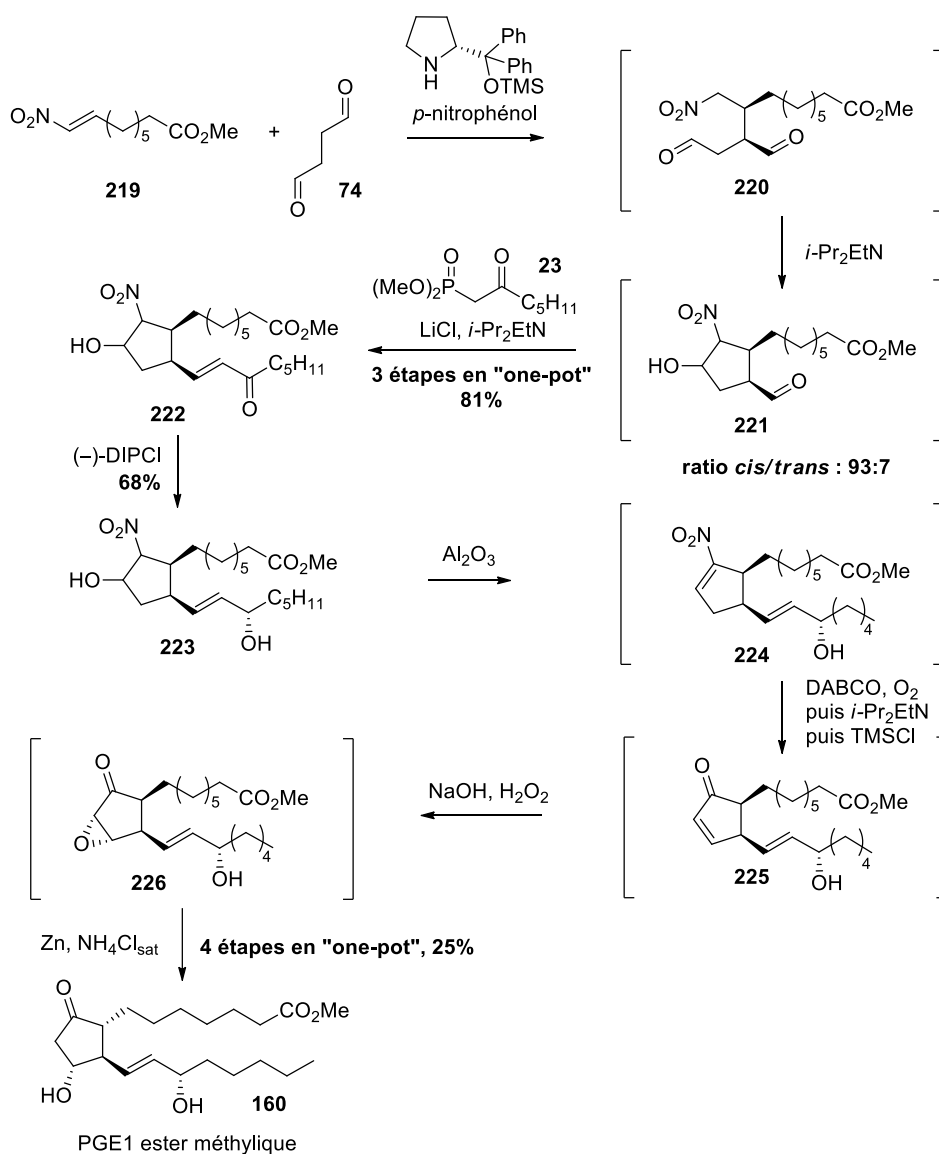


Schéma 99 : Synthèse de la PGE₁ ester méthylique **160** développée par Hayashi et coll.

En 2018, Hayashi *et coll.* ont étendu cette stratégie par séquences one-pot organocatalytiques à la synthèse du latanoprost **204**.^[216]

Comme dans la synthèse précédente, la première étape est une réaction d'addition de Michael du succinaldéhyde **74** sur le nitroalcène **227** catalysée par l'éther de triméthylsilyle (*R*)- α,α -diphényl-2-pyrrolidinéméthanol *via* une activation énamine suivi par une réaction de Henry pour obtenir l'intermédiaire **228**. L'alcool est protégé par un groupement TMS puis une attaque nucléophile de l'alcyne **230** sur l'aldéhyde **229** permet d'introduire la chaîne α . L'alcool est ensuite déprotégé en one-pot par de l'acide acétique pour obtenir l'intermédiaire **231**.

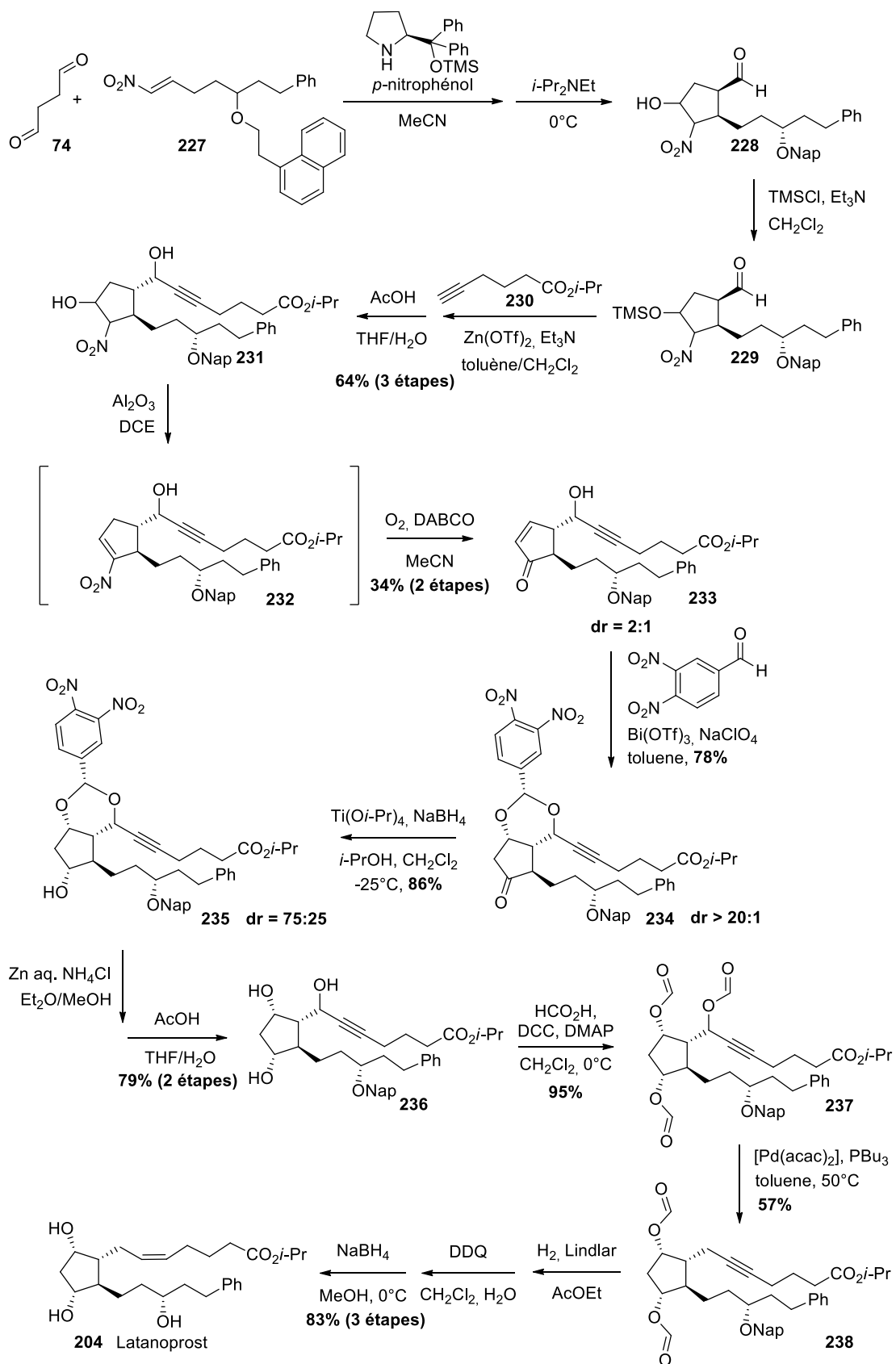


Schéma 100 : Synthèse du latanoprost développée par Hayashi et coll.

Comme précédemment, l'alcool est éliminé et la double liaison est isomérisée pour obtenir l'énone **233**. Un traitement avec le 3,4-dinitrobenzaldéhyde permet de réaliser une cascade acétalisation/réaction d'oxa-Michael stéréosélective pour obtenir l'intermédiaire **234**. La cétone est ensuite réduite diastéréosélectivement pour obtenir l'alcool **235** avec un excès diastéréoisomérique de 50%. Puis les groupements nitro sont réduits par de la poudre de zinc en présence de chlorure d'ammonium et l'acétal est déprotégé par un traitement acide pour obtenir le diol **236**. La conversion des trois hydroxyles en formiates donne le composé **237**. Un traitement au Pd(acac)₂ permet de réduire l'alcool propargylique sans former d'allène et d'obtenir ainsi le composé **238** avec un rendement de 57%. Enfin, une séquence de trois étapes one-pot est réalisée pour obtenir le latanoprost **204**. Tout d'abord, l'alcyne est réduit en alcène (Z) dans les conditions de Lindlar, puis l'alcool protégé par un groupement Nap est déprotégé par du DDQ et enfin, les formyles sont réduits par du NaBH₄. Le latanoprost **204** est obtenu en 11 étapes avec un rendement global de 5%.

3. Alcénylation décarboxylante de Baran

En 2017, Baran *et coll.* publient une nouvelle méthodologie de formation d'alcènes *via* une réaction d'alcénylation décarboxylante.^[217] Cette nouvelle stratégie de formation d'alcènes met en œuvre un couplage entre un acide carboxylique et un chlorure d'alcénylzinc en présence d'une source de nickel et de ligands organiques. Avec cette approche, ils réalisent la synthèse d'un grand nombre de produits naturels (stéroïdes, vitamines, terpènes ...). Cette méthodologie est très facilement applicable à la synthèse des prostaglandines et permet de réaliser le branchement des chaînes lipidiques de façon très directe en 4 étapes de synthèse à partir des acides carboxyliques correspondants. Cette stratégie permet ainsi de s'affranchir de la plupart des étapes de fonctionnalisation non-essentiels des voies de synthèse classiques utilisant les couplages de Wittig et d'Horner-Wadsworth-Emmons. Cependant, elle nécessite la préfonctionnalisation des chaînes lipidiques sous forme de vinylzinc qui peuvent nécessiter plusieurs étapes de synthèse pour être obtenus. La synthèse de ces vinylzinciques pourrait également s'avérer complexe sur des AGPI polyinsaturés, rendant ainsi difficile l'obtention d'analogues de prostaglandines possédant des chaînes alkyles plus complexes.

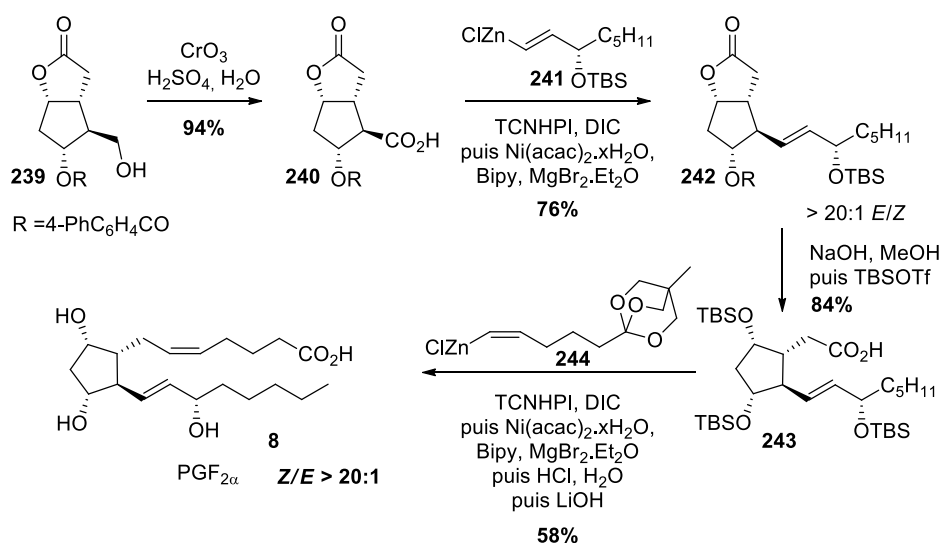


Schéma 101 : Synthèse de la PGF_{2α} développée par Baran *et coll.*

Le groupe de Baran réalise la synthèse de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ **8** à partir de la lactone de Corey commerciale **239**. La première étape consiste à oxyder l'alcool primaire en acide carboxylique par une oxydation de Jones. Ensuite le premier couplage entre l'acide carboxylique **240** et le chlorure d'alcénylzinc **241** est effectué en présence de nickel, de 2,2'-dipyridine (Bipy) utilisé comme ligand organique, de *N,N'*-di-*iso*-propylcarbodiimide (DIC) et de *N*-hydroxytétrachlorophthalimide (TCNHPI), un ester rédox-actif (RAE). La rétention de configuration de l'alcénylzinc de départ lors du couplage permet d'obtenir l'alcène **242** avec une grande sélectivité ($E/Z > 20 : 1$). Le groupement protecteur de type ester de l'alcool secondaire et la lactone du composé **242** sont ensuite saponifiés puis les deux hydroxyles sont protégés par des groupements TBS. L'acide carboxylique **243** ainsi obtenu est soumis à un nouveau couplage avec le chlorure d'alcénylzinc **244**. Ce couplage est également réalisé avec une très bonne sélectivité et la rétention de configuration de l'alcène *Z* de l'alcénylzinc **244** permet d'obtenir la $\text{PGF}_{2\alpha}$ **8** avec un ratio Z/E supérieur à 20:1. La $\text{PGF}_{2\alpha}$ **8** est donc obtenue en 4 étapes avec un rendement global de 35% (Schéma 101).

En 2018, Baran *et coll.* publient une nouvelle méthode de couplage entre un acide carboxylique et un composé organométallique (Zn, B ou Mg). Couplée à une cycloaddition sur l'anhydride maléique **245** et à une étape de désymétrisation, cette méthode permet d'obtenir des structures complexes en très peu d'étapes avec des excès énantiomériques supérieurs à 95%.

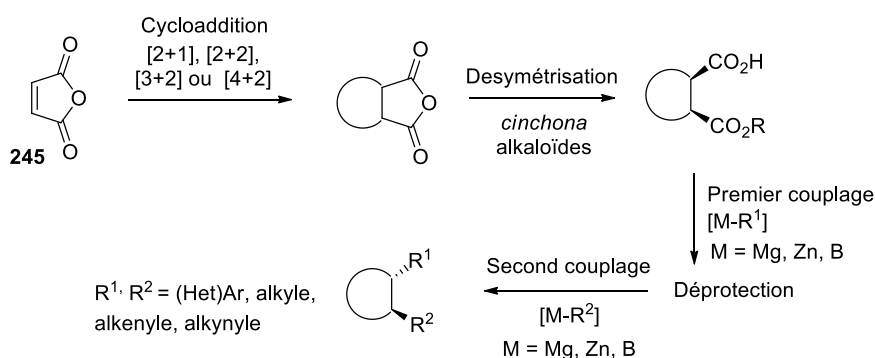


Schéma 102 : Synthèse de structures complexes par cycloaddition et couplages décarboxylants

Une première étape de cycloaddition sur l'anhydride maléique **245** permet d'obtenir une structure cyclique (de 3 à 6 atomes) ou bicyclique. Puis l'anhydride est ouverte énantiosélectivement en présence d'alcaloïdes *cinchona* pour obtenir un composé acide-ester de stéréochimie *cis*. Après couplages, une stéréochimie *trans* est obtenue entre les deux substituents du cycle.

VI. Conclusion

Depuis la première synthèse de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ par Corey en 1969, de nombreuses stratégies de synthèses des prostaglandines de type F ont vu le jour. Ces stratégies suivent l'évolution de la chimie organique au fil du temps : réaction de Diels-Alder, synthèse asymétrique, réductions énantiosélectives des énones, additions-1,4 asymétriques, couplages à deux, puis trois composants, utilisation de la réaction de métathèse classique puis (*Z*)-sélective, puis de l'organocatalyse et enfin de la méthode très récente d'alcénylation décarboxylante de Baran. Il a été montré dans ce chapitre que les stratégies utilisant des séquences one-pot de réactions organocatalysées permettent de nouvelles déconnexions et aboutissent à des synthèses particulièrement efficaces.

La grande majorité des synthèses précédemment décrites ont pour cible la $\text{PGF}_{2\alpha}$ ou des analogues non-naturels de cette molécule. La récente découverte de prostaglandines non-enzymatiques provenant de l'oxydation radicalaire des AGPI pousse à poursuivre ce travail de synthèse des prostaglandines de type F en diversifiant les cibles synthétiques afin de constituer un catalogue de ces nouvelles prostaglandines. Ainsi il sera possible de prouver leur existence par analyse LC-MS/MS, de déterminer leurs potentiels comme biomarqueurs du stress oxydant ainsi que de déterminer leurs activités biologiques.

Afin de diversifier ces cibles synthétiques, il est nécessaire de mettre au point une méthode versatile permettant le branchage de différentes chaînes lipidiques plus complexes et polyinsaturées. Les méthodes d'Aggarwal et de Baran ne permettent pas de diversifier à volonté les chaînes latérales et ainsi d'accéder à une large gamme de ces métabolites. Ces travaux de thèse s'inspirent donc des stratégies développées dans ce chapitre pour mettre au point une stratégie de synthèse plus flexible et permettant l'introduction d'une grande diversité de chaînes, plus ou moins complexes. Cette stratégie s'appuie sur le développement récent d'une nouvelle réaction de cyclisation organocatalysée par addition de Michael intramoléculaire permettant d'imaginer une voie de synthèse très directe et encore inexplorée des prostaglandines.

Chapitre 2 : Stratégie de synthèse de la lactone de Corey par une cascade de réactions organocatalysées

Très récemment, en février 2020, Hayashi *et coll.* ont publié une séquence réactionnelle permettant d'obtenir la lactone de Corey **250** en 7 étapes one-pot.^[218] Par cette méthode, la lactone de Corey est obtenue en 152 minutes avec un rendement de 50% et une excellente énantiosélectivité, à partir des réactifs commerciaux **246** et **247**. La stéréosélectivité provient d'une première cascade organocatalytique de deux additions de Michael consécutives catalysées par une amine chirale. Tout d'abord, un iminium est formé par l'amine secondaire chirale sur l'énal **246** et est attaqué par l'énone **247**. L'énamine ainsi formée réalise ensuite une addition nucléophile en position α de l'énone pour donner l'intermédiaire cyclique **248**. La réduction des fonctions cétone et aldéhyde du composé **248** par un réducteur encombré permet d'obtenir les hydroxyles correspondants avec une excellente diastéréosélectivité et de former la lactone **249** après acidification du milieu avec HBF_4 . Après neutralisation du milieu avec K_2CO_3 , une réaction de Fleming-Tamao permet d'obtenir la lactone de Corey **250**.

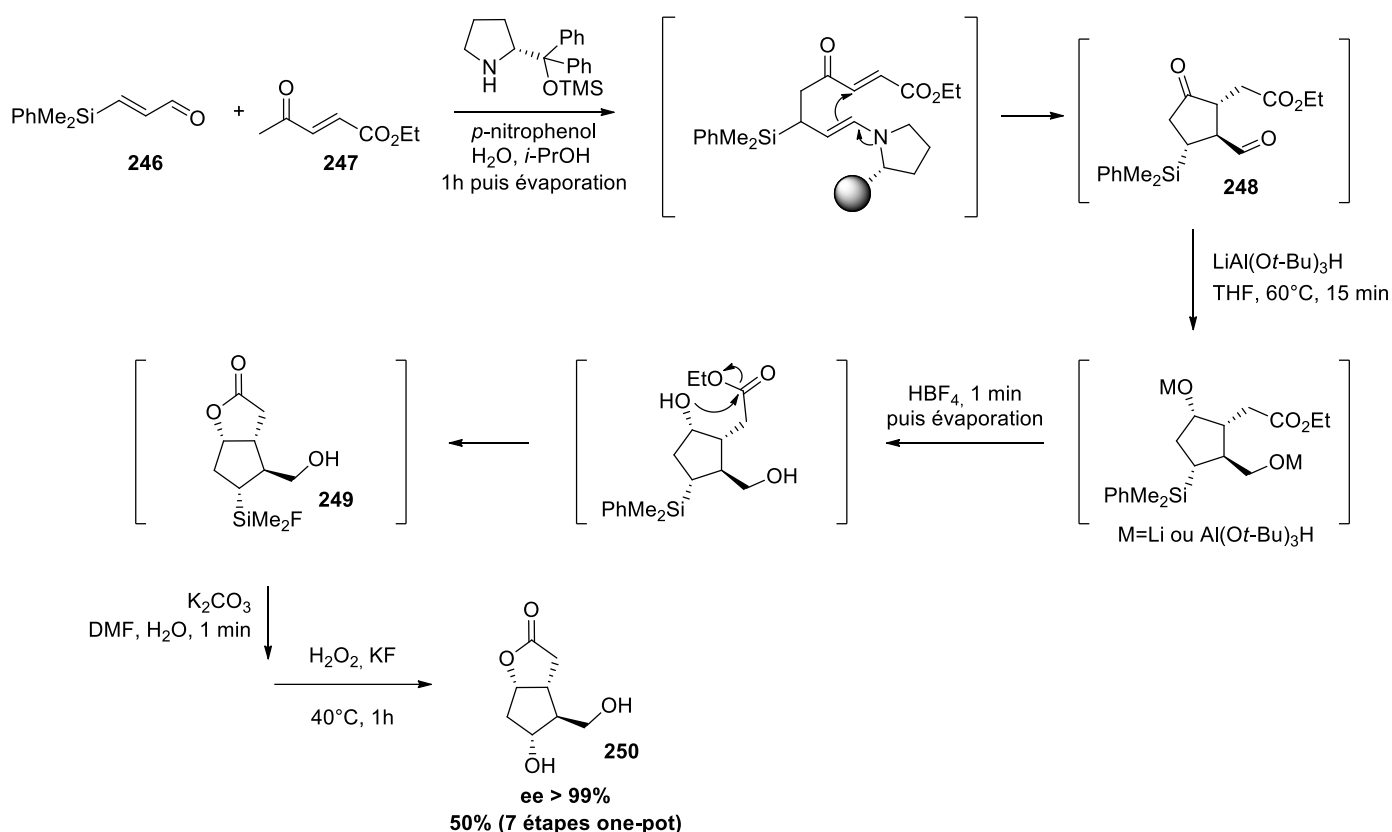


Schéma 103 : Synthèse de la lactone de Corey en 7 étapes one-pot par Hayashi et coll.

Cette nouvelle séquence réactionnelle très efficace offre une belle preuve de concept à cette seconde partie de ce travail de thèse qui consiste à développer une nouvelle stratégie de synthèse de la lactone de Corey, basée sur une séquence de 3 étapes one-pot.

Cette séquence one-pot consisterait en une réaction de métathèse catalysée par un métal de transition et deux réactions organocatalysées et s'inspire de la séquence catalytique décrite par le groupe de MacMillan qui met également en jeu une séquence métathèse croisée puis addition de Michael/aldolisation organocatalysées (Cf. Partie I, Chapitre 3).

La lactone de Corey pourrait donc être obtenue en one-pot sous forme de lactol par une double réaction de métathèse croisée entre l'acroléine et l'alcool **251**. Une β -hydroxylation du *bis*-énal **252** en présence du catalyseur de Jørgensen et d'oxime de benzaldéhyde comme nucléophile, en suivant un protocole développé par Jørgensen *et coll.*, pourrait permettre d'obtenir le substrat énal-aldéhyde **253**. Enfin, une réaction d'addition de Michael intramoléculaire organocatalysée reportée par Schreiber, List et MacMillan permettrait d'obtenir le lactol **254** (Schéma 104). Le lactol pourrait être protégé sélectivement sous forme d'acétal dans le méthanol en présence d'Amberlyst® afin de différencier les deux aldéhydes.

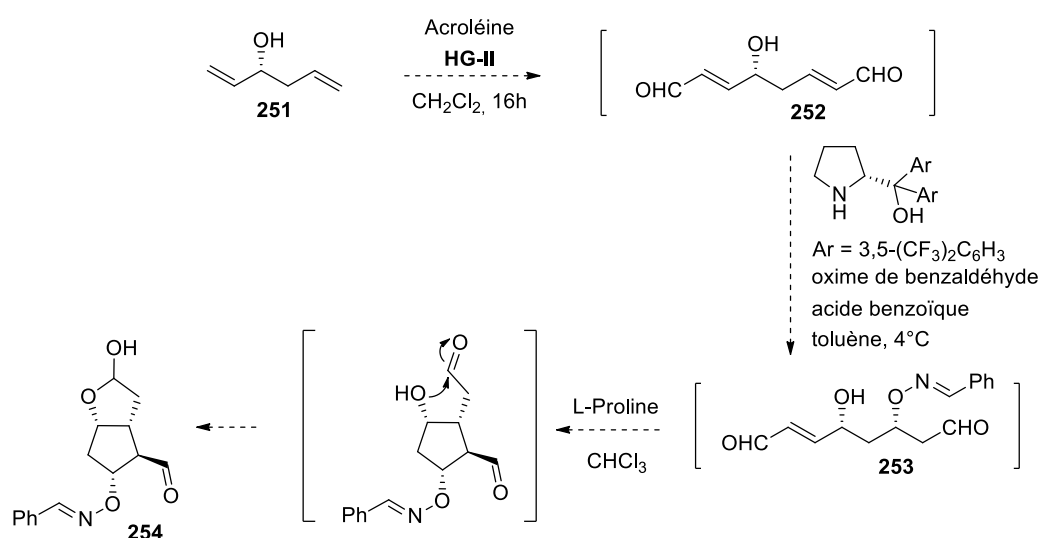


Schéma 104 : Idée de synthèse de la lactone de Corey en une séquence de trois étapes one-pot

I. Réaction de double métathèse croisée

Le substrat *bis*-énal **252** a été synthétisé par une double réaction de métathèse sur l'alcool racémique commercial **251** selon une méthode décrite par Bouzbouz *et al.* en présence de 3 équivalents d'acroléine et de 5 mol% de catalyseur (Schéma 105).^[219]

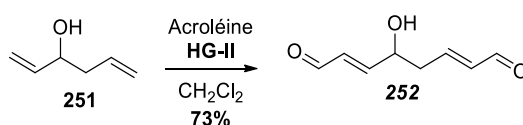


Schéma 105 : Synthèse du bis-énal par double métathèse croisée

Le substrat **252** est obtenu avec une conversion complète et un rendement de 73%, similaire à celui obtenu par Bouzbouz *et al.*. Cependant, le substrat **252** est très instable et se dégrade très facilement lors de son isolement et ne peut donc pas être stocké. De plus, le catalyseur est difficilement séparable du produit et des traces de catalyseur sont observées après purification par chromatographie. La mise en œuvre d'une séquence réactionnelle en one-pot pourrait permettre de s'affranchir du problème de stabilité de ce *bis*-énal puisqu'elle ne nécessite pas l'isolement des intermédiaires réactionnels, mais uniquement l'évaporation du solvant et de l'excès d'acroléine.

II. β -hydroxylation par oxa-Michael

L'étape suivante de la séquence réactionnelle serait l'introduction du second hydroxyle sous forme d'oxime de benzaldéhyde par une réaction d'oxa-Michael organocatalysée suivant un protocole décrit par Jørgensen *et coll.*^[132]

Les étapes d'oxa-Michael et de cyclisation ont été testées en one-pot sur le *bis*-énal **252** en agitant la nuit l'alcool en présence du catalyseur de Jørgensen, de la L-proline, d'oxime de benzaldéhyde et d'acide benzoïque dans un mélange CH₂Cl₂/toluène 1/1 : v/v. Ces conditions n'ont pas permis d'observer le produit attendu et ces premières investigations ont démontré la nécessité de déconstruire cette cascade afin de déterminer les conditions réactionnelles de chacune des différentes étapes.

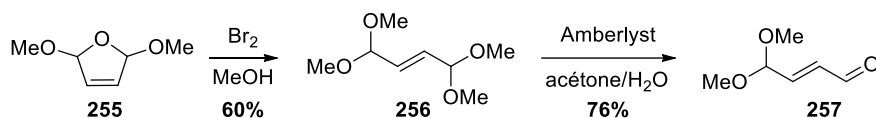
Tout d'abord, la réaction d'oxa-Michael a été effectuée sur le *bis*-énal **252** en suivant le protocole de Jørgensen et n'a abouti qu'à la dégradation du substrat, qui s'est déjà révélé très instable lors de l'étape de métathèse. Pour pouvoir étudier l'étape d'oxa-Michael, il est donc nécessaire de synthétiser un substrat possédant le second énal protégé sous forme d'acétal afin de bénéficier d'un substrat stable alternatif à l'emploi du substrat *bis*-énal.

1. Synthèse du substrat *bis*-énal

1.1. Mukaiyama vinylogue

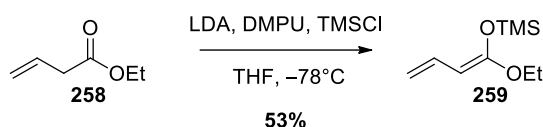
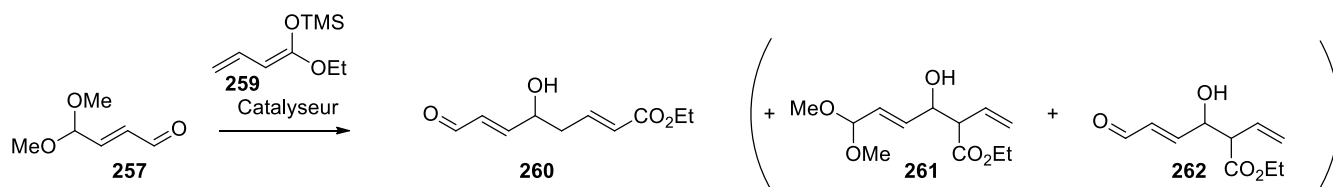
Un substrat *bis*-énal protégé a été synthétisé par une méthode alternative à la double métathèse croisée de Bouzbouz *et al.* afin d'éviter les problèmes de stabilité du *bis*-énal **252**. Cette nouvelle stratégie consiste à réaliser le couplage de l'éther d'énol silylé **259** par une réaction de Mukaiyama vinylogue sur le diméthylacétal du fumaraldéhyde **257** (Schéma 107). L'énal **257** est obtenu en 2 étapes à partir du diméthoxyfurane **255** avec un rendement de 46% selon une procédure décrite dans la littérature et qui a été légèrement modifiéeⁱ (Schéma 106).^[8]

ⁱ Voir partie expérimentale

Schéma 106 : Synthèse de l'énal **257**

De nombreuses méthodes racémiques et quelques méthodes énantiosélectives ont été décrites dans la littérature pour effectuer une réaction de Mukaiyama vinylogue. Cette réaction de Mukaiyama a été étudiée en version racémique en présence de différents acides de Lewis ou composés organiques comme catalyseurs, suivant plusieurs procédures précédemment décrites. Une méthode énantiosélective en présence d'un complexe $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$ a également été testée.

L'éther d'énol silylé **259** est tout d'abord synthétisé en une étape par déprotonation en α de l'ester **258** par du LDA et piégeage de l'énol par du TMSCl, selon une méthode décrite dans la littérature.^[220] L'éther d'énol silylé est obtenu avec un rendement de 53% en mélange avec 20% de produit de départ après purification par distillation sur Kügel-Rohr (Schéma 107). Le produit est utilisé sous forme de mélange car le produit de départ n'est pas séparable par distillation.

Schéma 107 : Synthèse de l'éther d'énol silylé **259****Tableau 11** : Etude de la réaction de Mukaiyama vinylogue

Entrée	Catalyseurs	Résultats RMN
1	TiCl_4 , ZnCl_2 , TBAT, Ag_2CO_3^a , Trp-Ts	Mélange non-identifié
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	262/260 0,96/0,04
3	$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, BINOL ^b	260 , 19% rdt
4	Poudre de zinc	261 , 21% rdt

Essais à -78°C [a] 0°C [b] t.a.

Le chlorure de zinc^[221] et de titane^[222], le difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT)^[223], le carbonate d'argent^[224] et le tryptophane tosylé^[225] conduisent à l'obtention d'un mélange de composés non identifiés (Tableau 11, entrée 1) alors que l'éthérate de trifluorure de bore^[226] donne en majorité le produit d'addition α , avec déprotection de l'acétal (**262**) (Tableau 11, entrée 2).

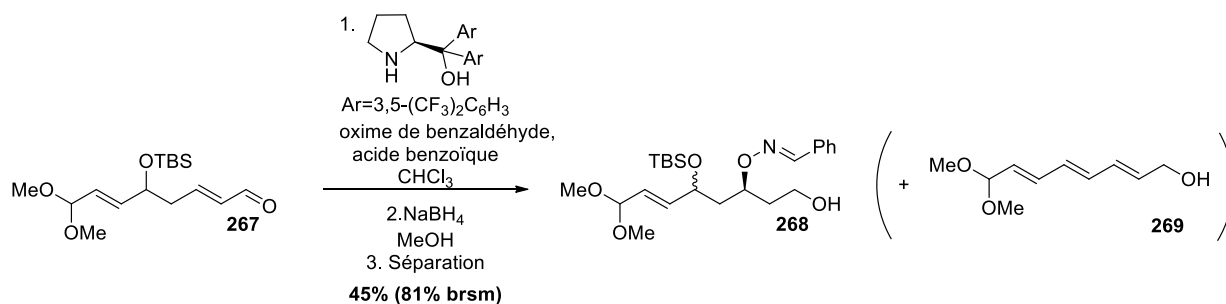
Cette méthode de synthèse du *bis*-enal stable monoprotégé sous forme de diméthylacétal **267** par allylation et réaction de métathèse permet d'obtenir le substrat en quantité suffisante pour permettre de tester l'étape d'oxa-Michael.

2. Réaction d'oxa-Michael sur le substrat *bis*-enal

L'introduction d'un second hydroxyle par réaction d'oxa-Michael organocatalysée sur le substrat **267** a été réalisée suivant le protocole précédemment décrit en 2007 par Jørgensen *et coll.*^[132] Dans sa publication, Jørgensen utilise 10 mol% de catalyseur et la réaction est effectuée dans le toluène avec une concentration de 2M. L'acide benzoïque (10 mol%) est utilisé comme additif et la réaction est agitée entre 1 et 8 heures à 4 °C selon le substrat utilisé. L'aldéhyde est réduit en fin de réaction par du NaBH₄ afin d'obtenir un produit alcool stable et facilement isolable avec des rendements de 60 à 75%.

Les premiers essais ont été effectués dans le chloroforme pendant 1 heure à 0 °C et à température ambiante. Le chloroforme permet d'obtenir une conversion complète mais entraîne la racémisation lente du produit par rétro-Michael dans la publication de Jørgensen.^[219] Un rendement de 45% est obtenu (81 % brsm) à 0 °C et un rendement de 30% est obtenu à température ambiante. Environ 30% de produit secondaire **269** est obtenu à ces deux températures. La réaction a également été effectuée dans le toluène, qui donne également une conversion complète dans l'étude de Jørgensen et limite la rétro-Michael.^[229] Un rendement de 40% est obtenu après 1h de réaction avec environ 20 % de produit secondaire **269**. L'efficacité de la réaction diminue si le temps de réaction est allongé, avec une augmentation de la formation du triène secondaire **269**. Au bout de 2h, que ce soit dans le chloroforme ou le toluène, des rendements de 31 et 34% sont obtenus, avec un ratio produit attendu/produit secondaire de 2:1. Après 7h, le produit secondaire **269** est obtenu comme produit très majoritaire dans le chloroforme (Tableau 12).

Tableau 12 : Etude de la réaction d'oxa-Michael sur le substrat *bis*-enal



Conditions	Ratio RMN	Rendement
Chloroforme, 1h, 0 °C	268/269 : 1:0.3	45% (81% brsm)
Chloroforme, 1h, t.a.	268/269 : 1:0.3	30%
Toluène, 1h, t.a.	268/269 : 1:0.25	40%
Toluène, 2h, t.a.	268/269 : 1:0.5	34%
Chloroforme, 2h, t.a.	268/269 : 1:0.5	31%
Chloroforme, 7h, t.a.	269 très majoritaire	traces

Le produit **268** isolé est obtenu avec des rendements allant de 31% à 45% après séparation du produit de départ réduit et des deux diastéréoisomères par chromatographie.

Le rendement relativement faible de cette réaction s'explique par la difficulté à séparer le diastéréoisomère le plus polaire du produit de départ dont la polarité se situe entre celles des deux diastéréoisomères.

Ainsi, une partie du diastéréoisomère le plus polaire de **268** reste en mélange avec le produit de départ lors de la séparation des trois produits par chromatographie sur gel de silice. De plus, le produit secondaire triène conjugué provenant de l'élimination des deux hydroxyles est observé dans des quantités plus ou moins importantes si le temps de réaction est augmenté, empêchant d'obtenir une conversion complète, et beaucoup de produit de départ réduit est récupéré en fin de réaction.

La dernière étape de la séquence one-pot organocatalytique envisagée est la cyclisation organocatalysée d'un substrat énal-aldéhyde par réaction de Michael intramolécule.

III. Cyclisation organocatalysée

1. Synthèse du substrat énal-aldéhyde de la cyclisation

Le substrat énal-aldéhyde **271** de l'étape clé de cyclisation intramolécule organocatalysée a été synthétisé à partir du produit de l'oxa-Michael **268**.

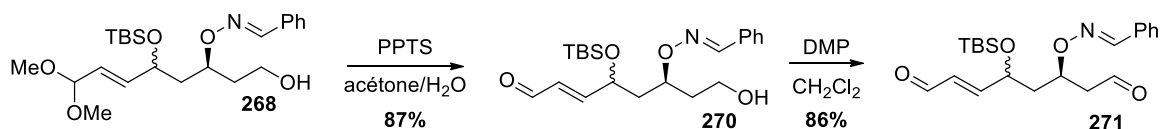


Schéma 110 : Synthèse du substrat énal-aldéhyde **271**

L'acétal **268** est déprotégé pour donner l'énal **270**. Plusieurs conditions douces ont été utilisées pour effectuer la déprotection de l'acétal sans déprotéger l'alcool silylé. Tout d'abord, la déprotection en présence d'acide phosphorique 3% aqueux 16h à t.a.^[230] donne seulement la dégradation du substrat (Tableau 13, entrée 1). L'acide sulfurique 15% aqueux entraîne également la dégradation du substrat après 2h à température ambiante (Tableau 13, entrée 2).^[231] L'acide oxalique donne également la dégradation du substrat après 16h à température ambiante (Tableau 13, entrée 3).^[231] Le chlorure de zinc entraîne la déprotection de l'acétal avec une conversion complète après 16h à température ambiante (Tableau 13, entrée 4). Cependant, la déprotection de l'oxime est parfois observée dans ces conditions. Enfin, le PPTS permet d'obtenir le substrat **270** très propre avec un rendement de 87% (Tableau 13, entrée 5).^[232]

Tableau 13 : Essais de déprotection de l'acétal

Entrée	Conditions	Résultats RMN
1	H ₃ PO ₄ 3% aq., THF 16h, t.a.	Dégradation
2	H ₂ SO ₄ 15% aq., CH ₂ Cl ₂ 2h, t.a.	Dégradation
3	Acide oxalique, CH ₂ Cl ₂ 16h, t.a.	Dégradation
4	ZnCl ₂ , THF 16h, t.a.	Conv. complète 271 + déprotection oxime
5	PPTS, acétone/H ₂ O 2h, t.a.	271 , 87%

Les deux diastéréoisomères du substrat **271** sont obtenus séparément *via* l'oxydation de l'alcool en aldéhyde par du periodinane de Dess-Martin, avec 86% de rendement (Schéma 110). La stéréochimie du centre stéréogène portant le groupement OTBS de ces deux diastéréoisomères n'a pas été déterminée plus en avant. La difficulté de la purification de l'étape d'oxa-Michael et l'apparition du produit secondaire **269** empêchent d'obtenir une conversion complète. Cette méthode ne permet donc pas d'obtenir le substrat énal-aldéhyde **271** en quantité suffisante pour pouvoir étudier la réaction clé de cyclisation organocatalysée.

Afin de pouvoir explorer la réaction de cyclisation par addition de Michael intramoléculaire, il est donc nécessaire de bénéficier d'une voie de synthèse permettant d'obtenir plusieurs grammes d'un substrat énal-aldéhyde substitué par un diol-1,3 *syn*.

1.1. Voie racémique

Une nouvelle méthode de synthèse du substrat énal-aldéhyde **276** a donc été explorée. Cette stratégie a tout d'abord été réalisée sous forme racémique et le début de la synthèse s'inspire des travaux de Jahn *et coll.* dans la synthèse des phytoprostanes par cyclisation radicalaire oxydante sur un substrat similaire au composé **274**.^[233]

La synthèse du substrat **276** débute par une réaction de couplage entre l'acétoacétate d'éthyle et l'énal **257** en présence de *n*-BuLi et de NaH. L'étape suivante est la *syn*-réduction du composé *rac*-**272** de la fonction cétone pour obtenir le diol-1,3 *syn* *rac*-**273**.^[234] Cette étape de *syn*-réduction est très sélective et donne un excès diastéréoisomérique de 90% par RMN ¹H. Puis le diol-1,3 *syn* est protégé par des groupements TBS, l'ester *rac*-**274** est réduit par du DIBAL et l'acétal *rac*-**275** est déprotégé en milieu acide. Le diastéréoisomère *anti* est séparé à cette étape pour obtenir le substrat énal-aldéhyde *rac*-**276** en 5 étapes et 39% de rendement et avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 96% (déterminé par RMN ¹H) (Schéma 111).

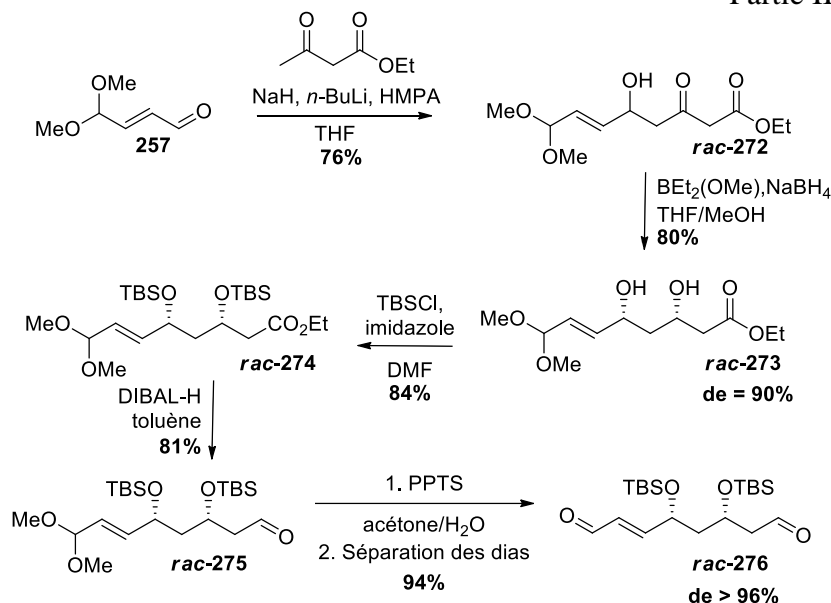
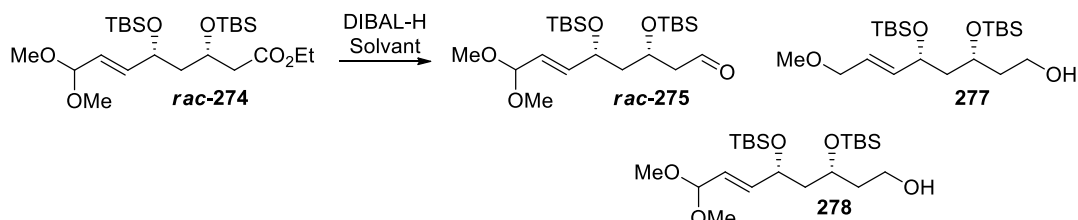


Schéma 111 : Synthèse du substrat énal-aldéhyde racémique

Les premiers essais de réduction de l'ester par du DIBAL-H dans le dichlorométhane ont donné majoritairement l'alcool **278** (Tableau 14).

Tableau 14 : Essais de réduction au DIBAL-H de l'ester **rac-274**.

Conditions	Ratio RMN	Rendement
CH ₂ Cl ₂ , -78 °C à -25 °C DIBAL-H : 2,5 eq	275/277/278 : 0/0,3/0,7	100% conversion
CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, DIBAL-H : 2,5 eq	275/277/278 : 0,7/0/0,3	39% (50% conversion)
Toluène, -78 °C, DIBAL-H : 1,05 eq	275/277/278 : 1/0/0	67% (70% conversion)
Toluène, -78 °C, DIBAL-H : 1,1 eq	275/277/278 : 1/0/0	59%
Toluène, -78 °C, DIBAL-H : 2 eq	275/277/278 : 1/0/0	80% (100% conversion)
Toluène, -78 °C, DIBAL-H : 2,5 eq	275/277/278 : 1/0/0	81% (100% conversion)

L'étape de réduction de l'ester par le DIBAL-H dans le dichlorométhane avec une température de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ donne 30% du produit alcool **277** et 70% de produit secondaire **278**. Si la température est maintenue à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, le produit secondaire **278** n'est plus obtenu qu'à 30% et le produit alcool **277** n'est pas observé. La réaction a ensuite été effectuée dans le toluène à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec tout d'abord 1,05 et 1,1 équivalents de DIBAL-H. Dans ces conditions seul le produit aldéhyde *rac*-**275** est obtenu avec des rendements d'environ 60%. Si le nombre d'équivalents du DIABL-H est augmenté à 2 et 2,5, seul le produit aldéhyde *rac*-**275** est obtenu avec des rendements corrects de 80% environ. Les conditions retenues sont donc l'utilisation de 2 équivalents de DIBAL-H dans le toluène à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tableau 14).

