



HAL
open science

Synthèse totale de phytofuranes : nouveaux méthabolites de l'acide α -linoléinique

Claire Cuyamendous

► To cite this version:

Claire Cuyamendous. Synthèse totale de phytofuranes : nouveaux méthabolites de l'acide α -linoléinique. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2015. Français. NNT : 2015MONT3507 . tel-01317550

HAL Id: tel-01317550

<https://theses.hal.science/tel-01317550>

Submitted on 18 May 2016

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

Délivré par l'Université de Montpellier

**Préparée au sein de l'école doctorale Sciences Chimiques
Balard (ED459)**

Et de l'unité de recherche IBMM

Spécialité : Chimie organique, minérale et industrielle

Présentée par Claire CUYAMENDOUS

**Synthèse totale de Phytofurane : nouveau
métabolite de l'acide α -linoléinique**

Soutenue le 30 octobre 2015 devant le jury composé de

Mr Bastien NAY, DR, CNRS-MNHN Paris	Rapporteur
Mme Phannarath PHANSAVATH, MCU, Chimie ParisTech	Rapporteur
Mr Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur, ENSCM	Examineur
Mr Yves GENISSON, DR, CNRS-Université Paul Sabatier Toulouse	Examineur/Président
Mr Jean-Marie GALANO, CR, CNRS-Université de Montpellier	Directeur de thèse
Mlle Camille OGER, MCU, Université de Montpellier	Co-encadrante de thèse

Remerciements

Les remerciements, les dernières pages écrites mais les premières lues (et des fois même les seules !), semblent aisés à écrire, après avoir rédigé plusieurs dizaines de pages scientifiques, pourtant je vous assure que ce n'est pas aussi simple que ça en a l'air. Et oui, trois ans de thèse ne se réalisent pas seuls, mais bel et bien entourés de beaucoup de personnes. Il m'est donc important de tous les remercier comme il se doit, pour leur aide et soutien, qu'ils soient scientifiques, moraux, amicaux, ... Je vais donc essayer de n'oublier personne, mais ça je ne vous promets rien, donc désolée d'avance à ceux que j'oublie, ce n'est pas volontaire.

Pour commencer, je tiens à remercier Mr Thierry Durand, responsable du laboratoire de Synthèse de Lipides Bioactifs de l'IBMM, pour m'avoir hébergée au sein de son laboratoire pendant ces 3 ans, et pour avoir toujours cru en nous. Merci d'être toujours présent, enthousiaste, passionné, et surtout de nous soutenir, et merci de nous permettre de partir en congrès. Un grand merci pour tous ces apéros permettant de fêter chaque petite et grande bonne nouvelle.

Je tiens principalement à remercier mon directeur de thèse Mr. Jean-Marie Galano et ma co-encadrante Melle Camille Oger pour leur disponibilité, pour m'avoir fait confiance, soutenue, éduquée, mais surtout supportée pendant ces 3 ans, car j'avoue que ce n'est pas facile d'avoir une fille comme moi.

Jean-Marie, mon papa de chimie (oui car au labo nous sommes une vraie petite famille !), merci de m'avoir confié ton projet de double peines, oups pardon, de double Payne !! Tu n'as jamais cessé d'y croire. D'ailleurs après 3 ans, tu y crois toujours ! Merci pour ton aide et ta patience après mes multiples boulettes. Par contre, je ne te remercie pas pour les M&M's et les bonbons que tu as pu ramener au labo. Une dernière chose "I love it when a plan comes together".

Camille, tu as été une vraie maman de chimie. Quand je suis arrivée j'étais un peu perdue, tu m'as pris sous ton aile, tu m'as laissé une partie de ta paillasse, appris comment cannuler, comment faire une CCM parfaite et depuis il ne se passe pas une journée sans que je cannule (je m'abstiens pour les CCM parfaites) et pour te remercier, je t'ai chassée de ta paillasse. Quelle fille ingrate ! Mais tu chantes trop de chansons qui restent en tête ! Plus sérieusement, merci pour ta bonne humeur communicative, tes conseils, ton soutien dans les périodes difficiles, et d'avoir su me remotiver quand j'en avais besoin. Enfin tout ça pour te dire merci d'avoir été une chef au top !!

Je tiens à remercier Mr. Bastien Nay, directeur de recherche au Muséum National d'Histoire Naturelle et Mme Phannarath Phansavath, maître de conférences à Chimie Paris pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie Mr. Jean-Marc Campagne de l'École Nationale supérieure de Chimie de Montpellier pour avoir accepté de juger ce travail, et surtout pour m'avoir transmis sa passion pour la chimie à travers ses enseignements, mais encore plus pour m'avoir fait découvrir le PyBOP !!

Je tiens également à remercier Mr. Yves Génisson, directeur de recherche à l'Université Paul Sabatier de Toulouse, d'avoir accepté de juger ce travail et de m'avoir accueillie 3 semaines au sein de son équipe de recherche dans le cadre d'une collaboration. Merci pour ton implication dans ce projet, de m'avoir initiée à la chimie des liquides ioniques et d'avoir partagé une de tes biscottes.

Je voulais aussi remercier tous mes professeurs de chimie, de la STL à l'école de chimie et mes différents maîtres de stages pour m'avoir beaucoup appris et incité à poursuivre dans la recherche.

Durant ces 3 ans, j'ai travaillé entouré de gens fabuleux (oui vous le méritez !!), qui ont fait de cette thèse, 3 années extraordinaires. Avant de remercier toute la petite famille, je tiens à tous vous féliciter pour avoir supporté et parfois ri aux petites blagounettes de "La Peste".