L'acétal est déprotégé en milieu acide pour donner le substrat *rac*-**276** de façon racémique en 5 étapes avec un rendement global de 32%. Cette voie de synthèse permet d'obtenir 2 grammes de produit *rac*-**276** en un lot.

1.2. Voie énantiosélective

La synthèse du substrat **276** est réalisée de façon énantiosélective par une réaction de Mukaiyama vinylogue catalysée par un complexe Ti-BINOL entre l'énal **257** et l'éther d'énol silylé **280**. Tout d'abord, l'éther d'énol silylé **280** est préparé en une étape à partir du 2,2,6-triméthyle-4H-1,3-dioxin-4-one **279** en suivant les conditions de Grunwell^[235] et un mélange éther d'énol silylé/produit de départ 0,7:0,3 est obtenu avec un rendement de 51% (67% brsm) (Schéma 112). Le mélange est utilisé dans la réaction de Mukaiyama car il n'est pas séparable par distillation.

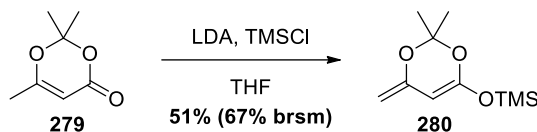


Schéma 112 : Synthèse de l'éther d'énol silylé **280**

La réaction de Mukaiyama vinylogue énantiosélective entre l'éther d'énol silylé **280** et un aldéhyde a été décrite par Scettri en 2000 avec un complexe Ti-BINOL (17 mol%) comme catalyseur dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 4h puis la nuit à température ambiante.^[236] Du tamis moléculaire 3 Å est utilisé comme desséchant. Les conditions employées sur notre substrat suivent la procédure légèrement modifiée de Paterson *et coll.* dans la synthèse du Rhizopodin.^[237] Ils réalisent le couplage entre la (*E*)-iodoacroléine et l'éther d'énol silylé **280** en utilisant 0,5 équivalent de complexe Ti-BINOL. La réaction est agitée 2 heures à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et des hydrures de calcium sont utilisés comme desséchant.

Dans ces conditions, le couplage de Mukaiyama vinylogue énantiosélectif catalysé par un complexe Ti-BINOL^[238] entre l'éther d'énol silylé **280** et l'énal **257** est réalisé avec un rendement de 56% après purification.

Le traitement du composé **281** avec de l'éthanol à reflux permet d'obtenir l'hydroxycétone **272** par ouverture du cycle avec un rendement de 38%. Cela donne un rendement très moyen de 22% sur les deux étapes (Schéma 113).

Face à ce rendement relativement faible, une méthode utilisant le diène de Chan **284**^[239] qui permet de s'affranchir de l'étape d'ouverture de l'acétal cyclique a été envisagée.

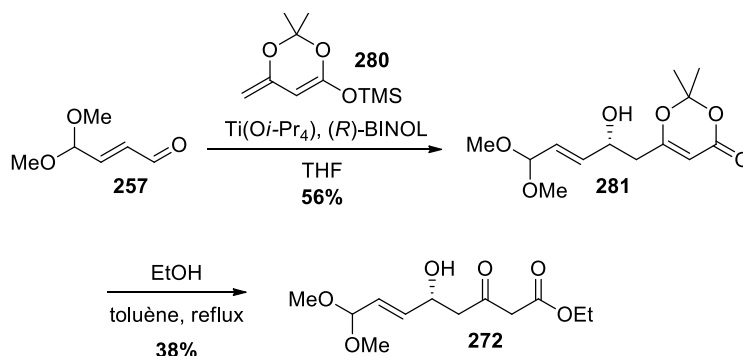
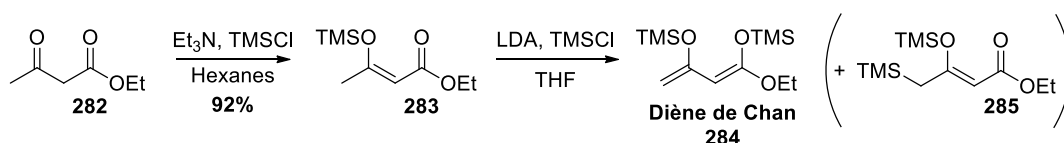


Schéma 113 : Synthèse de l'hydroxy-cétone **272** par une réaction de Mukaiyama

Le diène de Chan **284** est synthétisé en 2 étapes de déprotonation et piégeage de l'énol sous forme d'éther d'énol silylé à partir de l'acétoacétate d'éthyle **282**, suivant le protocole de Kimura *et al.*^[240] Des méthodes de synthèse de ce diène en une étape ont également été tentées.^[241]

Tableau 15 : Essais réalisés pour la synthèse du diène de Chan **284**



Entrée	Essai	Conditions	Résultats RMN
1	2 étapes	distillation 140 °C, 0,2 mbar	Produit secondaire 285
2	2 étapes	distillation 100 °C, 0,9 mbar	Produit secondaire 285
3	2 étapes	Pas de purification	Rdt >100%, propre par RMN (élimination du TMSOH)
4	1 étape	NaH, NaHMDS, hexanes Pas de purification	Produit attendu + TMSOH
5	1 étape	NaHMDS, hexanes Pas de purification	Produit attendu + TMSOH

La stratégie en deux étapes consiste à obtenir un premier éther d'énol silylé par traitement au TMSCl et piégeage du HCl libéré par de la triéthylamine. Le brut est distillé pour donner l'intermédiaire **283** avec un rendement de 92%. Cet intermédiaire est alors déprotoné par du LDA suivi par le piégeage de l'énol ainsi formé pour donner le diène de Chan **284**. Ce dernier est utilisé après élimination des sels formés pendant la réaction par plusieurs étapes de précipitation dans du pentane et filtration.

En effet, il ne peut pas être purifié par distillation car, sous l'effet d'une température supérieure à 80 °C, il se réarrange pour donner le produit **285** (Tableau 15, entrée 1,2).^[242] Il faut donc le distiller sous 0,01 mmHg ce qui n'est pas possible au laboratoire.

Le produit brut est relativement propre par RMN ^1H cependant un rendement supérieur à 100% est obtenu (Tableau 15, entrée 3). Deux stratégies en une étape en présence de NaHMDS avec ou sans NaH ont été décrites dans la littérature par Takai *et al.*^[241] et ont été également testées (Tableau 15, entrée 4,5). Après lavage des bruts réactionnels à l'eau glacée puis avec NaCl sat, les produits obtenus comportent plus d'impuretés que celui issu de la stratégie en deux étapes. Beaucoup de TMSOH issu de l'hydrolyse du TMSCl lors des traitements est notamment observé dans les produits récupérés. La méthode en deux étapes a donc été retenue et le diène de Chan **284** est utilisé sans purification par distillation.

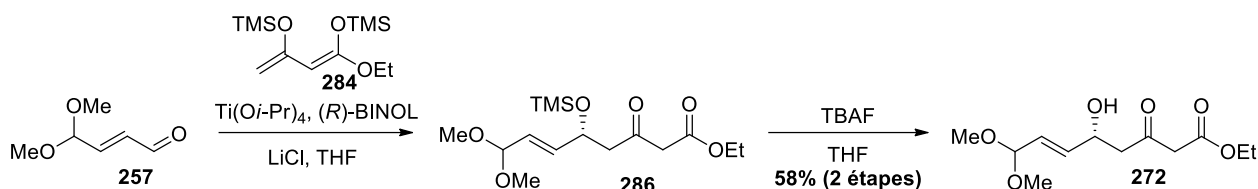


Schéma 114 : Synthèse de l'hydroxy-cétone **272** par une réaction de Mukaiyama

La réaction de Mukaiyama énantiosélective entre le diène de Chan **284** et un produit énal catalysée par un complexe Ti-BINOL a été décrite par Soriente *et coll.* en 2001.^[243] Dans sa publication, Soriente utilise 2 mol% de complexe Ti-BINOL en présence de tamis moléculaire 4 Å et 2 équivalents de diène de Chan sont utilisés. Dans ces conditions, le diène de Chan est couplé sur le cinnamaldéhyde et l'alcool protégé par un groupement TMS ainsi obtenu est déprotégé par traitement au TBAF. L'alcool est obtenu avec un rendement de 92% et un excès énantiomérique de 99%.

En 2016, Ramesh *et coll.* utilisent une procédure légèrement modifiée pour réaliser le couplage du diène de Chan **284** sur le cinnamaldéhyde.^[244] Dans leur publication, la charge du complexe Ti-BINOL est augmentée à 20 mol% et du LiCl est utilisé à la place du tamis moléculaire. Le produit alcool protégé par un groupement TMS obtenu est déprotégé par traitement au PPTS pour obtenir l'alcool avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 97%.

Dans notre cas, le diène de Chan **284** est couplé à l'énal **257** suivant le protocole décrit par Ramesh avec une conversion complète. Le produit **286** issu de cette réaction est ensuite traité au TBAF suivant la procédure de Soriente pour déprotéger l'alcool silylé sans risquer de déprotéger l'acétal ce qui permet d'obtenir le composé **272** avec un rendement de 58% sur deux étapes. Le rendement est donc plus de deux fois supérieur à la méthode précédente, utilisant l'éther d'énol silylé sous forme d'acétal cyclique **280**, qui est abandonnée (Schéma 114).

Il n'a pas été possible de déterminer lors de cette étape l'excès énantiomérique de la réaction de Mukaiyama car nos tentatives d'introduction d'un chromophore UV visible (de type dinitrobenzoyle), ou un ester de Mosher **272** par estérification sur l'alcool libre ont conduit uniquement à la dégradation du substrat.

La suite de la synthèse du substrat énal-aldéhyde énantioenrichi **276** suit la même stratégie que la voie de synthèse du substrat racémique. La *syn*-réduction de l'intermédiaire fourni le diol-1,3 *syn* **273** avec un excès diastéréoisomérique de 90% (déterminé par RMN ^1H). Le diol est protégé par des groupements TBS pour obtenir le produit **274**.

L'ester est réduit en aldéhyde et l'acétal du composé **275** est déprotégé pour fournir le substrat **276**. Les diols *syn* et *anti* sont séparés par chromatographie à cette étape afin d'obtenir un produit *syn* énantiomériquement pur (de > 96 par RMN ^1H). Avec cette stratégie, 2 grammes des deux énantiomères du substrat **276** peuvent être obtenus en un lot, permettant d'étudier l'étape clé de cyclisation par addition de Michael intramoléculaire (Schéma 115).

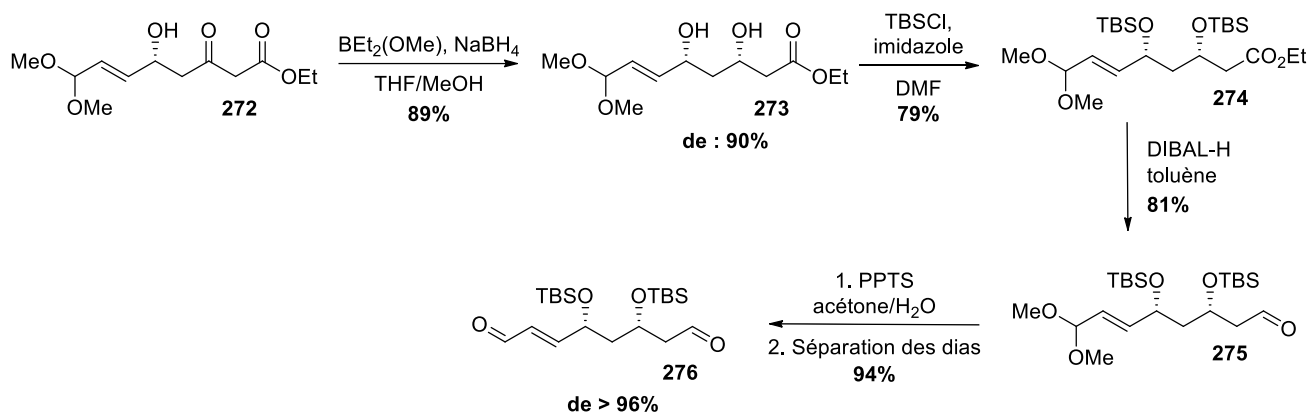


Schéma 115 : Synthèse énantiosélective du substrat énal-aldéhyde **276**

Détermination de l'excès énantiomérique

Le produit furanique **287** a été obtenu comme produit secondaire lors des premiers essais effectués pour la réaction de Mukaiyama, en raison de traitements effectués en conditions trop acides qui ont conduit à la déprotection du diméthylacétal. L'obtention de ce produit furane UV visible nous a donné l'idée de se servir de cette cyclisation en milieu acide pour déterminer l'excès énantiomérique du centre 3 du diol-1,3 *syn* **273** par HPLC chirale.

En présence de PTSA la fonction acétal du composé **273** est déprotégée pour former l'aldéhyde qui cyclise sur l'alcool en position 5 pour donner le furane **287**, visible à l'UV à la longueur d'onde de 217 nm et qui permet dans le même temps de masquer le second centre chiral en position 5 (Schéma 116). L'analyse par HPLC chirale donne des excès énantiomériques moyens de 83% et 74% pour les alcools (*S*) **287** et (*R*) *ent*-**287** respectivement.ⁱⁱ Cette différence s'explique par des imprécisions de manipulation, en particulier lors du maintien de la température à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant la réaction de Mukaiyama.

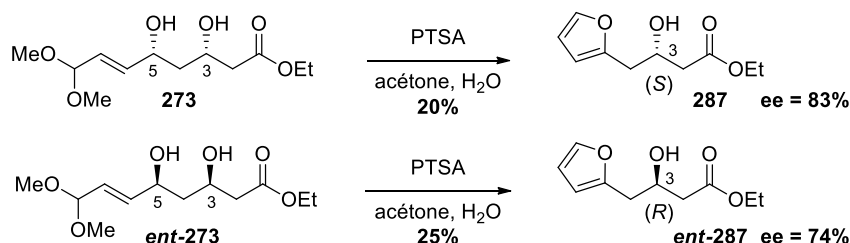


Schéma 116 : Cyclisation du diol-1,3 *syn* **273** en furane

ⁱⁱ Voir partie expérimentale

Connaissant l'excès diastéréoisomérique de la réaction de *syn*-réduction ($de = 90\%$), l'excès de la réaction de Mukaiyama a été calculé à partir de l'excès énantiomérique du centre 3 ($ee = 83\%$) comme décrit ci-dessous.

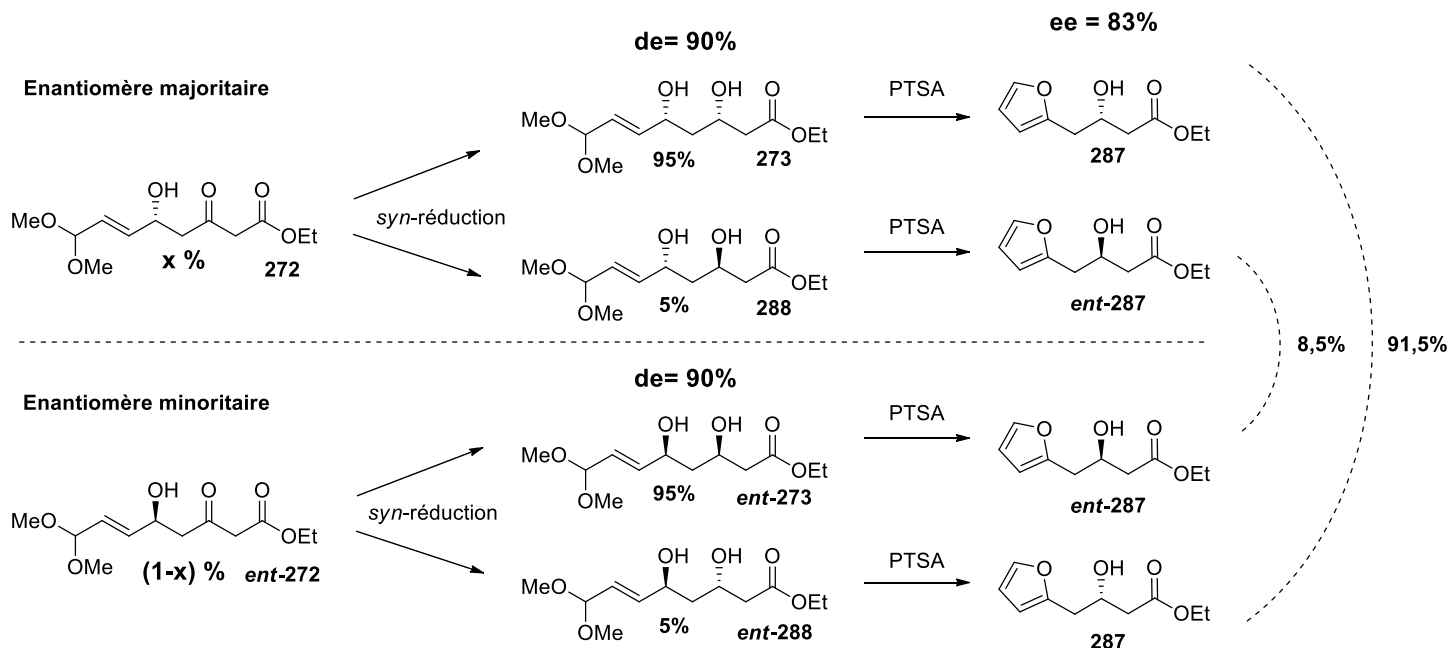


Schéma 117 : Détermination de l'excès énantiomérique de la réaction de Mukaiyama

Equations permettant de déterminer le pourcentage de chaque énantiomères créés dans la réaction de Mukaiyama (x) :

$$\begin{aligned} 0,95x + 0,05(1-x) &= 0,915 \\ 0,95(1-x) + 0,05x &= 0,085 \end{aligned} \quad (\text{Équation 18})$$

$$x = 0,96$$

Détermination de l'excès énantiomérique de la réaction de Mukaiyama :

$$ee = x - (1-x) \quad (\text{Équation 19})$$

$$ee = 92\%$$

L'excès énantiomérique de la réaction de Mukaiyama peut donc être estimé à 92%.

2. Méthodes de cyclisation par addition de Michael organocatalysée décrites dans la littérature

L'étape de cyclisation intramoléculaire organocatalysée par addition de Michael sur un substrat de type énal-aldéhyde a ensuite été étudiée. Cette réaction de cyclisation par addition de Michael intramoléculaire est développée pour la première fois par Schreiber en 1986^[118] en utilisant une quantité stœchiométrique d'une amine secondaire aromatique achirale, la *N*-méthyle aniline (Schéma 118).

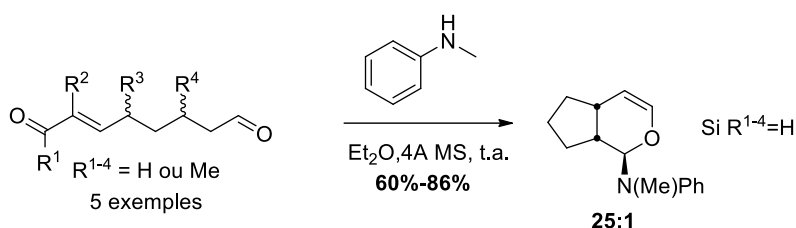


Schéma 118 : Cyclisation par addition de Michael intramoléculaire développée par Schreiber

Dans cette étude, Schreiber *et al.* réalisent une addition de Michael intramoléculaire organocatalysée de plusieurs substrats énal-aldéhydes et d'un substrat énone-aldéhyde non-substitués ou monosubstitués par un groupement méthyle (cinq exemples). Ils montrent qu'avec une amine achirale comme catalyseur, la réaction est diastéréosélective et seul le substrat *cis* est obtenu (Schéma 118). Les substrats substitués par un groupement méthyle en α de l'énal ($R^3=Me$, racémique) ou en β de l'aldéhyde ($R^4=Me$, stéréochimie (*R*)) aboutissent à la formation d'un seul épimère de ce centre stéréogène par induction asymétrique interne après équilibre thermodynamique notamment (Schéma 119). Ainsi, le substrat racémique possédant $R^3=Me$ aboutit à la formation d'un produit cyclique majoritaire (le méthyle face convexe) avec un ratio 4:1 après 30 minutes de réaction (conversion complète). Un équilibre thermodynamique est observé car après 10 heures le ratio est supérieur à 25:1. Le substrat possédant $R^4=(R)-Me$ aboutit également à la formation du produit cyclique *cis* dont le méthyle est toujours majoritairement placé en position convexe. Ici un effet cinétique est observé sur cet exemple car après 30 minutes le ratio est supérieur à l'exemple précédant (14:1). Ceci a été expliqué par une plus importante différence énergétique entre les conformations éclipsées de ces systèmes allyliques. Néanmoins, l'équilibre thermodynamique est évidemment toujours présent après 10h d'agitation. Le substrat peut alors être hydrolysé en milieu acide en présence de *p*-TsOH pour donner le lactol correspondant.^[118]

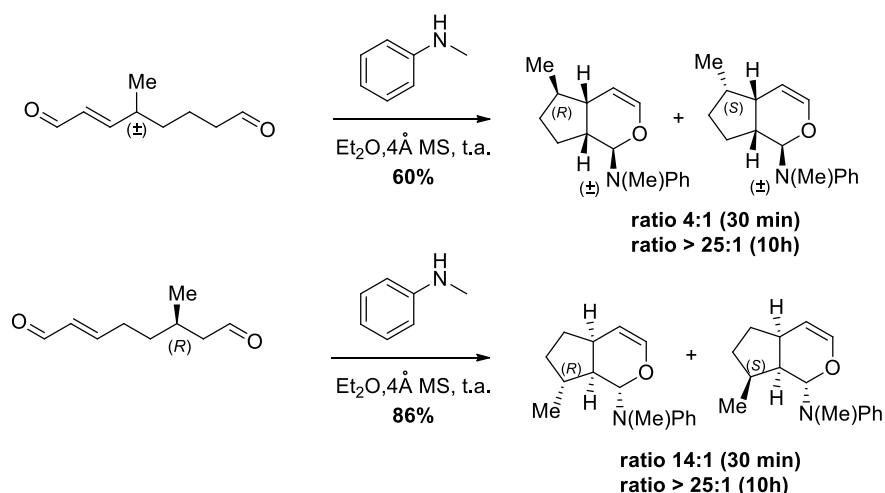


Schéma 119 : Induction asymétrique dans la réaction de cyclisation de Schreiber

En 1988 Schreiber *et al.* publient une version asymétrique en présence d'une quantité stœchiométrique d'une amine secondaire chirale (Schéma 120, a). Ils obtiennent ainsi un produit cyclisé *cis* avec un rendement de 75% et un ee > 90% avec la plus simple version du substrat énal-aldéhyde.

Une version catalytique de cette cyclisation asymétrique a été développée par List en 2004^[245] sur ce même substrat ainsi que sur plusieurs substrats énone-aldéhydes avec un catalyseur de type imidazolidinone chirale (Schéma 120, b).

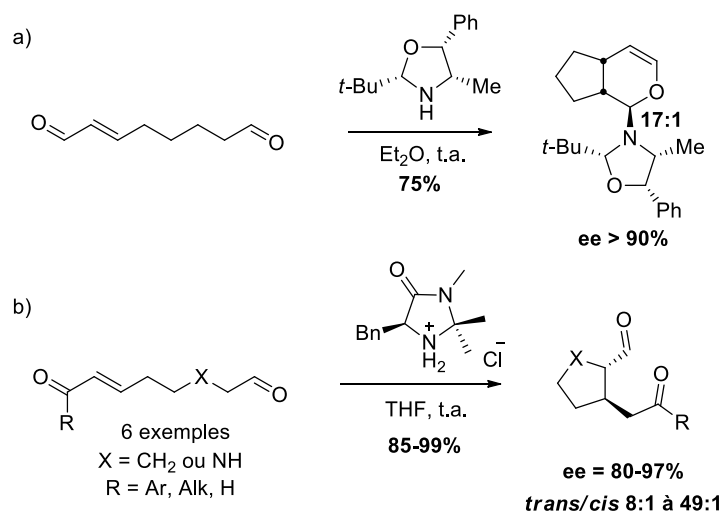


Schéma 120 : Cyclisations stéréosélectives par additions de Michael intramoléculaires développées par Schreiber (a) et List (b)

Ils observent dans ces conditions majoritairement voir quasiment exclusivement le produit de cyclisation *trans* (ratio *trans/cis* de 8:1 à 24:1 pour les substrats énone-aldéhydes, et 49:1 pour le substrat énal-aldéhyde), et des excès énantiomériques de 80 à 97% (Schéma 120).^[245]

Les auteurs suggèrent un mécanisme de type énamine ou un mécanisme mixte d'activation énamine-iminium. Cependant, dans une revue publiée en 2007, Pihko suggère quant à lui un état de transition de type iminium-énol pour expliquer la stéréochimie obtenue par List (Schéma 121).^[109]

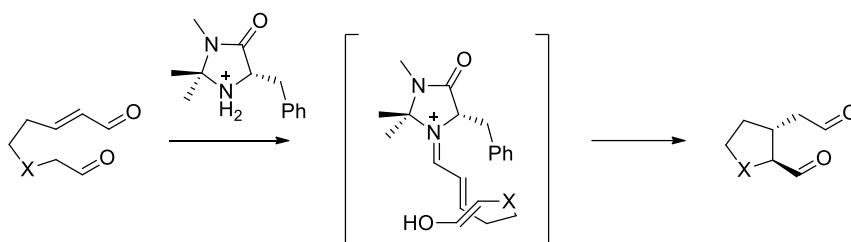


Schéma 121 : Etat de transition de la cyclisation décrite par List, proposé par Pihko^[109]

En 2005, MacMillan *et coll.* montrent que la cyclisation d'un substrat chiral de type énal doublement substitué, en présence de L-proline dans un solvant apolaire (CHCl_3), donne un mélange 3:1 de produit cinétique (*cis*) et de produit thermodynamique (*trans*) au bout de 12h de réaction (Schéma 122, a). Si la réaction est agitée 48h, le substrat *trans* est alors très majoritairement obtenu avec un ratio *cis/trans* de 1:19 (Schéma 122, b). Ils montrent également que le produit *cis* peut être transformé en produit *trans* en présence de L-proline après 48h d'agitation dans le chloroforme. Dans un solvant polaire (DMSO), le produit cinétique est obtenu majoritairement (ratio *cis/trans* 10:1) après 48h de réaction (Schéma 122, c).^[246]

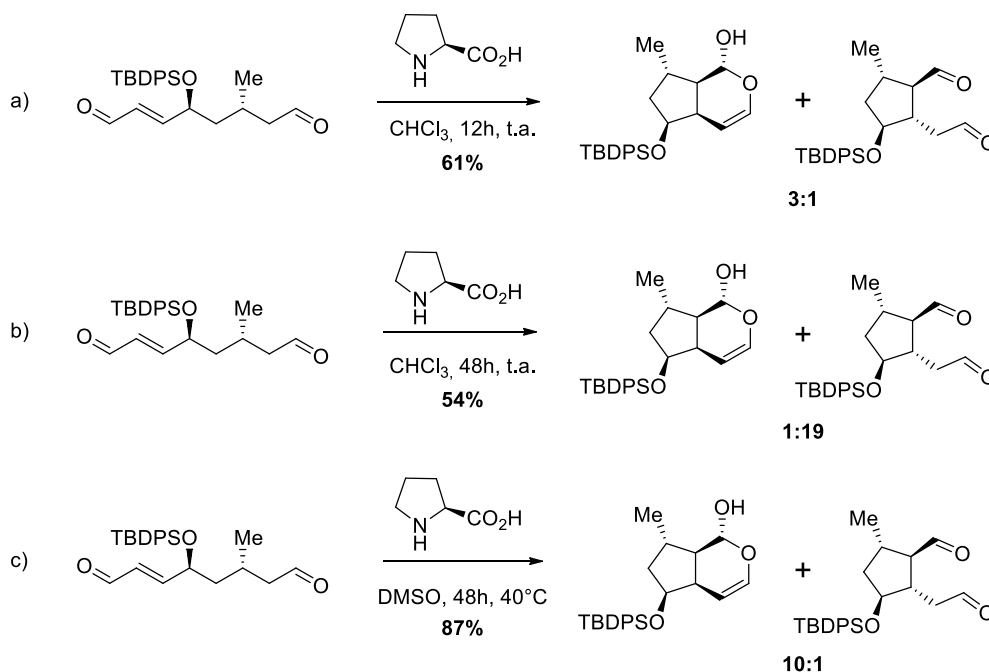


Schéma 122 : Cyclisations organocatalysées décrites par Mangion et MacMillan

Ces résultats démontrent un équilibre thermodynamique rétro-Michael/Michael dans les solvants apolaires (CHCl_3 , CH_2Cl_2), aboutissant à l'obtention du produit *trans* thermodynamiquement favorisé. Cet équilibre n'a pas lieu dans les solvants polaires (MeOH, DMSO) et le produit cinétique *cis* favorisé cinétiquement est obtenu très majoritairement.^[247]

Dans la thèse de Mangion, un mécanisme *via* une activation énamine est proposé (Schéma 123).^[247]

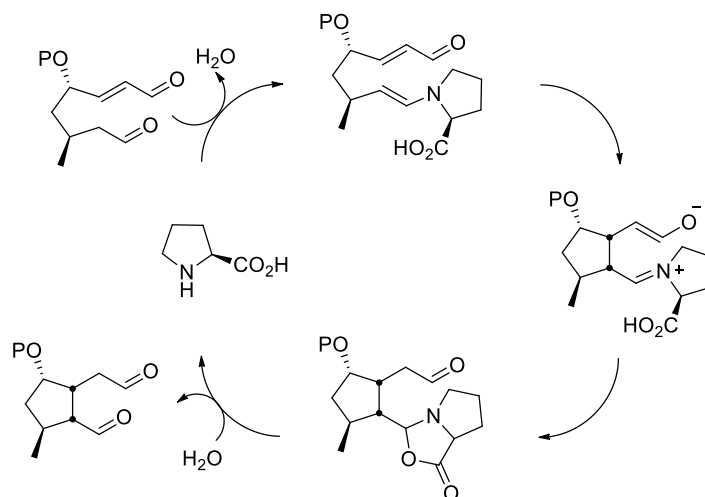


Schéma 123 : Mécanisme de la cyclisation *via* une activation énamine proposé par Mangion

Dans le Schéma 124 tiré de la thèse de Mangion,^[217] les états de transition ont été modélisés pour expliquer la diastéréosélectivité observée sur le bicyclique *cis*. Ainsi l'état de transition de plus basse énergie **A** présentant une énamine *s-trans* et stabilisé par une liaison hydrogène entre l'acide et l'aldéhyde de l'énal aboutit à la formation du substrat **B**. L'orientation *cis* des chaînes latérales est favorisée par l'orientation en pseudo-équatorial du méthyle chiral et en pseudo-axial du groupement silylé qui minimise les interactions 1,3-diaxiales. Il le compare à l'état de transition **C** (donnant le composé **D** non observé) présentant une énamine sous forme *s-cis* et également stabilisé par une liaison hydrogène. Cependant, l'orientation axiale du méthyle et les interactions 1,3-diaxiales avec les hydrogènes axiaux engendrent probablement une plus grande répulsion électronique et stérique, qui se traduit énergétiquement par un delta de 1,67 Kcal/mol entre les deux états de transition. Cette différence énergétique peut expliquer que le composé **D** n'est pas observé en supposant que ΔG^0 des conformères soit négligeables par rapport au $\Delta \Delta G^{\text{TS}}$ (Schéma 124). Malheureusement une erreur s'est glissée ici, car le mauvais énantiomère est décrit pour **C** (alors que la L-proline est toujours présente). Difficile d'en conclure quelque chose d'utile énergétiquement cependant la gêne stérique resterait bien présente.

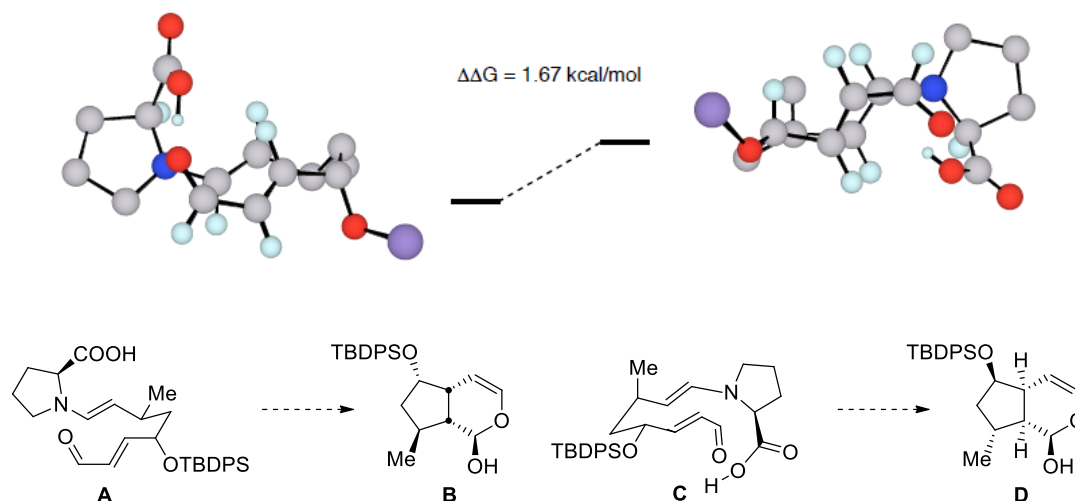


Schéma 124 : États de transition de la cyclisation organocatalysée proposés par Mangion (Schéma tiré de la thèse ^[247])

Il nous a aussi semblé surprenant de ne pas trouver dans la publication ou dans la thèse de Mangion une analyse par RMN du composé *trans* majoritaire dans le CHCl_3 après 48h. Nous avons été d'autant plus surpris après une correspondance avec le Dr. Mangion que la structure du composé *trans* n'a jamais été prouvée. Il stipulait que le composé « dessiné » avait été spéculé en se basant sur leurs travaux précédents sur le contrôle stéréochimique des prolines.

Pihko, quant à lui, décrit de nouveau un état de transition de type iminium pour cette cyclisation dans sa revue publiée en 2007. Cependant, il n'exclut pas la possibilité d'une activation de type énamine telle que décrite par Mangion (Schéma 125).^[109]

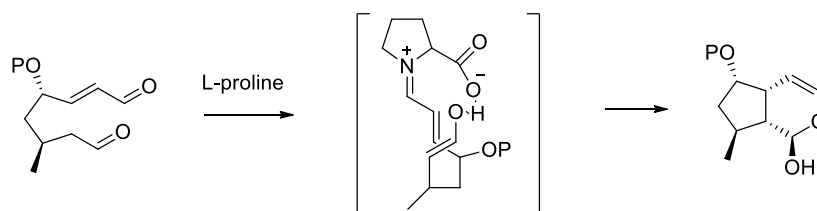


Schéma 125 : État de transition de la cyclisation décrite par Mangion et MacMillan, proposé par Pihko^[109]

Ainsi, ces conditions expérimentales pour former le cycle de notre molécule pourraient permettre d'induire une stéréochimie *cis* ou *trans* entre les deux chaînes de la molécule, correspondant respectivement à la stéréochimie des isoprostanes et des prostaglandines.

3. Etude de la cyclisation organocatalysée

3.1 Résultats préliminaires

Un premier test de cyclisation organocatalysée a été effectué sur 37 mg de chacun des deux diastéréoisomères du substrat **271** en présence de L-proline (30 mol%) dans le chloroforme, en suivant les conditions de MacMillan. Un des deux diastéréoisomères donne le produit cyclisé **289** avec un rendement de 40% alors que le second diastéréoisomère ne donne qu'un mélange complexe de produits non identifiés. Il n'a pas été déterminé à ce stade la stéréochimie des substituants du produit cyclisé **289** cependant un seul diastéréoisomère est obtenu (Schéma 126).

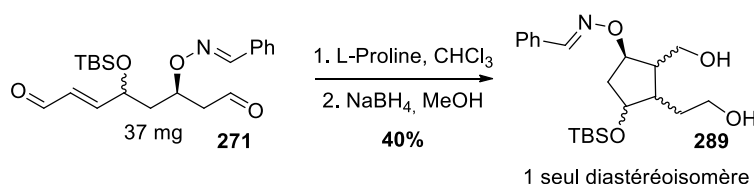


Schéma 126 : Cyclisation organocatalysée

D'après les travaux de Mangion détaillés précédemment, la cyclisation devrait pouvoir donner des produits possédant une stéréochimie 1,2-*cis* **290** ou 1,2-*trans* **291** entre les deux chaînes latérales permettant d'obtenir un intermédiaire des isoprostanoïdes ou des prostanoïdes selon le solvant utilisé (Schéma 127).

Cependant, cette cyclisation est sans doute aussi dépendante de la conformation adoptée lors de l'état de transition en fonction de la stéréochimie des substituants-1,3 et de leurs natures comme Mangion le suggère dans son analyse computationnelle. Cette cyclisation n'a jamais été décrite sur un substrat substitué par deux groupements de configuration 1,3-*syn* donc la stéréochimie des chaînes latérales résultantes est difficile à prédire à ce stade.

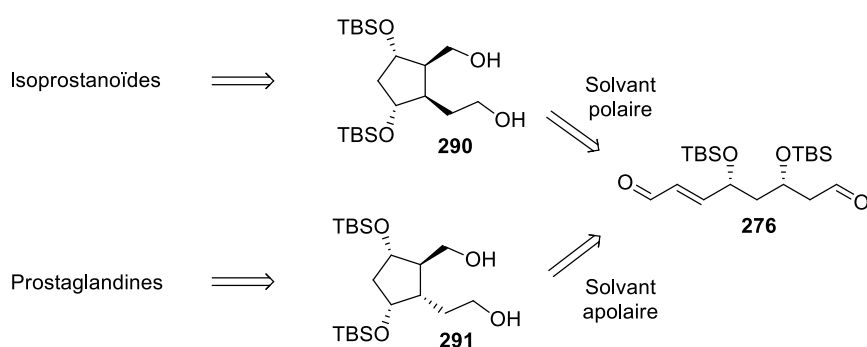


Schéma 127 : Accès aux prostaglandines et aux isoprostanes par une cyclisation organocatalysée selon des conditions thermodynamique ou cinétique

La réaction de cyclisation organocatalysée par addition de Michael intramoléculaire a été étudiée plus attentivement sur le substrat énal-aldéhyde **276** substitué par un diol-1,3 *syn* protégé par deux groupements TBS. La réaction a tout d'abord été réalisée en présence de L-proline (30 mol%) dans le chloroforme, et le produit cyclique obtenu est réduit avec NaBH₄ afin d'obtenir un diol 1,5 stable et facilement isolable. Dans ces conditions, le diol **291** est obtenu avec un rendement de 34% après 4h de réaction avec une conversion incomplète qui n'évolue pas après 16h de réaction. Ici aucun équilibre thermodynamique ne semble être observable à la différence du travail de Mangion.

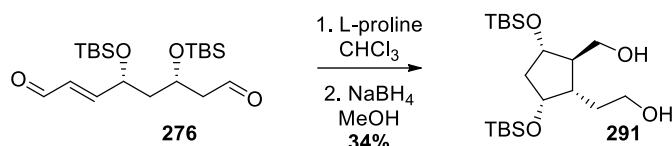
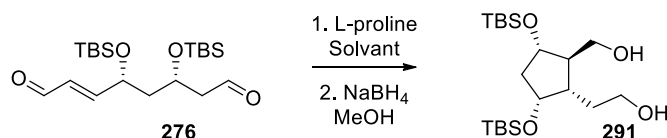


Schéma 128 : Cyclisation du substrat **276** par addition de Michael intramoléculaire catalysée par la L-proline

3.2. Screening des solvants

Un screening de solvant est effectué en présence de L-proline comme catalyseur (30 mol%) après 4 ou 16 heures d'agitation à température ambiante. En plus de déterminer les conditions les plus efficaces pour cette cyclisation, la possibilité de contrôler la stéréochimie relative des deux substituants du cyclopentane a également été étudiée.

Tableau 16 : Influence du solvant sur la cyclisation organocatalysée



Entrée	Solvant	Temps de réaction	Rendement
1	CHCl ₃	16h (4h)	291 , 34 % (34%)
2	DMSO	16h (4h)	<i>rac</i> - 291 , 27 % (28%)
3	MeCN	16h (4h)	291 , 32 % (30%)
4	MeOH	16h (4h)	291 , 18 % (18%)
5	THF	16h (4h)	291 , 55 % ^a (42%)
6	Et ₂ O	16h	291 , 51 %
7	MTBE, 16h ^b	16h	<i>ent</i> - 291 , 42 %
8	<i>i</i> -Pr ₂ O ^b	16h	<i>ent</i> - 291 , 38 %
9	2-MeTHF ^b	16h	<i>ent</i> - 291 , 28 %

Concentration : 0,04 M, essais sur 50 mg à t.a. a) conversion complète b) solvant non anhydre

Contrairement à ce qui était possible à la vue des résultats de Mangion, la nature du solvant n'influence pas la stéréochimie du produit obtenu dans notre exemple. L'ensemble des solvants utilisés aboutit toujours à l'obtention du composé **291** possédant la stéréochimie *trans* précédemment obtenue dans le chloroforme (Tableau 16, entrée 1). Les rendements des réactions effectuées dans le chloroforme, le DMSO et l'acétonitrile (Tableau 16, entrées 1, 2, 3) sont similaires, autour de 30%.

Le méthanol (Tableau 16, entrée 4) est mal toléré et le rendement n'est que de 18%. Il est intéressant de noter qu'avec ces quatre solvants les rendements sont quasiment identiques après 4h ou 16h de réaction. La réaction n'évolue plus après 4h, malgré une conversion incomplète. La réaction est plus efficace cependant avec des solvants éthers. L'utilisation de THF permet un rendement de 42% après 4h, et enfin de 55% après 15h (Tableau 16, entrée 5).

L'éther diéthylique génère des rendements similaires de 51% après 16h de réaction (Tableau 16, entrée 6). Les autres éthers testés comme le MTBE et *i*-Pr₂O conduisent à des rendements de 40% environ après 16h de réaction et le 2-MeTHF donne un rendement de 30% (Tableau 16, entrées 7-9). Cette baisse de rendement pourrait s'expliquer par l'eau présente dans le milieu alors que les solvants utilisés précédemment sont anhydres. Les conditions retenues sont donc l'utilisation du THF anhydre et un temps de réaction augmenté à 16h. A noter que cette réaction a été réalisée sur une échelle d'un gramme en conservant un rendement de 56%.

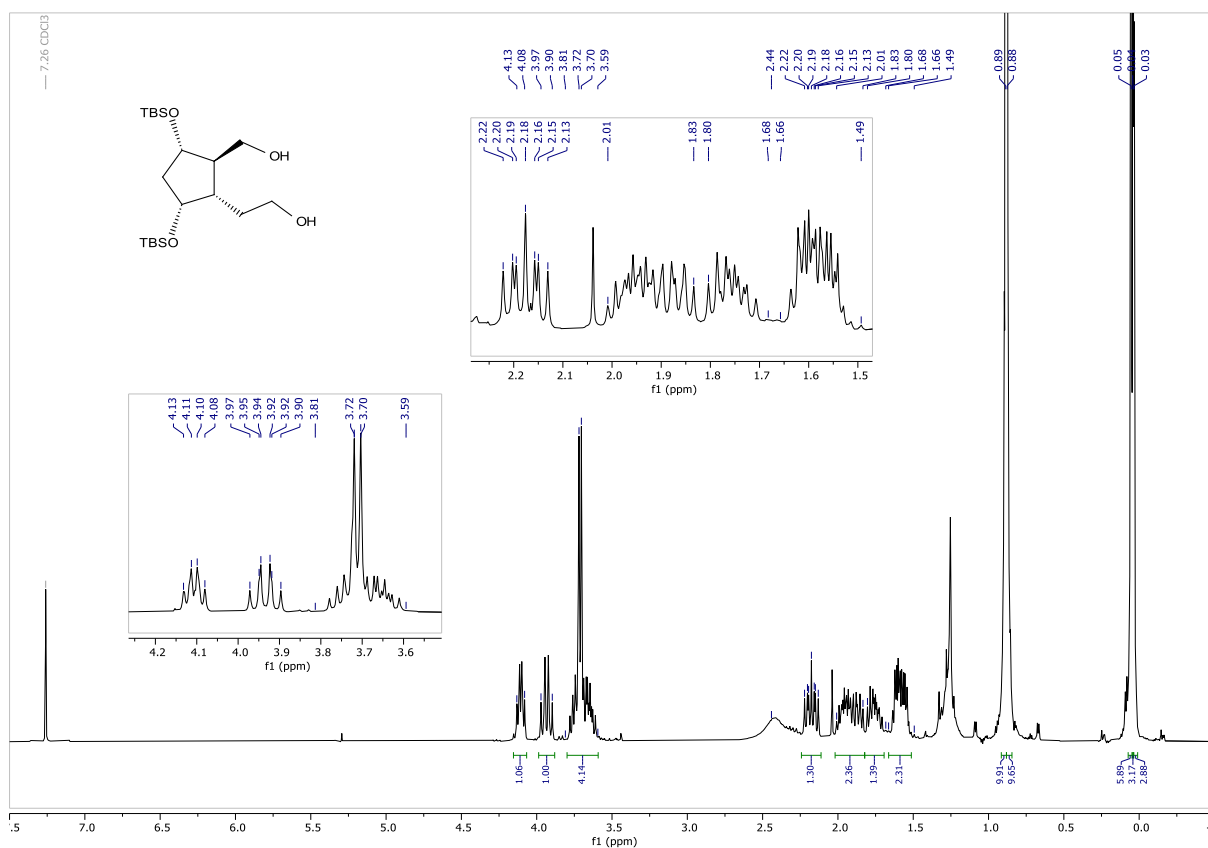


Figure 20 : Spectre RMN ¹H du diol-1,5 cyclique **291**

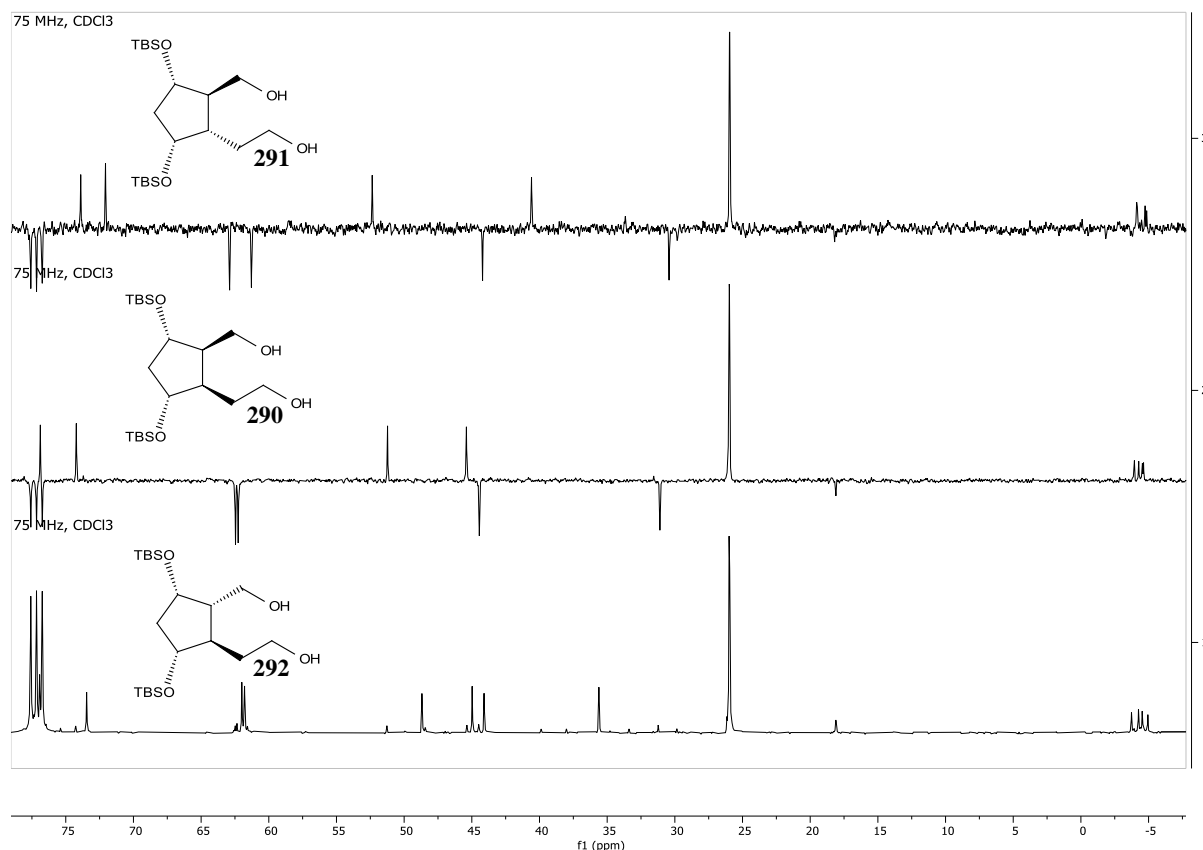


Figure 23 : Comparaison des spectres RMN ^{13}C de deux isomères du diol-1,5 cyclique **290** et **292** avec l'isomère formé (**291**)

Lorsque les trois spectres RMN ^{13}C sont comparés, on s'aperçoit que le produit obtenu possède une stéréochimie différente des deux autres isomères précédemment caractérisés au laboratoire. Il s'agit donc d'un des deux autres isomères possibles, possédant une stéréochimie *cis-trans-trans* ou une stéréochimie tout-*cis* (Figure 23).

Le produit obtenu **291** est cyclisé en lactone **293** par un catalyseur à l'iridium^[250] afin de déterminer plus facilement sa stéréochimie par analyses NOESY.

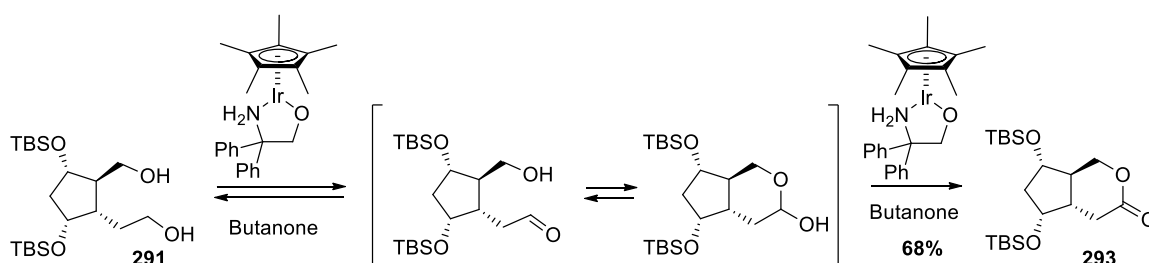


Schéma 129 : Cyclisation en lactone du diol issu de la cyclisation par un catalyseur à l'iridium

La stéréochimie de notre produit a été déterminée par analyse NOESY et détermination des constantes de couplages.

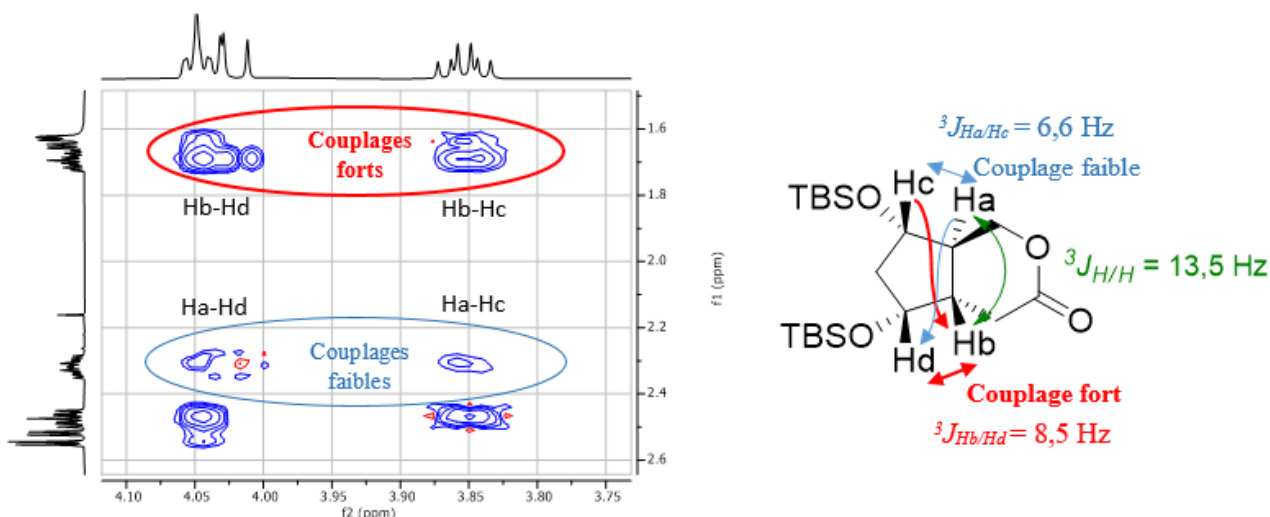
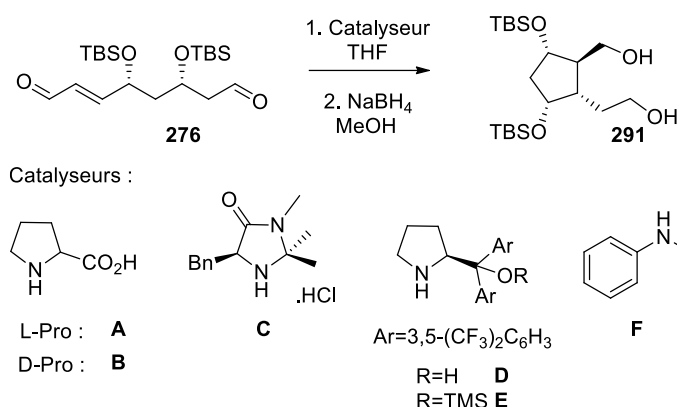


Figure 24 : Détermination de la stéréochimie de l'intermédiaire cyclique par analyses NOESY

La lactone **293** présente une constante de couplage de 13,5 Hz entre les protons Ha et Hb, indiquant une stéréochimie *trans* entre les deux chaînes latérales. L'analyse NOESY confirme cette stéréochimie *trans* en montrant des couplages faibles entre les protons Ha-Hc et Ha-Hd et des couplages forts entre les protons Hc-Hb et Hc-Hd. Ainsi, le produit diol issu de la cyclisation présente une chaîne courte en *trans* avec le groupement OTBS en position α et une chaîne longue en *cis* avec le groupement OTBS en position α (Figure 24).

3.4. Screening des catalyseurs

Un screening de catalyseurs (30 mol%) a par la suite été effectué dans le THF après 16h de réaction. La L- et la D-proline (**A,B**), une imidazolidinone chirale (**C**), les catalyseurs de Jørgensen (**D,E**) et la *N*-méthyle aniline (**F**) ont été testés.

Tableau 17 : Efficacité de différents catalyseurs pour l'étape de cyclisation

Entrées	Conditions	Temps de réaction	Rendement
1	Catalyseur A	16h	55%
2	Catalyseur B	16h	44 %
3	Catalyseur C *	4h	0 % Dégradation
4	Catalyseur D et <i>ent-D</i>	16h	0 % Produit de départ réduit
5	Catalyseur E et <i>ent-E</i>	16h	0 % Produit de départ réduit
6	Catalyseur F *	4h	0 % Produit de départ réduit
7	Acide benzoïque*	16h	0 % Produit de départ réduit
8	TFA	16h	0 % Produit de départ réduit

Concentration : 0,04M, essais sur 50 mg à t.a. *solvant : CHCl₃

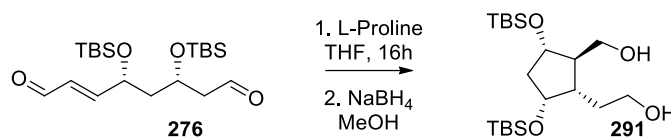
Ce screening a été effectué dans le THF sur 50 mg. La L-proline (**A**) et la D-proline (**B**) donnent le même produit de cyclisation **291** avec des rendements similaires (Tableau 17, entrées 1,2). Le catalyseur **C** de type imidazolidinone utilisé par List (acide présent sur le catalyseur) pour effectuer la cyclisation d'énals et d'énones linéaires conduit curieusement à la dégradation du substrat dans le chloroforme (Tableau 17, entrée 3).

L'utilisation des catalyseurs de Jørgensen **D** et **E**, dérivés de la proline, et de leurs énantiomères, ainsi que de l'amine achirale **F** utilisée par Schreiber dans la publication originelle ne permettent pas la cyclisation du substrat et conduisent à la récupération du produit de départ (Tableau 17, entrées 4-6).

Le fait que la stéréochimie de la proline n'influence pas la stéréochimie du produit cyclisé nous a conduits à nous interroger sur la capacité d'un acide carboxylique à catalyser la réaction. Cependant, aucune réaction n'a lieu en présence de l'acide benzoïque ou du TFA sans autre catalyseur (Tableau 17, entrées 7,8).

3.5. Influence de la concentration

L'influence de la concentration a ensuite été évaluée. Des concentrations de 0,5 à 0,005 M ont été testées en présence de L-proline (30 mol%) dans le THF.

Tableau 18 : Influence de la concentration sur la cyclisation organocatalysée

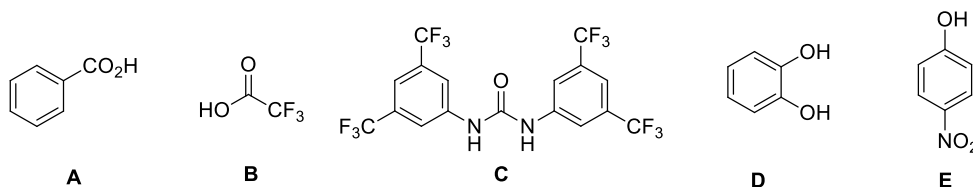
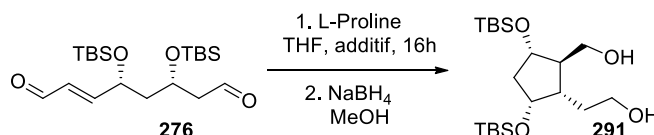
Entrée	Conditions	Rendement
1	0,04 M	55 %
2	0,2 M	29 %
3	0,5 M	17 %
4	0,005 M	55 %

Essais 50 mg

L'augmentation de la concentration induit une baisse de rendement. Un rendement de 55% est obtenu à la concentration initiale de 0,04 M (Tableau 18, entrée 1). Si la concentration est augmentée à 0,2 M, le rendement chute à 29% (Tableau 18, entrée 2) et à 17% avec une concentration de 0,5 M (Tableau 18, entrée 3). Inversement, une diminution de la concentration n'a pas d'influence sur le rendement. Un rendement de 55% est obtenu avec une concentration de 0,005 M (Tableau 18, entrée 4).

3.6. Screening d'additifs

Finalement, des additifs de type acides de Brønsted ou donneurs de liaison hydrogène (phénols et urées) ont été testés afin d'augmenter l'électrophilie de la fonction énal. La plupart de ces additifs ont été précédemment utilisés par Gellmann *et coll.* dans sa publication de 2020 décrivant pour la première fois la cyclisation intramoléculaire organocatalysée de substrats de type ester α,β -insaturé-aldéhyde.^[251]

Tableau 19 : Impact de différents additifs sur la cyclisation organocatalysée

Entrée	Additif	Rendement
1	Acide benzoïque (A)	46 %
2	TFA (B)	21 %
3	Cu(OAc) ₂	0%
4	Urée de Schreiner (C)	42%
5	Catéchol (D)	49 %
6	<i>p</i> -nitrophénol (E)	36 %

Essais sur 50 mg, Concentration : 0,04 M ; additifs : 15 mol%

L'utilisation de différents additifs induit une baisse plus ou moins importante du rendement de la réaction. L'utilisation d'acides de Brønsted tels que l'acide benzoïque **A** ou l'acide trifluoroacétique **B** donne des rendements de 46 et 21% respectivement (Tableau 19, entrées 1,2). L'utilisation d'un acide de Lewis, le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, ne permet pas d'obtenir le produit cyclisé et aboutit à la récupération du produit de départ (Tableau 19, entrée 3). Enfin, l'ajout d'urée de Schreiner **C**, de catéchol **D** et de *p*-nitrophénol **E** donnent des rendements de 42, 49 et 36% respectivement (Tableau 19, entrées 4-6).

Les meilleures conditions pour cette réaction de cyclisation par addition de Michael intramoléculaire sont donc l'utilisation de la L-proline (30 mol%) dans le THF à une concentration de 0,04 M, sans additifs. La réduction du produit formé après 16h de réaction à température ambiante permet d'obtenir le produit *cis-trans-trans* **291** avec un rendement de 56% sur une échelle d'un gramme.

4. Etude du mécanisme de la cyclisation

4.1. Etude de la voie d'activation

Cette réaction de cyclisation peut avoir lieu selon trois mécanismes : *via* une activation par voie énamine (énamine *s-trans* ou *s-cis*), par voie iminium (*E* ou *Z*) ou par double activation énamine-iminium. L'ensemble de ces états de transition peut amener à l'obtention du substrat *trans* observé (Schéma 130).

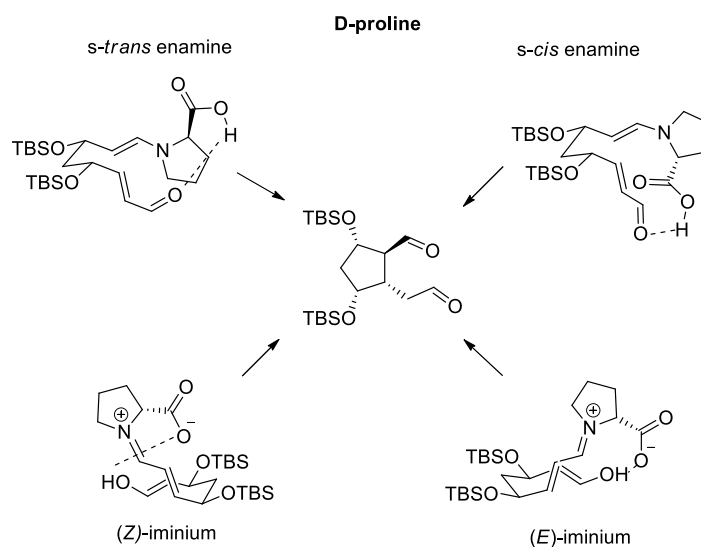


Schéma 130 : États de transition plausibles qui donnent un produit de stéréochimie *trans* en présence de D-proline

De ces optimisations, des structures tridimensionnelles sont récupérées et des énergies de Gibbs comparées.

Le cas des énamines *s-trans* (D-proline)

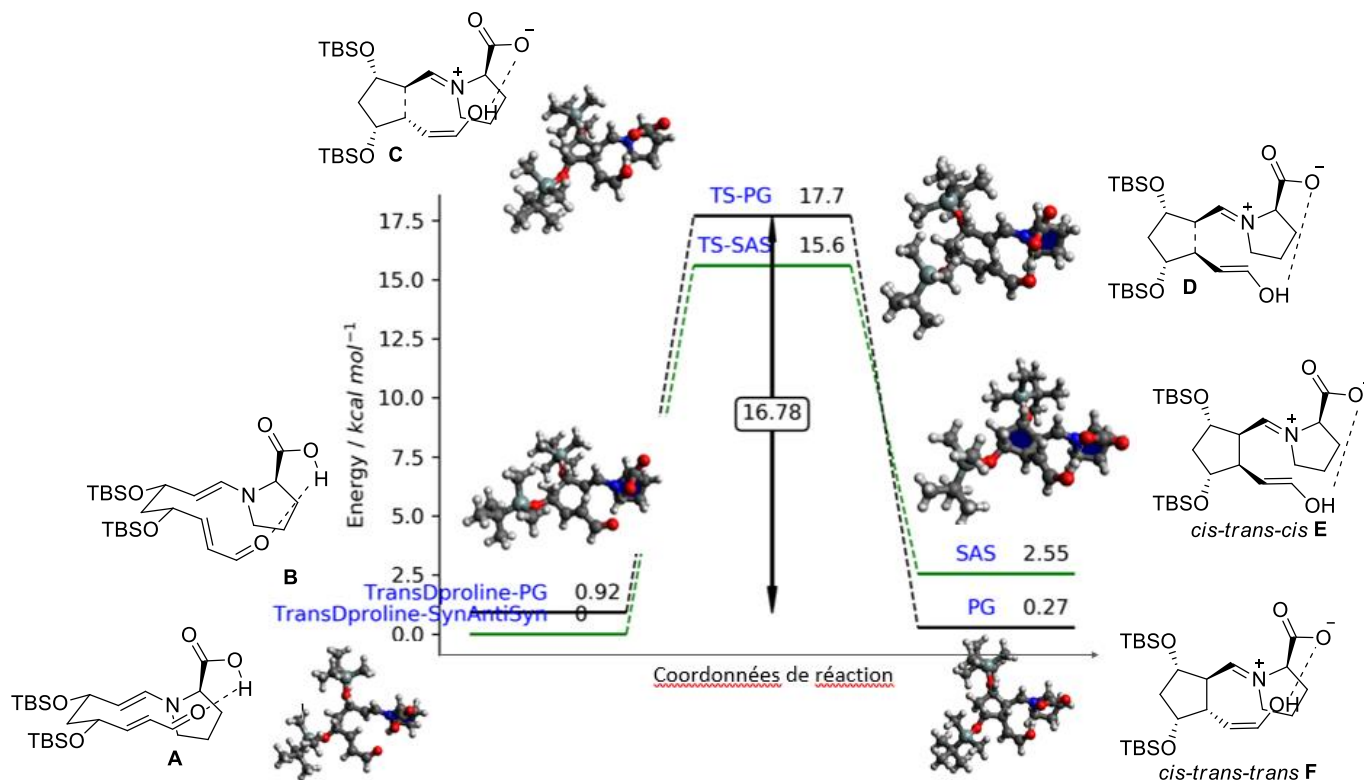


Figure 26 : Diagramme énergétique de la cyclisation organocatalysée selon la D-proline via 2 énamines conformères.

Il a été déterminé que l'énamine **A** (qui donnera la structure *cis-trans-cis*) est plus stable que l'énamine **B** (qui donnera la structure PG *cis-trans-trans*) ($\Delta G^0 = 0,9$ kcal/mol) (Figure 26). Cependant, la cyclisation donnant le composé *cis-trans-cis* **E** (via **A**) est endergonique, donc thermodynamiquement non favorable (+2,55 kcal/mol). L'énergie d'activation nécessaire à cette réaction est de +15,6 kcal/mol. La cyclisation donnant le produit *cis-trans-trans* **F** (via **B**) est thermodynamiquement favorable (-0,6 kcal/mol) avec une énergie d'activation de +16,8 kcal/mol.

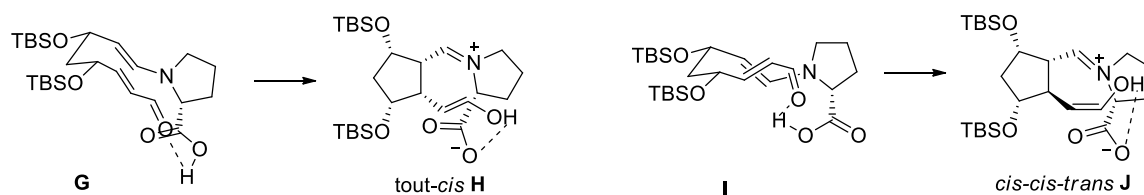


Schéma 131 : Formation des produits de stéréochimies tout-cis **H** et cis-cis-trans **J**

Les 2 autres isomères (*s-trans*) de départ **G** et **I**, donnant les produits de stéréochimies tout-*cis* **H** et *cis-cis-trans* **J** (Schéma 131) sont moins stables de plus de 6 kcal/mol par rapport aux isomères **A** et **B**.

La réaction conduisant à **H** est également endergonique et nécessite une énergie d'activation de +19 kcal/mol.

La formation de l'isomère *cis-cis-trans* **J** (via **I**) est exergonique (-0,28 kcal/mol) et nécessite une énergie d'activation relativement faible (+13,2 Kcal/mol), mais le ΔG^0 (entre les 2 conformères **I** et **B**) est de +6,2 kcal/mol. En considérant que la barrière d'activation entre les 2 énamines est faible, alors la différence des énergies de transition ($\Delta\Delta G^{\text{TS}} = \Delta G_2 - \Delta G_1 + \Delta G^0$) est de -2,6 kcal/mol (16,8 - (13,2 + 6,2)) en faveur du composé **F** (qui donnera la structure *cis-trans-trans*) (Figure 27).

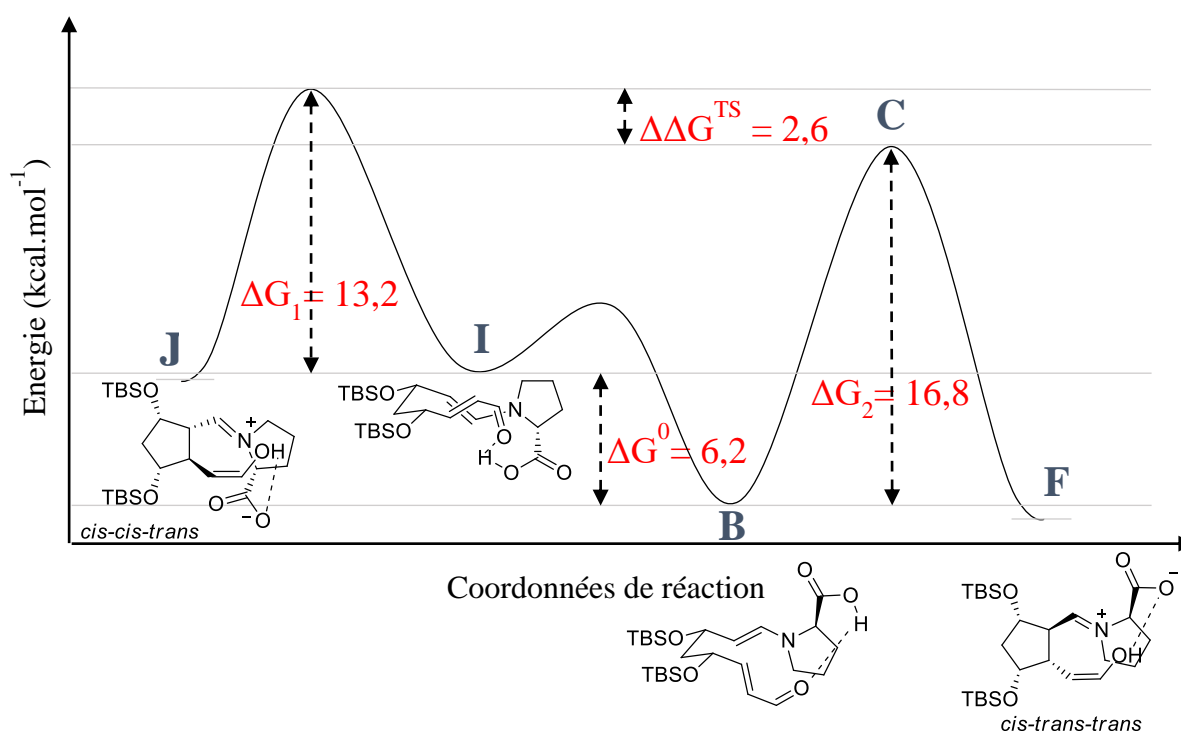


Figure 27 : Diagramme énergétique de la cyclisation organocatalysée selon la D-proline entre les conformères **I** et **B** (les ordres de grandeurs ne sont pas exactement respectés ici)

Le cas des énamines *s-cis* (D-proline)

En ce qui concerne les énamines *s-cis*, elles sont toutes plus hautes en énergie d'au moins 6,4 kcal/mol par rapport à l'énamine **B**. Les réactions sont toutes exergoniques exceptées celle conduisant à la stéréochimie tout-*cis*, cependant les énergies d'activation sont du même ordre de grandeur que pour **I** vers **J** (> 6,2 kcal/mol).

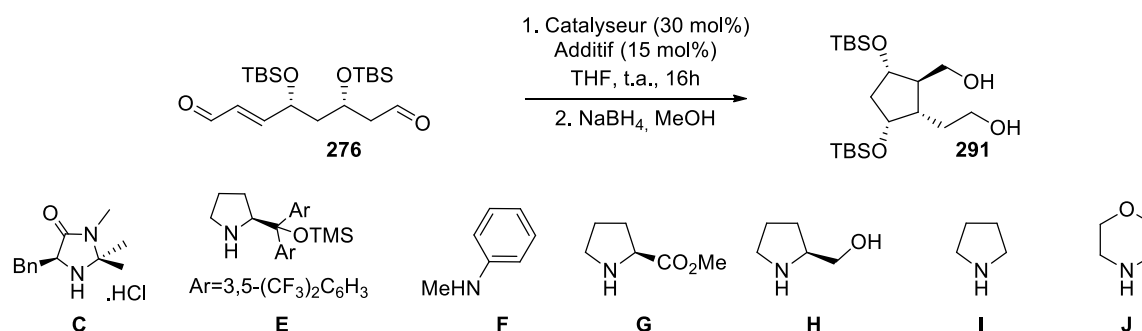
Ces calculs sont en accord avec le résultat observé expérimentalement et la formation exclusive du composé de stéréochimie *cis-trans-trans* avec la D-proline, mais ils restent très préliminaires. Des efforts supplémentaires sont nécessaires afin d'affiner les méthodes de calculs. Des critiques peuvent être formulées sur la fonction DFT utilisée^[252] surtout que la correction de Grimme D2 n'a pas été ajoutée.^[253] De plus, les énergies n'ont pas été recalculées à partir des structures optimisées par méthode "ab initio" plus prompte à générer des valeurs précises.

Il serait intéressant de valider ces calculs sur la L-proline et les autres mécanismes possibles (iminium et mixte iminium-énamine) et pouvoir ainsi dresser une conclusion pertinente du mécanisme de cette cyclisation.

4.1.2. Variation autour de l'organocatalyseur

Pour tenter de valider la nécessité de la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire créée par la fonction acide de la proline dans cette cyclisation, la L-proline sous forme d'ester méthylique **G** et sous forme réduite en alcool **H** ont été testées ainsi que la pyrrolidine **I** et la morpholine **J**, avec et sans acide *p*-nitrobenzoïque. De plus, les catalyseurs précédemment testés sans additifs (**C**, **E** et **F**) ont été mis en réaction en présence d'acide *p*-nitrobenzoïque.

Tableau 20 : Screening de différents catalyseurs de type amine secondaire, avec et sans acide *p*-nitrobenzoïque



Entrées	Catalyseur	Acide <i>p</i> -nitrobenzoïque	Rendement (Produit de départ réduit)
1	G	✗	0 % (0%)
2	G	✓	8 %
3	H	✗	0 % (58%)
4	H	✓	36 %
5	I	✗	32 %
6	I	✓	34 %
7	J	✗	0 % (~95%)
8	J	✓	57 %
9	C	✓	0 % (0%)
10	E	✓	0 % (~95%)
11	F	✓	0 % (~95%)

Essais sur 50 mg. Concentration : 0,04M. Conversions incomplètes

L'utilisation de la L-proline sous forme ester éthylique **G** entraîne la dégradation du substrat sans acide *p*-nitrobenzoïque et un rendement très faible de 8% en présence d'acide *p*-nitrobenzoïque (Tableau 20, entrées 1,2). En présence du prolinol **H**, capable de former une liaison hydrogène, seul le produit de départ est récupéré (58%), alors qu'en présence d'acide *p*-nitrobenzoïque le diol-1,5 **291** est obtenu avec un rendement de 36% (Tableau 20, entrées 3,4).

A ce stade, il semblerait donc que la formation d'une liaison hydrogène soit nécessaire pour que la cyclisation ait lieu. Cependant, les essais avec la pyrrolidine **I** avec ou sans acide conduisent au produit cyclisé avec des rendements de 34 et 32% respectivement (Tableau 20, entrées 5,6).

L'utilisation de morpholine (**J**) ne permet pas de réaliser cette cyclisation en absence d'acide mais un rendement de 57% est obtenu en présence d'acide *p*-nitrobenzoïque (Tableau 20, entrées 7,8). La formation d'une liaison hydrogène entre le catalyseur et la fonction énal du substrat n'est donc pas nécessaire à la cyclisation.

L'acide *p*-nitrobenzoïque a également été ajouté avec l'imidazolidinone chirale (**C**), le catalyseur de Jørgensen (**E**) et la *N*-méthyle aniline (**F**). Précédemment ces catalyseurs ont essentiellement conduit à la dégradation ou n'ont pas permis d'observer la conversion du produit de départ. Ici, les résultats observés sont les mêmes que ceux obtenus sans présence d'acide. L'utilisation de l'imidazolidinone (**C**) dégrade le substrat **276** et le catalyseur de Jørgensen (**E**) et la *N*-méthyle aniline (**F**) ne donnent pas de conversion (Tableau 20, entrées 9-11).

Pour expliquer nos observations, nous nous sommes intéressés aux indices de nucléophilicité déterminés par l'équipe de Mayr de différentes amines secondaires utilisées comme catalyseurs^[254] ainsi que des énamines formées par ces amines sur des aldéhydes modèles.^[255-257] Les indices d'électrophilicité des iminiums formés par ces amines sur des énaux modèles ont également été pris en compte (Figure 28).^[258,259]

Dans leurs travaux, Mayr *et coll.* déterminent l'indice de nucléophilicité d'une large gamme de nucléophiles en les faisant réagir sur un électrophile modèle et en étudiant la cinétique de la réaction. De la même manière, un indice d'électrophilicité a été déterminé pour de nombreuses espèces électrophiles. Ces indices dépendent beaucoup du solvant de la réaction et ont presque tous été déterminés dans l'acétonitrile, afin de les comparer. Les indices de nucléophilicité des amines secondaires ont été déterminés très récemment^[254] et sont inférieurs à 15 pour les imidazolidinones, les catalyseurs de Jørgensen et la proline ester éthylique. Comme vu précédemment, ces différents catalyseurs ne permettent pas la cyclisation du substrat **276** en absence ou en présence d'acide *p*-nitrobenzoïque.

La morpholine et le prolinol ont des indices de nucléophilicité de 15,65 et 16,74 respectivement et permettent la cyclisation du substrat **276** uniquement en présence d'acide *p*-nitrobenzoïque, qui peut activer la fonction énal par protonation ou favoriser la formation de l'énamine (en activant l'aldéhyde pour former l'intermédiaire iminium).

Enfin, la pyrrolidine et la proline sous forme de carboxylate ont des indices de nucléophilicité de 18,52 et 19,95 respectivement et permettent la cyclisation du substrat **276** sans acide. A noter que l'ajout d'acide *p*-nitrobenzoïque ne permet pas d'augmenter le rendement de la cyclisation.

La détermination des indices de nucléophilicité d'énamines formées entre ces amines secondaires et le phénylacétaldéhyde ou la cyclohexanone comme électrophiles modèles montre que les amines secondaires les plus nucléophiles forment les énamines les plus nucléophiles. Inversement, la détermination des indices d'électrophilicité d'iminiums formés entre ces amines secondaires et le cinnamaldéhyde montre que les amines les plus nucléophiles entraînent la formation des iminiums les moins électrophiles (Figure 28).

Ainsi, puisque les amines les plus nucléophiles sont celles qui permettent la cyclisation du substrat **276**, il est probable que le mécanisme de la cyclisation du substrat **276** passe par la formation d'une énamine. Cependant, l'hypothèse d'un mécanisme mixte impliquant la formation d'une énamine et d'un iminium ne peut pas être exclue.

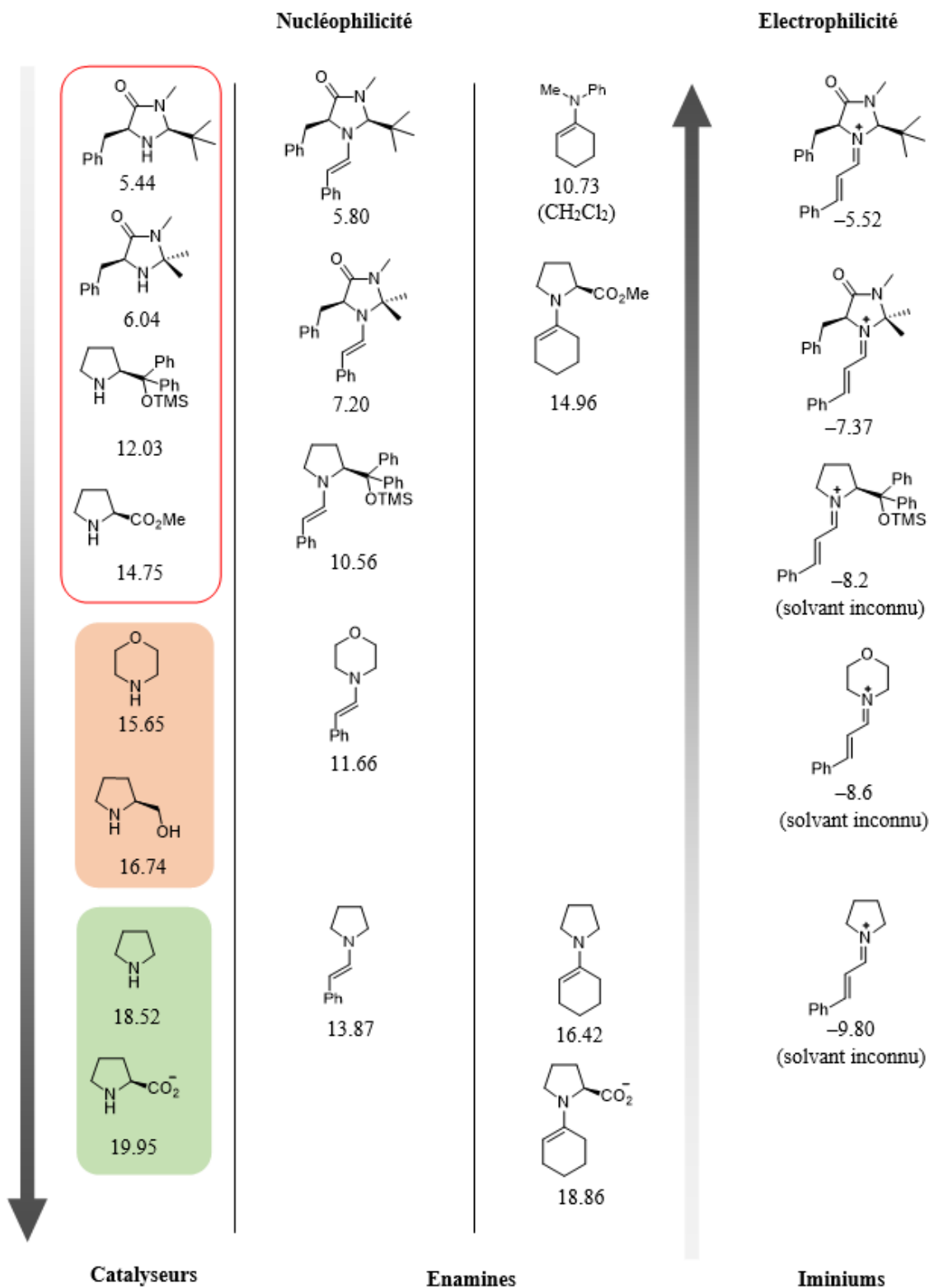


Figure 28 : Indices de nucléophilicité des amines secondaires, des énamines et indices d'électrophilicité des iminiums déterminées dans l'acétonitrile par Mayr et coll.

Il semble évident à ce stade que la diastéréosélectivité de la réaction est la résultante d'une chiralité interne du substrat plutôt que la chiralité des organocatalyseurs. De plus, une liaison hydrogène entre l'énone et l'organocatalyseur n'est pas primordiale pour la réaction.

A ce stade, si nous mettons en perspective nos résultats avec ceux de MacMillan et Mangion, il est évident que notre système diol-1,3 *syn* (OTBS fixés en position pseudo-équatoriale de départ à la différence de système plus malléable dans le cas 1,3 *trans*) ne permet pas d'envisager la formation d'un composé thermodynamique et cinétique en fonction des conditions opératoires.

Il semble donc que le composé *trans* **291** soit à la fois le composé cinétique et thermodynamique.

4.2. Etude d'un substrat *trans* similaire au substrat de MacMillan

L'étape suivante de notre étude a été de réaliser la synthèse d'un substrat énal-aldéhyde de stéréochimie diol-1,3 *trans* afin d'étudier l'étape de cyclisation organocatalysée sur un substrat possédant la même stéréochimie *trans* que le substrat de MacMillan dans la synthèse du Brasoside (Schéma 132). Le résultat de cette étude incrémenté dans notre modèle computationnel permettra de l'affiner et de le perfectionner. Mais surtout, ce diol *trans*, si l'on se réfère aux résultats de MacMillan,^[246] pourrait nous permettre d'accéder à la stéréochimie *cis* entre les deux chaînes lipidiques (structure isoprostane). La protection orthogonale des deux hydroxyyles pourrait d'autant plus permettre de réaliser une mono-oxydation conduisant à la formation d'isoprostanes de type hydroxycétones.

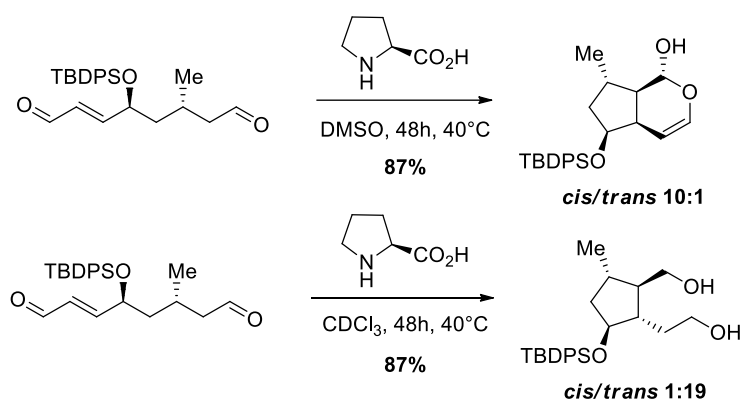
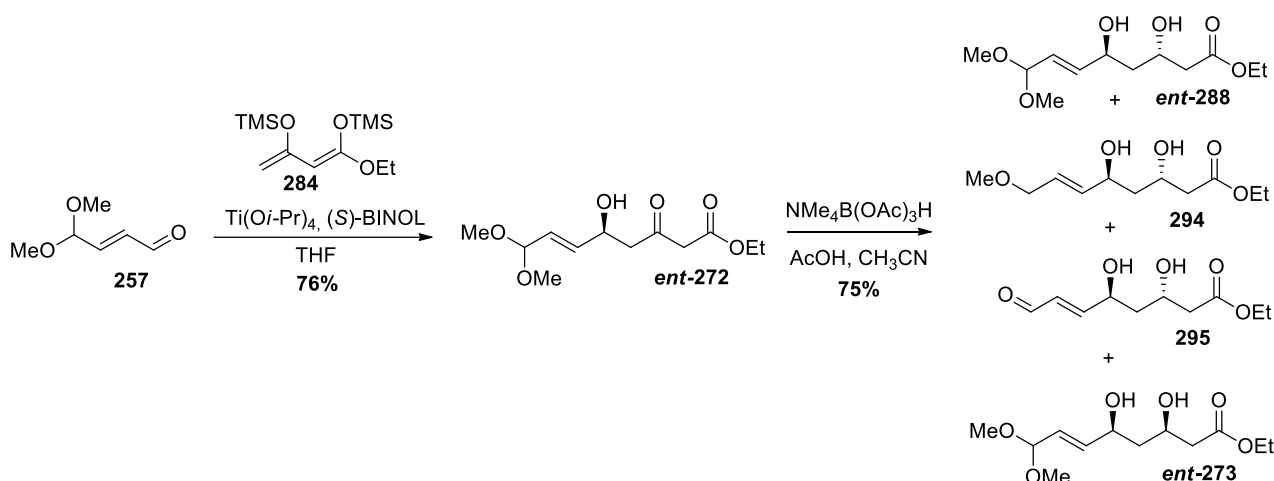


Schéma 132 : Cyclisations d'un substrat *trans* développées par MacMillan et coll. dans la synthèse du Brasoside

La cyclisation d'un substrat *trans* pourrait permettre également de déterminer l'impact de l'encombrement stérique des groupements OTBS de notre substrat.

En effet, si la stéréosélectivité observée diffère de celle précédemment obtenue par MacMillan dans les mêmes conditions sur le diastéréoisomère *trans* présentant la même stéréochimie, il pourra être conclut que l'encombrement stérique des OTBS joue un rôle important dans la diastéréosélectivité de cette cyclisation.

Le substrat *trans* a été synthétisé selon la même méthodologie que le substrat *cis* en utilisant la méthode de *trans*-réduction d'Evans.^[260]

Tableau 21 : Essais de *trans*-réduction

Entrée	Conditions	Ratio RMN	Rendement
1	5h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ puis 2 jours à t.a.	294 conversion complète	0%
2	5h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$	295/ent-288/ent-273 0,2/0,6/0,2	52%
3	4h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$	ent-288/ent-273 7/3	75%
4	3h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$	ent-288/ent-273 7/3	52%

L'étape de *trans*-réduction du substrat **272** issu de la réaction de Mukaiyama entre l'énal **257** et le diène de Chan **284**, a été réalisée en suivant le protocole de Nakamura.^[261] Tout d'abord la réaction de *trans*-réduction a été agitée 5h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ puis le week-end à température ambiante car la conversion semblait incomplète par CCM. En réalité, la conversion est complète après 3 heures de réaction. Après traitement basique pour neutraliser l'acidité, la RMN du brut réactionnel montre uniquement l'obtention du composé éther **294** (Tableau 21, entrée 1). L'attaque d'un hydrure sur l'acétal a déjà été observée précédemment lors de la réduction au DIBAL-H de l'ester (Tableau 14).

La diminution du temps de réaction à 5h donne le composé **ent-288** avec un rendement de 52% mais un pH trop acide lors du traitement entraîne l'obtention de 20% d'acétal déprotégé **295**, de 60% de produit *trans* attendu **ent-288** et de 20% de produit *cis* **ent-273** (Tableau 21, entrée 2). La réaction a de nouveau été effectuée avec un temps de réaction de 4h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et un pH de 8 est obtenu lors du traitement. Dans ces conditions, le produit attendu **ent-288** est synthétisé avec 75% de rendement et un ratio diastéréoisomérique de 70:30 (Tableau 21, entrée 3). La diminution du temps de réaction à 3h entraîne la chute du rendement à 52% mais n'influence pas le ratio diastéréoisomérique (Tableau 21, entrée 4).

A noter que les deux diastéréoisomères ne sont pas séparés à cette étape de la synthèse mais après les dernières étapes de synthèse (Schéma 133).