Poulette, grand frère ou encore machin (vengeance !!), Aurélien sous son vrai nom, merci d'avoir été un vrai grand frère. Pendant ces deux premières années de thèse, on s'est chamaillés à coups de crayons, de chips, de glace et même de pissette d'éthanol (mince l'ACMO lit !), mais on a aussi été complice, fait équipe et on s'est soutenu. Merci pour tous ces moments et pour toutes les bières qui ont pu nous remonter le moral après une journée de M... ! Tout ça m'a bien manqué pendant cette 3^{ème} année mais au moins je pouvais avoir le pc pour moi toute seule !! Ah une dernière chose, 🐛🐛🐛 ! (afin de ne pas heurter la sensibilité de certaines personnes, ce message a été codé).

Merci tata Valérie d'avoir été une voisine de bureau à l'écoute et attentionnée, même si de temps en temps tu me cachais ma chaise !! Merci pour ton soutien, tes conseils, ton aide et d'avoir fait de moi une star du grand écran. Un grand merci aussi pour avoir mis de la couleur sur mes spectres RMN bien moroses, cette technique unique non breveté est adoptée.

Merci à tonton Alex, à l'empereur et au petit prince (oui l'un ne va pas sans l'autre) pour avoir égayé mes journées en sifflotant des magnifiques chansons et en achetant de jolis ballons de toutes les couleurs. Merci pour ta grande disponibilité, ton aide permanente, ta patience, et surtout d'être notre MacGyver !! Un dernier merci pour tes bonbons à la menthe remonte moral quand on est au bureau.

Tonton Guigui, mon colocataire de box qui a très vite fuit (on se demande pourquoi ? un labo trop girly peut être ?), merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, pour les solvants et les gommettes sur les produits. Merci pour les pauses crêpes-party et pour m'avoir prêté ton clavier pendant la rédaction (ce remerciement vient de mon dos et mon cou qui t'en sont vraiment reconnaissants).

Merci Mathieu pour tes légendaires prrrrrrr, pour tes manips qui puent, pour nos discussions qui n'avaient très souvent aucun sens, et pour tes conseils sur l'oxydation de SWERN !!

Merci à Edith pour ta bonne humeur et pour ce magnifique chapeau de Catherinette que vous avez confectionné en "cachette" avec Valérie et Camille.

Merci à Laurence de m'avoir remplacée pour les quelques plein RMN que j'ai oubliés et merci pour toutes ces tasses de thé bien appréciables.

Merci à Dayaker pour la déprotection TBS et pour ces très bons petits plats de chez toi que tu amenais lors des repas de labo.

Craustyyy !!! Ma petite minionne chimiste, je te remercie pour tous tes conseils, ton aide et de m'avoir fait rire quand le moral n'était pas là. Merci de m'avoir fait découvrir un très bon Pic-Saint Loup, Le Pech-tort (j'en profite pour faire de la pub, et oui pas bête la bête !). Un petit mot pour la fin Bananaaaaa !!

Merci Mélissa, la petite boulette, ma petite sœur de thèse, de m'avoir appris le rétropédalage et le flamant rose, promis je vais m'entraîner pour qu'on puisse faire un spectacle ! Merci pour tous les bons moments passés ensemble, à Toulouse, en congrès, à la plage, à la rivière, Un dernier petit conseil de grande sœur, fait tes analyses et ta partie exp au fur et à mesure !!

Merci à Claire, ma jumelle de prénom, d'avoir toujours la patate et d'être une grande fan de Kickers.

Merci Joseph pour ton aide précieuse en RMN et pour ce magnifique repas de labo que tu nous as organisé.

Merci à Jean-François, pour tous les services que tu nous rends, même si tu râles au début, on sait que tu es content de nous aider. Merci pour tes légendaires disputes avec Jean-Marie, voyons ce n'est pas bien de cacher son cahier de laboratoire dans les toilettes et merci pour cette visite de la pièce la plus mystique du labo.

Je tiens aussi à remercier l'équipe de choc de Caudalie : Cécile, Audrey, Christel et Audrey. Je remercie plus particulièrement Audrey "la blonde" pour toutes nos discussions, pour ton magnifique blind-test et pour tous nos apéros bien sympathiques. Merci aussi à Audrey, mais "la brune" cette fois-ci, pour adorer le chocolat noir, pour nos fous rires, mais surtout pour cette magnifique marche de mamie que nous aimons tant faire !

Merci également à tous mes petits stagiaires, Marion, Sandy et Lori, pour leur aide, pour m'avoir supporté en particulier quand je chantais et parlais à mes manips. Et merci à tous les autres stagiaires passés au labo, Thomas, Aurélien, Julie, Thomas, David, Simon, Timothée, Augustin, Konstantina, ...

Merci à Carine, qualife à la place du calife, d'avoir supporté ma musique. Tu as été une voisine géniale et mon maître incontesté dans l'art de la blague. Et merci à Stéphanie, pour nos petites discussions lors du remplissage de RMN et pour m'avoir approvisionné en épisodes de vampires diaries.

Merci à Dingo, vêtu d'un magnifique t-shirt Acros, pour avoir été la mascotte et le gardien de mon box.

Et je ne peux pas finir ces remerciements laborantins, sans remercier mon meilleur ami de ces 3 ans de thèse, j'ai nommé le lyophilisateur !! Merci à toi, d'avoir transformé des filtrats en splendides poudres blanches. Et une dernière fois, juste pour toi Camille : "Ouah, ça fume !"

Je tiens également à remercier toute l'équipe du LSPCMIB de Toulouse pour leur accueil chaleureux et leur gentillesse, lors de mon séjour de 3 semaines au sein de leur laboratoire.

Je tiens principalement à remercier Tessa pour son amitié, pour m'avoir fait une place sur sa paillasse, dans son bureau et une grande sur son tableau. Merci de m'avoir enseigné quelques ficelles de la chimie des liquides ioniques et surtout quelques mouvements de danse orientale. Je me souviendrai toujours du jour où j' "essayais" de danser dans le labo et qu'Yves est arrivé !!

Merci Anne pour nos bonnes petites rigolades, pour ton amitié et pour m'avoir fait découvrir les crèmes dessert au chocolat, miam !! Merci à toutes les deux pour ces soirées Mojito qui me faisaient sortir de ma chambre de "jeune fille sage".

Merci à Morgane, Cécile et Khouloud, pour nos discussions, souvent bien comiques, lors de nos réunions Tupperware du midi.

Merci à l'ensemble du club des jeunes de la SCF pour ces réunions autour d'un verre et d'un bon saucisson, et pour l'organisation de ces magnifiques « Journées Méditerranéennes des Jeunes Chercheurs » pour lesquelles, on peut le dire, on a grave assuré !

Merci à Fanny, ma petite licorne arc-en-ciel, pour ta joie de vivre, ton enthousiasme et nos franches rigolades. Je suis bien contente de te compter parmi mes amis, et promis tu auras le droit de caresser la laine de poil de bisounours !

Merci à Marleny, pour nos soirées entre membre de la team alcoolique.

Merci à l'équipe d'AM₂N pour avoir accepté qu'on s'incruste pour les exercices de début de semaine et pour nos apéros plage en sortant du travail.

Mélanie ou poupette ou Mélina, merci pour nos soirées filles à manger des sushis, papoter et regarder des bons films (en souvenir de la soirée interstellar !). Heureusement qu'on était toutes les deux pour faire face à tous ces énerguènes de thésards.

Merci Vincent, alias Blanchette, pour les belles randonnées qui nous permettaient de prendre le grand air et de s'évader un peu. Merci pour tous les romans graphiques que tu as pu me prêter et pour nos sorties villes qui finissaient toujours à Pomme d'api (non, ce n'est pas un bar !). Et merci à tes t-shirts vélo.

Merci Jujy, notre cher Toulousain, pour ton côté bisounours, et pour ta magnifique imitation du fluor. Une dernière chose qui devrait te faire plaisir : Toulouse c'est la plus belle ville !

Merci Remi, le petit Lillois, pour ton grand cœur, pour toutes ces discussions bien philosophiques, et pour ces soirées concerts bien sympathiques avec solo de triangle, s'il vous plaît ! Et depuis que tu es parmi nous, je ne suis plus la seule à manger tous les poivrons avant qu'on les fasse cuire !

Sammy, notre râleur professionnel mais c'est pour ça qu'on l'aime bien, merci pour ces soirées comiques où t'as bu un petit verre de trop.

Merci Jean-Simon (mon coloc d'une semaine), Jérémy et Julien pour cette semaine juste énorme à la SECO avec conférences, apéro, bronzette, piscine, pétanque, Ricard et karaoké. Souvenez-vous de notre magnifique chanson "je viens du Sud".

Et je n'oublie pas Damien, Chaton, Pascale, Camillou et Camillette, merci pour tous ces moments passés ensemble.

Merci également à l'équipe d'IAM, Vincent, Maxou, Elena, Emilie, Etienne, Fanny, Ben, Fatou, ... pour les mots croisés (que j'ai vite abandonné) et les jeudi soir à couleur de bière.

Un merci particulier à mon café-Trinôme, Vincent, pour ta passion pour les débats inutiles mais bien drôle, pour les soirées jeux à tuer du zombie ou à imiter Sherlock Holmes et pour toutes ces années d'amitié.

Merci Manix, ma café-Trinôme aussi, pour ton grand cœur, ta folie communicative, ton soutien, tes encouragements, pour m'avoir fait découvrir les joies de glisser sur l'eau avec un aviron et pour nos succulents repas à thème.

Merci Lisa pour ton soutien, nos discussions sur la vie et pour ton oreille attentive.

Merci à David et Babar pour m'avoir hébergée comme une reine à Paris ou Marseille, et pour vos visites bien sympathiques à Montpellier.

Merci à Romain, Juliette, Arnaud, Guillaume, Juh pour nos quelques weekends retrouvaille à discuter de tout et de rien.

Merci à Amandine, ma petite grenouille irlandaise, pour nos longues conversations Skype, nos retrouvailles à Paris, Compiègne ou Belfast. Mais surtout pour tes encouragements et notre escapade en Sicile (souviens-toi de notre sortie scooter) qui m'a permis d'attaquer la thèse en pleine forme.

Je remercie également Guilhem pour m'avoir offert un toit en début de thèse, j'espère ne pas avoir été une colocataire trop embêtante.

Merci à Lorène, pour avoir tenu le coup en cours de 3^{ème} année d'école, oui parce que je parlais beaucoup. Merci de m'avoir hébergée lors du SFST le plus glacial de l'histoire et pour cette semaine passée ensemble à la SECO.

Je tiens à remercier mes amis d'enfance.

Claire, ma seconde personnalité, merci d'avoir toujours été présente, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir motivée à faire une thèse. Ton soutien m'a bien aidée pour cet ascenseur émotionnel qu'est la thèse. Merci de m'approvisionner en moutarde de chez toi et d'être venue passer plusieurs jours au soleil pour repartir zébrée (en souvenir de ta magnifique trace de main).

Merci à mon poulet, Antoine, pour les balades dans les calanques et pour nos moments "critiques" qu'on ne peut s'empêcher de faire quand on est ensemble. En tout cas, ça fait plaisir de t'avoir pas très loin.

Merci à Aurélie et Edouard, pour cette amitié qui dure depuis ..., il ne vaut mieux pas compter. Merci pour votre soutien et pour les petits encas permettant de survivre à la dernière ligne droite.