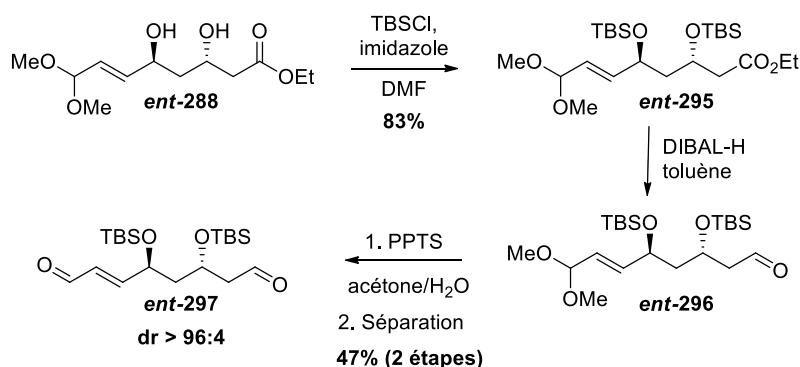
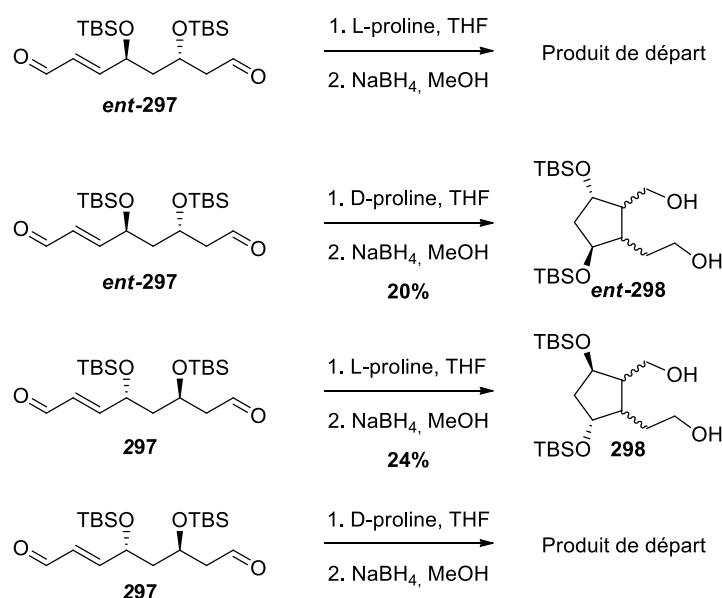


Schéma 133 : Synthèse du substrat énal-aldéhyde substitué par un diol-1,3 trans

La suite de la synthèse du substrat énal-aldéhyde de stéréochimie *trans* **ent-297** est identique à celle précédemment décrite pour le substrat de stéréochimie *cis*. Cependant, le produit de réduction au DIBAL-H **ent-296** n'est pas isolé et le brut est directement traité par du PPTS. Les deux diastéréoisomères obtenus lors de l'étape de *trans*-réduction sont séparés par chromatographie sur gel de silice à la fin de la synthèse pour obtenir le produit énal-aldéhyde **ent-297** avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 92% (déterminé par RMN ^1H). L'autre énantiomère **297** a également été synthétisé.

La cyclisation par addition de Michael intramoléculaire a été testée sur les deux énantiomères du substrat *trans* **297** avec la L- et la D-proline dans le THF (Schéma 134).

Schéma 134 : Cyclisations d'un substrat énal-aldéhyde de stéréochimie *trans*

Le substrat **ent-297** donne un produit cyclisé en présence de D-proline avec un rendement de 20%. Cependant en présence de L-proline seul le produit de départ est récupéré.

De façon similaire, le substrat **297** donne un produit cyclisé avec la L-proline avec un rendement de 24% et ne donne pas de produit avec la D-proline. L'écart de rendement observé est dû à l'imprécision de manipulation lors des traitements et purifications.

Ici, contrairement à nos attentes, un seul composé est de nouveau obtenu. Cependant quelle que soit la configuration finale que nous obtenons (pas déterminée en ce temps), il est possible de formuler la même hypothèse que pour la stéréochimie 1,3 *syn* avec les deux groupements OTBS. Ces groupements protecteurs ne permettent pas une flexibilité du substrat de départ, et le produit qui en résulte est à la fois le produit cinétique et thermodynamique, contrairement à la structure *trans* de MacMillan et Mangion (substituée par des groupements OTBDPS et méthyle).

IV. Conclusion

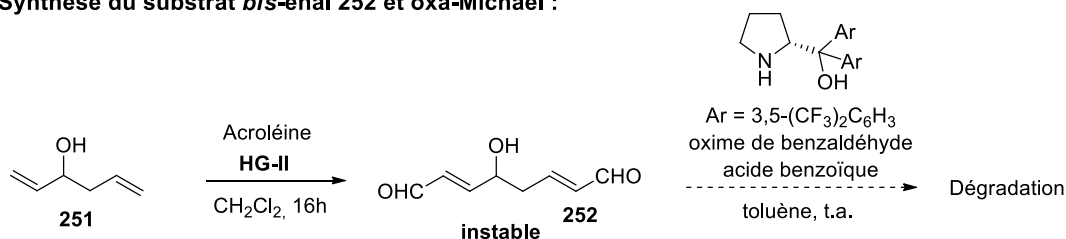
Dans ce chapitre, les différentes étapes de la séquence réactionnelle permettant d'obtenir un analogue de la lactone de Corey en trois étapes one-pot ont été étudiées séparément. Tout d'abord, la réaction de double métathèse de Bouzbouz a été reproduite sur l'alcool diène commercial **251** en présence d'acroléine. Cette métathèse est effectuée avec une conversion complète mais le produit *bis*-énal en résultant **252** est très instable et se dégrade à l'évaporation. Cependant, l'utilisation d'une séquence réactionnelle en one-pot pourrait permettre de s'affranchir de ce problème de stabilité.

La seconde étape de la séquence one-pot est une réaction organocatalysée d'oxa-Michael qui a été étudiée sur le modèle *bis*-énal protégé sous forme de diméthylacétal **267**. Ce substrat est synthétisé en 3 étapes à partir de l'énal **257**. Cette réaction d'oxa-Michael est catalysée par l'amine secondaire chirale de Jørgensen et le diol-1,3 **268** est obtenu avec les meilleurs résultats dans le chloroforme à 0 °C avec un temps de réaction d'une heure. Le substrat énal-aldéhyde **271** est obtenu en 2 étapes à partir du diol-1,3 **268** mais n'a pas pu être obtenu en quantité suffisante pour étudier l'étape suivante de cyclisation.

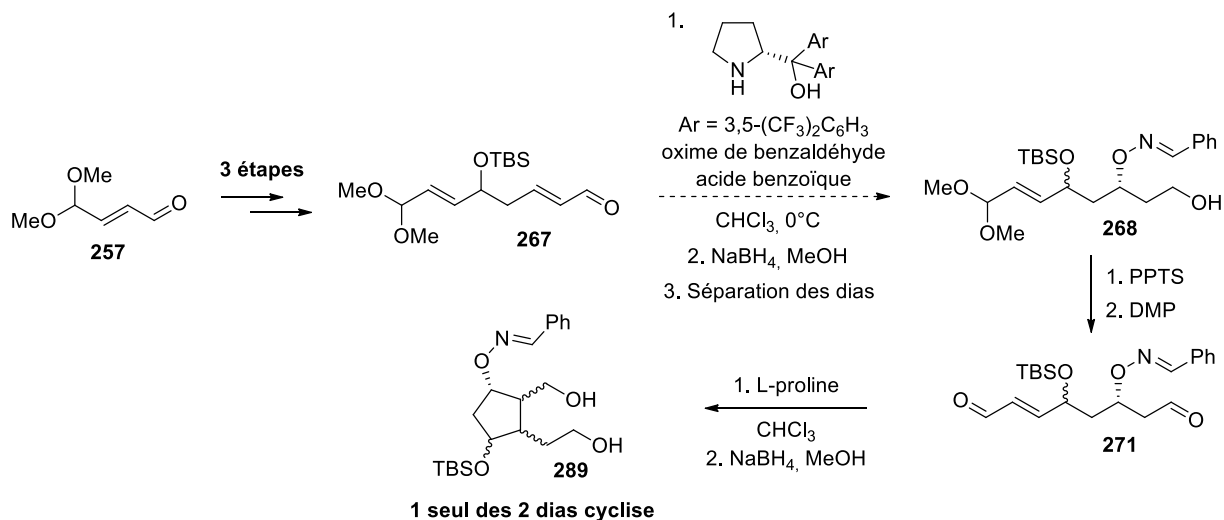
Enfin, la dernière étape de notre séquence réactionnelle est une cyclisation organocatalysée par addition de Michael intramoléculaire sur le substrat énal-aldéhyde **276**, synthétisé en 5 étapes à partir de l'énal **257**. Ce substrat est très stable et peut être stocké plusieurs mois à 5 °C.

Cette cyclisation n'avait jamais été étudiée sur un substrat substitué par deux substituants de configuration 1,3 *syn* et a tout d'abord été étudiée dans le chloroforme avec le catalyseur de Jørgensen afin de la rendre compatible avec l'étape précédente d'oxa-Michael. Cependant, l'utilisation du catalyseur de Jørgensen ne permet pas la cyclisation du substrat énal-aldéhyde et le produit de départ est récupéré.

Après un screening de solvant, le THF s'est révélé être le solvant le plus efficace pour cette réaction. Un screening de catalyseur a montré que seules les amines secondaires les plus nucléophiles d'après les travaux de Mayr (prolines et pyrrolidine) permettent la cyclisation sans ajout d'acide, alors que les amines possédant des nucléophilies intermédiaire (morpholine et prolinol) conduisent à la cyclisation uniquement en présence d'acide *p*-nitrobenzoïque. La L-proline et la morpholine se sont révélées être les catalyseurs les plus efficaces pour cette cyclisation (Schéma 135).

Synthèse du substrat *bis*-éнал 252 et oxa-Michael :

Synthèse du substrat éнал-aldéhyde 271 par oxa-Michael et cyclisation:



Synthèse de l'intermédiaire clé 291 par cyclisation du substrat éнал-aldéhyde 276 :

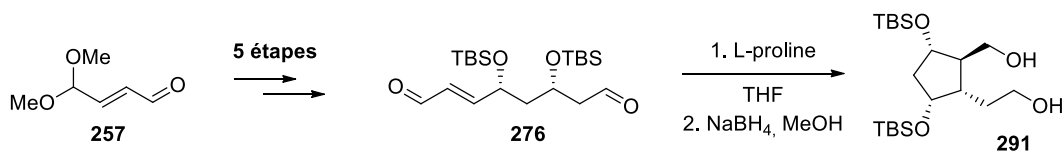


Schéma 135 : Schéma récapitulatif du développement d'une voie de synthèse de l'intermédiaire clé **291** dans la synthèse des prostaglandines

Ces étapes semblent donc réalisables en one-pot en effectuant un changement de solvant (CHCl_3 – THF) après l'étape d'oxa-Michael et en rajoutant de la L-proline dans le milieu réactionnel (Schéma 136).

Possible séquence one-pot pour la synthèse de l'intermédiaire clé :

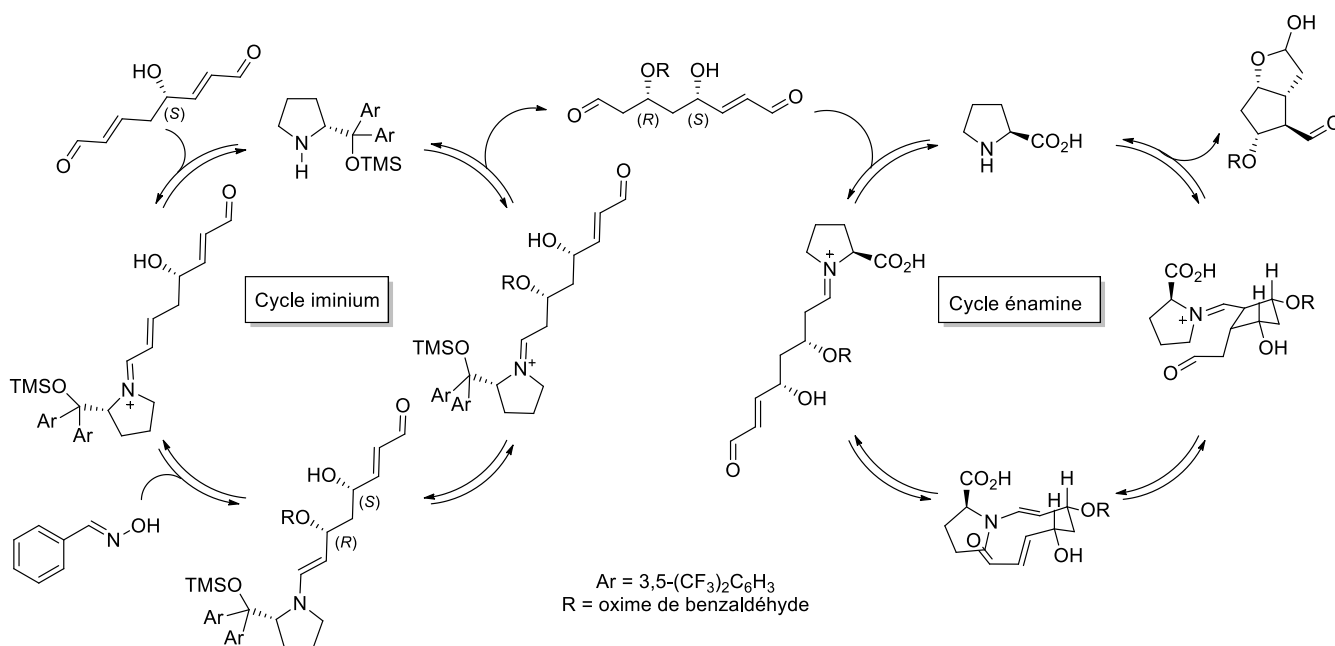
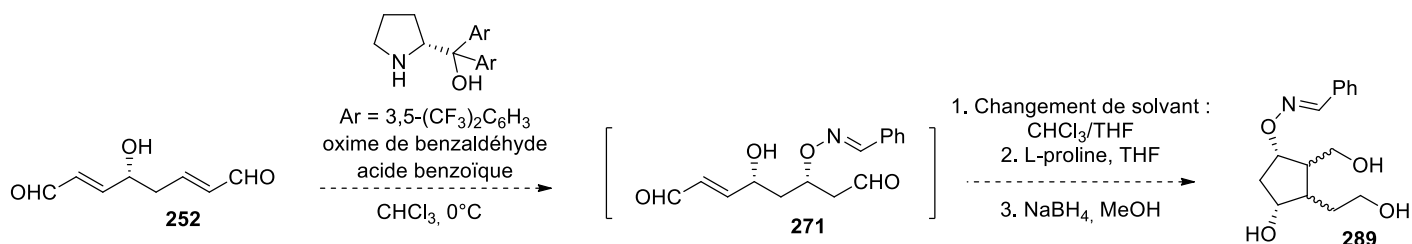


Schéma 136 : Possible cascade one-pot pour la synthèse de l'intermédiaire clé **291**

L'utilisation d'un substrat énal-ester α,β -insaturé qui conduirait à la formation d'un substrat aldéhyde-ester α,β -insaturé après l'étape d'oxa-Michael, pourrait fournir une approche alternative à cette séquence one-pot, permettant de s'affranchir des éventuels problèmes de stabilité du composé *bis*-énal **252** et de régiosélectivité lors de la réaction d'oxa-Michael.

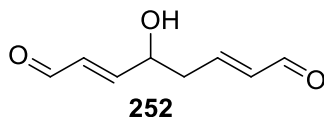
Le diol-1,5 cyclique **291** issu de la cyclisation organocatalysée peut être obtenu à l'échelle du gramme en 6 étapes avec un rendement de 17% et pourrait devenir un intermédiaire clé de la synthèse des prostaglandines et des isoprostanoïdes de stéréochimie *trans*. La synthèse totale de deux nouvelles isoprostanoïdes de stéréochimie *trans* a été effectuée à partir de cet intermédiaire, afin de prouver l'existence de ces nouveaux métabolites dans certaines matrices biologiques, d'étudier leurs potentiels comme nouveaux marqueurs du stress oxydant et leurs propriétés biologiques.

Partie expérimentale

**Stratégie de synthèse de la lactone de Corey par une cascade
de réactions organocatalysées**

a) Synthesis of *bis*-enal substrate **252**

Preparation of compound **252**



(*2E,6E*)-4-hydroxyocta-2,6-dienal (**252**)

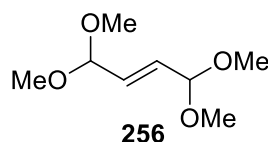
Bis-enal **252** was prepared following a literature procedure.^[219]

Alcohol **251** (100 mg, 1.02 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry and degassed CH₂Cl₂ under an argon atmosphere. Acrolein (172 mg, 3.06 mmol, 3 equiv.) and H-G II catalyst (38 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) were added and the reaction was stirred overnight at room temperature. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1/1 to 9/1) to afford the *bis*-enal **252** as dark yellow oil (117 mg, 0.76 mmol, 73%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=9.58 (d, ³J_{H/H} = 7.8 Hz, 1H, CH(O)), 9.51 (d, ³J_{H/H} = 7.8 Hz, 1H, CH(O)), 6.95 – 6.77 (m, 2H, CH=CH), 6.36 (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 7.8, ⁴J_{H/H} = 1.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.22 (ddt, ³J_{H/H} = 15.7, 7.8, ⁴J_{H/H} = 1.4 Hz, 1H, CH=CH), 4.73 – 4.60 (m, 1H, CH(OH)), 2.82 – 2.55 (m, 2H, CH₂).

b) Synthesis of enal **257**

Preparation of compound **256**



(*E*)-1,1,4,4-tetramethoxybut-2-ene (**256**)

Dimethoxyfuran was ring opened under acidic condition with trimethyl orthoformate in methanol at reflux for 10 min, following literature procedure.^[238] Reaction time was reduced from 1 hour to 10 min in order to prevent the formation of a side production derived from addition of a methoxy group on the alkene.

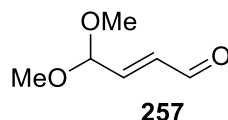
2,5-dimethoxydihydrofuran (10 g, 77 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry MeOH (100 mL). Trimethyl orthoformate (33 mg, 0.31 mol, 4 equiv.) and *p*-toluenesulfonic acid (1.33 g, 7.7 mmol, 10 mol%) were added. The reaction was heated to reflux and stirred 10 minutes. The reaction was quenched at reflux by K₂CO₃ (1 g, 0.77 mmol, 10 mol%) addition.

The reaction was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. CH_2Cl_2 (100 mL) was added and the mixture was filtered and concentrated under vacuum.

The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 1/10 to 3/10) to provide the fumaraldehyde *bis*-dimethylacetal **256** as colorless oil (9 g, 51.7 mmol, 70 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=5.81$ (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 2.2, 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.82 (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 2.2, 1.2$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.31 (s, 12H, OCH_3).

Preparation of compound 257



(*E*)-4,4-dimethoxybut-2-enal (257)

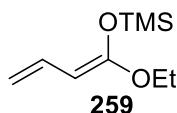
The *bis*-dimethylacetal of fumaraldehyde **256** was monodeprotected under acidic condition with Amberlyst[®] to provide enal **257** following literature procedure.^[230] Reaction time was increased from 6 to 12 minutes for better conversion of the fumaraldehyde *bis*-dimethylacetal. A separable mixture of starting material, desired product and fully deprotected product was always obtained. After purification of the crude by silica gel column chromatography, enal **257** was obtained as a single product.

The fumaraldehyde *bis*-dimethylacetal **256** (6 g, 34 mmol, 1 equiv.) was dissolved in acetone (150 mL). Water (1.8 mL, 0.1 mmol, 3 equiv.) was added followed by Amberlyst[®] (1.263 g). The mixture was vigorously stirred for 12 minutes and filtered. The mixture was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 1/4) to provide enal **257** as yellow oil (3.3 g, 0.25 mmol, 73 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=9.61$ (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 7.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 6.62 (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.9, 3.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$), 6.35 (ddd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.9, 7.8, ^4J_{\text{H}/\text{H}} = 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$), 5.04 (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 3.9, ^4J_{\text{H}/\text{H}} = 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.35 (s, 6H, OCH_3).

c) Vinylogous Mukaiyama

Preparation of compound 259



(*Z*)-((1-ethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy)trimethylsilane (259)

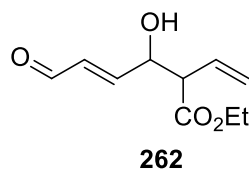
Silyl enol ether **259** was prepared following a literature procedure.^[220]

Distilled DIPA (1.9 g, 19.2 mmol, 1.2 equiv.) was solubilized in distilled THF (30 mL) under an argon atmosphere and *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 12 mL, 19.2 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise at 0 °C.

The mixture was cooled at -78 °C and distilled DMPU (2.5 g, 19.2 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred for 30 minutes and ester **258** (1.8 g, 16 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction was stirred 1 hour and distilled TMSCl (2.8 g, 25.6 mmol, 1.6 equiv.) was added. The reaction was stirred 30 minutes at -78 °C then allowed to warm up to room temperature. The reaction mixture was filtered on Na₂SO₄ and the solvents were removed under vacuum. The crude was diluted in dry pentane (75 mL) and filtered on Na₂SO₄ until no salt remained. Then, the crude was dissolved in dry pentane (100 mL) and quickly washed with NaHCO₃ sat. (30 mL) and brine (30 mL). The organic layers were dried on Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by distillation on Kugel-Rohr (100 °C, 0.7 mbar). The silyl enol ether **259** was obtained as a mixture 0.8/0.2 desired product/SM and as colorless oil (1.58 g, 8.5 mmol, 53%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ=6.50 (dt, ³J_{H/H} = 17.2, 10.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.82 (dd, ³J_{H/H} = 17.2, ⁴J_{H/H} = 2.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.66 – 4.50 (m, 1H, CH=CH₂), 4.45 (d, ³J_{H/H} = 10.4 Hz, 1H, CH=Cq), 3.80 (q, ³J_{H/H} = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.30 (t, ³J_{H/H} = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.23 (s, 9H, SiCH₃).

Preparation of compound 262



(*E*)-ethyl 3-hydroxy-6,6-dimethoxy-2-vinylhex-4-enoate (**262**)

The enal **257** (130 mg, 1 mmol, 1 equiv.) and silyl enol ether **259** (205 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in dry CH₂Cl₂/Et₂O (11 mL, 9/1 : v/v) under an argon atmosphere. The reaction was cooled at -78 °C and BF₃·OEt₂ (0.14 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred 1 hour at -78 °C and quenched with H₂O (1 mL) and HCl 1M (0.5 mL). The mixture was diluted in THF (5 mL) then allowed to warm up to room temperature and stirred 10 minutes. Then, the mixture was poured in NaHCO₃ sat. (30 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1/1) to afford the enal **262** as yellow oil with a diastereoisomeric ratio of 69:31.

Major diastereoisomer

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ=9.52 (d, ³J_{H/H} = 7.9 Hz, 1H, CH(O)), 6.72 (dd, ³J_{H/H} = 15.6, 4.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.32 (ddd, ³J_{H/H} = 15.6, 7.9, 1.7 Hz, 1H, CH=CH), 5.92 – 5.58 (m, 1H, CH=CH₂), 5.34 – 5.18 (m, 2H, CH=CH₂), 4.78 – 4.70 (m, 1H, CH(OH)), 4.16 (q, ³J_{H/H} = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.27 – 3.17 (m, 1H, CHC(O)OCH₂), 1.24 (t, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

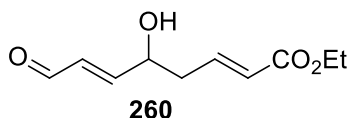
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =193.4 (1C, $\text{CH}(\text{O})$), 172.1 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$), 155.0 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 132.4 (1C, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.6 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 121.2 (1C, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 71.0 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 61.6 (1C, OCH_2CH_3), 55.2 (1C, $\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2$), 14.1 (1C, OCH_2CH_3).

Minor diastereoisomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =9.53 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 6.81 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$, 4.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.33 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$, 7.9, 1.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.84 – 5.72 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34 – 5.18 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.70 – 4.61 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 4.16 (q, $^3J_{\text{H/H}} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.27 – 3.17 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2$), 1.23 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =193.4 (1C, $\text{CH}(\text{O})$), 172.1 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$), 155.6 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 132.2 (1C, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 121.0 (1C, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 71.3 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 61.5 (1C, OCH_2CH_3), 56.0 (1C, $\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2$), 14.1 (1C, OCH_2CH_3).

Preparation of compound 260



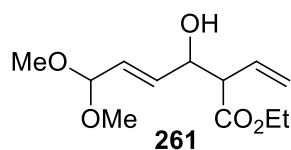
(2E,6E)-ethyl 5-hydroxy-8-oxoocta-2,6-dienoate (260)

BINOL (58 mg, 0.2 mmol, 0.4 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (10 mL) under an argon atmosphere. $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (4 μL , 0.1 mmol, 0.2 equiv.) was added and the reaction was stirred 1 hour at room temperature. The enal **257** (0.5 mmol, 1 equiv.) and the silyl enol ether **259** (0.75 mmol, 1.5 equiv.) were added and the reaction was stirred 24 hours at room temperature then quenched with HCl 1M (1 mL) and stirred 20 minutes. NH_4Cl sat. (10 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 1/1 to 4/1). The enal **260** was obtained as yellow oil (19 mg, 0.096 mmol, 19%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =9.59 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 7.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 6.93 (dt, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6$, 7.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.82 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$, 4.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.35 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$, 7.8, $^4J_{\text{H/H}} = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.95 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.65 – 4.55 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 4.19 (q, $^3J_{\text{H/H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.65 – 2.47 (m, 2H, CH_2), 1.28 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =193.4 (1C, $\text{CH}(\text{O})$), 157.0 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 142.9 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 131.5 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 125.2 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 69.7 (1C, OCH_2CH_3), 60.7 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 39.2 (1C, OCH_2CH_3), 14.4 (1C, CH_2).

Preparation of compound 261

**(E)-ethyl 3-hydroxy-6,6-dimethoxy-2-vinylhex-4-enoate (261)**

The enal **257** (100 mg, 0.78 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (2 mL) under an argon atmosphere. Zn dust (large excess) and the silyl enol ether **259** (217 mg, 1.2 mmol, 1.5 equiv.) were added. The reaction was heated at reflux for 1 hour then allowed to cool down to room temperature. The reaction was diluted in CH₂Cl₂ (5 mL) and quenched by NaHCO₃ sat. (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) and the organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 3/7 to 1/1). The alcohol **261** was obtained as a racemic mixture of diastereoisomers (ratio 1/1) and as yellow oil (32 mg, 0.13 mmol, 21%).

Diastereoisomer 1:

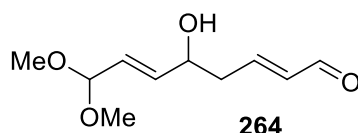
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=5.97 – 5.65 (m, 3H, CH=CH+CH=CH₂), 5.31 – 5.17 (m, 2H, CH=CH₂), 4.81 – 4.74 (m, 1H, CH(OCH₃)₂), 4.51 – 4.37 (m, 1H, CH(OH)), 4.16 (q, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.28 (s, 6H, OCH₃), 3.20 – 3.11 (m, 1H, CHC(O)OCH₂), 1.25 (t, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=172.5 (1C, C(O)OCH₂), 134.2 (1C, CH=CH), 132.2 (1C, CH=CH₂), 128.9 (1C, CH=CH), 120.5 (1C, CH=CH₂), 102.2 (1C, CH(OCH₃)₂), 72.3 (1C, CH(OH)), 66.0 (1C, OCH₂CH₃), 56.5 (1C, CHC(O)OCH₂), 52.7 (2C, OCH₃), 15.4 (1C, OCH₂CH₃).

Diastereoisomer 2:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=5.97 – 5.65 (m, 3H, CH=CH+CH=CH₂), 5.31 – 5.17 (m, 2H, CH=CH₂), 4.81 – 4.74 (m, 1H, CH(OCH₃)₂), 4.51 – 4.37 (m, 1H, CH(OH)), 4.15 (q, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.28 (s, 6H, OCH₃), 3.20 – 3.11 (m, 1H, CHC(O)OCH₂), 1.25 (t, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=169.9 (1C, C(O)OCH₂), 133.6 (1C, CH=CH), 131.7 (1C, CH=CH₂), 128.7 (1C, CH=CH), 120.0 (1C, CH=CH₂), 102.2 (1C, CH(OCH₃)₂), 71.9 (1C, CH(OH)), 61.2 (1C, OCH₂CH₃), 56.6 (1C, CHC(O)OCH₂), 52.7 (2C, OCH₃), 14.2 (1C, OCH₂CH₃).

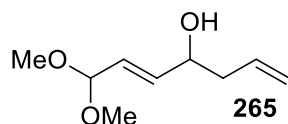
d) Synthesis of enals **264** and **267**Preparation of compound **264****(2E,6E)-5-hydroxy-8,8-dimethoxyocta-2,6-dienal (264)**

Distillated DIPA (84 μL , 0.6 mmol, 1.2 equiv.) was dissolved in distillated THF (5 mL) under an argon atmosphere. *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 380 μL , 0.6 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction was stirred 1 hour.

2,6-diphenylphenol (810 mg, 3.3 mmol, 6.6 equiv.) was dissolved in distillated toluene (5 mL) under an argon atmosphere and AlMe_3 (2M, 550 μL , 1.1 mmol, 2.2 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred 30 minutes at room temperature then cooled down at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Crotonaldehyde **263** (41 μL , 0.5 mmol, 1 equiv.) and enal **257** (65 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) were added prior to LDA addition by cannulation. The reaction was stirred 15 minutes at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and quenched by NH_4Cl sat. (5 mL). H_2O (15 mL) and Et_2O (15 mL) were added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$: 2:1 to 5:1) to afford the enal **264** as yellow oil (46 mg, 0.23 mmol, 46%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =9.49 (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 6.87 (dt, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.7$, 7.1 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.17 (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.7$, 7.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.90 (ddd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.7$, 5.8, $^4J_{\text{H}/\text{H}} = 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.70 (ddd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.7$, 4.7, $^4J_{\text{H}/\text{H}} = 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.81 – 4.75 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.38 (*pseudo*q, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$). 3.30 (s, 6H, OCH_3) 2.63 – 2.54 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =193.9 (1C, $\text{CH}(\text{O})$), 153.6 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 136.0 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 135.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.1 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 102.1 (1C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 70.4 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 53.0 (1C, OCH_3), 52.9 (1C, OCH_3), 40.1 (1C, CH_2).

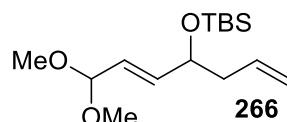
Preparation of compound **265****(E)-7,7-dimethoxyhepta-1,5-dien-4-ol (265)**

Enal **257** (2.14 g, 16.5 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (120 mL). The mixture was cooled at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and allylmagnesium bromide (1M in THF, 17.3 mL, 17.3 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction was stirred 1 hour at this temperature then quenched with NH_4OH sat. (40 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 30 mL) and the organic layers were washed with brine (80 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum.

The alcohol **265** was clean by NMR and was directly used without further purification (2.8 g, 16.5 mmol, quant.).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ =5.81 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$, 5.6, $^4J_{\text{H/H}} = 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.77 – 5.65 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.58 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.8$, 4.9, $^4J_{\text{H/H}} = 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.15 – 4.98 (m, 2H $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.71 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 4.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.19 – 4.07 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 3.23 (s, 6H, OCH_3), 2.30 – 2.19 (m, 2H, CH_2).

Preparation of compound 266



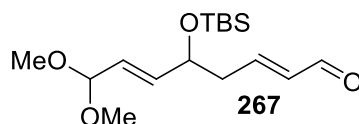
(*E*)-tert-butyl((7,7-dimethoxyhepta-1,5-dien-4-yl)oxy)dimethylsilane (266)

Alcohol **265** (850 mg, 4.9 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (30 mL) then TBSCl (930 mg, 6.15 mmol, 1.25 equiv.) and imidazole (670 mg, 9.8 mmol, 2 equiv.) were added and the reaction was stirred 2 days at room temperature. H_2O (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 15 mL). The organic layers were washed with brine (40 mL), dried over MgSO_4 , dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 3/97 to 5/95) to afford the alkene **266** as yellow oil (763 mg, 2.7 mmol, 54%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ =5.83 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.8$, 5.5, $^4J_{\text{H/H}} = 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.83 – 5.69 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.58 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$, 4.8, $^4J_{\text{H/H}} = 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.11 – 4.94 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.77 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.26 – 4.12 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 3.29 (s, 6H, OCH_3), 2.31 – 2.16 (m, 2H, CH_2), 0.88 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 3H, SiCH_3), 0.03 (s, 3H, SiCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =137.7 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 134.8 (1C, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.1 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 117.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 102.7 (1C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 72.2 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 52.6 (2C, OCH_3), 42.9 (1C, CH_2), 26.0 (3C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), –4.4 (1C, SiCH_3), –4.7 (1C, SiCH_3).

Preparation of compound 267



(*2E,6E*)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8,8-dimethoxyocta-2,6-dienal (267)

Alkene **266** (590 mg, 2.06 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry and degassed CH_2Cl_2 (6 mL) under an argon atmosphere. Acrolein (170 mg, 3.1 mmol, 1.5 equiv.) and H-G II catalyst (26 mg, 0.04 mmol, 2 mol%) were added and the reaction was stirred at room temperature overnight.

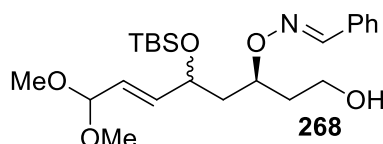
H-G II catalyst (13 mg, 0.02 mmol, 1 mol%) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 3/7 to 1/1) to afford enal **267** as yellow oil (380 mg, 1.2 mmol, 59%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=9.50 (d, ³J_{H/H} = 7.9 Hz, 1H, CH(O)), 6.83 (dt, ³J_{H/H} = 15.6, 7.3 Hz, 1H, CH=CH), 6.13 (ddt, ³J_{H/H} = 15.8, 8.0, ⁴J_{H/H} = 1.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.84 (ddd, ³J_{H/H} = 15.6, 5.4, ⁴J_{H/H} = 1.1 Hz, 1H, CH=CH), 5.64 (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 4.5, ⁴J_{H/H} = 1.3 Hz, 1H, CH=CH), 4.80 (d, ³J_{H/H} = 4.5 Hz, 1H, CH(OCH₃)₂), 4.38 (*pseudo*q, ³J_{H/H} = 5.5 Hz, 1H, CH(OTBS)), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 2.59 – 2.50 (m, 2H, CH₂), 0.89 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=194.0 (1C, CH(O)), 154.4 (1C, CH=CH), 136.5 (1C, CH=CH), 135.2 (1C, CH=CH), 127.3 (1C, CH=CH), 102.2 (1C, CH(OCH₃)₂), 71.1 (1C, CH(OTBS)), 52.7 (2C, OCH₃), 41.4 (1C, CH₂), 25.9 (3C, SiCq(CH₃)₃), 18.3 (1C, SiCq(CH₃)₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.7 (1C, SiCH₃).

e) Introduction of second hydroxy by an oxa-Michael reaction

Preparation of compound 268



(*E*)-benzaldehyde O-((3*S*,*E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-8,8-dimethoxyoct-6-en-3-yl) oxime (**268**)

Enal **267** (200 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CHCl₃ (320 μL). Benzaldehyde oxime (232 mg, 1.9 mmol, 3 equiv.), Jørgensen catalyst (38 mg, 0.064 mmol, 10 mol%) and benzoic acid (8 mg, 0.064 mmol, 10 mol%) were added and the reaction was stirred 1 hour at 0 °C. Dry MeOH (0.5 mL) and NaBH₄ (73 mg, 1.9 mmol, 3 equiv.) were added and the reaction was stirred 1 hour at 0 °C. The reaction was quenched with NH₄Cl sat. (2 mL). The mixture was diluted in Et₂O (10 mL) and H₂O (5 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). Organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified and the diastereoisomers were separated by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1/1) to afford the desired product **268** as yellow oil (123 mg, 0.28 mmol, 45%).

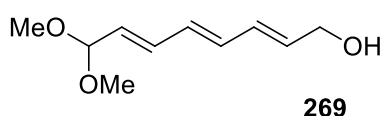
Diastereoisomer 1 : (94 mg, 34%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=8.06 (s, 1H, N=CH), 7.58 – 7.49 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.31 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.84 (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 6.0, ⁴J_{H/H} = 1.1 Hz, 1H, CH=CH), 5.59 (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 4.8, ⁴J_{H/H} = 1.2 Hz, 1H, CH=CH), 4.75 (d, ³J_{H/H} = 4.9 Hz, 1H, CH(OCH₃)₂), 4.58 (dtd, ³J_{H/H} = 9.7, 6.4, ⁴J_{H/H} = 3.1 Hz, 1H, CH(OTBS)), 4.43 – 4.33 (m, 1H, CH-O-N), 3.82 – 3.66 (m, 2H, CH₂OH), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 1.95 – 1.81 (m, 3H, CH(OTBS)CH₂CH₂OH), 1.64 (ddd, ³J_{H/H} = 14.4, 9.5, 3.1 Hz, 1H, CH(OTBS)CH₂CH₂OH), 0.88 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃).

Diastereoisomer 2 : (29 mg, 11%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ =8.06 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.59 – 7.50 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.41 – 7.32 (m, 2H, CH_{Ar}), 5.90 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$, 6.0, $^4J_{\text{H/H}} = 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.62 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7$, 4.8, $^4J_{\text{H/H}} = 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.79 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.51 – 4.33 (m, 2H, $\text{CH}(\text{OTBS}) + \text{CH}-\text{O}-\text{N}$), 3.85 – 3.68 (m, 2H, CH_2OH), 3.29 (s, 6H, OCH_3), 2.10 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 13.9$, $^3J_{\text{H/H}} = 8.5$, 5.2 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}-\text{O}-\text{N}$), 1.90 (*pseudo*q, $^3J_{\text{H/H}} = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.70 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 14.0$, $^3J_{\text{H/H}} = 7.7$, 4.7 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}-\text{O}-\text{N}$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.03 (s, 3H, SiCH_3).

NMR data of secondary product 269



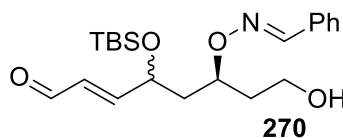
(2*E*,4*E*,6*E*)-8,8-dimethoxyocta-2,4,6-trien-1-ol (269)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ =6.41 – 6.13 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.88 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 11.7$, 9.4, $^4J_{\text{H/H}} = 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.64 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.2$, 5.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.85 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 5.0$, $^4J_{\text{H/H}} = 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.21 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 5.7$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.32 (s, 6H, OCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ =133.7 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 133.6 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 133.4 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 131.8 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 131.1 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 129.5 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 102.6 (1C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 63.4 (1C, CH_2OH), 52.8 (2C, OCH_3).

f) Synthesis of enal-aldehyde substrate 271

Preparation of compound 270



(6*S*,*E*)-6-(((*E*)-benzylideneamino)oxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxyoct-2-enal (270)

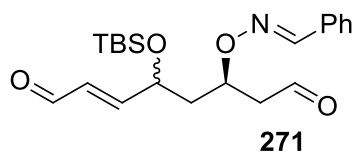
Alcohol **268** (55 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture acetone/ H_2O (4.5 mL, 2/1 : v/v). PPTS (35 mg, 0.14 mmol, 1.1 equiv.) was added and the reaction was stirred 2 hours at room temperature. H_2O (3 mL) and Et_2O (10 mL) were added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford alcohol **270** as yellow oil without further purification (44 mg, 0.11 mmol, 87%).

Diastereoisomer 1:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta=9.56$ (d, $^3J_{\text{H/H}} = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 8.10 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.60 – 7.51 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.35 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.83 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6$, 4.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.27 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6$, 7.9, $^4J_{\text{H/H}} = 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.68 – 4.55 (m, 2H, $\text{CH}(\text{OTBS})+\text{CH}-\text{O}-\text{N}$), 3.86 – 3.69 (m, 2H, CH_2OH), 2.07 – 1.83 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}+\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}-\text{O}-\text{N}$), 1.70 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 14.5$, 9.4, $^4J_{\text{H/H}} = 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}-\text{O}-\text{N}$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.01 (s, 3H, SiCH_3).

Diastereoisomer 2 :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta=9.56$ (d, $^3J_{\text{H/H}} = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 8.10 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.59 – 7.49 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.33 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.83 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6$, 4.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.27 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6$, 7.9, 1.5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.65 (dtd, $^3J_{\text{H/H}} = 7.9$, 4.7, $^4J_{\text{H/H}} = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 4.49 (tt, $^3J_{\text{H/H}} = 8.7$, 4.2 Hz, 1H, $\text{CH}-\text{O}-\text{N}$), 3.86 – 3.69 (m, 2H, CH_2OH), 2.21 (ddt, $^2J_{\text{H/H}} = 14.1$, $^3J_{\text{H/H}} = 9.2$, 4.8 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}-\text{O}-\text{N}$), 2.01 – 1.77 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}+\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}-\text{O}-\text{N}$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.01 (s, 3H, SiCH_3).

Preparation of compound 271**(6*R*,*E*)-6-(((*E*)-benzylideneamino)oxy)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)oct-2-enedial (271)**

Alcohol **270** (44 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL). Dess-Martin periodinane (0.5M in CH_2Cl_2 , 255 μL , 0.12 mmol, 1.1 equiv.) was added and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with a solution of $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% aq. (3 mL 1/1 : v/v). The mixture was stirred 1 hour and H_2O (5 mL) was added. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 10 mL) and the organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 1/5) to afford aldehyde **271** as yellow oil (37 mg, 0.095 mmol, 86%).

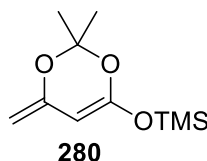
Diastereoisomer 1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta=9.85$ (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 3.2$, $^4J_{\text{H/H}} = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 9.56 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 8.06 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.59 – 7.49 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.43 – 7.32 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.82 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6$, 4.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.28 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6$, 7.9, $^4J_{\text{H/H}} = 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.93 (dddd, $^3J_{\text{H/H}} = 10.2$, 7.4, 4.7, $^4J_{\text{H/H}} = 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 4.67 (dddd, $^3J_{\text{H/H}} = 9.5$, 4.6, 3.0, $^4J_{\text{H/H}} = 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{O}-\text{N}$), 2.86 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 16.2$, $^3J_{\text{H/H}} = 7.4$, 3.2 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$), 2.67 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 16.1$, $^3J_{\text{H/H}} = 4.7$, 1.6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$), 2.04 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 14.3$, $^3J_{\text{H/H}} = 10.2$, 3.0 Hz, 1H, CH_2), 1.75 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 14.4$, $^3J_{\text{H/H}} = 9.6$, 2.8 Hz, 1H, CH_2), 0.92 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.02 (s, 3H, SiCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =200.3 (1C, CH(O)), 193.6 (1C, CH(O)), 159.8 (1C, CH=N), 149.5 (1C, CH=CH), 131.9 (1C, C_{qAr}), 130.7 (1C, CH=CH), 130.3 (1C, CH_{Ar}), 128.9 (2C, CH_{Ar}), 127.2 (2C, CH_{Ar}), 74.6 (1 C, CH(OTBS)), 68.4 (1C, CH-O-N), 49.2 (1C, $\text{CH}_2\text{CH(O)}$), 41.5 (1C, CH_2), 25.9 (3C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), -4.3 (1C, SiCH_3), -4.8 (1C, SiCH_3).

g) Enantioselective synthesis of hydroxy-ketone substrate **272** by a Mukaiyama reaction

Preparation of compound **280**

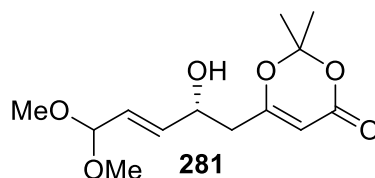


((2,2-dimethyl-4-methylene-4H-1,3-dioxin-6-yl)oxy)trimethylsilane (**280**)

Distilled DIPA (900 μL , 6.2 mmol, 1.07 equiv.) was dissolved in distilled THF (10 mL) under an argon atmosphere. *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 4 mL, 6.3 mmol, 1.09 equiv.) was added dropwise at -78°C and the reaction was stirred 1 hour at this temperature. Enone **183** was added in dry THF (1.5 mL) by cannulation and the reaction was stirred at -78°C for 40 minutes. TMSCl (1.25 mL, 9.9 mmol, 1.7 equiv.) was added in dry THF (1.5 mL) by cannulation. The reaction was stirred at -78°C for 40 minutes. Then the mixture was concentrated under vacuum, diluted in pentane and filtered on Celite[®]. This treatment was repeated until no salt precipitated. The crude is obtained as a mixture 7/3 of **280**/SM and is used without further purification (920 mg, 4.3 mmol, 51%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =4.64 (s, 1H, $\text{CH}=\text{Cq}$), 4.06 (s, 1H, $\text{CHH}=\text{Cq}$), 3.87 (s, 1H, $\text{CHH}=\text{Cq}$), 1.54 (s, 6H, CH_3), 0.26 (s, 9H, SiCH_3).

Preparation of compound **281**



(*R,E*)-6-(2-hydroxy-5,5-dimethoxypent-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (**281**)

(*R*)-BINOL (286 mg, 1 mmol, 0.5 equiv.) was dissolved in dry THF (6 mL). CaH_2 (40 mg) was added prior to $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (300 μL , 1 mmol, 0.5 equiv.) addition. The reaction was stirred 30 minutes at room temperature then cooled to -20°C . Enal (260 mg, 2 mmol, 1 equiv.) was added in dry THF (1.5 mL) by cannulation.

After 30 minutes, silyl enol ether (642 mg, 3 mmol, 1.5 equiv.) was added in dry THF (1.5 mL) by cannulation.

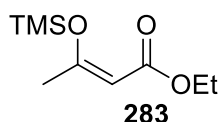
The reaction was stirred 2 hours at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was quenched with a mixture $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (8 mL, 2/1 : v/v) cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was filtered on Celite[®]. H_2O (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 15 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P , 1/1) to afford the alcohol as yellow oil (306 mg, 1.12 mmol, 56%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=5.89$ (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7, 5.8, ^4J_{\text{H/H}} = 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.72 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7, 4.5, ^4J_{\text{H/H}} = 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.32 (s, 1H, $\text{CH}=\text{Cq}$), 4.78 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.47 (*pseudo*q, $^3J_{\text{H/H}} = 6.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 3.30 (s, 6H, OCH_3), 2.49 – 2.41 (m, 2H, CH_2), 1.68 (s, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=168.3$ (1C, $\text{C}(\text{O})$), 165.1 (1C, $\text{Cq}=\text{CH}$), 135.7 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.1 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 106.9 (1C, $\text{OCq}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 102.2 (1C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 95.5 (1C, $\text{CH}=\text{Cq}$), 68.6 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 56.0 (1C, OCH_3), 52.9, (1C, OCH_3), 41.4 (1C, CH_2), 25.5 (1C, CH_3), 24.9 (1C, CH_3).