Merci à la team STL, Pti poulpe, Médou, Cym, Gwen, Alexis et leurs moitiés pour les soirées de rigolade Orléanaise et pour cette semaine de ski bien sympathique, mais surtout pour ces deux ans mémorables de lycée (les -1 tombaient à la pelle en TP !!).

Merci à Jonathan pour ces deux ans d'IUT qui n'auraient pas été les mêmes sans toi, en particulier les TPs de physique (où les fusibles claquaient par magie !). Merci pour toutes ces années d'amitié. Sache que tu pourras toujours compter sur moi, reste fort comme tu sais le faire.

Merci à Christophe, Virginie et Domitille, pour tous ces repas entre cousins, c'est toujours bon d'avoir de la famille à côté de chez soi.

Merci à ma grande sœur, Sophie, pour m'avoir chouchoutée quand je venais chez toi, pour notre duo de choc en colo et d'être venue quelques jours avec les petits.

Merci à mon neveu et ma nièce, Tomtom et Nana. Vos petites frimousses pleines d'énergie sont que du bonheur.

Merci à mon grand frère (cette fois le vrai), Mathieu, et à Floriane pour vos visites et pour m'avoir concocté de bons petits repas pendant la rédaction.

Et surtout merci à ma sœur et mon frère de m'avoir supportée pendant toutes ces années lorsque que j'étais en période de révision ou d'examen, car je sais que ce n'était pas facile.

Il est maintenant temps de remercier les personnes à qui je dois cette thèse. Merci pour tout Papa et Maman. Il y a tellement à dire que je ne sais par où commencer. Merci pour avoir toujours cru en moi, pour vos sacrifices, pour m'avoir soutenue de la plus belle manière qui soit et pour m'avoir appris à me battre quoi qu'il se passe ou se dise sur mon chemin. Merci de m'avoir permis et donné les moyens d'arriver jusqu'en thèse, pour quelqu'un qui ne devait pas aller bien loin c'est inattendu !

Je vous promets, maintenant j'arrête les études et je vais essayer de me mettre au travail.

Pour finir, je voulais remercier mon triangle imaginaire qui m'a permis de faire de magnifique solo lors de concerts imaginaires !

Sommaire

Remerciements	3
Sommaire	13
Abréviations	21
Introduction générale	25
Partie I : Stress Oxydant, Isoprostanoïdes, Furanoïdes et Phytofuranes	31
Chapitre I : Le Stress Oxydant	33
I. Le stress oxydant	33
1. La balance oxydante	33
2. Nature des espèces oxygénées réactives (EOR)	34
2.1. Le radical superoxyde : $O_2^{\bullet-}$	35
2.2. Le radical hydroxyle : OH^{\bullet}	37
2.3. Les radicaux peroxydes RO_2^{\bullet} et alkoxydes RO^{\bullet}	38
2.4. Le radical monoxyde d'azote : NO^{\bullet}	38
2.5. Les défenses anti-oxydantes	40
II. Les conséquences du stress oxydant	42
1. Chez les humains	42
2. Chez les végétaux	43
III. Incidence sur les lipides	44
1. La peroxydation lipidique	45
2. Les marqueurs du stress oxydant	47
IV. Conclusion	48

Chapitre II : Isofuranes, Neurofuranes et dihom-Isofuranes	49
I. Leur découverte.....	49
1. Les isofuranes.....	50
2. Les neurofuranes.....	53
3. Les dihom-isofuranes.....	54
II. Biosynthèse.....	55
III. Structures.....	61
IV. Nomenclature.....	62
V. Biomarqueurs : outils de diagnostique.....	63
1. Les isofuranes.....	64
2. Les neurofuranes.....	66
3. Les dihom-isofuranes.....	68
VI. Conclusion.....	69
 Chapitre III : Phytoprostanes et phytofuranes.....	70
I. Les phytoprostanés	70
1. Leur découverte	70
2. Quantification des phytoprostanés	71
3. Activités biologiques.....	75
II. Les phytofuranes	77
1. Hypothèse	77
2. Formation et Structures.....	78
3. Nomenclature.....	80
III. Conclusion.....	80
 Partie II : Synthèse de furanoïdes et nouvelle stratégie de synthèse	81
Chapitre I : Synthèses totales de furanoïdes	83
I. Synthèses d'isofuranes, par Taber et coll.	83
1. Synthèse des isofuranes de type alkényle	83
2. Synthèse des isofuranes de type ènediol.....	87

3. Bilan des synthèses développées par Taber et coll.	90
II. Synthèse d'une neurofurane développée par Zanoni et coll.	90
1. Synthèse d'une neurofurane de type alkényle	90
2. Bilan de la stratégie développé par Zanoni et coll.	94
III. Synthèse de furanoïdes développée par Galano et coll.	94
1. Synthèse de l'intermédiaire commun.....	95
2. Synthèse d'une dihomio-isofurane de type alkényle	96
3. Synthèse d'une dihomio-isofurane et d'une neurofurane de type ènediol	97
4. Bilan de la stratégie développée par Galano et coll.	100
IV. Conclusion	100

Chapitre II : Une nouvelle stratégie de synthèse basée sur le réarrangement de Payne

I. Une nouvelle stratégie de synthèse	101
II. Le réarrangement de Payne	104
1. Son histoire	105
2. Mécanisme	105
3. Influence de différents facteurs	110
3.1. La température	110
3.2. La concentration	111
3.3. La nature des substituants	112
4. Le réarrangement de Payne en milieu aqueux	112
4.1. Les différentes bases.....	112
4.2. Réarrangement de Payne suivi de l'ouverture nucléophile de l'époxyde	113
4.3. Utilisation en synthèse	118
5. Le réarrangement de Payne en milieu organique	121
5.1. Solvant protique	121
5.2. Solvant aprotique.....	123
5.3. Milieu non basique.....	125
6. Synthèse de tétrahydrofuranes par réarrangement de Payne	128
7. Evolution du réarrangement de Payne	135
III. Conclusion	136