Preparation of Chan's diene **284**

Chan's diene **284** was obtained in two steps from ethyl acetoacetate following literature procedure.^[240]



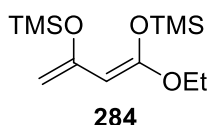
(Z)-ethyl 3-((trimethylsilyl)oxy)but-2-enoate (**283**)

All reagents and solvents excepted ethyl acetoacetate were distilled and dried before use.

Ethyl acetoacetate (12.7 mL, 100 mmol, 1 equiv.) was dissolved in hexanes (200 mL) under an argon atmosphere. Triethylamine (16.2 mL, 120 mmol, 1.2 equiv.) was added followed by TMSCl (14 mL, 110 mmol, 1.1 equiv.) dropwise. The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature overnight, then filtered and rinsed with pentane (50 mL). The crude was concentrated under vacuum and purified by Kügel-Rohr distillation (20 mmHg, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$) to provide silyl enol ether **283** as colorless oil (18.6 g, 92 mmol, 92 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=5.11$ (s, 1H, $\text{CH}=\text{Cq}$), 4.11 (q, $^3J_{\text{H/H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.25 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.26 (s, 9H, SiCH_3).

Preparation of compound **284**



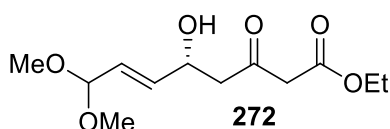
(Z)-4-ethoxy-2,2,8,8-tetramethyl-6-methylene-3,7-dioxa-2,8-disilanon-4-ene (**284**)

Under an argon atmosphere, di-*iso*-propylamine (7 mL, 50.6 mmol, 1.1 equiv.) was dissolved in THF (66 mL) and *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 31 mL, 50.6 mmol, 1.1 equiv.) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

The reaction was stirred 2 hours at this temperature. Silyl enol ether **283** (9.3 g, 46 mmol, 1 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred 30 minutes at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. TMSCl (7.8 mL, 64.4 mmol, 1.4 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm up to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred 1 hour. The reaction mixture was filtered and concentrated. Pentane (100 mL) was added and the mixture was filtered and concentrated under vacuum. This procedure was repeated several times to remove the ammonium chloride salt by precipitation. Because of its unstability when heated up to $80\text{ }^{\circ}\text{C}$,^[242] tri-alkoxydiene **284** was not purified by distillation and used as a crude.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=4.47$ (s, 1H, $\text{CH}=\text{Cq}$), 4.16 – 4.10 (m, 1H, $\text{CHH}=\text{Cq}$), 3.92 – 3.87 (m, 1H, $\text{CHH}=\text{Cq}$), 3.76 (q, $^3J_{\text{H/H}} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.30 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.25 (s, 9H, SiCH_3), 0.20 (s, 9H, SiCH_3).

Preparation of compound 272



(*R,E*)-ethyl 5-hydroxy-8,8-dimethoxy-3-oxooct-6-enoate (**272**)

Racemic procedure from enal **257** and ethyl acetoacetate:

NaH (60% in mineral oil, 1.85 g, 46.4 mmol, 1.3 equiv.) was stirred in suspension in dry THF (70 mL). The mixture was cooled at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the ethyl acetoacetate (4.6 mg, 35.7 mmol, 1 equiv.) was added. After the end of gas evolution, the reaction was stirred 30 minutes at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ prior to HMPA (7.4 mL, 37 mmol, 1.2 equiv.) addition. The reaction was cooled at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 27 mL, 37 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise for 30 minutes. The reaction was allowed to reach $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was stirred 30 minutes. The reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ prior to enal **257** (4.6 g, 35.7 mmol, 1 equiv.) addition. The reaction was stirred 2 hours at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, then quenched with H_2O (40 mL) at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. AcOH 10% aq. was added until pH 6. The mixture was diluted in Et_2O (60 mL) and the organic layer was washed with NaHCO_3 (50 mL). The aqueous layers were washed with Et_2O (3 x 60 mL). The organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 1/1 to 7/3) to afford alcohol **272** as dark yellow oil (7.1 g, 27 mmol, 76%).

Enantioselective procedure from alcohol **281**:

The alcohol **281** (172 mg, 0.63 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry toluene (6 mL). EtOH (2 mL) was added and the reaction was heated at reflux for 7 hours. The crude was concentrated and purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 1/1) to afford alcohol **272** as yellow oil (62 mg, 38%).

Enantioselective procedure from enal **257 and Chan's diene **284**:**

(*R*)-BINOL (801 mg, 2.8 mmol, 0.2 equiv.) was dissolved in dry THF (40 mL) and LiCl (238 mg, 5.6 mmol, 0.4 equiv.) was added, followed by Ti(*Oi*-Pr)₄ (795 mg, 2.8 mmol, 0.2 equiv.) dropwise. The reaction was stirred 1 hour at room temperature and cooled to -78 °C prior to the enal **257** (1.8 g, 14 mmol, 1 equiv.) addition. After 30 minutes, silyl enol ether **284** (7.7 g, 28 mmol, 2 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 2 hours at -78 °C then at room temperature overnight. The reaction was quenched by saturated solution of NaHCO₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 15 mL) and the organic layers were washed with NaCl sat. (30 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum.

The crude was dissolved in dry THF (35 mL) and cooled to 0 °C. TBAF (1M in THF, 28 mL, 28 mmol, 2 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 1 hour at 0 °C. The reaction was quenched by addition of saturated solution of NaHCO₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 15 mL) and the organic layers were washed with NaCl sat. (30 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1/1 to 7/3 then 100% Et₂O). The alcohol **272** was obtained as yellow oil (2.1 g, 8.1 mmol, 58 % over 2 steps).

Same procedure was performed with (*S*)-BINOL on enal **257** (543 mg, 2.1 mmol) to access compound **272** enantiomer (*ent*-**272**) (279 mg, 1.06 mmol, 51%).

$R_f=0.35$ (EtOAc/P.: 1/1).

272 : $[\alpha]_D^{23}=+8.0$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

ent-**272** : $[\alpha]_D^{23}=-13.0$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

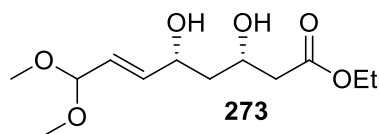
IR (neat): $\nu = 3442$ (b) (O-H), 2938 (w) (Csp³-H), 1738 (s) (C=O), 1713 (s) (C=O), 1634 (w) (C=C), 1046 (vs) (C-O) cm⁻¹.

MS (ESI-) m/z : 259 [M-H]⁻.

HRMS (ESI-) m/z : calcd for C₁₂H₂₀O₆-H⁻: 259.1182 [M-H]⁻, found: 259.1197.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=5.88$ (ddd, ³ $J_{H/H} = 15.7, 5.2, ^4J_{H/H} = 1.0$ Hz, 1H, CH=CH), 5.73 (ddd, ³ $J_{H/H} = 15.7, 4.5, ^4J_{H/H} = 1.3$ Hz, 1H, CH=CH), 4.79 (d, ³ $J_{H/H} = 4.5$ Hz, 1H, CH(OMe)₂), 4.71 – 4.60 (m, 1H, CH(OH)), 4.19 (q, ³ $J_{H/H} = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 3.47 (s, 2H, C(O)CH₂C(O)), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 3H OCH₃), 2.82 – 2.75 (m, 2H CH(OH)CH₂C(O)), 1.27 (t, ³ $J_{H/H} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta= 202.7$ (1C, CH₂C(O)CH₂), 167.0 (1C, C(O)OCH₂CH₃), 135.3 (1C, CH=CH), 127.4 (1C, CH=CH), 102.3 (1C, CH(OCH₃)₂), 67.4 (1C, CH(OH)), 61.7 (1C, C(O)OCH₂), 52.9 (1C, OCH₃), 52.8 (1C, OCH₃), 50.0 (1C, C(O)CH₂C(O)), 49.4 (1C, CH(OH)CH₂C(O)), 14.2 (1C, CH₃).

h) Synthesis of enal-aldehyde substrate substituted by a diol-1,3 *syn* **276**Preparation of compound **273****(3S, 5R, E)-ethyl 3,5-dihydroxy-8,8-dimethoxyoct-6-enoate (273)**

The alcohol **272** (3.2 g, 12.5 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (85 mL) and dry methanol (20 mL) was added. The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $\text{B}(\text{Et})_2\text{OMe}$ (1M in THF, 18.7 mmol, 1.5 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature and cooled to $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. NaBH_4 (707 mg, 18.7 mmol, 1.5 equiv.) was added in small portions of 50 mg every 2 minutes. The reaction mixture was stirred 2 hours at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ then quenched with water (40 mL). The reaction was allowed to warm to room temperature and a solution of acetic acid 10% aq. (10 mL) was added dropwise until pH 7. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (50 mL) and concentrated under vacuum. The crude was dissolved in THF (65 mL). Distilled water (20 mL) and NaOAc (2.15 g, 25 mmol, 2 equiv.) were added. The reaction mixture was cooled at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and H_2O_2 30% aq. (18.5 mL, 0.16 mol, 13 equiv.) was added. The reaction was stirred and quenched by slow addition of Na_2SO_3 sat. (75 mL) with a temperature kept under $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ by addition of ice directly in the reaction mixture. The slurry was filtrated over Celite® and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (80 mL), dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 3/7 to 1/1) to afford the diol **273** as yellow oil (2.93 g, 11.2 mmol, 89 %) and with a diastereoisomeric excess of 90% (determined by ^1H NMR).

Same procedure was performed on *ent*-**272** (543 mg, 2.1 mmol) to access compound **273** enantiomer (*ent*-**273**) (279 mg, 1.06 mmol, 51%).

$R_f=0.25$ (EtOAc/P.: 7/3).

273 : $[\alpha]_D^{21}=+7.6$ ($c=0.5$ in CHCl_3).

ent-**273** : $[\alpha]_D^{22}=-4.8$ ($c=0.5$ in CHCl_3).

IR (neat): $\nu = 3443$ (b) (O-H), 2938 (w) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1730 (s) (C=O), 1444 (w), 1373 (m), 1299 (m), 1248 (m), 1190 (m), 1129 (s), 1045 (vs) (C-O), 972 (s), 853 (w) cm^{-1} .

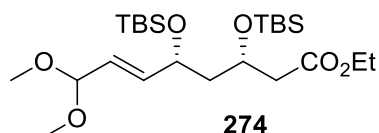
MS (ESI+) m/z : 285 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6+\text{Na}^+$: 285.1314 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found: 285.1309.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=5.88$ (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7, 5.6, ^4J_{\text{H/H}}=1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.71 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7, 4.7, ^4J_{\text{H/H}} = 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.79 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 4.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.52 – 4.41 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 4.34 – 4.25 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 4.17 (q, $^3J_{\text{H/H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 3.319 (s, 3H, OCH_3), 3.315 (s, 3H, OCH_3), 2.53 – 2.44 (m, 2H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 1.76 – 1.62 (m, 2H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 1.27 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=172.7$ (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 136.8 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 126.8 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 102.6 (1C, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 71.8 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 68.6 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 61.0 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$), 52.94 (1C, OCH_3), 52.86 (1C, OCH_3), 42.5 (1C, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 41.6 (1C, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 14.3 (1C, CH_3).

Preparation of compound 274

**(3*S*, 5*R*, *E*)-ethyl 3,5-bis-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8,8-dimethoxyoct-6-enoate (274)**

The diol **273** (1.6 g, 6.2 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry DMF (20 mL). Imidazole (1.7 g, 24.9 mmol, 4 equiv.) and TBSCl (2.3 g, 15.6 mmol, 2.5 equiv.) were added successively and the reaction mixture was stirred 6 hours at room temperature. The reaction was quenched by addition of water (15 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 10 mL) then the organic layers were washed with NaCl sat. (20 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1/9) to give the ester **274** as yellow oil (2.4 g, 4.9 mmol, 79 %). The *syn*-diastereoisomer was obtained with a diastereoisomeric excess up to 90 (de>90 determined by ¹H NMR) and the two diastereoisomers were separated two steps later.

Same procedure was performed on *ent*-**273** (688 mg, 2.6 mmol) to access compound **274** enantiomer (*ent*-**274**) (943 mg, 1.9 mmol, 73%).

$R_f=0.71$ (Et₂O/P.: 3/7).

274 : $[\alpha]_D^{22}=+16.4$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

ent-**274** : $[\alpha]_D^{23}=-14.6$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

IR (neat): $\nu = 2955$ (w) (Csp³-H), 2931 (w) (Csp³-H), 2858 (w) (Csp³-H), 1738 (m) (C=O), 1473 (w) (Csp³-H), 1464 (w) (Csp³-H), 1252 (m) (C=O), 1076 (vs) (C-O), 1055 (vs) (C-O), 833 (vs) (Si-C), 774 (vs) (Si-C) cm⁻¹.

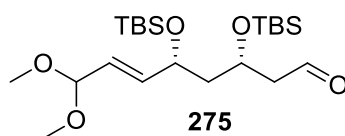
MS (ESI+) m/z : 513 [M+Na]⁺, 459 [(M+H)-MeOH]⁺, 327 [(M+H)-MeOH-TBSOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₂₄H₅₀O₆Si₂+Na⁺: 513.3044 [M+Na]⁺, found: 513.3040.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=5.84$ (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 6.0, ⁴J_{H/H} = 1.1 Hz, 1H, CH=CH), 5.59 (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 4.7, ⁴J_{H/H} = 1.2 Hz, 1H, CH=CH), 4.78 (d, ³J_{H/H} = 4.8 Hz, 1H, CH(OCH₃)₂), 4.32 – 4.18 (m, 2H, OCH₂), 4.18 – 3.99 (m, 2H, CH(OTBS)), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 2.54 (dd, ³J_{H/H} = 14.6, 4.6 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHC(O)), 2.41 (dd, ³J_{H/H} = 14.6, 7.8 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHC(O)), 1.80 (ddd, ²J_{H/H} = 16.6, ³J_{H/H} = 7.3, 5.3 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.64 (ddd, ³J_{H/H} = 13.7, 7.4, 5.3 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.24 (t, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.062 (s, 3H, SiCH₃), 0.056 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta=171.7$ (1C, C(O)CH₂CH₃), 137.7 (1C, CH=CH), 126.4 (1C, CH=CH), 102.6 (1C, CH(OMe)₂), 69.7 (1C, CH(OH)), 66.9 (1C, CH(OH)), 60.4 (1C, C(O)OCH₂), 52.73 (1C, OCH₃), 52.65 (1C, OCH₃), 46.1 (1C, CH(OTBS)CH₂C(O)), 42.9 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 26.0 (3C, SiCq(CH₃)₃) 25.9 (3C, SiCq(CH₃)₃), 18.2 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.1 (1C, SiCq(CH₃)₃), 14.3 (1C, SiCH₃), -4.1 (1C, SiCH₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.65 (1C, SiCH₃), -4.74 (1C, SiCH₃).

Preparation of compound 275

**(3*S*, 5*R*, *E*)-3,5-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8,8-dimethoxyoct-6-enal (275)**

Ethyl ester **274** (and its *anti* dia) (3 g, 6.1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry toluene (105 mL). The solution was cooled to -78 °C and DIBAL-H (1M in hexanes, 12.2 mL, 12.2 mmol, 2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred 1.5 hour at -78 °C then methanol (25 mL), water (1 mL) and Et₂O (40 mL) were added. The reaction was allowed to warm up to 0 °C and MgSO₄ was added. The mixture was stirred 45 minutes at room temperature and Al(OH)₃ gel was filtrated over Celite® and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1/4) to afford the aldehyde **275** as colorless oil (2.4 g, 4.9 mmol, 81 %).

Same procedure was performed on *ent*-**274** (943 mg, 1.9 mmol) to access compound **275** enantiomer (*ent*-**275**) (720 mg, 1.6 mmol, 84%).

$R_f=0.39$ (Et₂O/P.: 3/7).

275 : $[\alpha]_D^{23}=+8$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

ent-**275** : $[\alpha]_D^{25}=-6.8$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

IR (neat): $\nu = 2954$ (m) (Csp³-H), 2930 (m) (Csp³-H), 2858 (m) (Csp³-H), 1728 (m) (C=O), 1473 (w) (Csp³-H), 1464 (w) (Csp³-H), 1253 (s) (C=O), 1055 (vs) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 774 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

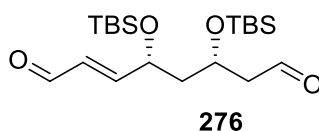
MS (ESI+) m/z : 469 [M+Na]⁺, 415 [(M+H)-MeOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₂₂H₄₆O₅Si₂+Na⁺: 469.2782 [M+Na]⁺, found: 469.2765.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=9.79$ (dd, ³ $J_{H/H} = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, CH=O), 5.83 (ddd, ³ $J_{H/H} = 15.7, 6.0, ^4J_{H/H} = 1.1$ Hz, 1H, CH=CH), 5.59 (ddd, ³ $J_{H/H} = 15.7, 4.7, ^4J_{H/H} = 1.2$ Hz, 1H, CH=CH), 4.78 (d, ³ $J_{H/H} = 4.7$ Hz, 1H, CH(OCH₃)₂), 4.39 – 4.19 (m, 2H, CH(OTBS)), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 2.63 (ddd, ² $J_{H/H} = 15.7, ^3J_{H/H} = 4.5, 1.9$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHC(O)), 2.51 (ddd, ² $J_{H/H} = 15.7, ^3J_{H/H} = 6.8, 3.1$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHC(O)), 1.85 (ddd, ² $J_{H/H} = 13.8, ^3J_{H/H} = 7.5, 5.1$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.67 (ddd, ² $J_{H/H} = 13.7, ^3J_{H/H} = 7.9, 5.2$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 0.88 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 6H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta=202.3$ (1C, CH(O)), 137.4 (1C, CH=CH), 126.7 (1C, CH=CH), 102.4 (1C, CH(OMe)₂), 69.7 (1C, CH(OTBS)), 65.5 (1C, CH(OTBS)), 52.72 (1C, OCH₃), 52.67 (1C, OCH₃), 50.8 (1C, CH(OTBS)CH₂C(O)), 46.1 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 26.0 (3C, SiCq(CH₃)₃), 25.9 (3C, SiCq(CH₃)₃), 18.2 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.1 (1C, SiCq(CH₃)₃), -4.1 (1C, SiCH₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.5 (1C, SiCH₃), -4.7 (1C, SiCH₃).

Preparation of compound 276

**(4R,6S,E)-4,6-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)oct-2-enal (276)**

The aldehyde **275** (and its *anti*-diastereoisomer **294**) (3.5 g, 7.9 mmol, 1 equiv.) were dissolved in a mixture of acetone/water (240 mL, 2/1 : v/v) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (2.1 g, 8.5 mmol, 1.1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature then water (50 mL) and Et₂O (50 mL) were added. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL) and the organic layers were washed with NaCl sat. (100 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified and the two diastereoisomers were separated by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1/4) to give the enal **276** as yellow oil (2.97 g, 7.4 mmol, 94%).

Same procedure was performed on *ent*-**275** (700 mg, 1.6 mmol) to access compound **276** enantiomer (*ent*-**276**) (468 mg, 1.2 mmol, 75%).

anti-diastereoisomer **294**:

$R_f=0.51$ (EtOAc/P.: 3/7).

syn-diastereoisomer **276**:

$R_f=0.43$ (EtOAc/P.: 3/7).

276 : $[\alpha]_D^{25}=-5.6$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

ent-**276** : $[\alpha]_D^{23}=+6.0$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

IR (neat): $\nu = 2955$ (m) (Csp³-H), 2930 (m) (Csp³-H), 2858 (m) (Csp³-H), 1725 (m) (C=O), 1693 (s) (C=O), 1473 (w) (Csp³-H), 1464 (w) (Csp³-H), 1254 (s) (C=O), 1090 (vs) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 775 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

MS (ESI+) m/z : 401 [M+H]⁺.

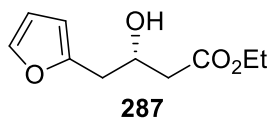
HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₂₀H₄₀O₄Si₂+H⁺: 401.2543 [M+H]⁺, found: 401.2539.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=9.80$ (dd, ³ $J_{H/H} = 2.7, 1.8$ Hz, 1H, CH₂CH(O)), 9.58 (d, ³ $J_{H/H} = 7.9$ Hz, 1H, CH=CHCH(O)), 6.83 (dd, ³ $J_{H/H} = 15.6, 4.8$ Hz, 1H, CH=CH), 6.26 (ddd, ³ $J_{H/H} = 15.6, 7.9, ^4J_{H/H} = 1.5$ Hz, 1H, CH=CH), 4.58 – 4.47 (m, 1H, CH(OTBS)), 4.40 – 4.28 (m, 1H, CH(OTBS)), 2.68 (ddd, ² $J_{H/H} = 16.0, ^3J_{H/H} = 5.1, 1.8$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHC(O)), 2.59 (ddd, ² $J_{H/H} = 16.0, ^3J_{H/H} = 6.3, 2.7$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHC(O)), 1.89 (ddd, ² $J_{H/H} = 14.0, ^3J_{H/H} = 6.8, 5.6$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.79 (ddd, ² $J_{H/H} = 13.9, ^3J_{H/H} = 6.8, 5.7$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 0.91 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta=201.5$ (1C, CH₂CH(O)), 193.5 (1C, CH=CHCH(O)), 159.0 (1C, CH=CH), 131.0 (1C, CH=CH), 68.9 (1C, CH(OTBS)), 65.1 (1C, CH(OTBS)), 50.9 (1C, CH(OTBS)CH₂C(O)), 45.1 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 25.9 (3C, SiCq(CH₃)₃), 25.8 (3C, SiCq(CH₃)₃), 18.2 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.0 (1C, SiCq(CH₃)₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.37 (1C, SiCH₃), -4.44 (1C, SiCH₃), -4.7 (1C, SiCH₃).

i) Determination of enantiomeric excess of Mukaiyama reaction through the formation of furane **287**

Preparation of compound **287**



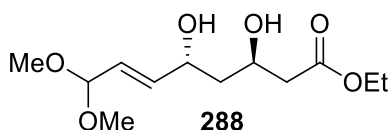
(*S*)-ethyl-4-(furan-2-yl)-3-hydroxybutanoate (**287**)

Diol **273** (50 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture acetone/water (7.5 mL, 2/1 : v/v). *p*-toluenesulfonic acid (106 mg, 0.57 mmol, 3 equiv.) was added and the reaction was stirred 3 hours at room temperature and diluted with water (5 mL) and Et₂O (10 mL) addition. Layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 7/3) to provide furan **287** as yellow oil (9.5 mg, 0.48 mmol, 25 %).

HPLC analysis for ee determination: HPLC Perkin Helmer serie 200, Chiral column Chiralcel OD 0.46 cm x 25 cm, Diode Array Detector ($\lambda=217$ nm). Solvents: Hexane/*i*-PrOH 90:10. Flow: 0.7 mL/min; (*S*)-furan: tr= 9.69 min, (*R*)-furan : retention time = 8.22 min.

Mukaiyama reaction followed by a *syn*-reduction step lead to an ee = 83% for **287** and an ee = 74% for *ent*-**287**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=7.36 - 7.31$ (m, 1H, O-CH=CH), 6.31 (dd, ³J_{H/H} = 3.0, 1.9 Hz, 1H, O-CH=CH), 6.12 (d, ³J_{H/H} = 3.1 Hz, 1H, CH=Cq), 4.40 - 4.25 (m, 1H, CH(OH)), 4.17 (q, ³J_{H/H} = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.05 (d, ³J_{H/H} = 4.0 Hz, 1H, OH), 2.91 (dd, ²J_{H/H} = 15.0, ³J_{H/H} = 6.6 Hz, 1H, CH=CqCHHCH(OH)), 2.82 (dd, ²J_{H/H} = 15.0, ³J_{H/H} = 6.2 Hz, 1H, CH=CqCHHCH(OH)), 2.55 (dd, ²J_{H/H} = 16.5, ³J_{H/H} = 3.8 Hz, 1H, CH(OH)CHHC(O)), 2.45 (dd, ²J_{H/H} = 16.5, ³J_{H/H} = 8.5 Hz, 1H, CH(OH)CHHC(O)), 1.27 (t, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

h) Synthesis of enal-aldehyde substrate substituted by a diol-1,3 *trans* **288**Preparation of compound **288****(3R, 5R, E)-ethyl 3,5-dihydroxy-8,8-dimethoxyoct-6-enoate (288)**

NMe₄B(OAc)₃H (3.2 g, 12.3 mmol, 8 eq) was dissolved in dry acetonitrile (7 mL). Glacial acetic acid (7 mL) was added and the mixture was cooled at -40 °C. Alcohol **272** (500 mg, 1.9 mmol, 1eq) in acetonitrile (5 mL) was cannulated into the mixture and the reaction was stirred 3 hours. The reaction mixture was poured into 50 mL of NaHCO₃ sat. and Na₂CO₃ in powder was added until pH 8. The mixture was diluted with 30 mL of EtOAc and the layers were separated. The organic layer was washed with Rochelle salt sat. (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layers were washed with brine (150 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 3/7 to 1/1) to afford the diol **288** as yellow oil (268 mg, 1 mmol, 53%). The *anti*-diastereoisomer was obtained with a diastereoisomeric ratio 70:30 (determined by ¹H NMR) and the two diastereoisomers were separated two steps later.

Same procedure was performed on *ent*-**272** (400 mg, 1.54 mmol) to access compound **288** enantiomer (*ent*-**288**) (208 mg, 0.79 mmol, 52%).

Major diastereoisomer :

$R_f = 0.18$ (7/3 : EtOAc/P.).

288 : $[\alpha]_D^{21} = -9$ ($c = 0.005$ in CHCl₃).

ent-**288** : $[\alpha]_D^{21} = +7$ ($c = 0.005$ in CHCl₃).

IR (neat): $\nu = 3421$ (b) (O-H), 2937 (w) (Csp³-H), 2831 (w) (Csp³-H), 1732 (s) (C=O), 1445 (w), 1373 (m), 1244 (m), 1190 (m), 1190 (m), 1130 (m), 1043 (vs) (C-O), 958 (m), 909 (w), 839 (w) cm⁻¹.

MS (ESI+) m/z : 285 [(M+Na)]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₁₂H₂₂O₆+Na⁺: 285.1314 [(M+Na)]⁺, found: 285.1303.

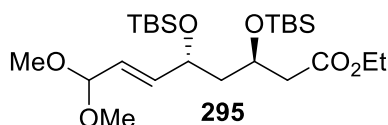
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 5.1, ⁴J_{H/H} = 0.9 Hz, 1H, CH=CH), 5.73 (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 4.7, ⁴J_{H/H} = 1.4 Hz, 1H, CH=CH), 4.80 (d, ³J_{H/H} = 4.7 Hz, 1H, CH(OCH₃)₂), 4.56 – 4.43 (m, 1H, CH(OH)), 4.40 – 4.26 (m, 1H, CH(OH)), 4.16 (q, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.31 (s, 6H, OCH₃), 2.52 – 2.43 (m, 2H, CH(OH)CH₂C(O)), 1.86 – 1.71 (m, 1H, CH(OH)CHHCH(OH)), 1.71 – 1.56 (m, 1H, CH(OH)CHHCH(OH)), 1.26 (t, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 173.0$ (1C, C_q=O), 137.1 (1C, CH=CH), 126.8 (1C, CH=CH), 102.6 (1C, CH(OMe)₂), 69.1 (1C, CH(OH)), 65.7 (1C, CH(OH)), 61.0 (1C, C(O)OCH₂), 52.9 (2C, OCH₃), 41.8 (1C, CH(OH)CH₂C(O)), 41.3 (1C, CH(OH)CH₂CH(OH)), 14.3 (1C, CH₃).

Minor diastereoisomer :

Compound **273** and *ent*-**273** previously described.

Preparation of compound **295**



(**3R**, **5R**, *E*)-ethyl 3,5-bis-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8,8-dimethoxyoct-6-enoate (**295**)

Compound **295** was obtained from compound **288** (268 mg, 1 mmol) following the procedure described for compound **274**. Compound **295** was obtained as yellow oil (299 mg, 0.61 mmol, 60%).

Same procedure was performed on *ent*-**288** (283 mg, 1.1 mmol) to access compound **295** enantiomer (*ent*-**295**) as yellow oil (322 mg, 0.66 mmol, 60%).

$R_f = 0.93$ (Et₂O/P.: 3/7)

295 : $[\alpha]_D^{25} = -1$ ($c = 0.005$ in CHCl₃).

ent-**295** : $[\alpha]_D^{24} = +2$ ($c = 0.005$ in CHCl₃).

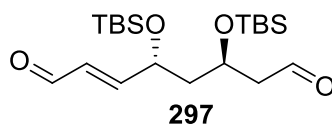
IR (neat): $\nu = 2955$ (w) (Csp³-H), 2930 (w) (Csp³-H), 2858 (w) (Csp³-H), 1738 (m) (C=O), 1473 (w) (Csp³-H), 1464 (w) (Csp³-H), 1252 (m) (C=O), 1076 (vs), 1054 (vs) (C-O), 834 (vs) (Si-C), 774 (vs) (Si-C) cm⁻¹.

MS (ESI+) m/z : 513 [M+Na]⁺, 327 [(M+H)-MeOH-TBSOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₂₄H₅₀O₆Si₂+Na⁺: 513.3044 [M+Na]⁺, found: 513.3024.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.83$ (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 6.6, ⁴J_{H/H} = 1.1 Hz, 1H, CH=CH), 5.57 (ddd, ³J_{H/H} = 15.7, 4.7, ⁴J_{H/H} = 1.1 Hz, 1H, CH=CH), 4.78 (d, ³J_{H/H} = 4.8 Hz, 1H, CH(OCH₃)₂), 4.31 – 4.18 (m, 2H, CH(OTBS)), 4.10 (q, ³J_{H/H} = 7.1, 1H, OCHH), 4.08 (q, ³J_{H/H} = 7.1, 1H, OCHH), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 2.57 – 2.37 (m, 2H, CH(OTBS)CH₂C(O)), 1.85 – 1.62 (m, 2H, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 1.24 (t, ³J_{H/H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.071 (s, 3H, SiCH₃), 0.067 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.5$ (1C, C(O)OCH₂CH₃), 138.2 (1C, CH=CH), 126.5 (1C, CH=CH), 102.5 (1C, CH(OMe)₂), 70.4 (1C, CH(OH)), 67.2 (1C, CH(OH)), 60.4 (1C, CH₂), 52.69 (1C, OCH₃), 52.66 (1C, OCH₃), 46.7 (1C, CH₂), 43.7 (1C, CH₂), 26.0 (3C, SiCq(CH₃)₃), 25.9 (3C, SiCq(CH₃)₃), 18.3 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.1 (1C, SiCq(CH₃)₃), 14.3 (1C, SiCH₃), -3.8 (1C, SiCH₃), -4.2 (1C, SiCH₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.5 (1C, SiCH₃).

Preparation of compound **297****(4R, 6R, E)-4,6-bis((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)oct-2-enedial (297)**

Compound **297** was obtained from compound **295** (299 mg, 0.61 mmol) following the procedures described for compound **275** and **276** without purification between these two steps. After separation of the two diastereoisomers by silica gel column chromatography, compound **297** was obtained as yellow oil (65 mg, 0.16 mmol, 27%).

Same procedure was performed on *ent*-**295** (322 mg, 0.66 mmol) to access compound **297** enantiomer (*ent*-**297**) (125 mg, 0.3 mmol, 47%).

$R_f=0.51$ (EtOAc/P. 3/7).

297 : $[\alpha]_D^{25}=-6$ ($c=0.005$ in CHCl_3).

ent-**297** : $[\alpha]_D^{23}=+6$ ($c=0.005$ in CHCl_3).

IR (neat): $\nu = 2955$ (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2930 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2858 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1726 (m) (C=O), 1694 (s) (C=O), 1473 (w) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1464 (w) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1254 (s) (C=O), 1089 (vs) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 774 (vs) (C-Si) cm^{-1} .

MS (ESI+) m/z : 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383 $[(\text{M}+\text{H})-\text{H}_2\text{O}]^+$, 269 $[(\text{M}+\text{H})-\text{TBSOH}]^+$.

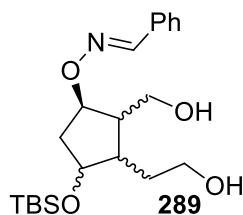
HRMS (ESI+) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}_2+\text{H}^+$: 401.2543 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 401.2544.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=9.78$ (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 2.7, 1.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH=O}$), 9.58 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 7.9$ Hz, 1H, CH=CH-CH=O), 6.83 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6, 4.8$ Hz, 1H, CH=CH), 6.23 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.6, 7.9, ^4J_{\text{H/H}} = 1.5$ Hz, 1H, CH=CH), 4.58 – 4.46 (m, 1H, CH(OTBS)), 4.43 – 4.31 (m, 1H, CH(OTBS)), 2.67 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 16.0, ^3J_{\text{H/H}} = 5.1, 1.8$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHC(O)), 2.58 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 16.0, ^3J_{\text{H/H}} = 6.3, 2.7$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHC(O)), 1.85 (*pseudot.*, $^3J_{\text{H/H}} = 5.9$ Hz, 2H, $\text{CH(OTBS)CH}_2\text{CH(OTBS)}$) 0.90 (s, 9H, $\text{SiCq(CH}_3)_3$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiCq(CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.03 (s, 3H, SiCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=201.3$ (1C, $\text{CH}_2\text{CH=O}$), 193.5 (1C, CH=O), 159.5 (1C, CH=CH), 130.7 (1C, CH=CH), 69.8 (1C, CH(OTBS)), 65.7 (1C, CH(OTBS)), 51.6 (1C, CH_2), 45.6 (1C, CH_2), 25.92 (3C, $\text{SiCq(CH}_3)_3$), 25.87 (3C, $\text{SiCq(CH}_3)_3$), 18.2 (1C, $\text{SiCq(CH}_3)_3$), 18.1 (1C, $\text{SiCq(CH}_3)_3$), -4.1 (1C, SiCH_3), -4.2 (2C, SiCH_3), -4.6 (1C, SiCH_3).

i) Key-step of cyclisation by intramolecular Michael addition

Preparation of compound **289**

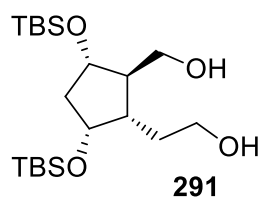


(*E*)-benzaldehyde O-((1*R*)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl) oxime (**289**)

Enal **271** (37 mg, 0.095 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CHCl_3 (2.5 mL). L-proline (3.3 mg, 0.03 mmol, 0.3 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Dry methanol (0.5 mL) was added followed by NaBH_4 (29 mg, 0.76 mmol, 8 equiv.) and the reaction was stirred 16 hours at room temperature before being quenched by NH_4Cl sat. (3 mL). Et_2O (10 mL) and H_2O (10 mL) were added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (25 mL), dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P . 1/1) to give the diol **289** as light yellow oil (15 mg, 0.038 mmol, 40%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =8.02 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 4.63 (ddd, $^3J_{\text{H}/\text{H}}$ = 8.4, 5.1, 3.1 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 4.19 (td, $^3J_{\text{H}/\text{H}}$ = 4.2, 2.1 Hz, 1H, $\text{CH}-\text{O}-\text{N}$), 3.86 – 3.59 (m, 4H, CH_2OH), 2.38 – 2.23 (m, 1H, CH), 2.20 – 2.07 (m, 1H, CHH), 1.99 – 1.55 (m, 4H, $\text{CH}_2+\text{CHH}+\text{CH}$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =148.8 (1C, $\text{CH}=\text{N}$), 132.0 (1C, C_{qAr}), 130.2 (1C, CH_{Ar}), 129.0 (2C, CH_{Ar}), 127.2 (2C, CH_{Ar}), 87.4 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 72.8 (1C, $\text{CH}-\text{O}-\text{N}$), 64.3 (1C, CH_2OH), 61.4 (1C, CH_2OH), 52.0 (1C, CH), 43.9 (1C, CH), 40.4 (1C, CH_2), 31.2 (1C, CH_2), 26.0 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (2C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), -4.1 (1C, SiCH_3), -4.8 (1C, SiCH_3).

Preparation of compound **291**2-((1*S*, 2*R*, 3*S*, 5*R*)-3,5-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl)ethanol (**291**)

Optimization procedure :

Enal **276** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry solvent (3 mL). Catalyst (0.036 mmol, 0.3 equiv.) was added with or without an additif (0.019 mmol, 15 mol%). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Dry methanol (0.5 mL) was added followed by NaBH₄ (14.4 mg, 0.36 mmol, 3 equiv.) and the reaction was stirred 1 hour at room temperature before being quenched by NH₄Cl sat. (3 mL). Et₂O (10 mL) and H₂O (10 mL) were added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (25 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 1/1) to give the diol **291** as light yellow oil.

Procedure on 1 g scale :

Enal **276** (1 g, 2.5 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (60 mL). L-proline (86 mg, 0.75 mmol, 0.3 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Dry methanol (10 mL) was added followed by NaBH₄ (284 mg, 7.5 mmol, 3 equiv.) and the reaction was stirred 1 hour at room temperature before being quenched by NH₄Cl sat. (30 mL). Et₂O (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 30 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (50 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 1/1) to give the diol **291** as light yellow oil (567 mg, 1.40 mmol, 56 %).

$R_f=0.35$ (EtOAc/P.: 1/1).

291 : $[\alpha]_D^{23}=+1.4$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

ent-**291** : $[\alpha]_D^{24}=+1.0$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

IR (neat): $\nu = 3308$ (b) (O-H), 2953 (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 2857 (m) (Csp³-H), 1472 (w) (Csp³-H), 1463 (w) (Csp³-H), 1251 (s) (O-H), 1035 (vs) (C-O), 832 (vs) (C-Si), 771 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

MS (ESI+) m/z : 405 [M+H]⁺, 273 [(M+H)-TBSOH]⁺.

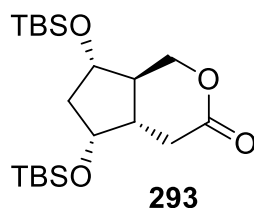
HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₂₀H₄₄O₄Si₂+H⁺: 405.2856 [M+H]⁺, found: 405.2865.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=4.11$ (dt, ³ $J_{H/H} = 5.7, 4.2$ Hz, 1H, CH(OTBS)), 3.94 (dt, ³ $J_{H/H} = 7.9, 6.6$ Hz, 1H, CH(OTBS)), 3.81 – 3.59 (m, 4H including d, ³ $J_{H/H} = 4.7$ Hz, CH₂(OH)+CH₂CH₂(OH)), 2.44 (s, 2H, broad, OH), 2.18 (ddd, ² $J_{H/H} = 13.7, ^3J_{H/H} = 8.0, 5.8$ Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 2.01 – 1.83 (m, 2H, CHCH₂CH₂OH+CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.80 – 1.68 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.66 – 1.49 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 0.89 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =73.9 (1C, CH(OTBS)), 72.1 (1C, CH(OTBS)), 62.9 (1C, $\text{CH}_2(\text{OH})$), 61.3 (1C, $\text{CH}_2(\text{OH})$), 52.4 (1C, CHCH $_2$ OH), 44.2 (1C, CH(OTBS)CH $_2$ CH(OTBS)), 40.6 (1C, CHCH $_2$ CH $_2$ OH), 30.4 (1C, CH $_2$ CH $_2$ OH), 26.0 (3C, SiCq(CH $_3$) $_3$), 25.9 (3C, SiCq(CH $_3$) $_3$), 18.2 (1C, (SiCq(CH $_3$) $_3$), 18.1 (1C, SiCq(CH $_3$) $_3$), -4.1 (1C, SiCH $_3$), -4.2 (1C, SiCH $_3$), -4.8 (1C, SiCH $_3$), -4.9 (1C, SiCH $_3$).

j) Synthesis of lactone **293**

Preparation of compound **293**



(4a*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-5,7-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-3(1*H*)-one (**293**)

Lactone **293** was synthesized following a literature procedure.^[250]

Diol **293** (50 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry butanone (1 mL) under an argon atmosphere. The mixture was degassed by bubbling of argon for 10 minutes. Iridium catalyst (6.5 mg, 0.012 mmol, 10 mol%) prepared following a literature procedure^[250] was added and the reaction was stirred at 110 °C overnight in a sealed vial. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 1/9 to 1/4) to provide lactone **S6** as colorless oil (34 mg, 0.085 mmol, 68%).

R_f =0.85 (EtOAc/P .: 1/1).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ =4.63 (dd, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 10.4$, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 5.3$ Hz, 1H, CHHO), 4.08 – 4.00 (m, 2H, CH(OTBS)+CHHO), 3.85 (td, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 8.7$, 5.7 Hz, 1H, CH(OTBS)), 2.76 (dd, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 17.9$, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 12.6$ Hz, 1H, CHHC(O)), 2.53 (dd, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 17.8$, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 5.4$ Hz, 1H, CHHC(O)), 2.47 (ddd, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 14.6$, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 8.8$, 5.9 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 2.32 (tdd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 13.5$, 8.5, 5.3 Hz, 1H, CHCH $_2$ O), 1.74 – 1.66 (m, 1H, CHCH $_2$ C(O)), 1.64 (ddd, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 14.5$, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 5.7$, 1.4 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 0.89 (s, 9H, SiCq(CH $_3$) $_3$), 0.87 (s, 9H, SiCq(CH $_3$) $_3$), 0.05 (s, 3H, SiCH $_3$), 0.03 (s, 3H, SiCH $_3$), 0.02 (s, 3H, SiCH $_3$), 0.01 (s, 3H, SiCH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =171.4 (1C, C(O)O), 73.9 (1C, CH(OTBS)), 73.4 (1C, CH $_2$ O), 70.4 (1C, CH(OTBS)), 46.7 (1C, CH(OTBS)CH $_2$ CH(OTBS)), 44.2 (1C, CHCH $_2$ O), 42.8 (1C, CHCH $_2$ C(O)), 32.1 (1C, CH $_2$ C(O)), 25.9 (3C, SiCq(CH $_3$) $_3$), 25.8 (3C, SiCq(CH $_3$) $_3$), 18.2 (1C, SiCq(CH $_3$) $_3$), 18.1 (1C, SiCq(CH $_3$) $_3$), -4.5 (2C, SiCH $_3$), -4.8 (2C, SiCH $_3$).

Chapitre 3 : Synthèse de deux nouvelles isoprostanoïdes de stéréochimie *trans*

I. Cibles synthétiques et stratégie de synthèse

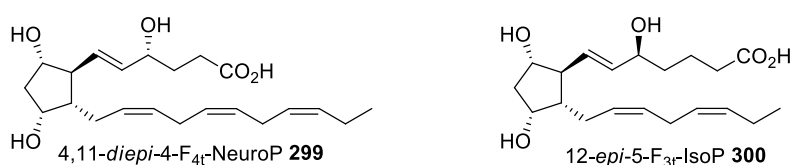
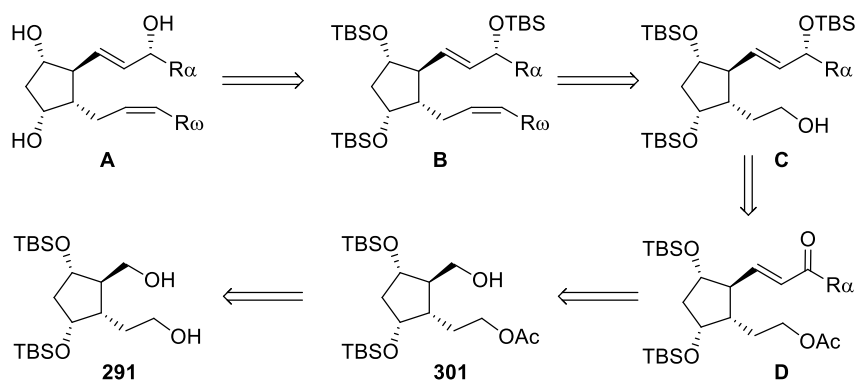


Figure 29 : Structures de la 4,11-*diepi*-4- F_{4t} -NeuroP et de la 12-*epi*-5- F_{3t} -IsoP

Nos cibles synthétiques sont la 4,11-*diepi*-4- F_{4t} -NeuroP **299** et la 12-*epi*-5- F_{3t} -IsoP (Figure 29). Ces deux isoprostanoïdes présentent la stéréochimie *trans* des prostaglandines et sont issues respectivement du DHA et de l'EPA. Aucun métabolite *trans* issu de ces deux AGPI n'a été synthétisé à ce jour cependant il a été montré en 2005 que des métabolites de stéréochimie *trans* de l'AA sont produits par peroxydation lipidique.^[92] Nous avons donc décidé de nous intéresser à ces métabolites *trans* qui pourraient être issus du DHA et de l'EPA par peroxydation radicalaire en choisissant d'effectuer la synthèse d'un analogue *trans* de la 4- F_{4t} -NeuroP et de la 5- F_{3t} -IsoP. La 4- F_{4t} -NeuroP présente des activités biologiques très intéressantes (notamment anti-arythmique) et est produite en grande quantité lors de la peroxydation radicalaire du DHA.^[84] De plus, le DHA est connu comme étant le seul AGPI qui inhibe l'action des COXs et n'est donc pas transformé en prostaglandine enzymatiquement.^[263] Cela signifie que si des métabolites de stéréochimie *trans* issus du DHA, tels que la 4,11-*diepi*-4- F_{4t} -NeuroP, sont détectés dans les matrices biologiques, ces derniers proviennent de la peroxydation radicalaire uniquement et pourraient donc devenir de nouveaux marqueurs plus spécifiques du stress oxydant.

La 4,11-*diepi*-4- F_{4t} -NeuroP **299** et la 12-*epi*-5- F_{3t} -IsoP **300** (A) seraient synthétisées suivant un protocole précédemment utilisé par le laboratoire pour la synthèse de la 4- F_{4t} -NeuroP.^[264] Elles seraient obtenues à partir de l'intermédiaire **B** possédant les trois fonctions alcools protégées par des groupements TBS. La chaîne ω serait introduite par réaction de Wittig sur l'alcool de l'intermédiaire **C** après déprotection de l'acétate.^[265] L'alcool (*R*) de la chaîne α proviendrait de la réduction énantiosélective de l'énone **D**. La chaîne α serait introduite par réaction d'Horner-Wadworth-Emmons sur l'alcool de l'intermédiaire commun **301** qui proviendrait de l'acétylation enzymatique régiosélective du diol-1,5 **291** issu de l'étape clé de cyclisation (Schéma 137).

Schéma 137 : Rétrosynthèse de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP et de la 12-epi-5-F_{3t}-IsoP

II. Synthèse de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP

1. Introduction de la chaîne α

La première étape est la protection enzymatique régiosélective du diol-1,5 **291** par la lipase B de *Candida Antartica* selon un protocole décrit par notre équipe.^[249] Le diol-1,5 **291** est protégé par la lipase B de *Candida Antartica* dans un mélange d'acétate de vinyle et de THF. La réaction est agitée la nuit sur évaporateur rotatif et le produit attendu **301** est obtenu avec une excellente régiosélectivité (seul le produit attendu est observé par RMN ¹H) et un bon rendement de 79% (Schéma 138).

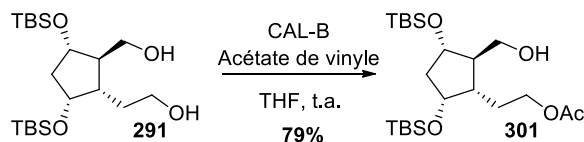
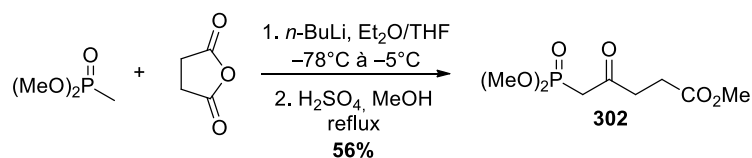


Schéma 138 : Acétylation enzymatique régiosélective

La chaîne α a été synthétisée sous forme de β -cétophosphonate **302** par traitement du diméthyle méthylphosphonate par l'anhydride succinique en présence de *n*-BuLi puis par un traitement acide avec de l'acide sulfurique concentré dans le méthanol (Schéma 139). Cette réaction de condensation a été décrite par Mosset *et coll.*^[266]

Schéma 139 : Synthèse de la chaîne α sous forme de β -cétophosphonate

Ensuite l'alcool **301** est oxydé en aldéhyde par le periodinane de Dess-Martin dans le dichlorométhane à température ambiante et une réaction d'Horner-Wadworth-Emmons (HWE) avec NaHMDS comme base dans le THF à température ambiante permet d'introduire la chaîne α **302** pour donner l'énone **303** avec un rendement de 66% sur 2 étapes et une sélectivité *E/Z* supérieur à 96% (déterminée par RMN ^1H) (Schéma 140).

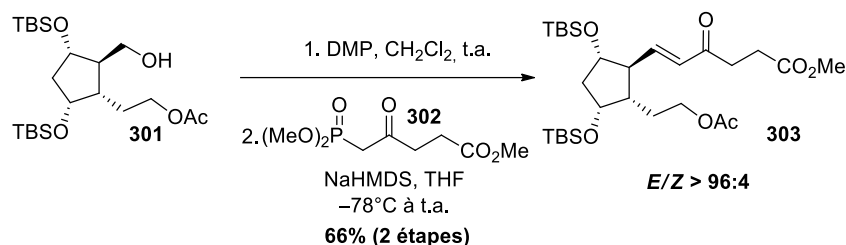


Schéma 140 : Introduction de la chaîne α par réaction d'HWE

L'énone **303** est alors réduite diastéréosélectivement par la (*S*)-2-méthyl-CBS-oxazaborolidine en présence du diméthylsulfure de borane dans le THF à 0 °C pour donner l'alcool (*R*) **304** avec un ratio diastéréoisomérique de 88:12 (déterminé par RMN ^1H), après séparation partielle des deux diastéréoisomères par chromatographie, et un excellent rendement de 91%. L'alcool est ensuite protégé par du TBSCl en présence d'imidazole et de DMAP dans le DMF à température ambiante pour donner le produit **305** avec un rendement de 81% (Schéma 141).

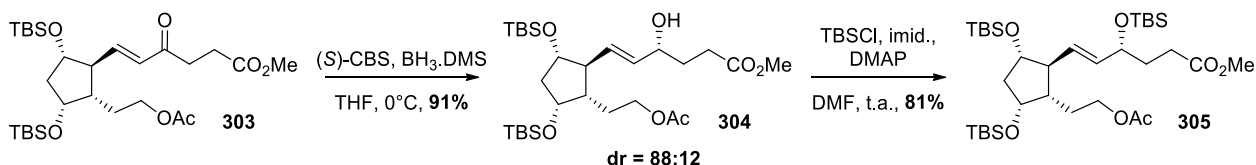


Schéma 141 : Réduction diastéréosélective de l'énone et protection de l'alcool

2. Synthèse de la chaîne ω

La chaîne ω a été synthétisée précédemment au laboratoire par Valérie Bultel sous forme de sel de phosphonium, en 6 étapes avec un rendement global de 43%, selon une procédure précédemment décrite par le laboratoire.^[267] Le sel de phosphonium **63** est obtenu en 2 étapes (iodation puis traitement à la triphénylphosphine) et 85% de rendement à partir de l'alcool **306**. Puis une réaction de Wittig avec l'aldéhyde **310** obtenu en deux étapes à partir de l'alcool **308** (protection et réduction du cyano en aldéhyde) permet d'obtenir le diène **311**. La chaîne ω **314** est obtenue sous forme de sel de phosphonium après déprotection du THP, iodation et traitement à la triphénylphosphine. Le sel de phosphonium **314** est obtenu en 6 étapes avec un rendement global de 43%.

4. Etapes de déprotection

Les groupements protecteurs silylés de l'intermédiaire **316** sont déprotégés par traitement avec du TBAF pour donner la lactone **317**. La déprotection des groupements silylés a d'abord été effectuée par un traitement acide avec HCl dans le méthanol sur le substrat racémique et a donné un mélange de produits triols non lactonisés très similaires entre eux qui sont probablement des stéréoisomères possédant une double liaison (*E*) sur la chaîne ω ou qui ont subi l'épimérisation d'une chaîne latérale. La méthode utilisant du TBAF dans le THF a donc été utilisée sur le substrat **316** et la méthode de Kishi a permis d'éliminer les sels d'ammoniums du TBAF.^[268] Ce protocole nous a permis d'obtenir uniquement le produit attendu sous une forme lactonisée **317** avec un bon rendement de 77% (Schéma 145).

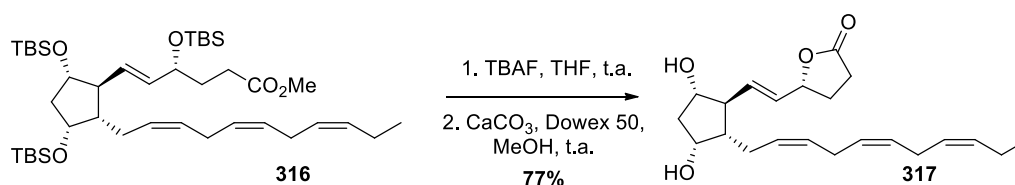


Schéma 145 : Déprotection des alcools

La lactone **317** est enfin saponifiée par LiOH avec un rendement de 69% (Schéma 146) pour donner la 4,11-*diepi*-4- F_{4t} -NeuroP **299** en 10 étapes à partir du diol-1,5 **291** avec un rendement global de 9,8% et un excès énantiomérique de 92%.

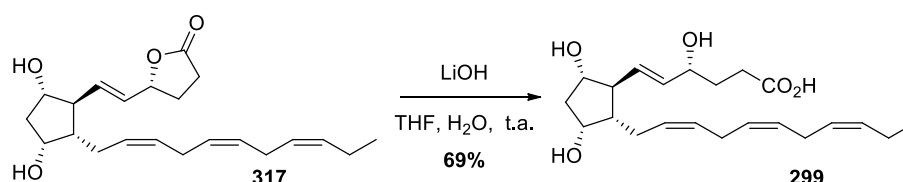


Schéma 146 : Saponification de la lactone

La 4,11-*diepi*-4- F_{4t} -NeuroP **299**, présentant une pureté HPLC de 54% incluant des épimères, a ensuite été purifiée par HPLC préparative en phase inverse par la plateforme SynBIO3. Tout d'abord, la purification a été effectuée à pH neutre sur 1 mg et la pureté de la molécule finale a été évaluée par UPLC/MS sur colonne HSS T3 peptide 2,1x50mm. L'éluant utilisé est un mélange H₂O (+0,1% acide formique)/acétonitrile (+0,1% acide formique), avec un gradient en acétonitrile de 0 à 100% en 5 minutes. Le débit est de 0,8 mL/min et le produit est détecté par UV (214 nm) ou par électrospray en mode négatif.

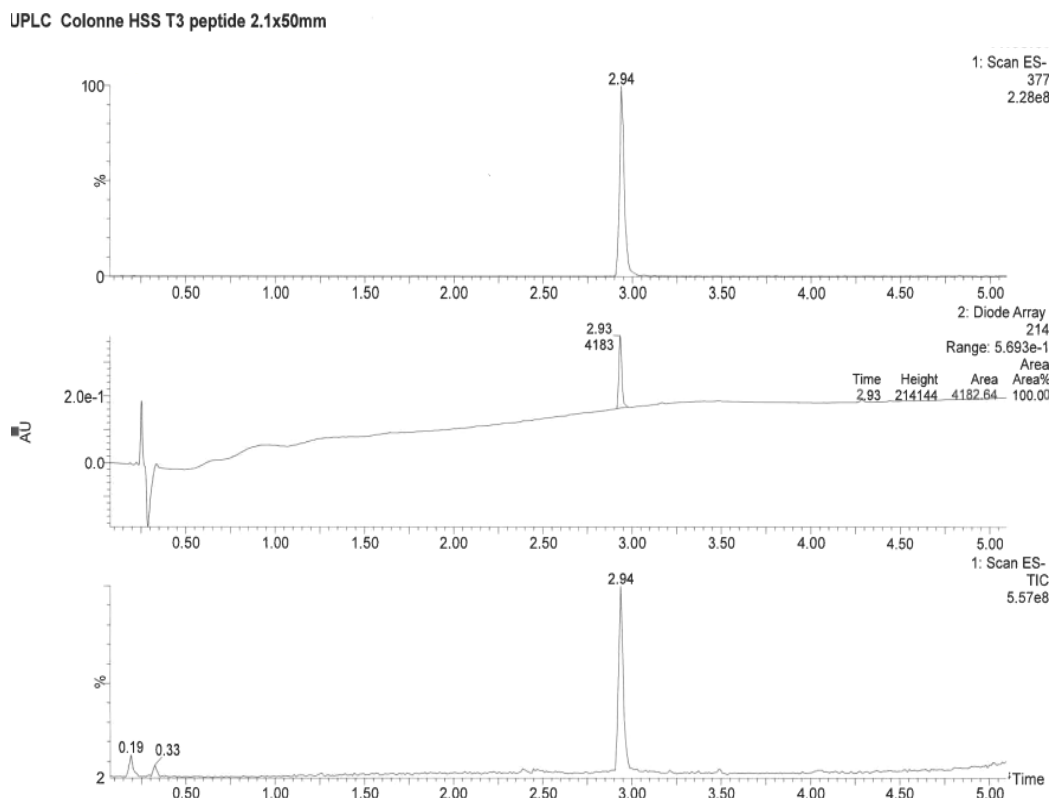


Figure 30 : Chromatogramme UPLC de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP sous forme de sel d'ammonium après purification par HPLC préparative à pH neutre

Après purification à pH neutre, la pureté UPLC est déterminée comme étant supérieure à 99,5%. Cependant, la présence de formiate d'ammonium pendant la purification entraîne la formation de sels d'ammonium sur l'acide carboxylique. Pour se débarrasser de ces sels, nous avons tenté de reprotonner le carboxylate en présence d'HCl, ce qui a entraîné la dégradation de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP. Pour éviter la formation de sels d'ammonium, la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP a ensuite été purifiée à pH 2,5 en présence d'acide formique. Après purification, une pureté supérieure à 99,5% est de nouveau obtenue. Cependant, entre 10 et 25% de dégradation est observée lors de l'étape de lyophilisation qui suit la purification.

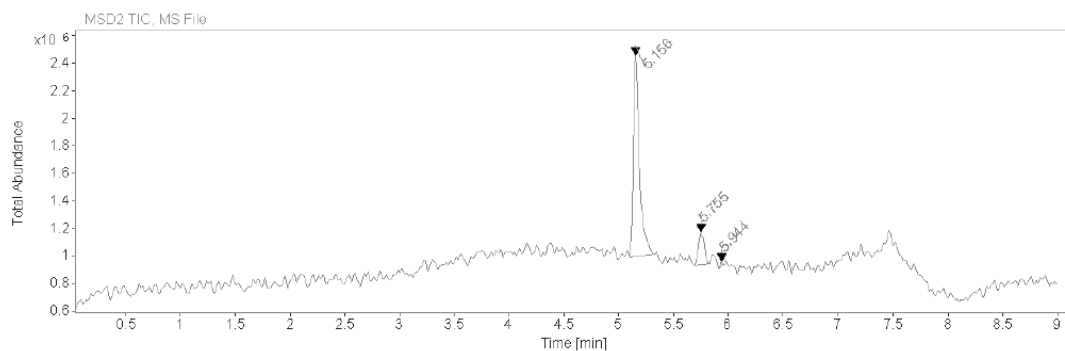


Figure 31 : Chromatogramme UPLC de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP dégradée à 10% après purification par HPLC préparative à pH 2,5

La 12-*epi*-5-F_{3t}-IsoP **300** a ensuite été synthétisée selon la même procédure et à partir de l'intermédiaire commun **301** en suivant la même stratégie pour la fixation des chaînes latérales.

III. Synthèse de la 12-*epi*-5-F_{3t}-IsoP

La 12-*epi*-5-F_{3t}-NeuroP a ensuite été synthétisée à partir de l'intermédiaire commun protégé sélectivement **301** selon la méthodologie employée pour la synthèse de la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP **299**.

1. Introduction de la chaîne α

Tout d'abord, la chaîne α est introduite par réaction d'HWE après oxydation de l'alcool **301** par du periodinane de Dess-Martin, pour obtenir l'énone **319** avec un rendement de 71%, légèrement supérieur à celui obtenu dans la synthèse de la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP, et une sélectivité *E/Z* supérieur à 96 % (déterminée par RMN ¹H) (Schéma 147).

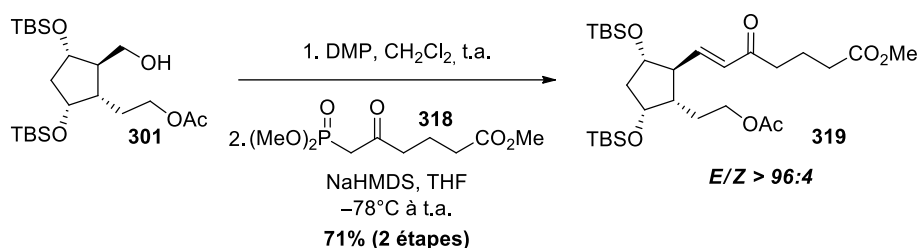


Schéma 147 : Introduction de la chaîne α par réaction d'HWE

L'énone **319** est ensuite réduite diastéréosélectivement en présence de (*R*)-CBS-oxazaborolidinone avec un rendement de 76%. Après séparation partielle des deux diastéréoisomères obtenus par chromatographie, un ratio diastéréoisomérique de 92:8 est obtenu (déterminé par RMN ¹H). L'alcool (*S*) **320** est protégé par un groupement TBS pour obtenir l'intermédiaire **321** avec un rendement de 72% (Schéma 148). Ces deux rendements sont inférieurs à ceux obtenus dans la synthèse de la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP.

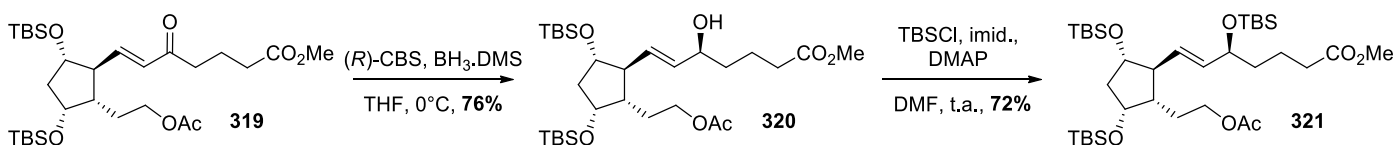


Schéma 148 : Réduction énantiosélective de l'énone et protection de l'alcool

2. Introduction de la chaîne ω

L'alcool protégé par un groupement acétyle **321** est déprotégé par du carbonate de potassium pour obtenir l'alcool **322** avec un rendement de 69% légèrement supérieur à celui obtenu dans la synthèse précédente (Schéma 149).

Les deux diastéréoisomères obtenus lors de la réduction diastéréosélective de l'énone sont complètement séparés à cette étape de la synthèse pour obtenir un excès diastéréoisomérique supérieur à 96% par RMN ^1H .

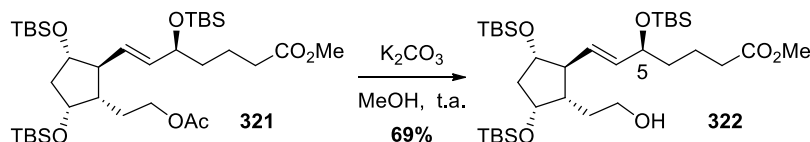


Schéma 149 : Déprotection de l'acétate

L'alcool **322** est oxydé par du periodinane de Dess-Martin et la chaîne ω est introduite sous forme de sel de phosphonium **63**, préalablement synthétisé au laboratoire pour la synthèse de la 5-F_{3t}-IsoP.^[269] Le diène **323** est ainsi obtenu avec un rendement de 52% sur deux étapes (Schéma 150). Le rendement est largement inférieur à celui obtenu lors de l'introduction de la chaîne ω de la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP (80%), bien que le sel de phosphonium utilisé dans la synthèse de la 12-*epi*-5-F_{3t}-NeuroP présente une structure moins complexe et mono-insaturée.

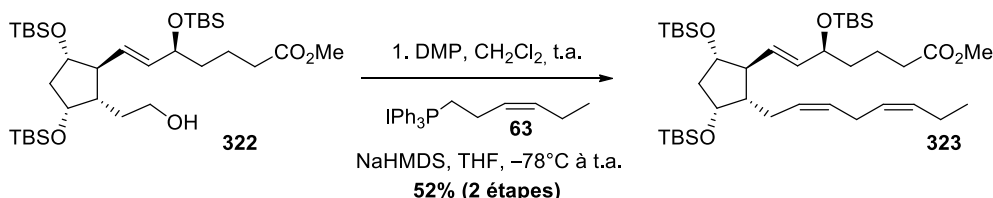


Schéma 150 : Introduction de la chaîne ω par réaction de Wittig

3. Etapes de déprotection

Enfin, les trois alcools protégés par des groupements TBS sont déprotégés par du TBAF. La réaction est ensuite traitée selon la méthode de Kishi (Schéma 151).^[268] Un mélange de produit cyclisé sous forme de lactone **324** et de produit ester méthylique **325** (ratio 0,8:0,2 par RMN ^1H) est obtenu avec un rendement de 47%, de nouveau inférieur à celui obtenu dans la synthèse précédente.

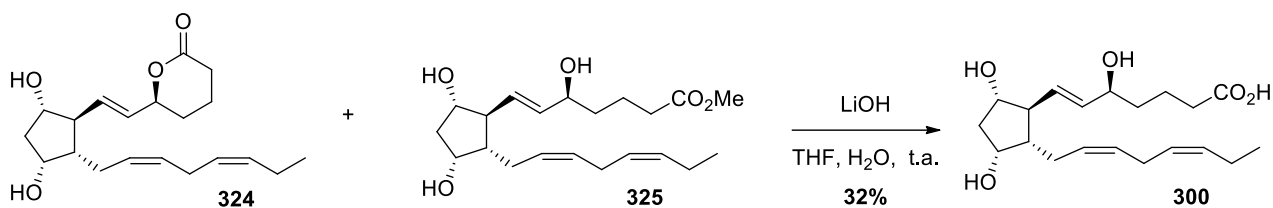


Schéma 151 : Déprotection des trois fonctions alcools

Enfin, le mélange ester méthylique/lactone est saponifié par du LiOH avec un rendement de 32% pour obtenir la 12-*epi*-5-F_{3t}-NeuroP **300** en 10 étapes à partir du diol-1,5 **291** avec un rendement global de 1,7% et un excès énantiomérique de 92% (Schéma 152).

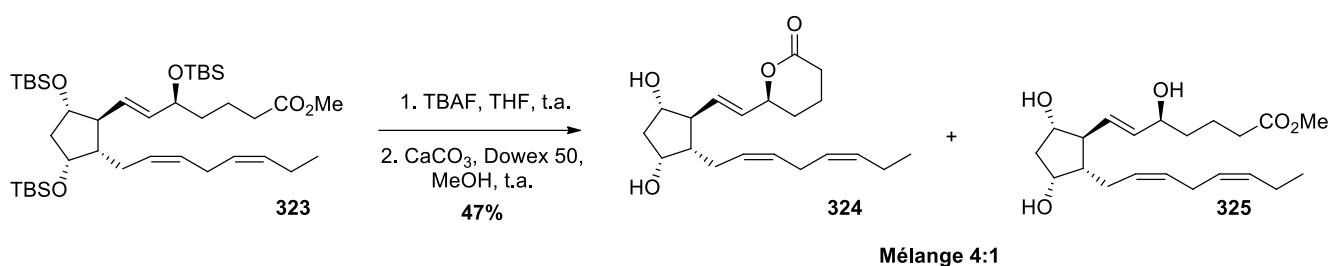


Schéma 152 : Saponification du mélange ester/lactone.

La 12-*epi*-5-F_{3t}-NeuroP **300** a ensuite été purifiée par LC préparative en phase inverse en présence d'acide formique et s'est entièrement dégradée lors de l'étape de lyophilisation.

IV. Analyses par UPLC/MS-MS

La présence de la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP a pour la première fois été étudiée par analyses UPLC/MS-MS dans deux matrices : du DHA oxydé *in vitro* et des cerveaux de truites. Ce travail a été effectué au sein du laboratoire par Guillaume Reversat. L'échantillon est ionisé par électrospray en mode négatif (ESI⁻) et la technique MRM (Multiple Reaction Monitoring) est utilisée pour la détection des ions présentant la transition spécifique 377/101. La colonne utilisée est une colonne 0,5 mm x 100 mm avec une phase stationnaire C18, 2,7 μm, 90 Å. L'élution a été effectuée en utilisant de l'eau + 0,1% d'acide formique (solvant A) et de l'acétonitrile + 0,1% d'acide formique (solvant B), avec un gradient A/B de 83/17 (4 minutes) à 60/40 (15 minutes) avec un débit de 30 μL/min.

Dans ces conditions d'analyses, la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP a un temps de rétention de 14,9 minutes (Figure 32, a) et la 4-F_{4t}-NeuroP possède quant à elle un temps de rétention de 13,7 minutes (Figure 32, b).

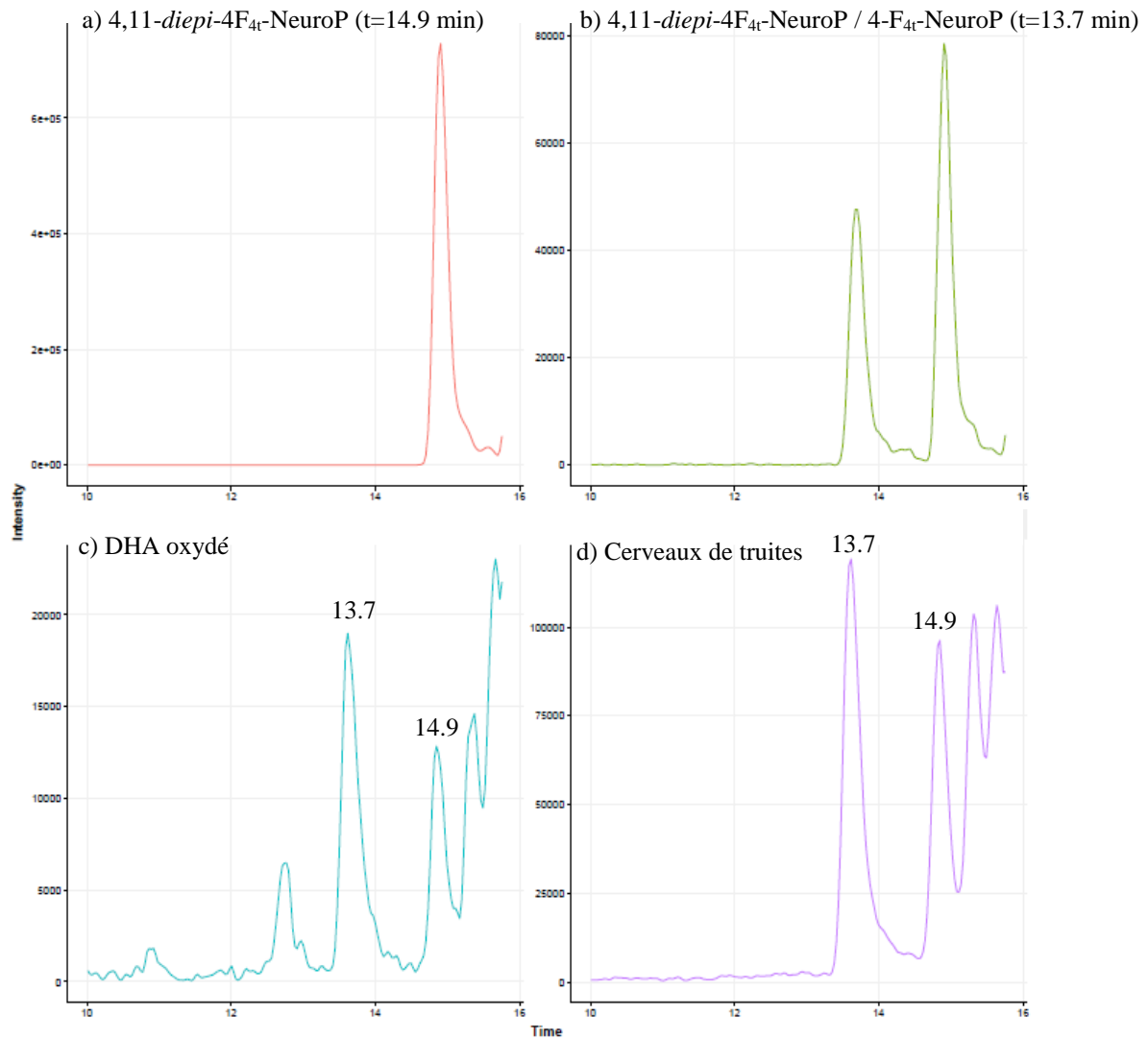


Figure 32 : Chromatogrammes UPLC de la a) 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP et b) d'un mélange 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP / 4-F_{4t}-NeuroP, c) du DHA oxydé *in vitro* et d) de cerveaux de truites

Lors d'un projet du laboratoire, du DHA a été oxydé chimiquement *in-vitro* dans l'éthanol en présence de FeCl₃ comme initiateur de radicaux, d'adénosine diphosphate et d'acide ascorbique dans un environnement enrichi en oxygène, et la présence de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP parmi l'ensemble des métabolites oxydés du DHA a été investiguée. On voit dans le chromatogramme (c) (Figure 32) que la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP est détectée parmi les métabolites du DHA oxydé *in vitro*. Le rapport des aires des pics de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP et de la 4-F_{4t}-NeuroP a été calculé pour cet essai et est ici estimé à 59%. La 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP et la 4-F_{4t}-NeuroP sont donc présentes avec un ratio 1:1,7.

La présence de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP a ensuite été évaluée dans des cerveaux de truites, riches en DHA. On voit dans le chromatogramme (d) (Figure 32) que la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP et la 4-F_{4t}-NeuroP sont détectées dans ces cerveaux des truites. C'est la première fois que la présence d'un métabolite *trans* du DHA est détectée dans une matrice biologique. Le rapport des aires des pics de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP et de la 4-F_{4t}-NeuroP est estimé à 64% pour cet essai. La 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP et la 4-F_{4t}-NeuroP sont donc présentes avec un ratio 1:1,6.

V. Conclusion

Une nouvelle synthèse des prostaglandines de type F a été mise au point à partir du précurseur de type diol-1,5 cyclopentanique **291**. Cet intermédiaire est obtenu par cyclisation du substrat énal-aldéhyde **276** par addition de Michael intramoléculaire organocatalysée. L'intermédiaire **291** est obtenu avec une excellente stéréosélectivité et possède des accroches pour les chaînes latérales qui présentent la stéréochimie *trans* des prostaglandines.

Cet intermédiaire diol-1,3 *syn* cyclopentanique nous a permis de réaliser la synthèse de la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP **299** et de la 12-*epi*-5-F_{3t}-NeuroP **300** en 10 étapes avec des rendements de 9,8% et 1,7% respectivement. Cependant, ces molécules ne sont pas stables en milieu acide et se dégradent lors de la purification par HPLC préparative. Ces nouvelles neuroprostanes de stéréochimie *trans* proviendraient de la peroxydation radicalaire du DHA et de l'EPA et leurs synthèses doivent permettre de déterminer leurs existences dans les matrices biologiques riches en DHA et en EPA.

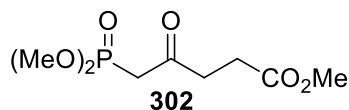
L'existence de la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP **299** a été prouvée pour la première fois dans une matrice biologique, des cerveaux de truites, dans une quantité légèrement inférieure à celle de la 4-F_{4t}-NeuroP (ratio 1:1,6). La présence de ce métabolite dans différentes matrices biologiques va être investiguée de façon approfondie dans des matrices variées et riches en DHA. L'existence de la 12-*epi*-5-F_{3t}-IsoP sera à son tour étudiée dans des matrices riches en EPA. L'activité biologique de ces deux nouveaux métabolites doit également être déterminée.

Partie expérimentale

Synthèse de deux nouvelles isoprostanoïdes de stéréochimie *trans*

a) Introduction of α -chain

Preparation of compound **302** and **318**



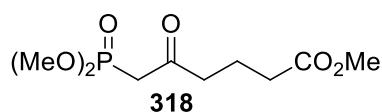
Methyl 5-(dimethoxyphosphoryl)-4-oxopentanoate (**302**)

Phosphonate **302** was prepared following a literature procedure.^[266]

Dimethyl methyl phosphonate (5.4 mL, 50.5 mmol, 2 equiv.) was dissolved in dry Et₂O (275 mL) and cooled at -78 °C. *n*-BuLi (2.5M in hexanes, 22 mL, 55 mmol, 2.2 equiv.) was added dropwise. After 20 minutes, succinic anhydride (2.51 g, 25.3 mmol, 1 equiv.) in dry THF (25 mL) was added by cannulation. The reaction mixture was stirred 30 minutes at -78 °C and let warmed at -5 °C. Oxalic acid (5.17 g, 57.5 mmol, 2.3 equiv.) was added in dry MeOH (25 mL) by cannulation. The reaction was stirred 30 minutes, filtered (rinsed with 100 mL of Et₂O) and concentrated under vacuum. MeOH (185 mL) was added followed by H₂SO₄ conc. (250 μ L) at room temperature. The mixture was heated at reflux overnight, then cooled to room temperature and quenched by Na₂CO₃ (15 g). After 30 minutes of stirring, the mixture was filtered (rinsed with 100 mL of Et₂O) and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/P. 7/3 to 100% EtOAc, then EtOAc/MeOH 9/1). The obtained mixture of dimethyl methyl phosphonate and desired product **302** was separated by distillation (0.5 mbar, 100 °C then 0.5 mbar, 200 °C) to afford phosphonate **302** as colorless oil (3.4 g, 14.3 mmol, 56%).

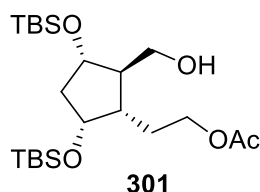
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =3.78 (s, 3H, P(OCH₃)), 3.74 (s, 3H, P(OCH₃)), 3.64 (s, 3H, C(O)OCH₃), 3.12 (d, ³J_{H/P} = 22.7 Hz, 2H, P(O)CH₂C(O)), 2.91 (t, ³J_{H/H} = 6.5 Hz, 2H, C(O)CH₂), 2.57 (t, ³J_{H/H} = 6.5 Hz, 2H, CH₂C(O)OCH₃).

³¹P NMR (300MHz, CDCl₃): δ =22.25 (1P, P(O)(OCH₃)₂).



Methyl 6-(dimethoxyphosphoryl)-5-oxohexanoate (**318**)

Phosphonate **318** has been previously synthesized and stored in the laboratory, following the same procedure from glutaric anhydride.^[266]

Preparation of compound **301****2-((1S,2R,3S,5R)-3,5-bis((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl) ethyl acetate (301)**

Diol **291** (650 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture of dry THF/vinyl acetate (64 mL; 1/1: v/v). CALB (supported on acrylic resin, 196 mg) was added and the reaction mixture was stirred overnight using rotary evaporator. The mixture was filtered (rinsed with Et₂O) and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 3/7) to afford the alcohol **301** as colorless oil (562 mg, 1.26 mmol, 79 %).

$R_f=0.55$ (Et₂O/P.: 1/1).

$[\alpha]_D^{24}=-8.2$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

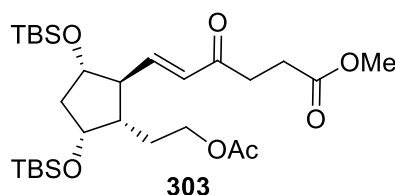
IR (neat): $\nu = 3474$ (b) (O-H), 2955 (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 2858 (m) (Csp³-H), 1741 (m) (C=O), 1472 (w) (Csp³-H), 1463 (Csp³-H), 1249 (s) (C=O), 1035 (s) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 772 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

MS (ESI+) m/z : 447 [M+H]⁺ 315 [(M+H)-TBSOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₂₂H₄₆O₅Si₂+H⁺: 447.2962 [M+H]⁺, found: 447.2963.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=4.17 - 4.02$ (m, 3H, CH₂(OAc) + CH(OTBS)), 3.99 (td, ³J_{H/H} = 8.1, 6.1 Hz, 1H, CH(OTBS)), 3.80 – 3.71 (m, 1H, CHH(OH)), 3.69 – 3.57 (m, 1H, CHH(OH)), 2.21 (ddd, ²J_{H/H} = 14.0, ³J_{H/H} = 8.3, 5.8 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 2.03 (s, 3H, OC(O)CH₃), 1.99 – 1.85 (m, 2H, CHCH₂OH+CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.70 – 1.48 (m, 3H, CHCH₂CH₂OC(O)+CH₂CH₂OC(O)), 0.88 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta=171.4$ (1C, OC(O)CH₃), 74.8 (1C, CH(OTBS)), 71.5 (1C, CH(OTBS)), 63.4 (1C, CH₂OC(O)), 63.2 (1C, CH₂(OH)), 52.3 (1C, CHCH₂OH), 44.4 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 40.7 (1C, CHCH₂CH₂OC(O)), 26.6 (1C, CH₂CH₂OC(O)), 25.9 (6C, SiCq(CH₃)₃), 21.2 (1C, OC(O)CH₃), 18.1 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.0 (1C, SiCq(CH₃)₃), -4.0 (1C, SiCH₃), -4.1 (1C, SiCH₃), -4.8 (1C, SiCH₃), -5.0 (1C, SiCH₃).

Preparation of compound **303****(E)-methyl 6-((1S,2S,3R,5S)-2-(2-acetoxyethyl)-3,5-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)cyclopentyl)-4-oxohex-5-enoate (303)**

Alcohol **301** (300 mg, 0.67 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (32 mL). Dess-Martin periodinane (428 mg, 1.0 mmol, 1.5 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 2 hours at room temperature. The reaction was quenched by a mixture of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ / NaHCO_3 10% aq. (20 mL, 1/1 : v/v). The mixture was stirred 1 hour and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (30 mL), dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. The crude was directly used in the next step without further purification.

The phosphonate **302** (495 mg, 2.1 mmol, 3.1 equiv.) was solubilized in dry THF (15 mL) under an argon atmosphere. The mixture was degassed by bubbling of argon then cooled to 0 °C and NaHMDS (2M in THF, 1.88 mmol, 2.8 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred 4 hours at 0 °C then cooled to -78 °C. The crude aldehyde (0.67 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (7.5 mL) under an argon atmosphere and the mixture was degassed by bubbling of argon and cooled to -78 °C. The phosphonate was cannulated on the aldehyde and the reaction was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with water (10 mL). Et_2O (10 mL) was added and the reaction was extracted with Et_2O (2 x 30 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (20 mL), dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 1/4 to 2/3) to give the enone **303** as yellow oil (245 mg, 0.44 mmol, 66 % over 2 steps). $R_f=0.37$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$.: 1/1).

$[\alpha]_D^{23}=-3$ ($c=0.5$ in CHCl_3).

IR (neat): $\nu = 2954$ (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2930 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2857 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1739 (s) (C=O), 1699 (m) (C=C), 1678 (m) (C=O insat.), 1631 (m) (C=C), 1473 (w) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1463 (w) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1248 (s) (C=O), 1033 (s) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 773 (vs) ($\text{Csp}^3\text{-H}$) cm^{-1} .

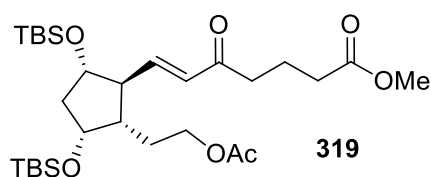
MS (ESI+) m/z : 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 425 $[(\text{M}+\text{H})-\text{TBSOH}]^+$.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Si}_2+\text{H}^+$: 557.3330 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 557.3328.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=6.67$ (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 15.7, 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.20 (d, $^3J_{\text{H/H}} = 15.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.13 (dt, $^3J_{\text{H/H}} = 5.2, 2.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 4.02 (dd, $^3J_{\text{H/H}} = 7.4, 5.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.92 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 8.7, 7.6, 5.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 3.67 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 2.87 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$), 2.63 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 2.60 – 2.48 (m, 1H, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.29 (ddd, $^2J_{\text{H/H}} = 14.2, ^3J_{\text{H/H}} = 8.7, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}(\text{OTBS})$), 2.02 (s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.91 – 1.75 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}(\text{OTBS})$), 1.69 – 1.42 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})+\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.03 (s, 3H, SiCH_3), -0.03 (s, 3H, SiCH_3), -0.06 (s, 3H, SiCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =197.6 (1C, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})$), 173.4 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 171.3 (1C, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 148.6 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 131.4 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 76.9 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 71.6 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 62.9 (1C, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 55.3 (1C, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 51.9 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 45.5 (1C, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 45.2 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$), 35.1 (1C, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 27.9 (1C, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$), 26.4 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 25.9 (3C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (3C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 (1C, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 18.1 (2C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), -4.0 (1C, SiCH_3), -4.5 (2C, SiCH_3), -5.0 (1C, SiCH_3).

Same procedure was performed on **301** (300 mg, 0.67 mmol) with phosphonate **318** (525 mg, 2.1 mmol) to access compound **319** as yellow oil (272 mg, 0.48 mmol, 71%).



(E)-methyl 7-((1S,2S,3R,5S)-2-(2-acetoxyethyl)-3,5-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclopentyl)-5-oxohept-6-enoate (319)

R_f =0.57 ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$.: 1/1).

$[\alpha]_D^{22} = -2.6$ ($c=0.005$ in CHCl_3).

IR (neat): $\nu = 2955$ (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2930 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2857 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1790 (m) ($\text{C}=\text{O}$), 1738 (s) ($\text{C}=\text{O}$), 1235 (vs) ($\text{C}=\text{O}$), 1033 (s) ($\text{C}-\text{O}$), 835 (vs) ($\text{C}-\text{Si}$), 773 (vs) ($\text{C}-\text{Si}$) cm^{-1} .

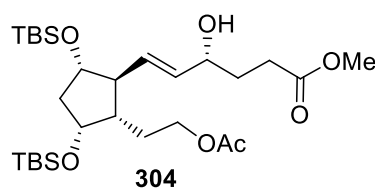
MS (ESI+) m/z : 593 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}_2+\text{H}^+$: 571.3486 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 571.3491.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =6.64 (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.7, 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})$), 6.17 (d, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})$), 4.18 – 4.09 (m, 1H, CHOTBS), 4.02 (t, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$), 3.92 (td, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 8.1, 5.4$ Hz, 1H, CHOTBS), 3.67 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 2.76 – 2.46 (m, 3H including t, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 7.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2+\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.42 – 2.22 (m, 3H including t, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2+\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}(\text{OTBS})$), 2.03 (s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.99 – 1.77 (m, 3H, $\text{CHCHHCH}_2+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.72 – 1.46 (m, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2+\text{CHCHHCH}_2+\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}(\text{OTBS})$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 (s, 3H, SiCH_3), -0.03 (s, 3H, SiCH_3), -0.06 (s, 3H, SiCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =199.1 (1C, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})$), 173.8 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 171.3 (1C, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 148.3 (1C, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})$), 131.7 (1C, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})$), 77.0 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 71.6 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 62.9 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 55.4 (1C, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 51.7 (1C, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})$), 45.5 (1C, CHCH_2CH_2), 45.2 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$), 39.5 (1C, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2$), 33.3 (1C, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$), 26.5 (1C, CHCH_2CH_2), 25.92 (3C, $\text{CH}_3)_3\text{CqSi}$), 25.86 (3C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 (1C, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 19.3 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.12 (1C $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 18.11 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), -4.0 (1C, SiCH_3), -4.48 (1C, SiCH_3), -4.51 (1C, SiCH_3), -5.0 (1C, SiCH_3).

Preparation of compound 304 and 320

**(*R,E*)-methyl 6-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-(2-acetoxyethyl)-3,5-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclopentyl)-4-hydroxyhex-5-enoate (304)**

(*S*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidine (1M in toluene, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) was dissolved in dry THF (3 mL) under an argon atmosphere. $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (2M in THF, 0.25 mmol, 1.25 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 10 minutes at room temperature. The enone **303** (120 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (3 mL). The two solutions were cooled to 0 °C and the CBS-catalyst was cannulated on the enone **303**. The reaction was stirred 30 minutes at 0 °C then quenched by methanol (0.5 mL) and stirred 1 hour. Solvents were removed under vacuum and the crude was purified by silica gel column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$, 1/1) to give the alcohol **304** as yellow oil (101 mg, 0.18 mmol, 91 %) and with a d.r. = 88:12 (determined by $^1\text{H NMR}$).

$R_f=0.24$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$: 1/1).

$[\alpha]_D^{22}=+10.75$ ($c=0.5$ in CHCl_3).

IR (neat): $\nu = 3468$ (b) (O-H), 2955 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2922 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2857 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1739 (s) (C=O), 1472 (w) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1463 (w) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1249 (s) (C=O), 1059 (s) (C-O), 1033 (s) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 733 (vs) (C-Si) cm^{-1} .

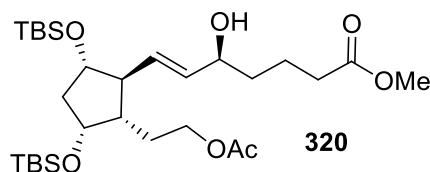
MS (ESI+) m/z : 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 541 $[(\text{M}+\text{H})-\text{H}_2\text{O}]^+$, 425 $[(\text{M}+\text{H})-\text{TBSOH}]^+$.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}_2+\text{H}^+$: 541.3381 $[(\text{M}+\text{H})-\text{H}_2\text{O}]^+$, found: 541.3376.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=5.58$ (dd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.4$, 6.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.44 (ddd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 15.3$, 8.8, $^4J_{\text{H}/\text{H}} = 0.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.19 – 3.93 (m, 4H, $\text{CH}(\text{OTBS})+\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3+\text{CH}(\text{OH})$), 3.81 (ddd, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 8.6$, 7.6, 5.4 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 3.67 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 2.44 (t, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 2.42 – 2.30 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CHHCH}_2$), 2.23 (ddd, $^2J_{\text{H}/\text{H}} = 14.3$, $^3J_{\text{H}/\text{H}} = 8.6$, 5.7 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}(\text{OTBS})$), 2.02 (s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.92 – 1.77 (m, 4H, $\text{CHCH}=\text{CH}+\text{CH}(\text{OTBS})\text{CHHCH}(\text{OTBS})+\text{CH}(\text{OH})\text{CHHCH}_2+\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 1.64 – 1.43 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 3H SiCH_3), 0.02 (s, 3H, SiCH_3), -0.020 (s, 3H, SiCH_3), -0.015 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta=174.5$ (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 171.4 (1C, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 134.9 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 133.2 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 77.3 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 71.8 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 71.7 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 63.3 (1C, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 54.9 (1C, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 51.8 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 45.2 (1C, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 45.0 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$), 32.1 (1C, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.4 (1C, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 26.5 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 25.9 (6C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 21.2 (1C, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 18.2 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), -4.0 (1C, SiCH_3), -4.4 (1C, SiCH_3), -4.4 (1C, SiCH_3), -5.0 (1C, SiCH_3).

Same procedure was performed on **319** (272 mg, 0.48 mmol) with (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidine to access compound **320** (210 mg, 0.37 mmol, 76%).



(*S,E*)-methyl 7-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-(2-acetoxyethyl)-3,5-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclopentyl)-5-hydroxyhept-6-enoate (320**)**

$R_f=0.15$ (Et₂O/P.: 1/1).