Partie III : Une nouvelle stratégie de synthèse : cycle tétrahydrofuranique cis	137
.....	
Chapitre I : Synthèse du bis-époxyde de symétrie C ₂	139
I. Synthèse du diyne : intermédiaire commun.....	139
1. Monochloration du butyne-diol	140
2. Couplage alcyne-alcyne	140
II. Formation du bis-époxyde de symétrie C ₂	142
1. Synthèse du diène-diol	142
1.1. Réduction stéréosélective anti du diyne	142
1.2. Synthèse alternative	143
2. Double époxydation de Sharpless	144
Partie expérimentale	149
.....	
Chapitre II : Réarrangement de Payne-cyclisation 5-exo-tet	159
I. Etude en milieu aqueux	159
1. Les premiers essais	159
1.1. Mode opératoire.....	160
1.2. Les différents produits observés.....	160
a. Produit principal	161
b. Produits secondaires.....	165
2. Etude des différentes conditions réactionnelles.....	168
2.1. Influences de la température, du nombre d'équivalents de base.....	168
2.2. Influence de la nature de la base.....	169
II. Identification de la stéréochimie.....	169
1. Les essais de cristallisation.....	170
2. Analyse aux Rayons-X	172
III. Etude en milieu organique.....	174
IV. Etude en milieu liquide ionique	176
1. Anion hydroxyde.....	177
2. Anion acétate	180
3. Anion tartrate.....	182

4. Conclusion.....	184
V. Réaction sans solvant.....	185
VI. Conclusion.....	185
Partie expérimentale.....	187
Chapitre III : Différenciation des fonctions alcools.....	197
I. Différenciation des alcools primaires par protection sélective.....	198
II. Lactonisation oxydante.....	200
III. Protection du diol-1,3.....	202
IV. Protection du diol-1,2.....	203
V. Conclusion.....	205
Partie expérimentale.....	207
Partie IV : Synthèse totale de furanoïdes de stéréochimie cis	217
Chapitre I : Vers la synthèse totale de la <i>ent</i> -4-(<i>RS</i>)-ST- Δ^5 -7-Neurofurane.....	219
I. Insertion de la chaîne latérale α	219
1. Synthèse du β -cétophosphonate 161.....	220
2. Oxydation sélective.....	220
2.1. Oxydation sélective de l'alcool libre primaire	220
2.2. Oxydation sélective du -OTES primaire.....	221
3. Protection/déprotection sélective de l'alcool primaire.....	223
3.1. Etude de la déprotection sélective de l'alcool primaire.....	223
3.2. Etude de la séquence oxydation/HWE.....	225
4. Conclusion.....	226
II. Réduction de l'énone et protection.....	227
III. Déprotection de l'alcool primaire de l'acétonide	228
1. Essai d'ouverture sélective de l'acétonide.....	228
2. Jeu de protection/déprotection	229
IV. Homologation d'un carbone.....	230

V. Conclusion	232
Partie expérimentale	235
Chapitre II : Synthèse totale de la <i>ent</i> -16-(<i>RS</i>)-13- <i>epi</i> -ST- Δ^{14} -9-PhytoF	253
I. Insertion de la chaîne latérale α	254
1. Synthèse du sel de phosphonium : chaîne latérale α	254
2. Oléfination de Wittig - Hydrogénation	254
II. Synthèse de la <i>ent</i> -16-(<i>RS</i>)-13- <i>epi</i> -ST- Δ^{14} -9-PhytoF	255
1. Synthèse du phosphorane : chaîne latérale ω	255
2. Première approche : déprotection de l'acétonide et séquence one-pot oxydation/Wittig 256	
2.1. Déprotection de l'acétonide	256
2.2. Séquence one-pot : oxydation et Wittig	257
2.3. Réduction de l'énone et déprotections finales.....	258
3. Seconde approche : ouverture sélective de l'acétonide sur l'alcool primaire	259
3.1. Ouverture sélective de l'acétonide sur l'alcool primaire et réaction de Wittig	259
3.2. Réduction de l'énone – clivage du cyclopropane	261
3.3. Déprotections finales	263
III. Découverte et quantification des phytofuranos	264
IV. Conclusion	265
Partie expérimentale	267
Chapitre III : Accès à d'autres phytofuranos	289
I. Vers la synthèse de la <i>ent</i> -9-(<i>RS</i>)-12- <i>epi</i> -ST- Δ^{10} -13-PhytoF	291
II. Vers la synthèse de la <i>ent</i> -16-(<i>RS</i>)-9- <i>epi</i> -ST- Δ^{14} -10-PhytoF	292
III. Conclusion	294
Partie expérimentale	295
Partie V : Vers la synthèse du cycle tétrahydrofurannique trans	305
I. Synthèse du (<i>Z,Z</i>)-diène diol par réduction <i>syn</i>	308

II. Double époxydation du (Z,Z)-diène diol.....	308
III. Conclusion.....	311
Partie expérimentale	313
Conclusion générale	317
Annexe	329

Abréviations

AA	Acide arachidonique
AcOEt	Acétate d'éthyle
AdA	Acide adrénique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGPI	Acide gras polyinsaturé
ALA	Acide α -Linoléique
Ang II	Angiotensine II
APTS	Acide para-toluene sulfonique
APX	Ascorbate peroxydase
aq	Aqueux
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
BAIB	diacétate d'iodobenzène
BMMIM	butylméthylméthylimidazolium
BMPyr	butylméthylpyrolidinium
Bs	Benzènesulfonyle
Bz	Benzoyle
CAL-B	Lipase B de candida antartica
CAT	Catalase
CCM	Chromatographie sur couche mince
CuSO ₄	Sulfate de cuivre II
CoQ	Coenzyme Q
Da	Dalton
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	Azodicarboxylate de diétyle