$[\alpha]_D^{24}=-12$ ($c=0.005$ in CHCl₃).

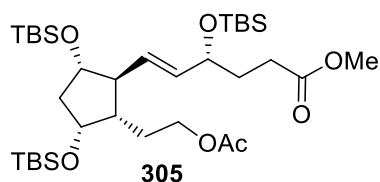
IR (neat): $\nu = 3464$ (w) (O-H), 2954 (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 2857 (m) (Csp³-H), 1739 (s) (C=O), 1363 (m), 1248 (vs) (C=O), 1034 (s) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 773 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

MS (ESI+) m/z : 595 [M+Na]⁺, 555 [(M+H)-H₂O]⁺, 495 [(M+H)-H₂O-AcOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₂₉H₅₄O₆Si₂+H⁺: 555.3537 [(M+H)-H₂O]⁺, found: 555.3540.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta=5.56$ (dd, ³ $J_{H/H} = 15.3, 7.0$ Hz, 1H, CH=CHCH(OH)), 5.38 (dd, ³ $J_{H/H} = 15.3, 9.2$ Hz, 1H, CH=CHCH(OH)), 4.21 – 3.91 (m, 4H, CH₂OC(O)+CH(OH)+CH(OTBS)), 3.86 – 3.71 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.65 (s, 3H, C(O)OCH₃), 2.44 – 2.27 (m, 3H including t, ³ $J_{H/H} = 7.3$ Hz, CH₂C(O)OCH₃+CHCH=CH), 2.22 (ddd, ² $J_{H/H} = 14.2, \sup{3}J_{H/H} = 8.5, 5.8$ Hz, 1H, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 2.02 (s, 3H, OC(O)CH₃), 1.90 – 1.38 (m, 8H, CHCH₂CH₂+CHCH₂CH₂+CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)+CH₂CH₂CH₂+CH(OH)CH₂), 0.88 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.83 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃), -0.04 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta=174.1$ (1C, C(O)OCH₃), 171.5 (1C, OC(O)CH₃), 135.6 (1C, CH(OH)CH=CH), 133.5 (1C, CH(OH)CH=CH), 77.3 (1C, CH(OH)), 72.6 (1C, CH(OTBS)), 72.0 (1C, CH(OTBS)), 63.3 (1C, CH₂OC(O)CH₃), 55.1 (1C, CHCH=CH), 51.6 (1C, C(O)OCH₃), 45.2 (1C, CHCH₂CH₂), 45.0 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 36.6 (1C, CH₂C(O)OCH₃), 34.1 (1C, CH(OH)CH₂), 26.9 (1C, CHCH₂CH₂), 25.9 (6C, SiCq(CH₃)₃), 21.2 (1C, OC(O)CH₃), 21.1 (1C, CH₂CH₂CH₂), 18.2 (2C, SiCq(CH₃)₃), -4.1 (1C, SiCH₃), -4.4 (1C, SiCH₃), -4.5 (1C, SiCH₃), -4.9 (1C, SiCH₃).

Preparation of compound **305****(*R,E*)-methyl 6-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-(2-acetoxyethyl)-3,5-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)cyclopentyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-enoate (**305**)**

Alcohol **304** (265 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry DMF (31.5 mL) under an argon atmosphere. Imidazole (96 mg, 1.41 mmol, 3 equiv.), TBSCl (107 mg, 0.71 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (11.5 mg, 0.094 mmol, 0.2 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with water (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL) and the organic layers were washed with NaCl sat. (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 1/1) to afford the TBS-protected alcohol **305** as colorless oil (255 mg, 0.38 mmol, 81 %).

$R_f=0.78$ (Et₂O/P.: 1/1).

$[\alpha]_D^{22}=-9$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

IR (neat): $\nu = 2955$ (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 2857 (m) (Csp³-H), 1741 (s) (C=O), 1249 (s) (C=O) 1060 (s) (C-O), 1033 (s) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 773 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

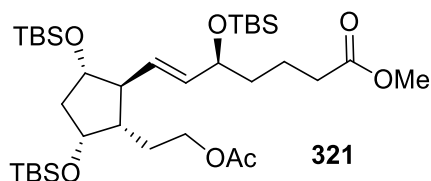
MS (ASAP+) m/z : 541 [(M+H)-TBSOH]⁺, 483 [(M+H)-TBSO-OC(O)CH₃]⁺, 409 [(M+H)-2TBSOH]⁺, 349 [(M+H)-2TBSOH-AcOH]⁺, 277 [(M+H)-3TBSOH]⁺.

HRMS (ASAP+) m/z : calcd for C₂₈H₅₂O₆Si₂+H⁺: 541.3381 [(M+H)-TBSOH]⁺, found: 541.3375.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=5.50$ (dd, ³J_{H/H} = 15.4, 4.7 Hz, 1H, CH=CH), 5.44 – 5.33 (m, 1H, CH=CH), 4.24 – 4.15 (m, 1H, CH(OTBS)), 4.12 – 4.08 (m, 1H, CH(OTBS)), 4.06 – 3.96 (m, 2H, CH₂OC(O)CH₃), 3.92 – 3.76 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.65 (s, 3H, C(O)OCH₃), 2.42 – 2.30 (m, 3H, including t, ³J_{H/H} = 7.6 Hz, CH₂C(O)OCH₃+CH(OTBS)CHHCH₂), 2.27 – 2.16 (m, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 2.01 (s, 3H, OC(O)CH₃), 1.92 – 1.69 (m, 3H, CH(OTBS)CHHCH₂+CHCH=CH+CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.60 – 1.52 (m, 2H, CHCH₂CH₂OC(O)+CHHCH₂OC(O)), 1.51 – 1.36 (m, 1H, CHHCH₂OC(O)), 0.884 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.878 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.034 (s, 3H, SiCH₃), 0.028 (s, 3H, SiCH₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃), -0.01 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta=174.4$ (1C, C(O)OCH₃), 171.3 (1C, OC(O)CH₃), 134.9 (1C, CH=CH), 131.5 (1C, CH=CH), 77.5 (1C, CH(OTBS)), 71.5 (1C, CH(OTBS)), 71.4 (1C, CH(OTBS)), 63.3 (1C, CH₂OC(O)CH₃), 54.6 (1C, CHCH=CH), 51.6 (1C, C(O)OCH₃), 45.5 (1C, CHCH₂CH₂OC(O)), 45.0 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 33.3 (1C, CH(OTBS)CH₂CH₂), 30.4 (1C, CH₂C(O)OCH₃), 29.7 (1C, CH₂CH₂OC(O)), 25.99 (3C, SiCq(CH₃)₃), 25.95 (6C, SiCq(CH₃)₃), 21.1 (1C, CH), 18.3 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.1 (2C, SiCq(CH₃)₃), -4.0 (1C, SiCH₃), -4.2 (1C, SiCH₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.4 (1C, SiCH₃), -4.8 (1C, SiCH₃), -5.0 (1C, SiCH₃).

Same procedure was performed on **320** (210 mg, 0.37 mmol) to access compound **321** as colorless oil (182 mg, 0.27 mmol, 72%).



(S,E)-methyl 7-((1S,2S,3R,5S)-2-(2-acetoxyethyl)-3,5-bis((tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentyl)-5-((tert-butyldimethylsilyloxy)hept-6-enoate (321)

$R_f=0.74$ (Et₂O/P.: 1/1).

$[\alpha]_D^{24}=-14$ ($c=0.005$ in CHCl₃).

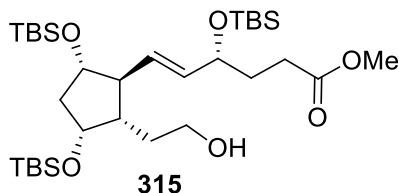
IR (neat): $\nu = 2954$ (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 2857 (m) (Csp³-H), 1742 (s) (C=O), 1362 (m), 1248 (vs) (C=O), 1033 (s) (C-O), 833 (vs) (C-Si), 773 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

MS (ESI+) m/z : 709 [M+Na]⁺, 555 [(M+H)-TBSOH]⁺, 495 [(M+H)-AcOH-TBSOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₃₅H₇₀O₇Si₃+Na⁺: 709.4327 [M+Na]⁺, found: 709.4317.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta=5.48$ (dd, ³J_{H/H} = 15.3, 6.6 Hz, 1H, CH=CHCH(OTBS)), 5.31 (dd, ³J_{H/H} = 15.4, 8.8 Hz, 1H, CH=CHCH(OTBS)), 4.15 – 3.98 (m, 4H, CH₂OC(O)CH₃+CH(OTBS)+CH=CHCH(OTBS)), 3.79 (td, ³J_{H/H} = 8.3, 5.1 Hz, 1H, CH(OTBS)), 3.65 (s, 3H, C(O)OCH₃), 2.42 – 2.27 (m, 3H including t, ³J_{H/H} = 7.3 Hz, CHCH=CH+CH₂C(O)OCH₃), 2.27 – 2.13 (m, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 2.01 (s, 3H, OC(O)CH₃), 1.93 – 1.76 (m, 1H, CHCHHCH₂), 1.76 – 1.36 (m, 7H, CHCHHCH₂+CH₂CH₂CH₂+CH(OTBS)CHHCH(OTBS)+CH(OTBS)CH₂CH₂+CHCH₂CH₂), 0.884 (s, 9H, (CH₃)₃CqSi), 0.880 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.84 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta=174.2$ (1C, C(O)OCH₃), 171.3 (1C, OC(O)CH₃), 135.9 (1C, CH=CHCH(OTBS)), 131.6 (1C, CH=CHCH(OTBS)), 77.4 (1C, CH(OTBS)), 73.3 (1C, CH=CHCH(OTBS)), 71.6 (1C, CH(OTBS)), 63.4 (1C, CH₂OC(O)CH₃), 54.9, (1C, CHCH=CH) 51.6 (1C, C(O)OCH₃), 45.7 (1C, CHCH₂CH₂), 45.1 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 38.0 (1C, CH(OTBS)CH₂CH₂), 34.2 (1C, CH₂C(O)OCH₃), 26.2 (1C, CHCH₂CH₂), 26.02 (3C, SiCq(CH₃)₃), 25.96 (6C, SiCq(CH₃)₃), 21.1 (1C, OC(O)CH₃), 20.9 (1C, CH₂CH₂CH₂), 18.3 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.1 (2C, SiCq(CH₃)₃), -4.0 (1C, SiCH₃), -4.1 (1C, SiCH₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.5 (1C, SiCH₃), -4.6 (1C, SiCH₃), -4.9 (1C, SiCH₃).

b) Introduction of ω -chainPreparation of compound **315****(*R,E*)-methyl 6-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3,5-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-hydroxyethyl)cyclo pentyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-enoate (**315**)**

The acetate **305** (308 mg, 0.46 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry methanol (25 mL). K_2CO_3 (222 mg, 1.6 mmol, 3.5 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 1.5 hour at room temperature. The reaction was quenched by a mixture of water/EtOAc (36 mL; 1/1: v/v). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). Organic layers were washed with NaCl sat. (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/P. 3/7 to 1/1) to afford the alcohol **315** as yellow oil (166 mg, 0.26 mmol, 60 %).

The two diastereoisomers were separated by silica gel column chromatography to provide alcohol **315** with a diastereoisomeric excess up to 96% by ¹H NMR.

Minor diastereoisomer : $R_f=0.53$ (Et₂O/P.: 3/7).

Major diastereoisomer: $R_f=0.44$ (Et₂O/P.: 3/7).

$[\alpha]_D^{23}=-16.4$ ($c=0.5$ in $CHCl_3$).

IR (neat): $\nu = 3468$ (b) (O-H), 2954 (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 2857 (m) (Csp³-H), 1742 (m) (C=O), 1473 (w) (Csp³-H), 1463 (w) (Csp³-H), 1251 (s) (C=O), 1061 (s) (C-O), 1033 (s) (C-O), 833 (vs) (C-Si), 772 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

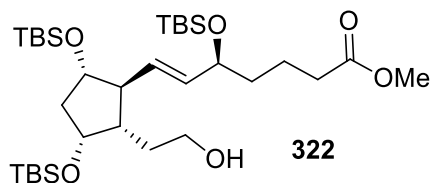
MS (ESI+) m/z : 499 [(M+H)-TBSOH]⁺, 367 [(M+H)-2TBSOH]⁺, 235 [(M+H)-3TBSOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₂₆H₅₀O₅Si₂+H⁺: 499.3275 [(M+H)-TBSOH]⁺, found: 499.3278.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=5.50$ (dd, ³J_{H/H} = 15.4, 5.0 Hz, 1H, CH=CH), 5.44 – 5.34 (m, 1H, CH=CH), 4.23 – 4.07 (m, 2H, CH(OTBS)), 3.90 – 3.76 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.73 – 3.49 (m, 5H, including s, C(O)OCH₃+CH₂(OH)), 2.44 – 2.30 (m, 3H, CH₂C(O)OCH₃+CH(OTBS)CHHCH₂), 2.23 (ddd, ²J_{H/H} = 14.1, ³J_{H/H} = 8.4, 5.7 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.88 – 1.71 (m, 3H, CH(OTBS)CHHCH₂+CHCH=CH+CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.69 – 1.47 (m, 3H, CHCH₂CH₂OC(O)+CH₂CH₂OC(O)), 0.89 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 6H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.000 (s, 3H, SiCH₃), -0.004 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta=174.5$ (1C, C(O)OCH₃), 134.8 (1C, CH=CH), 132.0 (1C, CH=CH), 77.3 (1C, CH(OTBS)), 71.9 (1C, CH(OTBS)), 71.7 (1C, CH(OTBS)), 61.5 (1C, CH₂(OH)), 54.5 (CHCH=CH), 51.7 (1C, C(O)OCH₃), 45.7 (1C, CHCH₂CH₂OC(O)), 45.0 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 33.4 (1C, CH(OTBS)CH₂CH₂), 30.4 (1C, CH₂C(O)OCH₃), 29.8 (1C, CH₂CH₂OC(O)), 26.0 (9C, SiCq(CH₃)₃), 18.3 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.20 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.15 (1C, SiCq(CH₃)₃), -4.0 (1C, SiCH₃), -4.2 (1C, SiCH₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.4 (1C, SiCH₃), -4.8 (1C, SiCH₃), -4.9 (1C, SiCH₃).

Same procedure was performed on **321** (182 mg, 0.26 mmol) to access compound **322** as yellow oil (116 mg, 0.18 mmol, 69%).



(S,E)-methyl 7-((1S,2S,3R,5S)-3,5-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-hydroxyethyl)cyclopentyl)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hept-6-enoate (322)

$R_f=0.66$ (Et₂O/P.: 1/1).

$[\alpha]_D^{25}=-18$ ($c=0.005$ in CHCl₃).

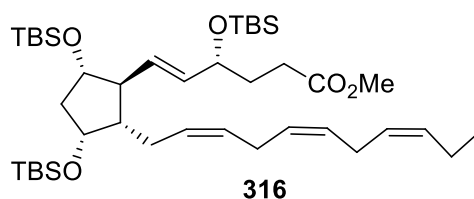
IR (neat): $\nu = 3480$ (w) (O-H), 2954 (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 2857 (m) (Csp³-H), 1742 (s) (C=O), 1362 (m), 1251 (m) (C=O), 1060 (m), 1033 (m) (C-O), 833 (vs) (C-Si), 772 (vs) (C-Si) cm⁻¹.

MS (ESI+) m/z : 667 [M+Na]⁺, 513 [(M+H)-TBSOH]⁺, 381 [(M+H)-2TBSOH]⁺, 249 [(M+H)-3TBSOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₃₃H₆₈O₆Si₃+Na⁺: 667.4221 [M+Na]⁺, found: 667.4227.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta=5.47$ (dd, ³J_{H/H} = 15.3, 5.9 Hz, 1H, CH=CHCH(OTBS)), 5.34 (dd, ³J_{H/H} = 15.7, 8.6 Hz, 1H, CH=CHCH(OTBS)), 4.19 – 4.06 (m, 2H, CH(OTBS)+CH=CHCH(OTBS)), 3.85 – 3.74 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.72 – 3.50 (m, 5H including s, C(O)OCH₃+CH₂(OH)), 2.44 – 2.25 (m, 3H including t, ³J_{H/H} = 7.5 Hz, CHCH=CH+CH₂C(O)OCH₃), 2.19 (ddd, ²J_{H/H} = 14.0, ³J_{H/H} = 8.4, 5.7 Hz, 1H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.91 – 1.72 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 1.72 – 1.45 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂+CH(OTBS)CHHCH(OTBS)+CH(OTBS)CH₂CH₂+CHCH₂CH₂), 0.87 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.82 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃), -0.05 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (1C, C(O)OCH₃), 135.4 (1C, CH=CHCH(OTBS)), 131.8 (1C, CH=CHCH(OTBS)), 77.3 (1C, CH(OTBS)), 72.9 (1C, CH=CHCH(OTBS)), 72.1 (1C, CH(OTBS)), 61.5 (1C, CH₂(OH)), 54.8 (1C, CHCH=CH), 51.6 (1C, C(O)OCH₃), 45.8 (1C, CHCH₂CH₂), 45.1 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 37.8 (1C, CH(OTBS)CH₂CH₂), 34.2 (1C, CH₂C(O)OCH₃), 30.6 (1C, CH₂CH₂CH₂), 26.04 (3C, SiCq(CH₃)₃), 26.01 (3C, SiCq(CH₃)₃), 26.00 (3C, SiCq(CH₃)₃), 20.6 (1C, CH₂CH₂OH), 18.4 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.2 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.1 (1C, SiCq(CH₃)₃), -4.0 (1C, SiCH₃), -4.1 (1C, SiCH₃), -4.3 (1C, SiCH₃), -4.5 (1C, SiCH₃), -4.6 (1C, SiCH₃), -4.8 (1C, SiCH₃).

Preparation of compound **316****(*R,E*)-methyl 6-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3,5-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((2*Z*,5*Z*,8*Z*)-undeca-2,5,8-trien-1-yl)cyclopentyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-enoate (**316**)**

Alcohol **315** (166 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (17 mL). Dess-Martin periodinane (167 mg, 0.39 mmol, 1.5 equiv.) was added and the reaction was stirred 2 hours at room temperature. The reaction was quenched with a mixture of Na₂S₂O₃ / NaHCO₃ 10% aq. (10 mL; 1/1: v/v). The mixture was stirred 1 hour and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (20 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The crude (156 mg) was directly used in the next step without further purification.

Phosphonium salt **314** (286 mg, 0.56 mmol, 2.3 equiv.) was dissolved in dry THF (2.8 mL) under an argon atmosphere. The suspension was degassed by bubbling of argon and then cooled to -40 °C. NaHMDS (2M in THF, 260 μL, 0.52 mmol, 2.1 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred 15 minutes then cooled to -78 °C. The crude aldehyde (156 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (1.1 mL) and the mixture was degassed by bubbling of argon and cooled to -78 °C. The ylide was cannulated on the aldehyde. The reaction mixture was stirred 2 hours at -78 °C then 1 hour at -40 °C. Pentane was added and the crude was filtrated on silica plug. The crude was purified by silica gel column chromatography (100 % P. then Et₂O/P. 1/1) to afford the ester **316** as yellow oil (155 mg, 0.21 mmol, 80% over 2 steps).

$R_f=0.83$ (Et₂O/P.: 3/7).

$[\alpha]_D^{23}=-27.8$ ($c=0.5$ in CHCl₃).

IR (neat): $\nu = 2956$ (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 2857 (m) (Csp³-H), 1743 (m) (C=O), 1472 (w) (Csp³-H), 1463 (w) (Csp³-H), 1251 (s) (C=O), 1065 (s) (C-O), 834 (vs) (C-Si), 773 (vs) (C-Si).

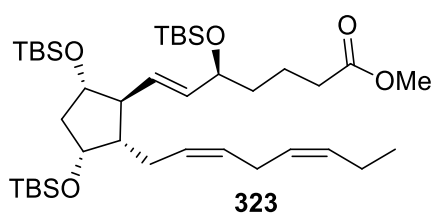
MS (ESI+) m/z : 603 [(M+H)-TBSOH]⁺, 471 [(M+H)-2TBSOH]⁺, 339 [(M+H)-3TBSOH]⁺.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for C₃₅H₆₂O₄Si₂+H⁺: 603.4265 [(M+H)-TBSOH]⁺, found: 603.4262.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta=5.50 - 5.23$ (m, 8H, CH=CH), 4.23 - 4.14 (m, 1H, CH(OTBS)), 4.14 - 4.06 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.92 - 3.78 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.65 (s, 3H, C(O)OCH₃), 2.84 - 2.69 (m, 4H, CH=CHCH₂CH=CH), 2.42 - 2.31 (m, 3H, CH₂C(O)OCH₃ + CH(OTBS)CHHCH₂), 2.27 - 1.97 (m, 5H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS) + CH(OTBS)CHHCH₂ + CH=CHCH₂CH₃ + CHCHHCH=CH), 1.88 - 1.70 (m, 2H, CHCH=CH + CH(OTBS)CHHCH(OTBS)), 1.64 - 1.53 (m, 1H, CHCHHCH=CH), 1.46 - 1.33 (m, 1H, CHCH₂CH=CH), 0.97 (t, ³J_{H/H} = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.044 (s, 3H, SiCH₃), 0.038 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 6H, SiCH₃), 0.002 (s, 3H, SiCH₃), -0.002 (s, 3H, SiCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =174.4 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 134.5 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 132.1 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 132.0 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 129.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.5 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.2 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 127.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 77.5 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 71.9 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 71.7 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 54.7 (1C, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 51.6 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 49.8 (1C, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 44.9 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$), 33.4 (1C, $\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.7 (1C, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 26.0 (9C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (1C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 25.7 (1C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 25.1 (1C, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 20.7 (1C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 18.3 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 18.20 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 18.15 (1C, $\text{SiCq}(\text{CH}_3)_3$), 14.4 (1C, CH_2CH_3), -4.0 (1C, SiCH_3), -4.1 (1C, SiCH_3), -4.3 (1C, SiCH_3), -4.4 (1C, SiCH_3), -4.8 (1C, SiCH_3), -4.9 (1C, SiCH_3).

Preparation of compound 323



(*S,E*)-methyl 7-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3,5-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((2*Z*,5*Z*)-octa-2,5-dien-1-yl)cyclopentyl)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-6-enoate (**323**)

Alcohol **322** (166 mg, 0.18 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (12 mL). Dess-Martin periodinane (114 mg, 0.27 mmol, 1.5 equiv.) was added and the reaction was stirred 1h30 at room temperature. The reaction was quenched with a mixture of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ / NaHCO_3 10% aq. (10 mL; 1/1: v/v). The mixture was stirred 1 hour and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organic layers were washed with NaCl sat. (20 mL), dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. The crude (156 mg) was directly used in the next step without further purification.

Phosphonium salt **63** (194 mg, 0.41 mmol, 2.25 equiv.) was dissolved in dry THF (5 mL) under an argon atmosphere. The suspension was degassed by bubbling of argon and then cooled to -50 °C. NaHMDS (2M in THF, 200 μL , 0.40 mmol, 2.2 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred 1 hour to -50 °C then cooled to -78 °C. The crude aldehyde (0.18 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (5 mL) and the mixture was degassed by bubbling of argon and cooled to -78 °C. The ylide was cannulated on the aldehyde. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with NH_4Cl sat. (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 10 mL) then the organic layers were washed with NH_4Cl sat. (2 x 20 mL) and brine (20 mL). The crude was purified by silica gel column chromatography (100 % P. to $\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$. 3/7) to afford the ester **323** as yellow oil (0.067 mg, 0.094 mmol, 52% over 2 steps).

$R_f=0.80$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$.: 1/4).

$[\alpha]_D^{25}=-19$ ($c=0.005$ in CHCl_3).

IR (neat): $\nu = 2956$ (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2929 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2857 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1743 (s) ($\text{C}=\text{O}$), 1362 (w), 1251 (m) ($\text{C}=\text{O}$), 1060 (m) ($\text{C}-\text{O}$), 834 (vs) ($\text{C}-\text{Si}$), 772 (vs) ($\text{C}-\text{Si}$) cm^{-1} .

MS (ESI+) m/z : 731 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 577 [$\text{M}+\text{H}$]- TBSOH] $^+$, 445 [$\text{M}+\text{H}$]- 2TBSOH] $^+$, 313 [$\text{M}+\text{H}$]- 3TBSOH] $^+$.

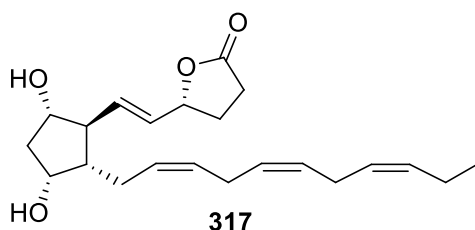
HRMS (ESI+) m/z : calcd for $C_{39}H_{76}O_5Si_3+Na^+$: 731.4898 $[M+Na]^+$, found: 731.4927.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =5.49 (dd, $^3J_{H/H}$ = 15.3, 6.5 Hz, 1H, CH=CHCH(OTBS)), 5.43 – 5.21 (m, 5H, CH=CH), 4.15 – 4.04 (m, 2H, CH(OTBS)+CH=CHCH(OTBS)), 3.79 (ddd, $^3J_{H/H}$ = 8.4, 7.3, 5.0 Hz, 1H, CH(OTBS)), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.74 (t, $^3J_{H/H}$ = 6.6 Hz, 2H, CH=CHCH₂CH=CH), 2.45 – 2.25 (m, 3H including t, $^3J_{H/H}$ = 7.4 Hz, CHCH=CH+CH₂C(O)OCH₃), 2.25 – 2.10 (m, 3H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)+CH(OTBS)CH₂CH₂), 2.09 – 1.97 (m, 2H, CH₂CH₃) 1.76 – 1.36 (m, 7H, CH(OTBS)CHHCH(OTBS)+CH₂CH₂CH₂+CHCH₂CH=CH+CHCH₂CH=CH), 0.96 (t, $^3J_{H/H}$ = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.89 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, SiCq(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), –0.02 (s, 3H, SiCH₃), –0.03 (s, 3H, SiCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =174.2 (1C, C(O)OCH₃), 135.6 (1C, CH=CHCH(OTBS)), 132.0 (1C, CH=CHCH(OTBS)), 131.9 (1C, CH=CH), 129.1 (1C, CH=CH), 128.6 (1C, CH=CH), 127.5 (1C, CH=CH), 77.4 (1C, CH(OTBS)), 73.4 (1C, CH(OTBS)), 71.8 (1C, CH(OTBS)), 54.9 (1C, CHCH=CH), 51.6 (1C, C(O)OCH₃), 49.9 (1C, CHCH₂CH=CH), 44.9 (1C, CH(OTBS)CH₂CH(OTBS)), 38.1 (1C, CH₂), 34.3 (1C, CH₂), 26.030 (3C, SiCq(CH₃)₃), 26.026 (3C, SiCq(CH₃)₃), 25.98 (3C, SiCq(CH₃)₃), 25.9 (1C, CH₂), 25.1 (1C, CH₂), 20.9 (1C, CH₂), 20.7 (1C, CH₂), 18.3 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.2 (1C, SiCq(CH₃)₃), 18.1 (1C, SiCq(CH₃)₃), 14.5 (1C, CH₂CH₃), –4.0 (1C, SiCH₃), –4.1 (1C, SiCH₃), –4.3 (1C, SiCH₃), –4.5 (1C, SiCH₃), –4.6 (1C, SiCH₃), –4.8 (1C, SiCH₃).

c) Synthesis of 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP

Preparation of compound 317



(*R*)-5-((*E*)-2-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-((2*Z*,5*Z*,8*Z*)-undeca-2,5,8-trien-1-yl)cyclopentyl) vinyl) dihydrofuran-2(3H)-one (317)

TBAF (1M in THF, 820 μ L, 0.82 mmol, 12 equiv.) was added on ester **316** (50 mg, 0.068 mmol, 1 equiv.) and the reaction was stirred 3 hours at room temperature. MeOH (3,5 mL), CaCO₃ (15,6 mg, 0,156 mmol, 2,3 equiv.) and resin Dowex 50 (51 mg) were added and the mixture was stirred 1 hour, then filtered on Celite[®] and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (100% EtOAc) to afford the lactone **317** as colorless oil (19 mg, 0.053 mmol, 77 %).

R_f =0.53 (EtOAc/MeOH: 9/1).

$[\alpha]_D^{21}$ =–24 (c =0.5 in $CHCl_3$).

IR (neat): ν = 3415 (b) (O-H), 2962 (m) (Csp³-H), 2929 (m) (Csp³-H), 1771 (vs) (C=O), 1422 (w) (Csp³-H), 1175 (vs) (C-O), 968 (vs).

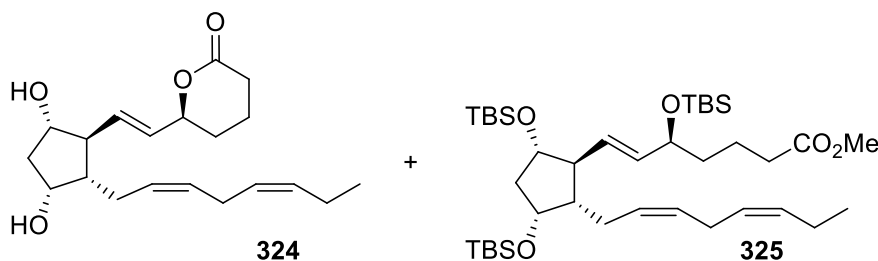
MS (ESI+) m/z : 361 $[M+H]^+$, 343 $[(M+H)-H_2O]^+$, 325 $[(M+H)-2H_2O]^+$.

HRMS (ESI+) m/z : calcd for $C_{22}H_{32}O_4+H^+$: 361.2379 $[M+H]^+$, found: 361.2375.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta=5.75 - 5.55$ (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), $5.49 - 5.22$ (m, 6H, $\text{CH}=\text{CH}$), $4.99 - 4.87$ (m, 1H, $\text{CHOC}(\text{O})$), $4.22 - 4.13$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), $4.03 - 3.91$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), $2.94 - 2.69$ (m, 4H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.54 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 8.6, 6.8, ^4J_{\text{H/H}} = 1.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), $2.45 - 2.23$ (m, 3H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CHHCH}(\text{OH})+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), $2.21 - 1.88$ (m, 5H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3+\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}+\text{CHCH}=\text{CH}$), $1.88 - 1.72$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CHHCH}(\text{OH})$), 1.55 (*pseudott*, $^3J_{\text{H/H}} = 9.9, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 0.96 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=177.2$ (1C, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), 135.9 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 132.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 129.2 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 129.1 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.8 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.3 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 127.9 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 127.0 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 80.7 (1C, $\text{CHOC}(\text{O})$), 78.0 (1C, CH , $\text{CH}(\text{OH})$), 73.3 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 56.0 (1C, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 50.5 (1C, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 42.9 (1C, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 28.9 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), 28.7 (1C, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), 25.9 (1C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 25.8 (1C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 25.7 (1C, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 20.7 (1C, CH_2CH_3), 14.4 (1C, CH_3).

Same procedure was performed on **323** (67 mg, 0.094 mmol) to access a mixture of compounds **324** and **325** as colorless oil (16 mg, 0.1 mmol, 0.044 mmol, 47%).



(S)-6-((E)-2-(((1S,2S,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-((2Z,5Z)-octa-2,5-dien-1-yl)cyclopentyl)vinyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (324)

324 : Only characteristic signals described on ^1H NMR.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta=5.72 - 5.21$ (m, 6H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.81 (dt, $^3J_{\text{H/H}} = 8.3, 7.4$ Hz, 1H, $\text{CH-OC}(\text{O})$), $4.23 - 4.14$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), $4.02 - 3.88$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 0.97 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.5$ Hz, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=171.4$ (1C, $\text{C}(\text{O})\text{O}$), 134.6 , (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 132.4 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 129.7 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 129.6 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 128.1 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 127.0 (1C, $\text{CH}=\text{CH}$), 80.2 (1C, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O}))$), 78.4 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 73.5 (1C, $\text{CH}(\text{OH})$), 56.2 (1C, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 50.5 (1C, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 43.0 (1C, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 29.7 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 28.6 (1C, CH_2), 26.0 (1C, CH_2), 25.7 (1C, CH_2), 20.8 (1C, CH_2), 18.3 (1C, CH_2), 14.4 (1C, CH_2CH_3).

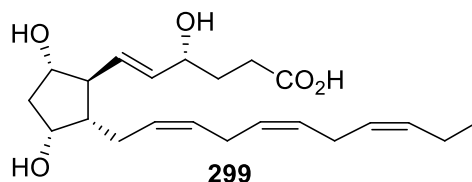
(S,E)-methyl 7-(((1S,2S,3R,5S)-3,5-bis((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-((2Z,5Z)-octa-2,5-dien-1-yl)cyclopentyl)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)hept-6-enoate (325)

325 : Only characteristic signals described on ^1H NMR and ^{13}C NMR.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta=5.72 - 5.21$ (m, 6H, $\text{CH}=\text{CH}$), $4.23 - 4.14$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 4.10 (*pseudoq*, $^3J_{\text{H/H}} = 6.2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), $4.02 - 3.88$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 0.92 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.3$ Hz, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =132.5 (1C, CH=CH), 129.5 (1C, CH=CH), 128.4 (1C, CH=CH), 126.0 (1C, CH=CH), 125.7 (1C, CH=CH), 73.4 (1C, CH(OH)), 72.3 (1C, CH(OH)), 56.1 (1C, CHCH=CH), 53.1 (1C, CH_2), 51.8 (1C, OCH_3), 42.9 (1C, $\text{CH(OH)CH}_2\text{CH(OH)}$), 36.7 (1C, CH_2), 33.9 (1C, CH_2), 29.9 (1C, CH_2), 21.0 (1C, CH_2), 14.1 (1C, CH_2CH_3).

Preparation of 4,11-diepi-4- F_{4t} -NeuroP **299**



4,11-diepi-4- F_{4t} -NeuroP (**299**)

Lactone **317** (45 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture THF/water (2.4 mL; 1/1: v/v). $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (32 mg, 0.75 mmol, 6 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature. The reaction was quenched by dropwise addition of NaHSO_4 until $\text{pH}=1$. Then EtOAc (3 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (100% EtOAc) to afford the 4,11-diepi-4- F_{4t} -NeuroP **299** as yellow oil (34 mg, 0.090 mmol, 69 %).

$R_f=0.54$ (EtOAc/MeOH : 9/1).

$[\alpha]_D^{21}=-24$ ($c=0.5$ in MeOH).

IR (neat): $\nu = 3350$ (b) (O-H), 3011 (m), 2963 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2930 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1708 (s) (C=O), 1399 (m) ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1183 (m) (C-O), 969 (vs).

MS (ESI $^-$) m/z : 377 [M-H] $^-$.

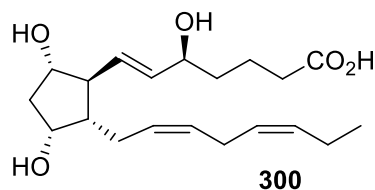
HRMS (ESI $^-$) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{-H}^-$: 377.2328 [M-H] $^-$, found: 377.2365.

^1H RMN (300 MHz, MeOD): δ =5.63 – 5.22 (m, 8H, CH=CH), 4.14 – 4.02 (m, 2H, CH(OH)), 3.84 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 8.5, 7.4, 5.6$ Hz, 1H, CH(OH)), 2.90 – 2.68 (m, 4H, CH=CHCH $_2$ CH=CH), 2.45 – 1.96 (m, 8H, CH $_2$ CO $_2$ H+CHHCH $_2$ CO $_2$ H+CH(OH)CHHCH(OH)+CH $_2$ CH $_3$ +CHCHHCH=CH+CHCH=CH), 1.89 – 1.71 (m, 2H, CHHCH $_2$ COOH+CHCHHCH=CH), 1.60 (ddd, $^3J_{\text{H/H}} = 14.3, 5.5, 2.4$ Hz, 1H, CH(OH)CHHCH(OH)), 1.55 – 1.44 (m, 1H, CHCH $_2$ CH=CH), 0.97 (t, $^3J_{\text{H/H}} = 7.5$ Hz, 3H, CH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =177.9 (1C, C(O)OH), 134.6 (1C, CH=CH), 133.5 (1C, CH=CH), 132.2 (1C, CH=CH), 129.1 (1C, CH=CH), 128.8 (1C, CH=CH), 128.4 (1C, CH=CH), 128.0 (1C, CH=CH), 127.1 (1C, CH=CH), 77.3 (1C, CH(OH)), 72.3 (1C, CH(OH)), 72.2 (1C, CH(OH)), 55.1 (1C, CHCH=CH), 49.6 (1C, CHCH $_2$ CH=CH), 42.6 (1C, CH(OH)CH $_2$ CH(OH)), 31.8 (1C, CH $_2$ CH $_2$ COOH), 30.4 (1C, CH $_2$ COOH), 25.8 (1C, CH=CHCH $_2$ CH=CH), 25.7 (1C, CH=CHCH $_2$ CH=CH), 25.4 (1C, CHCH $_2$ CH=CH), 20.7 (1C, CH $_2$ CH $_3$), 14.5 (1C, CH $_3$).

4,11-diepi-4- F_{4t} -NeuroP **299** was purified by preparative HPLC and the purity was controlled by UPLC-MS: column HSS T3 peptide 2.1 mm x 50 mm. Solvent A : H_2O + 0,1% HCO_2H , Solvent B : MeCN + 0,1% HCO_2H . Gradient : 0 to 100% B in 5 minutes. Flow: 0,8 mL/min. UV ($\lambda=214$ nm) and ES (negative mode) Detectors. Retention time = 2,94 min.

Same procedure was performed on the mixture **324/325** (16 mg, 0.044 mmol) to access 12-*epi*-5-F_{3t}-IsoP **300** as yellow oil (6 mg, 0.1 mmol, 0.017 mmol, 39%).



12-*epi*-5-F_{3t}-IsoP (**300**)

¹H RMN (300 MHz, MeOD): δ=5.69 – 5.23 (m, 6H, CH=CH), 4.15 – 4.01 (m, 2H, CH(OH)), 3.84 (ddd, ³J_{H/H} = 8.3, 7.2, 5.4 Hz, 1H, CH(OH)), 2.87 – 2.76 (m, 2H, CH=CHCH₂CH=CH), 2.43 – 2.13 (m, 6H, CHCH=CH+CH(OH)CHHCH(OH)+CH₂COOH+CHCH₂CH=CH), 2.13 – 1.96 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.77 – 1.66 (m, 6H, CHCH₂CH=CH+CH(OH)CHHCH(OH)+CH₂CH₂COOH+CH₂CH₂CH₂COOH), 0.97 (t, ³J_{H/H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD): δ=177.8 (1C, C_q(O)OH), 136.1 (1C, CH=CH), 133.3 (1C, CH=CH), 132.6 (1C, CH=CH), 129.6 (1C, CH=CH), 129.6 (1C, CH=CH), 128.6 (1C, CH=CH), 77.9 (1C, CH(OH)), 73.0 (1C, CH(OH)), 72.3 (1C, CH(OH)), 55.9 (1C, CHCH=CH), 50.8 (1C, CHCH₂CH=CH), 44.4 (1C, CH(OH)CH₂CH(OH)), 37.9 (1C, CH₂CH₂CH₂COOH), 35.0 (1C, CH₂COOH), 26.5 (1C, CH=CHCH₂CH=CH), 26.3 (1C, CHCH₂CH=CH), 22.3 (1C, CH₂CH₂COOH), 21.5 (1C, CH₂CH₃), 14.7 (1C, CH₃).

Purification and determination of structural data in progress.

Conclusion générale

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes principalement intéressés à la synthèse d'isoprostanoïdes de type F possédant une stéréochimie tout-*cis* ou la stéréochimie *trans* des prostaglandines. Le but de ces travaux était de développer une nouvelle approche organocatalysée pour la synthèse de ces isoprostanoïdes.

Tout d'abord, de nombreux efforts ont été fournis pour développer une méthode permettant d'obtenir un intermédiaire de stéréochimie tout-*cis* à partir de l'énal **75** obtenu par une séquence one-pot organocatalytique à partir du succinaldéhyde **74** et développée par Aggarwal *et coll.* en 2012.

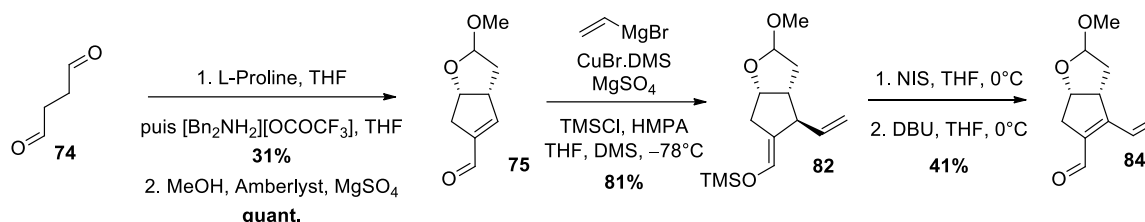


Schéma 153 : Synthèse one-pot organocatalytique de l'énal γ,δ -insaturé **84** à partir du succinaldéhyde **74** développée par Aggarwal pour la synthèse de l'énal **75**

Après introduction d'un groupement vinyle en 1,4 de l'énal **75**, la double liaison est régénérée pour obtenir l'énal γ,δ -insaturé **84** (Schéma 153). La réduction-1,4 de l'énal ainsi que l'isomérisation de l'alcool allylique correspondant par l'attaque d'un hydrure *via* la face convexe ont été explorées sur un modèle très proche de l'énal γ,δ -insaturé **84** dans différentes conditions mais ne nous ont pas permis d'obtenir un intermédiaire possédant la stéréochimie tout-*cis* désirée.

Une autre méthode par formation d'un intermédiaire céto-énolique **81** par coupure oxydante des doubles liaisons de l'intermédiaire **82** et protonation diastéréosélective de l'énol a également été investiguée, mais encore une fois cette méthode ne nous a pas permis d'obtenir le diol tout-*cis* **79** désiré (Schéma 154). Nos efforts se sont donc tournés vers le développement d'une voie de synthèse organocatalysée de métabolites présentant la stéréochimie *cis-trans-trans* des prostaglandines *via* une nouvelle approche organocatalysée.

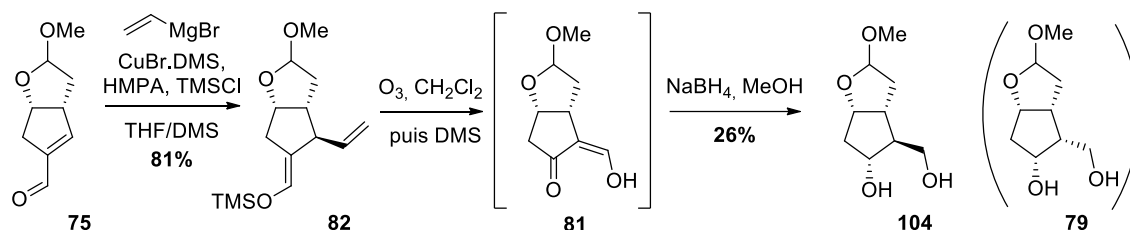


Schéma 154 : Introduction de la stéréochimie tout-*cis* sur l'énal d'Aggarwal par protonation diastéréosélective de l'intermédiaire céto-énolique **81**

La 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP **299** et la 12-*epi*-5-F_{3t}-IsoP **300** ont été synthétisées en 10 étapes avec un rendement global de 9,8% et 5,2% respectivement, à partir de l'intermédiaire commun **291**, lui-même obtenu en 7 étapes et 17% de rendement à partir de l'énal **257** (Schéma 155).

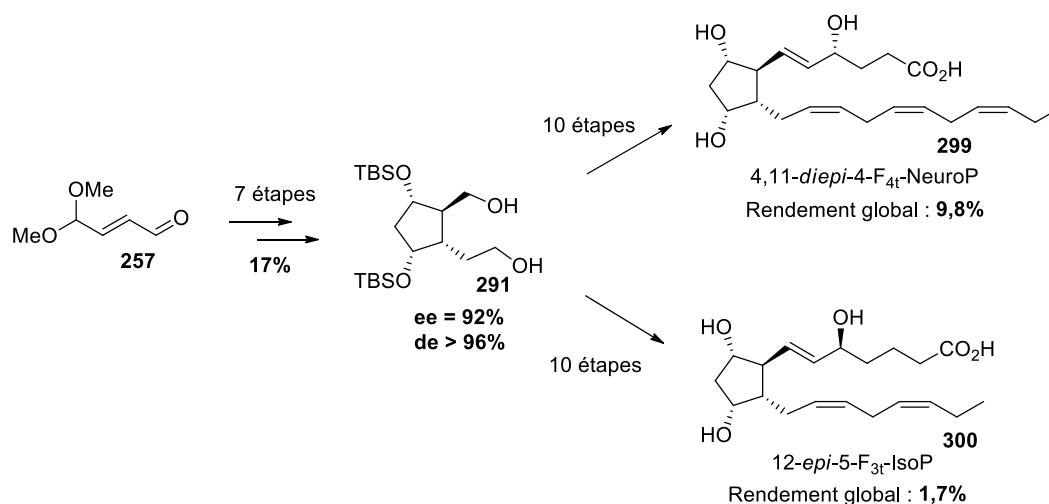


Schéma 155 : Synthèse de la 4,11-diepi-4- F_{4t} -NeuroP **299** et de la 12-epi-5- F_{3t} -IsoP **300** à partir de l'intermédiaire commun **291**

Une réaction de Mukaiyama énantiosélective permet d'obtenir l'hydroxycétone **272** avec un excès énantiomérique de 92%. Puis le diol-1,3 *syn* est installé par une *syn*-réduction de l'hydroxycétone avec un excès diastéréoisomérique de 90% qui augmente à plus de 96% après séparation des diastéréoisomères. La stéréochimie *anti* entre les deux chaînes latérales de l'intermédiaire **291** provient de la réaction de cyclisation organocatalysée diastéréosélective du substrat énal-aldéhyde **276**, qui fournit un seul des quatre diastéréoisomères possibles (Schéma 156).