DET	Diéthyltartrate
DHA	Acide docosahexaénoïque
(DHQD) ₂ PHAL	Phthalazine dihydroquinine
dia	Diastéréoisomère
DIP	β-chloro-diisopinocamphéylborane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMS	Diméthylsulfide
EC-SOD	Superoxydes dismutases extracellulaire
EMIM	éthylméthylimidazolium
éq	équivalent
EOR	Espèces oxygénées réactives
GC/MS	Chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse
Gp	Groupe protecteur
GPX	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion
HMIM	H-méthylimidazolium
HNE	4-hydroxynonéal
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Im.	Imidazole
IsoPs	Isoprostanes
IsoFs	Isofuranes
jrs	jours
LC/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse
LDA	Diisopropylamide de lithium
LiAlH ₄	Hydruure d'aluminium de lithium
Liq	Liquide
NaBH ₄	borohydrate de sodium
Nap	2-naphthylméthyle

NTf ₂	N,N-bistriflimidure
MBn	méthylbenzyle
m-CPBA	acide métachloroperbenzoïque
MDA	Malondialdéhyde
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NeuroPs	Neuroprostanes
NeuroFs	Neurofuranes
nd	non déterminé
NOS	Oxyde nitrique synthase
PDC	Pyridinium dichromate
PG	Prostaglandines
PhytoPs	Phytoprostanes
PhytoFs	Phytofuranes
PMB	<i>para</i> -métoxybenzyle
PMBTCA	Trichloroacétimide de <i>para</i> -méthoxybenzyle
PNBA	Acide 4-nitrobenzoïque
POD	Peroxydase
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluènesulfonate
PTSA	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
PTSH	1-phényl-1H-tetrazole-5-thiol
Py	Pyridine
PyC ₈	octylpyridium
r.d.	Rapport diastéréoisomérique
Rdt	Rendement
Red-Al	Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
sat	Saturé
SEM	2-(méthoxy)éthyl-(triméthyl)silane
SOD	Superoxydes dismutases

tart	tartrate
TBA	tétrabutylammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylesilyle
TBME	<i>tert</i> -butyl méthyl éther
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylesilyle
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TES	triéthylesilyle
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TIPS	Triisopropylesilyle
TMS	Triméthylesilyle
WE	Weekend

Introduction générale

L'oxygène joue un rôle indispensable dans la survie des organismes vivants. Il apporte l'énergie nécessaire pour le fonctionnement des organes, des muscles, des neurones en produisant de l'adénosine triphosphate (ATP) par l'intermédiaire des chaînes mitochondriales de transport d'électrons.

Suite à des imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale, une partie des électrons peut s'échapper et ceux-ci vont réduire l'oxygène dissous dans la mitochondrie. L'oxygène réduit donne alors naissance au radical anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ qui est à l'origine de la formation d'autres espèces oxygénées réactives (EOR). De manière générale, ces espèces réactives vont être éliminées grâce aux espèces antioxydantes présentes dans l'organisme, telles que les enzymes, les vitamines, les oligo-éléments, (...).¹

Cependant, il arrive que les espèces oxygénées réactives soient produites en excès par rapport à la quantité d'espèces antioxydantes nécessaire à leur destruction. Ce phénomène est alors appelé « stress oxydant ». Celui-ci est observé lors d'une augmentation d'apport en oxygène mais aussi à cause de facteurs extérieurs comme des agents pathogènes, le tabagisme, l'âge, les rayons UV, (...). De ce fait, le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses maladies.

Les radicaux libres endommagent tous les composants de la cellule, en particulier les protéines, l'ADN et les lipides. L'attaque des EOR sur les acides gras polyinsaturés (AGPI) induit la peroxydation lipidique qui conduit à la formation de métabolites.² Dans les années 1990,³ des analogues aux prostaglandines, les isoprostanés (IsoPs), ont été identifiées comme métabolites issus de l'oxydation radicalaire non-enzymatique de l'acide arachidonique (AA, C20:4 n-6) (Schéma 1). Et plus récemment, les isofuranes (IsoFs) ont également été identifiées comme étant des métabolites de l'AA, issus d'un mécanisme radicalaire non-enzymatique parallèle (Schéma 1).⁴

¹ Delattre, J.; Beaudoux, J.-L.; Bonnefont-Rousselot, D. *Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques*, 2005, Lavoisier.

² Jahn, U.; Galano, J.-M.; Durand, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5894–5955.

³ Morrow, J. D.; Hill, K. E.; Burk, R. F.; Nammour, T. M.; Badr, K. F.; Roberts, L. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 9383-9387.

⁴ Roberts II, L. J.; Fessel, J. P. *Chem. Phys. Lipids* 2004, 128, 173–186.

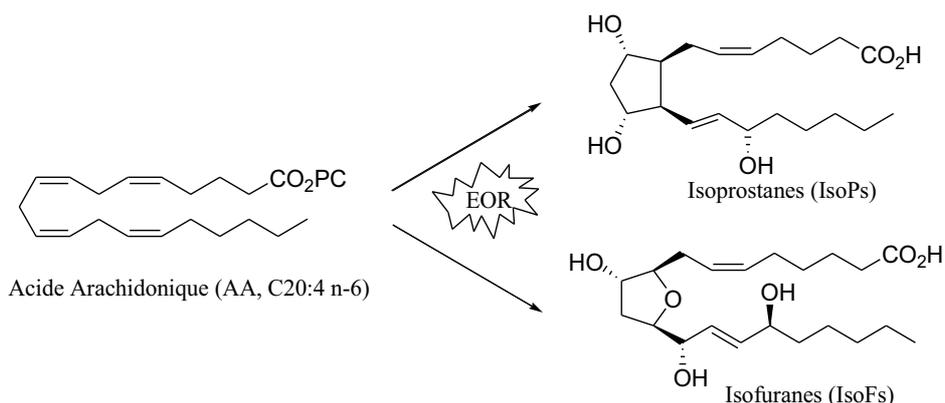


Schéma 1 : Isoprostanes et isofuranes métabolites oxygénés de l'AA

L'AA n'est pas le seul APGI à être métabolisé de façon non-enzymatique. En effet, au cours de ces 15 dernières années, il a été montré que l'acide adrénique (AdA, C₂₂:4 n-6) était métabolisé en dihomo-isoprostanes (dihomo-IsoPs)⁵ et en dihomo-isofuranes (dihomo-IsoFs),⁶ que l'acide docosahexaénoïque (DHA, C₂₂:6 n-3) était métabolisé en neuroprostanes (NeuroPs)⁷ et en neurofuranes (NeuroFs),⁸ et que l'acide α -linoléique (ALA, C₁₈:3 n-3) était métabolisé en phytoprostanes (PhytoPs)⁹ (Schéma 2).

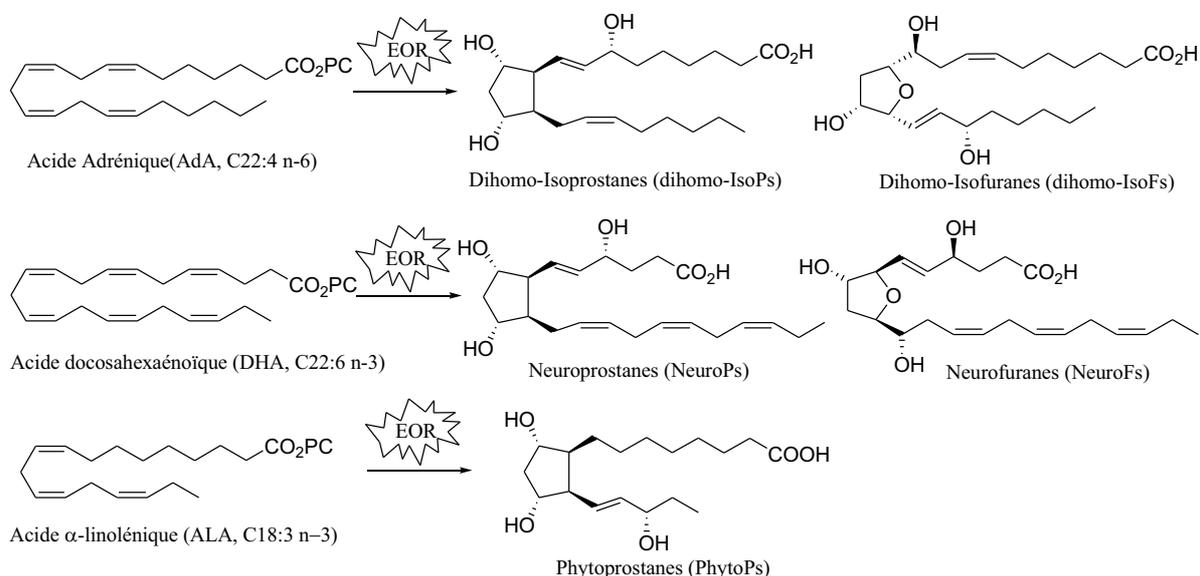


Schéma 2 : Exemples d'isoprostanoïdes et de furanoïdes métabolites oxygénés des APGI

⁵ VanRollins, M.; Woltjer, R. L.; Yin, H.; Morrow, J. D.; Montine, T. J. *J. Lipid Res.* **2008**, *49*, 995–1005.

⁶ de la Torre, A.; Lee, Y. Y.; Oger, C.; Sangild, P. T.; Durand, T.; Lee, J. C.-Y.; Galano, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6249-6252.

⁷ Nourooz-Zadeh, J.; Liu, E. H. C.; Yhlen, B.; Änggård, E. E.; Halliwell, B. *J. Neurochem.* **1999**, *72*, 734–740.

⁸ Song, W.-L.; Lawson, J. A.; Reilly, D.; Rokach, J.; Chang, C.-T.; Giasson, B.; FitzGerald, G. A. *J. Biol. Chem.* **2007**, *283*, 6–16.

⁹ Parchmann, S.; Mueller, M. J. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 32650-32655.

Dans le cas de l'acide α -linoléique, il est important de noter que seuls les métabolites de type isopranoïdes avaient été décrits avant ces travaux de thèse. Toutefois, il semble très probable que l'ALA soit lui aussi métabolisé en composés de types furanoïdes (métabolites comportant un centre tétrahydrofurannique) que l'on pourrait nommer phytofuranes (PhytoFs) (Schéma 3).