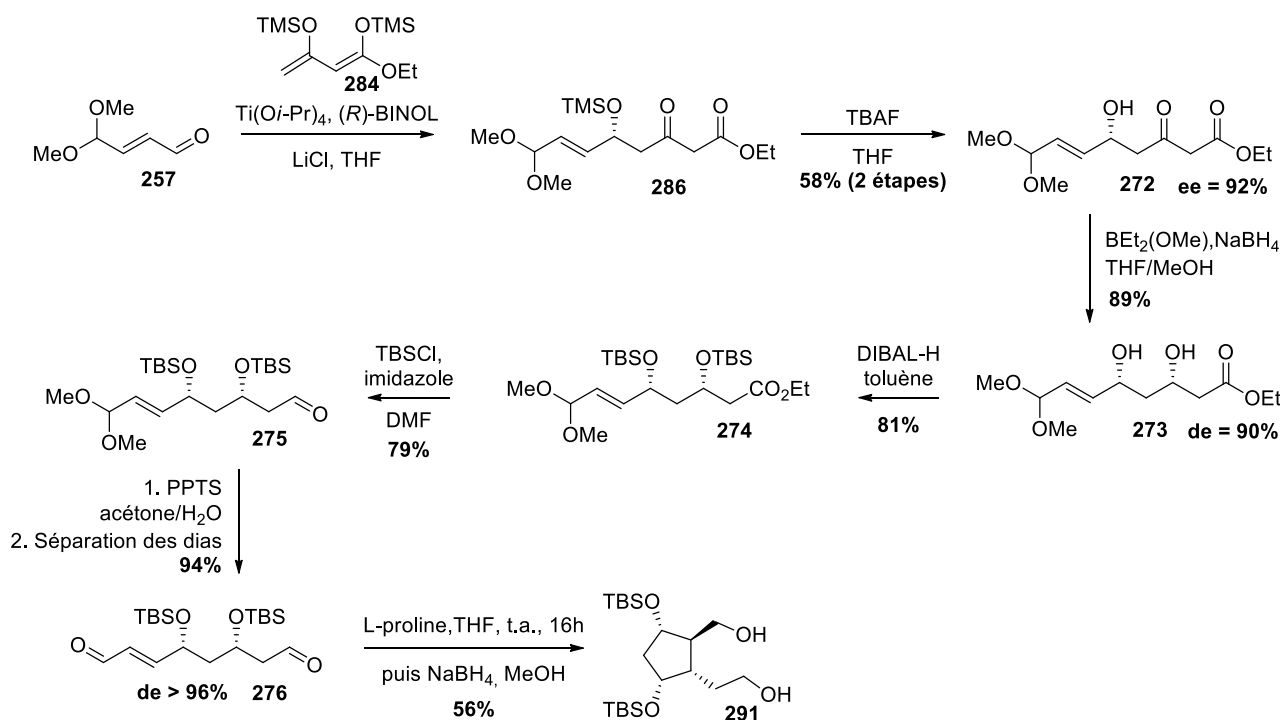


Schéma 156 : Synthèse du diol-1,5 **291** à partir de l'énal **257**

Un travail de méthodologie a été effectué pour l'étape de cyclisation intramoléculaire afin de déterminer les conditions optimales de cette réaction. Cette étude a révélé que la proline et la morpholine sont les catalyseurs les plus efficaces pour la cyclisation de l'intermédiaire **276**. De plus, la diastéréosélectivité est contrôlée uniquement par la chiralité interne du substrat. L'utilisation du THF comme solvant donne les meilleurs rendements et la réaction est effectuée à température ambiante pendant 16h. Il n'est pas évident de déterminer le mécanisme de cette réaction puisqu'un mécanisme *via* la formation d'une énamine sur l'aldéhyde ou d'un iminium sur l'énal, ou un mécanisme mixte énamine/iminium peuvent conduire à la formation du produit cyclique observé. La nucléophilicité des différentes amines secondaires utilisées comme catalyseur a été déterminée par Mayr *et coll.* et seules les amines les plus nucléophiles (proline, pyrrolidine, morpholine et prolinol) permettent dans notre cas d'observer la cyclisation du substrat **276**. Ces amines engendrant la formation d'iminiums peu électrophiles, un mécanisme iminium-énol semble cependant pouvoir être exclu.

Un modèle computationnel permettant d'expliquer l'excellente diastéréosélectivité de cette cyclisation par calculs de modélisation moléculaire est en cours de développement dans notre équipe.

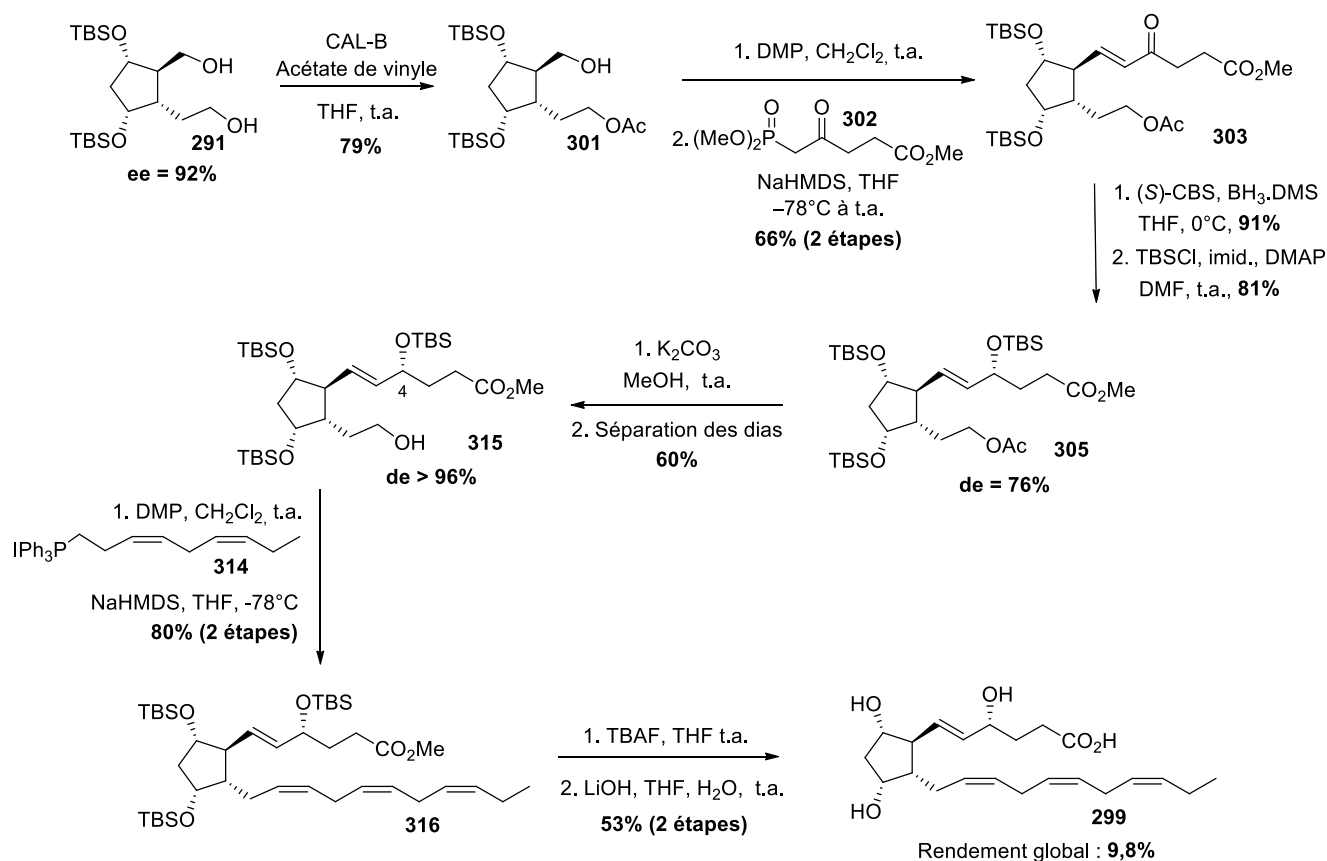


Schéma 157 : Synthèse de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP **299** à partir de l'intermédiaire commun **291**

Pour réaliser la synthèse de la 4,11-diepi-4-F_{4t}-NeuroP, le diol-1,5 **291** est acétylé régiosélectivement par l'action de la CALB puis la chaîne α est introduite par réaction d'HWE sur l'intermédiaire **301**.

L'énone est réduite diastéréosélectivement avec un excès diastéréoisomérique de 76%, qui augmente à plus de 96% après séparation des diastéréoisomères, puis la chaîne ω est introduite par réaction de Wittig. Les hydroxyles sont déprotégés et l'ester est saponifié pour obtenir la 4,11-*diepi*-4- F_{4t} -NeuroP **299** en 10 étapes à partir de l'intermédiaire commun **291** et un rendement global de 9,8% (Schéma 157). Cette neuroprostane a été purifiée par HPLC préparative en présence d'acide formique, ce qui a entraîné entre 10 et 25% de dégradation car cette molécule n'est pas stable en milieu acide. Cependant, la purification à pH neutre engendre quant à elle la formation de sels d'ammonium.ⁱⁱⁱ

Ces travaux ont fait l'objet d'un article scientifique en 2020.^[270]

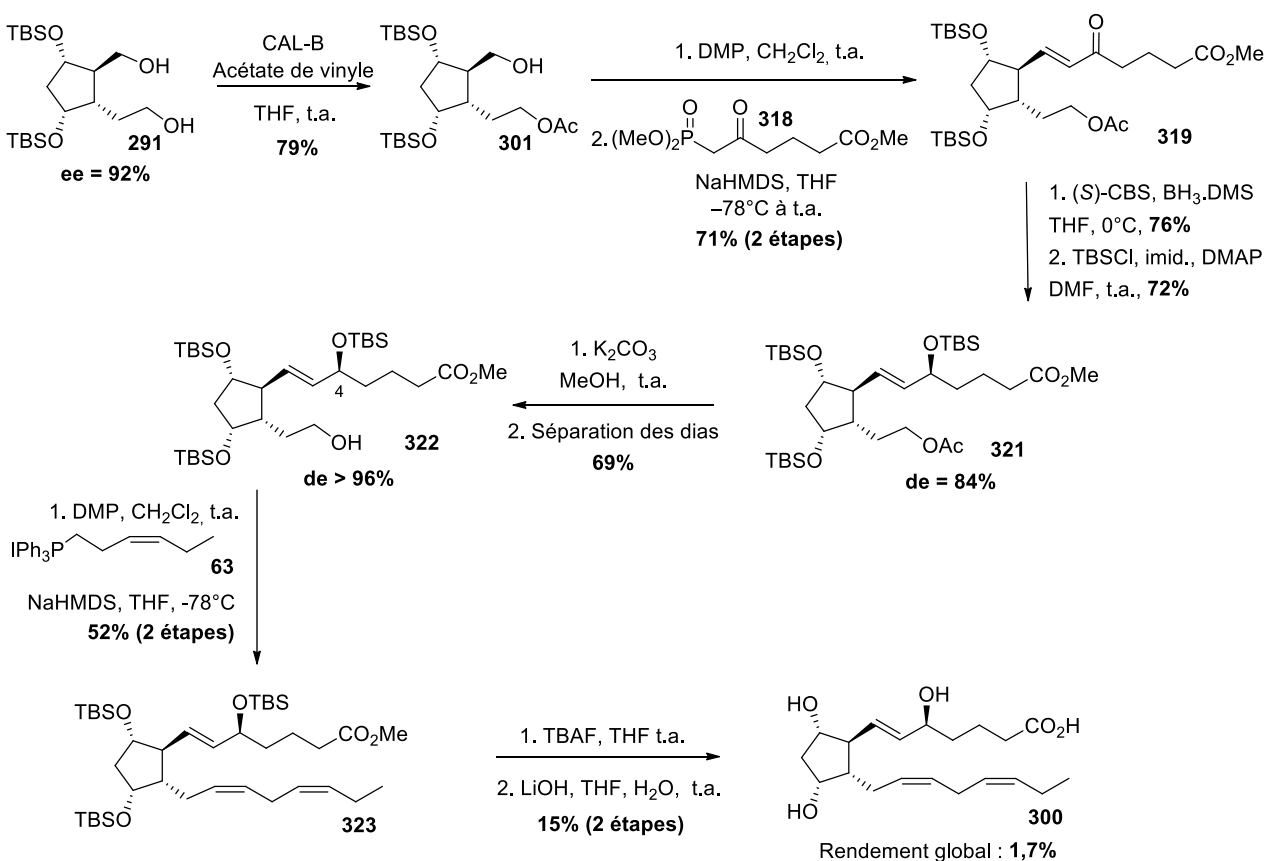


Schéma 158 : Synthèse de la 12-*epi*-5- F_{3t} -IsoP **300** à partir de l'intermédiaire commun **291**

La 12-*epi*-5- F_{3t} -IsoP **300** est obtenue en 10 étapes avec un rendement global de 1,7%, suivant la même voie de synthèse à partir de l'intermédiaire commun **291** (Schéma 158). Cependant, la purification de cette molécule finale par LC préparative en présence d'acide formique engendre sa totale dégradation.

Ainsi, l'intermédiaire **291** permettrait de réaliser la synthèse de l'ensemble des isoprostanoïdes de type F et de stéréochimie *cis-trans-trans* des prostaglandines.

ⁱⁱⁱ La purification par HPLC préparative a été effectuée par la plateforme SynBIO3.

La présence de la 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP a été étudiée dans le DHA oxydé *in vitro* et dans un extrait de cerveaux de truites. Ce métabolite de stéréochimie *trans* analogue aux prostaglandines a été retrouvé dans des proportions légèrement inférieures à la 4-F_{4t}-NeuroP (ratio 4,11-*diepi*-4-F_{4t}-NeuroP/4-F_{4t}-NeuroP 1:1,7 et 1:1,6 respectivement). Il s'agit de la première démonstration de la présence d'un métabolite de stéréochimie *trans* provenant de la peroxydation non-enzymatique du DHA dans une matrice biologique ou naturelle.

Références

- [1] B. Commoner, J. Townsend, G. E. Pake, *Nature* **1954**, *174*, 689–691.
- [2] J. M. McCord, I. Fridovich, *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 6049–6055.
- [3] <http://www.cours-pharmacie.com/biochimie/chaîne-respiratoire-et-phosphorylation-oxydative.html>
- [4] J. Delattre, J.-L. Beaudeau, D. Bonnefont-Rousselot, *Radicaux Libres et Stress Oxydant. Aspects Biologiques et Pathologiques*, **2005**.
- [5] M. Mittal, M. R. Siddiqui, K. Tran, S. P. Reddy, A. B. Malik, *Antioxid Redox Signal* **2014**, *20*, 1126–1167.
- [6] A. Ayala, M. F. Muñoz, S. Argüelles, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2014**, *2014*, 1–31.
- [7] J. P. Kehrer, *Toxicology* **2000**, *149*, 43–50.
- [8] P. Wardman, *Journal of Physical and Chemical Reference Data* **1989**, *18*, 1637–1755.
- [9] B. Darblade, C. Privat, D. Caillaud, J. Rami, J.-F. Arnal, *J. Soc. Biol.* **2000**, *194*, 151–157.
- [10] J. L. Wallace, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **2005**, *100*, 5–9.
- [11] R. A. Cohen, *Nitric oxide and the cardiovascular system* **2000**, 105–122.
- [12] H. Wiesinger, *Progress in Neurobiology* **2001**, *64*, 365–391.
- [13] M. B. Grisham, D. Jourdain, D. A. Wink, *Am. J. Physiol.* **1999**, *276*, G315–321.
- [14] S. N. Zykova, T. G. Jenssen, M. Berdal, R. Olsen, R. Myklebust, R. Seljelid, *Diabetes* **2000**, *49*, 1451–1458.
- [15] A. Schlegel, P. Arvan, M. P. Lisanti, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 4398–4408.
- [16] A. Law, *Brain Research Reviews* **2001**, *35*, 73–96.
- [17] P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet, *Physiol Rev* **2007**, *87*, 315–424.
- [18] D. A. Wink, J. B. Mitchell, *Free Radical Biology and Medicine* **1998**, *25*, 434–456.
- [19] S. Miyamoto, G. E. Ronsein, F. M. Prado, M. Uemi, T. C. Corrêa, I. N. Toma, A. Bertolucci, M. C. B. Oliveira, F. D. Motta, M. H. G. Medeiros, P. D. Mascio, *IUBMB Life* **2007**, *59*, 322–331.
- [20] M. J. Davies, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2003**, *305*, 761–770.
- [21] H. Esterbauer, R. J. Schaur, H. Zollner, *Free Radical Biology and Medicine* **1991**, *11*, 81–128.
- [22] J. P. Castro, T. Jung, T. Grune, W. Siems, *Free Radical Biology and Medicine* **2017**, *111*, 309–315.
- [23] J. Cillard, P. Cillard, *OCL* **2006**, *13*, 24–29.
- [24] W. A. Pryor, N. A. Porter, *Free Radical Biology and Medicine* **1990**, *8*, 541–543.
- [25] J. Haleng, J. Pincemail, J.-O. Defraigne, C. Charlier, J.-P. Chapelle, *Revue Médicale de Liège* **2007**, *62*.
- [26] P. M. Hanna, R. P. Mason, *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1992**, *295*, 205–213.
- [27] B. N. Ames, R. Cathcart, E. Schwiers, P. Hochstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 6858–6862.
- [28] M. Whiteman, U. Ketsawatsakul, B. Halliwell, *Annals of the New York Academy of Sciences* **2002**, *962*, 242–259.
- [29] J. Neuzil, R. Stocker, *FEBS Lett.* **1993**, *331*, 281–284.
- [30] J. F. Keaney, G. T. Shwaery, A. Xu, R. J. Nicolosi, J. Loscalzo, T. L. Foxall, J. A. Vita, *Circulation* **1994**, *89*, 2251–2259.

- [31] W. Korytowski, B. Kalyanaraman, I. A. Menon, T. Sarna, R. C. Sealy, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **1986**, 882, 145–153.
- [32] R. J. Reiter, *Adv. Pharmacol.* **1997**, 38, 103–117.
- [33] E. Riboli, T. Norat, *The American Journal of Clinical Nutrition* **2003**, 78, 559–569.
- [34] F. B. Hu, *The American Journal of Clinical Nutrition* **2003**, 78, 544S–551S.
- [35] J.-C. Desport, P. Couratier, *Nutrition Clinique et Métabolisme* **2002**, 16, 253–259.
- [36] S. R. Powell, *J. Nutr.* **2000**, 130, 1447S–54S.
- [37] J.-C. Fruchart, P. Duriez, *Annales d'endocrinologie*, **2001**, 62, 93–100.
- [38] G. Vogiatzi, D. Tousoulis, C. Stefanadis, *Hellenic J Cardiol* **2009**, 50, 402–409.
- [39] D. Harman, *Journal of Gerontology* **1956**, 11, 298–300.
- [40] R. Barouki, *Med Sci (Paris)* **2006**, 22, 266–272.
- [41] A. Morita, M. Kimura, Y. Itokawa, *Biol Trace Elem Res* **1994**, 42, 165–177.
- [42] L. Wang, Y.-L. Yin, X.-Z. Liu, P. Shen, Y.-G. Zheng, X.-R. Lan, C.-B. Lu, J.-Z. Wang, *Transl Neurodegener* **2020**, 9.
- [43] A. Bush, *Current Opinion in Chemical Biology* **2000**, 4, 184–191.
- [44] P. Jenner, *Ann. Neurol.* **2003**, 53 Suppl 3, 26–38.
- [45] K. J. Barnham, C. L. Masters, A. I. Bush, *Nat Rev Drug Discov* **2004**, 3, 205–214.
- [46] T. Münzel, G. G. Camici, C. Maack, N. R. Bonetti, V. Fuster, J. C. Kovacic, *Journal of the American College of Cardiology* **2017**, 70, 212–229.
- [47] T. Münzel, T. Gori, R. M. Bruno, S. Taddei, *Eur Heart J* **2010**, 31, 2741–2748.
- [48] Ide Tomomi, Tsutsui Hiroyuki, Kinugawa Shintaro, Utsumi Hideo, Kang Dongchon, Hattori Nobutaka, Uchida Koji, Arimura Ken-ichi, Egashira Kensuke, Takeshita Akira, *Circulation Research* **1999**, 85, 357–363.
- [49] J. J. Belch, A. B. Bridges, N. Scott, M. Chopra, *Heart* **1991**, 65, 245–248.
- [50] R. Kurzrok, C. C. Lieb, *Experimental Biology and Medicine* **1930**, 28, 268–272.
- [51] U. S. Euler, *Klin Wochenschr* **1935**, 14, 1182–1183.
- [52] R. Eliasson, *Acta Physiol Scand Suppl* **1959**, 46, 1–73.
- [53] S. Bergström, J. Sjövall, R. G. Heath, E. Varde, G. Westin, *Acta Chemica Scandinavica* **1960**, 14, 1693–1700.
- [54] S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall, O. Theander, H. Flood, *Acta Chemica Scandinavica* **1962**, 16, 501–502.
- [55] D. H. Nugteren, H. Vonkeman, D. A. van Dorp, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **2010**, 86, 1237–1245.
- [56] W. A. Pryor, J. P. Stanley, E. Blair, *Lipids* **1976**, 11, 370–379.
- [57] J. D. Morrow, K. E. Hill, R. F. Burk, T. M. Nammour, K. F. Badr, L. J. Roberts, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1990**, 87, 9383–9387.
- [58] J. D. Morrow, T. A. Minton, C. R. Mukundan, M. D. Campbell, W. E. Zackert, V. C. Daniel, K. F. Badr, I. A. Blair, L. J. Roberts, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 4317–4326.
- [59] Y. Chen, J. D. Morrow, L. J. Roberts, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 10863–10868.
- [60] J. Rokach, S. P. Khanapure, S.-W. Hwang, M. Adiyaman, J. A. Lawson, G. A. FitzGerald, *Prostaglandins* **1997**, 54, 853–873.
- [61] D. F. Taber, J. D. Morrow, L. Jackson Roberts, *Prostaglandins* **1997**, 53, 63–67.
- [62] D. F. Taber, L. Jackson Roberts, *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* **2005**, 78, 14–18.
- [63] L. K. Dahle, E. G. Hill, R. T. Holman, *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1962**, 98, 253–261.
- [64] M. VanRollins, R. L. Woltjer, H. Yin, J. D. Morrow, T. J. Montine, *J Lipid Res* **2008**, 49, 995–1005.
- [65] H. Dominguez, *Functional Ingredients from Algae for Foods and Nutraceuticals*, Elsevier, **2013**.

- [66] L. Gao, H. Yin, G. L. Milne, N. A. Porter, J. D. Morrow, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 14092–14099.
- [67] W. E. Connor, M. Neuringer, S. Reissbick, *Nutrition Reviews* **2009**, *50*, 21–29.
- [68] M. Roqueta-Rivera, C. K. Stroud, W. M. Haschek, S. J. Akare, M. Segre, R. S. Brush, M.-P. Agbaga, R. E. Anderson, R. A. Hess, M. T. Nakamura, *J. Lipid Res.* **2010**, *51*, 360–367.
- [69] H. Yin, E. S. Musiek, L. Gao, N. A. Porter, J. D. Morrow, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 26600–26611.
- [70] R. Imbusch, M. J. Mueller, *Free Radical Biology and Medicine* **2000**, *28*, 720–726.
- [71] K. Takahashi, T. M. Nammour, M. Fukunaga, J. Ebert, J. D. Morrow, L. J. Roberts, R. L. Hoover, K. F. Badr, *J Clin Invest* **1992**, *90*, 136–141.
- [72] J.-L. Cracowski, P. Devillier, T. Durand, F. Stanke-Labesque, G. Bessard, *J Vasc Res* **2001**, *38*, 93–103.
- [73] J.-L. Cracowski, T. Durand, *Fundam Clin Pharmacol* **2006**, *20*, 417–427.
- [74] S. Marlière, J.-L. Cracowski, T. Durand, O. Chavanon, J. Bessard, A. Guy, F. Stanke-Labesque, J.-C. Rossi, G. Bessard, *British Journal of Pharmacology* **2002**, *135*, 1276–1280.
- [75] C. Patrono, G. A. FitzGerald, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1997**, *17*, 2309–2315.
- [76] X. Hou, F. Gobeil, K. Peri, G. Speranza, A. M. Marrache, P. Lachapelle, J. R. Ii, D. R. Varma, S. Chemtob, *Stroke* **2000**, *31*, 516–525.
- [77] P. Kunapuli, J. A. Lawson, J. Rokach, G. A. FitzGerald, *The journal of biological chemistry* **1997**, *272*, 27147–27154.
- [78] Benndorf Ralf A., Schwedhelm Edzard, Gnann Anke, Taheri Raihana, Kom Ghainsom, Didié Michael, Steenpass Anna, Ergün Süleyman, Böger Rainer H., *Circulation Research* **2008**, *103*, 1037–1046.
- [79] C. A. Opere, W. D. Zheng, J. Huang, A. Adewale, M. Kruglet, S. E. Ohia, *Neurochem Res* **2005**, *30*, 129–137.
- [80] J. L. Elmhurst, P. A. Betti P. A., P. K. Rangachari, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1997**, *282*, 1198–1205.
- [81] W. Sametz, S. Hennerbichler, S. Glaser, R. Wintersteiger, H. Juan, *British Journal of Pharmacology* **2000**, *130*, 1903–1910.
- [82] J. Huber, V. N. Bochkov, B. R. Binder, N. Leitinger, *Antioxidants & Redox Signaling* **2003**, *5*, 163–169.
- [83] E. S. Musiek, L. Gao, G. L. Milne, W. Han, M. B. Everhart, D. Wang, M. G. Backlund, R. N. DuBois, G. Zanoni, G. Vidari, T. S. Blackwell, J. D. Morrow, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 35562–35570.
- [84] J. Roy, C. Oger, J. Thireau, J. Roussel, O. Mercier-Touzot, D. Faure, E. Pinot, C. Farah, D. F. Taber, J.-P. Cristol, J. C. Y. Lee, A. Lacampagne, J.-M. Galano, T. Durand, J.-Y. Le Guennec, *Free Radical Biology and Medicine* **2015**, *86*, 269–278.
- [85] J. Roy, L. T. Oliveira, C. Oger, J.-M. Galano, V. Bultel-Poncé, S. Richard, A. G. Guimaraes, J. M. C. Vilela, M. S. Andrade, T. Durand, P. Besson, V. C. F. Mosqueira, J.-Y. Le Guennec, *J Exp Clin Cancer Res* **2015**, *34*.
- [86] R. Bosviel, L. Joumard-Cubizolles, G. Chinetti-Gbaguidi, D. Bayle, C. Copin, N. Hennyer, I. Duplan, B. Staels, G. Zanoni, A. Porta, L. Balas, J.-M. Galano, C. Oger, A. Mazur, T. Durand, C. Gladine, *Free Radical Biology and Medicine* **2017**, *103*, 146–154.
- [87] S. Sethi, O. Ziouzenkova, H. Ni, D. D. Wagner, J. Plutzky, T. N. Mayadas, *Blood* **2002**, *100*, 1340–1346.
- [88] J. D. Brooks, E. S. Musiek, T. R. Koestner, J. N. Stankowski, J. R. Howard, E. M. Brunoldi, A. Porta, G. Zanoni, G. Vidari, J. D. Morrow, G. L. Milne, B. McLaughlin, *Journal of Neurochemistry* **2011**, *119*, 604–616.

- [89] L. Gao, J. Wang, K. R. Sekhar, H. Yin, N. F. Yared, S. N. Schneider, S. Sasi, T. P. Dalton, M. E. Anderson, J. Y. Chan, J. D. Morrow, M. L. Freeman, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 2529–2537.
- [90] J. Jamil, P. Bankhele, A. Salvi, J. E. Mannix, C. Oger, A. Guy, J.-M. Galano, T. Durand, Y. F. Njie-Mbye, S. E. Ohia, C. A. Opere, *Neurochem. Res.* **2014**, *39*, 2360–2369.
- [91] M. G. Malkowski, S. L. Ginell, W. L. Smith, R. M. Garavito, *Science* **2000**, *289*, 1933–1937.
- [92] H. Yin, N. A. Porter, J. D. Morrow, *Journal of Chromatography B* **2005**, *827*, 157–164.
- [93] T. J. van 't Erve, F. B. Lih, M. B. Kadiiska, L. J. Deterding, T. E. Eling, R. P. Mason, *Free Radical Biology and Medicine* **2015**, *83*, 245–251.
- [94] D. Praticó, G. A. FitzGerald, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 8919–8924.
- [95] D. Pratico, J. A. Lawson, G. A. FitzGerald, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 9800–9808.
- [96] F. Favreau, I. Petit-Paris, T. Hauet, D. Dutheil, Y. Papet, G. Mauco, C. Tallineau, *Free Radical Biology and Medicine* **2004**, *36*, 1034–1042.
- [97] M. T. Watkins, G. M. Patton, H. M. Soler, H. Albadawi, D. E. Humphries, J. E. Evans, H. Kadowaki, *Biochem. J.* **1999**, *344*, 747–754.
- [98] M. B. Kadiiska, B. C. Gladen, D. D. Baird, L. B. Graham, C. E. Parker, B. N. Ames, S. Basu, G. A. FitzGerald, J. A. Lawson, L. J. Marnett, J. D. Morrow, D. M. Murray, J. Plastaras, L. J. Roberts, J. Rokach, M. K. Shigenaga, J. Sun, P. B. Walter, K. B. Tomer, J. C. Barrett, R. P. Mason, *Free Radical Biology and Medicine* **2005**, *38*, 711–718.
- [99] T. J. van 't Erve, F. B. Lih, M. B. Kadiiska, L. J. Deterding, R. P. Mason, *Free Radical Biology and Medicine* **2018**, *115*, 105–112.
- [100] T. J. van't Erve, F. B. Lih, C. Jelsema, L. J. Deterding, T. E. Eling, R. P. Mason, M. B. Kadiiska, *Free Radical Biology and Medicine* **2016**, *95*, 65–73.
- [101] V. Oliveira, M. Cardoso, L. Forezi, *Catalysts* **2018**, *8*, 605.
- [102] G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochemische Zeitschrift* **1912**, *7*.
- [103] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.
- [104] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [105] B. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, **2005**.
- [106] E. Pollak, *Beitr. Chem. Physiol. Pathol. ("Hofmeisters Beiträge")* **1907**, 232–250.
- [107] J. S. Baum, H. G. Viehe, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 183–187.
- [108] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213.
- [109] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.
- [110] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [111] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.
- [112] M. Yamaguchi, N. Yokota, T. Minami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1088–1089.
- [113] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- [114] J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304.
- [115] K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2006**, 66–68.
- [116] A. Sakakura, K. Suzuki, K. Nakano, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2229–2232.
- [117] A. Erkkilä, P. M. Pihko, M.-R. Clarke, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 802–806.
- [118] S. L. Schreiber, H. V. Meyers, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8274–8277.

- [119] K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10504–10505.
- [120] J.-W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 393–396.
- [121] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195.
- [122] N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368–13369.
- [123] L. Caruana, F. Kniep, T. K. Johansen, P. H. Poulsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15929–15932.
- [124] D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581.
- [125] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661–665.
- [126] P. Kwiatkowski, A. Cholewiak, A. Kasztelan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5930–5933.
- [127] F. Portalier, F. Bourdreux, J. Marrot, X. Moreau, V. Coeffard, C. Greck, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5642–5645.
- [128] C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
- [129] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863.
- [130] B. Simmons, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349–4353.
- [131] C. Sperandio, J. Rodriguez, A. Quintard, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2493–2496.
- [132] S. Bertelsen, P. Dinér, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536–1537.
- [133] R. C. Larock, N. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7815–7816.
- [134] M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 5563–5566.
- [135] J.-P. Vionnet, P. Renaud, *Helvetica Chimica Acta* **1994**, *77*, 1781–1790.
- [136] S.-W. Hwang, M. Adiyaman, S. P. Khanapure, J. Rokach, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 779–782.
- [137] S. W. Hwang, M. Adiyaman, S. Khanapure, L. Schio, J. Rokach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10829–10830.
- [138] S. Lai, D. Lee, J. S. U, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7213–7217.
- [139] L. G. Quan, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12424–12425.
- [140] T. O. Schrader, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10998–11000.
- [141] J. Rokach, *Synthesis* **1998**, *1998*, 569–580.
- [142] C.-T. Chang, P. Patel, N. Kang, J. A. Lawson, W.-L. Song, W. S. Powell, G. A. FitzGerald, J. Rokach, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 5523–5527.
- [143] A. Gandini, A. A. Amin, H. I. M. Amin, D. Corriero, A. Porta, G. Zanoni, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2393–2396.
- [144] G. Zanoni, A. D'Alfonso, A. Porta, L. Feliciani, S. P. Nolan, G. Vidari, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7472–7478.
- [145] G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal, *Nature* **2012**, *489*, 278–281.
- [146] J. W. Yang, M. T. Hechavarría Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662.
- [147] J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108–110.
- [148] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
- [149] J. B. Tuttle, S. G. Ouellet, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662–12663.
- [150] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.
- [151] B. A. Baker, Ž. V. Bošković, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289–292.
- [152] B. M. Trost, J. T. Masters, B. R. Taft, J.-P. Lumb, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6217–6231.
- [153] S. Tuokko, P. M. Pihko, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1740–1751.
- [154] Y. Kanazawa, H. Nishiyama, *Synlett* **2006**, *2006*, 3343–3345.

- [155] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [156] R. Das, D. Chakraborty, *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*, 437–442.
- [157] M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564–2566.
- [158] X. Jiang, J. Zhang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8344–8347.
- [159] S. Tanaka, Y. Kon, Y. Uesaka, R. Morioka, M. Tamura, K. Sato, *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 188–190.
- [160] D. Chakraborty, R. R. Gowda, P. Malik, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6553–6556.
- [161] P. Malik, D. Chakraborty, *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 3521–3523.
- [162] R. R. Gowda, D. Chakraborty, *Chinese Journal of Chemistry* **2011**, *29*, 2379–2384.
- [163] M. Lim, C. M. Yoon, G. An, H. Rhee, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3835–3839.
- [164] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.
- [165] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.
- [166] D. Talukdar, K. Sharma, S. Bharadwaj, A. Thakur, *Synlett* **2013**, *24*, 963–966.
- [167] N. Owston, T. Nixon, A. Parker, M. Whittlesey, J. Williams, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1578–1581.
- [168] E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616–5617.
- [169] B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9586–9587.
- [170] R. Uma, M. K. Davies, C. Crévisy, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3141–3146.
- [171] S. H. Bergens, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 958–967.
- [172] I. E. Markó, A. Gautier, M. Tsukazaki, A. Llobet, E. Plantalech-Mir, C. J. Urch, S. M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1960–1962.
- [173] G. Laval, G. Audran, J.-M. Galano, H. Monti, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3551–3554.
- [174] T. J. Fisher, P. H. Dussault, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4233–4258.
- [175] R. Willand-Charnley, T. J. Fisher, B. M. Johnson, P. H. Dussault, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2242–2245.
- [176] C. Schwartz, J. Raible, K. Mott, P. H. Dussault, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10747–10752.
- [177] S. Kyasa, T. J. Fisher, P. H. Dussault, *Synthesis* **2011**, 3475–3481.
- [178] H. Yung-Son, Y. Sann-Long, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 6591–6594.
- [179] R. Pappo, D. S. Allen, Jr., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
- [180] F. Zimmermann, E. Meux, J.-L. Mieloszynski, J.-M. Lecuire, N. Oget, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 3201–3203.
- [181] D. F. Taber, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 926–933.
- [182] S. A. Shipilovskikh, A. E. Rubtsov, A. V. Malkov, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6760–6762.
- [183] G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Letters* **1974**, *15*, 4319–4322.
- [184] L. Syper, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2853–2871.
- [185] K. Fries, G. Finck, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 4271–4284.
- [186] D. Joseph, L. Cabral dos Santos, Z. Bahlaouan, K. El Kassimi, C. Troufflard, S. Delarue-Cochin, M. Zahouily, *Heterocycles* **2007**, *73*, 751–768.
- [187] A. Y. Badjah-Hadj-Ahmed, B. Y. Meklati, H. Waton, Q. T. Pham, *Magnetic Resonance in Chemistry* **1992**, *30*, 807–816.
- [188] U. S. v. Euler, *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol* **1934**, *175*, 78–84.
- [189] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675–5677.
- [190] C. J. Sih, P. Price, R. Sood, R. G. Salomon, G. Peruzzotti, M. Casey, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3643–3644.
- [191] G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4745–4746.

- [192] S. Das, S. Chandrasekhar, J. S. Yadav, R. Grée, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286–3337.
- [193] H. Peng, F.-E. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6281–6301.
- [194] A. Goldberg, *Stoltz group literature presentation* **2011**.
- [195] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908–6909.
- [196] E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1491–1493.
- [197] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [198] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709–6716.
- [199] H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539–1546.
- [200] C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, G. Peruzzoti, R. Sood, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 240b–2241.
- [201] A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J.-J. Godfroid, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2655–2662.
- [202] L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5841–5842.
- [203] N. A. Sheddan, V. B. Arion, J. Mulzer, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6689–6693.
- [204] P. Patel, G.-J. Lee, S. Kim, G. E. Grant, W. S. Powell, J. Rokach, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7213–7218.
- [205] A. Fürstner, K. Grela, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1234–1236.
- [206] G. P. Yiannikouros, P. Kalaritis, C. P. Gamage, D. V. Arefyev, *Synthesis Routes for Prostaglandins and Prostaglandin Intermediates Using Metathesis*, **1994**, US10100028B2.
- [207] K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525–8527.
- [208] R. K. M. Khan, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10258–10261.
- [209] J. Li, T. S. Ahmed, C. Xu, B. M. Stoltz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 154–158.
- [210] C. Xu, X. Shen, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10919–10928.
- [211] K. C. Nicolaou, K. K. Pulukuri, S. Rigol, Z. Peitsinis, R. Yu, S. Kishigami, N. Cen, M. Aujay, J. Sandoval, N. Zepeda, J. Gavriluk, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 365–378.
- [212] Y. Hayashi, S. Umemiya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3450–3452.
- [213] A. Pelšs, N. Gandhamsetty, J. R. Smith, D. Mailhol, M. Silvi, A. J. A. Watson, I. Perez-Powell, S. Prévost, N. Schützenmeister, P. R. Moore, V. K. Aggarwal, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9542–9545.
- [214] S. Prévost, K. Thai, N. Schützenmeister, G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 504–507.
- [215] H. Baars, M. J. Classen, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6008–6011.
- [216] G. Kawauchi, S. Umemiya, T. Taniguchi, K. Monde, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8409–8414.
- [217] J. T. Edwards, R. R. Merchant, K. S. McClymont, K. W. Knouse, T. Qin, L. R. Malins, B. Vokits, S. A. Shaw, D.-H. Bao, F.-L. Wei, T. Zhou, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nature* **2017**, *545*, 213–218.
- [218] N. Umekubo, Y. Suga, Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1205–1209.
- [219] S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451–1454.
- [220] K. Spielmann, R. M. de Figueiredo, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4737–4743.
- [221] C. Barloy-Da Silva, A. Benkouider, P. Pale, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 3077–3081.
- [222] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.
- [223] J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837–838.

- [224] İ. Akçok, A. Çağır, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5121–5123.
- [225] S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637–5639.
- [226] I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413–9436.
- [227] A. Soriente, M. De Rosa, M. Stanzione, R. Villano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 959–963.
- [228] S. Saito, M. Shiozawa, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 813–814.
- [229] P. G. McGarraugh, R. C. Johnston, A. Martínez-Muñoz, P. H.-Y. Cheong, S. E. Brenner-Moyer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10742–10752.
- [230] M. S. Rees, F. J. G. M. van Kuijk, A. N. Siakotos, B. P. Mundy, *Synthetic Communications* **1995**, *25*, 3225–3236.
- [231] F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J. M. Conia, *Synthesis* **1978**, *1978*, 63–65.
- [232] J. Choi, J. M. Laird, R. G. Salomon, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 580–587.
- [233] J. Smrček, R. Pohl, U. Jahn, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9408–9414.
- [234] K. Narasaka, F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238.
- [235] J. R. Grunwell, A. Karipides, C. T. Wigal, S. W. Heinzman, J. Parlow, J. A. Surso, L. Clayton, F. J. Fleitz, M. Daffner, J. E. Stevens, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 91–95.
- [236] M. De Rosa, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3187–3195.
- [237] S. M. Dalby, J. Goodwin-Tindall, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6517–6521.
- [238] M. De Rosa, M. R. Acocella, R. Villano, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2499–2502.
- [239] T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 578–579.
- [240] M. Kimura, A. Ezoe, M. Mori, K. Iwata, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8559–8568.
- [241] K. Takai, Y. Nawate, T. Okabayashi, H. Nakatsuji, A. Iida, Y. Tanabe, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5596–5607.
- [242] G. Anderson, D. W. Cameron, G. I. Feutrill, R. W. Read, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 4347–4348.
- [243] A. Soriente, M. De Rosa, M. Stanzione, R. Villano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 959–963.
- [244] P. Ramesh, A. Raju, N. W. Fadnavis, *Helvetica Chimica Acta* **2016**, *99*, 70–72.
- [245] M. T. H. Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960.
- [246] I. K. Mangion, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3696–3697.
- [247] I. K. Mangion, *Development of Organocatalytic Direct Aldol Transformations, Total Syntheses of Brasoside and Littoralisone, and Progress Toward the Total Synthesis of Diazonamide A*, California Institute of Technology, **2006**.
- [248] C. Oger, Y. Brinkmann, S. Bouazzaoui, T. Durand, J.-M. Galano, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5087–5090.
- [249] C. Oger, Z. Marton, Y. Brinkmann, V. Bultel-Poncé, T. Durand, M. Graber, J.-M. Galano, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1892–1897.
- [250] T. Suzuki, K. Morita, M. Tsuchida, K. Hiroi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2361–2363.
- [251] Z. C. Girvin, P. P. Lampkin, X. Liu, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4568–4573.
- [252] P. O. Hubin, D. Jacquemin, L. Leherte, D. P. Vercauteren, *Chemical Physics* **2014**, *434*, 30–36.
- [253] A. Armstrong, R. A. Boto, P. Dingwall, J. Contreras-García, M. J. Harvey, N. J. Mason, H. S. Rzepa, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2057–2071.
- [254] F. An, B. Maji, E. Min, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1526–1547.
- [255] T. Kanzian, S. Lakhdar, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526–9529.
- [256] S. Lakhdar, B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5739–5742.

- [257] D. S. Timofeeva, R. J. Mayer, P. Mayer, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5901–5910.
- [258] S. Lakhdar, T. Tokuyasu, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8723–8726.
- [259] S. Lakhdar, J. Ammer, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9953–9956.
- [260] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [261] R. Nakamura, K. Tanino, M. Miyashita, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2929–2932.
- [262] K. Wolfgang, P. Joachim, *Preparation of E,Z-Butenedial Bis(Dialkyl Aetals)*. **1992**, US5338888A.
- [263] S. A. Lee, H. J. Kim, K. C. Chang, J. C. Baek, J. K. Park, J. K. Shin, W. J. Choi, J. H. Lee, W. Y. Paik, *Korean J Physiol Pharmacol* **2009**, *13*, 301–307.
- [264] C. Oger, V. Bultel-Poncé, A. Guy, L. Balas, J.-C. Rossi, T. Durand, J.-M. Galano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13976–13980.
- [265] T. Durand, A. Guy, J.-P. Vidal, J. Viala, J.-C. Rossi, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 3859–3862.
- [266] I. Delamarche, P. Mosset, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5453–5457.
- [267] A. de la Torre, Y. Y. Lee, A. Mazzoni, A. Guy, V. Bultel-Poncé, T. Durand, C. Oger, J. C.-Y. Lee, J.-M. Galano, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2442–2446.
- [268] Y. Kaburagi, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 723–726.
- [269] C. Oger, V. Bultel-Poncé, A. Guy, T. Durand, J.-M. Galano, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2621–2634.
- [270] J. Revol-Cavalier, V. Bultel-Poncé, A. Guy, T. Durand, C. Oger, J.-M. Galano, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7455–7459.

RESUME en français

Les isoprostanoïdes sont des métabolites non-enzymatiques des acides gras polyinsaturés (AGPI) et sont omniprésentes chez les espèces vertébrées. Elles sont produites par l'action de radicaux libres oxygénés sur les AGPI et sont donc considérées comme d'excellents biomarqueurs du stress oxydant dans les organismes. Afin de déterminer leurs potentiels de biomarqueurs du stress oxydant pour l'analyse LC-MS/MS, la synthèse totale de ces métabolites oxydés doit tout d'abord être réalisée. Les travaux exposés dans ce manuscrit ont donc pour but de développer de nouvelles voies de synthèse organocatalytiques de métabolites de stéréochimies tout-*cis* et *cis-trans-trans* (stéréochimie prostaglandine) provenant de l'acide docosahexaénoïque et de l'acide icosapentaénoïque.

TITRE en anglais

Development of new organocatalyzed pathways for the synthesis of all-*cis* isoprostanes and prostaglandins

RESUME en anglais

Isoprostanes are non-enzymatically generated metabolites of polyunsaturated fatty acids (PUFA), and are ubiquitous in vertebrate species. As they are produced by the action of free oxygenated radicals on PUFA, they are considered as excellent oxidative stress biomarkers in the organisms. The synthesis of isoprostanoïds is necessary to determine their potential as biomarkers of oxidative stress by LC-MS/MS analysis. The aim of the work reported in this thesis is the development of organocatalytic synthesis pathways of new metabolites, possessing all-*cis* and *cis-trans-trans* (prostaglandins stereochemistries and derived from docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids).

MOTS-CLES

Stress oxydant, Peroxydation lipidique, Prostaglandines, Isoprostanes, Synthèse totale, Organocatalyse, Biomarqueurs

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) : Equipe de Synthèse de Lipides Bioactifs, UMR 5247, Université de Montpellier, Faculté de Pharmacie, 15 Avenue Charles Flahault, BP 14491, F-34093 Montpellier Cedex 05, France