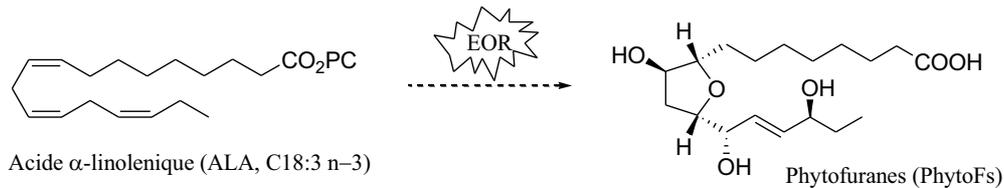


Schéma 3 : Phytofuranes, potentiels métabolites oxygénés de l'ALA

Les IsoPs et les IsoFs, dérivés de l'AA, étant des métabolites formés en conditions de stress oxydant, constituent de bons biomarqueurs du stress oxydant systémique, car l'AA est l'AGPI que l'on retrouve dans toutes les membranes lipidiques. Le DHA quant à lui est plus présent dans la matière grise du cerveau. L'AdA est présent en plus grande quantité dans la matière blanche et l'on retrouve majoritairement l'ALA chez les plantes. Ces métabolites non-enzymatiques provenant du DHA et de l'ALA sont donc des biomarqueurs potentiels plus spécifiques dans certaines pathologies telles que l'Alzheimer (matière grise), la sclérose en plaque (matière blanche). Il est également important de noter que certains d'entre eux possèdent des propriétés biologiques intéressantes, telles que des activités vasoconstrictrices, pulmonaires et neurovasculaires pour les IsoPs,² et plus récemment découvert des activités anti-arythmiques pour les NeuroPs.¹⁰

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux furanoïdes. En effet, ayant été décrit récemment, tous les furanoïdes de ces AGPI n'ont pas encore été mis en évidence et l'étude de leur propriétés comme biomarqueur, ou biologique, sont assez rares. Afin de les mettre en évidence et d'étudier leurs potentielles activités biologiques, il est important de s'intéresser à leur synthèse.

¹⁰ Roy, J.; Oger, C.; Thireau, J.; Roussel, J.; Mercier-Touzot, O.; Faure, D.; Pinot, E.; Farah, C.; Taber, D. F.; Cristol, J.-P.; Lee, C. Y. L.; Lacampagne, A.; Galano, J.-M.; Durand, T.; Le Guennec, J. Y. *Free Radic. Bio. Med.* **2015**, *86*, 269-278.

Chaque famille de furanoïdes, provenant des différents APGI, est constituée de nombreux isomères (de 128 à 512 isomères suivant les APGI). Il semble donc important de développer une stratégie de synthèse divergente et flexible permettant d'accéder à tous les isomères de ces différentes familles de furanoïdes.

Tous les furanoïdes sont constitués d'un même noyau tétrahydrofuranique, seules les chaînes latérales sont différentes. Nous avons donc voulu mettre en place une stratégie de synthèse permettant d'insérer les différentes chaînes latérales sur un centre tétrahydrofuranique déjà construit via une stratégie innovante et originale employant le réarrangement de Payne. La stratégie développée sera appliquée à la synthèse des PhytoFs, afin de mettre en évidence leur existence.

Ce travail de thèse va être présenté en cinq parties :

Dans un premier temps, suite à une explication de la notion de stress oxydant et ses conséquences, les différents métabolites des acides gras polyinsaturés, produits de façon non-enzymatique, seront présentés à travers leur découverte, leur biosynthèse et leur intérêt biologique.

Dans un second temps, les trois stratégies de synthèse de furanoïdes décrites dans la littérature seront étudiées, avant de présenter notre nouvelle stratégie de synthèse. En lien avec cette nouvelle stratégie, nous verrons ensuite, en détail, les différents aspects et utilisation en synthèse du réarrangement de Payne.

Dans un troisième temps, la synthèse du cycle tétrahydrofuranique de stéréochimie *cis* sera décrite.

Lors de la quatrième partie, les travaux de synthèse et de quantification de la première PhytoF, la *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF*, seront exposés, ainsi que l'avancée des travaux sur la synthèse de la *ent-4-(RS)-ST- Δ^5 -7-NeuroF*, la *ent-9-(RS)-12-epi-ST- Δ^{10} -13-PhytoF* et la *ent-16-(RS)-9-epi-ST- Δ^{14} -10-PhytoF*.

Enfin dans la dernière partie, les travaux réalisés pour la synthèse du cycle tétrahydrofuranique de stéréochimie *trans* seront décrits.

Pour finir, un bilan des travaux réalisés au cours de ces trois années de thèse sera présenté sous la forme d'une conclusion générale.

**Partie I : Stress Oxydant,
Isoprostanoides, Furanoïdes et
Phytofuranes**

Chapitre I : Le Stress Oxydant

« Indispensable aux hommes comme aux animaux et aux plantes, l'oxygène est en même temps un instrument de destruction »

I. Le stress oxydant

1. La balance oxydante

L'oxygène est un élément indispensable à la vie, cependant il est extraordinairement dangereux pour tous ceux qui l'utilisent. Les organismes aérobies qui le respirent et l'utilisent jouent littéralement avec le feu, en effet il est aussi à l'origine de métabolites notoirement toxiques : les espèces oxygénées réactives (EOR). Ce n'est qu'à partir des années 50, grâce au Dr. D. Harman, qui a évoqué la toxicité de l'oxygène pour expliquer le processus de vieillissement,¹¹ que la notion du paradoxe de l'oxygène, énoncée par Louis Pasteur, a été considéré en biologie.

Au niveau de la mitochondrie, l'oxygène conduit à la formation des radicaux libres, et plus particulièrement des EOR. Ces espèces oxydantes jouent un rôle très complexe. En effet, elles ont des fonctions biologiques importantes en intervenant notamment dans la signalisation cellulaire. En faible dose, les EOR ont un effet bénéfique en déclenchant une réponse biologique, c'est le principe de l'hormèse. Produites en trop grande quantité, ces espèces toxiques créent des dégâts cellulaires en réagissant avec les substrats biologiques qui les entourent : les protéines, les lipides, l'ADN, (...). Ces modifications oxydatives sont impliquées dans de nombreuses pathologies chroniques chez les animaux et les végétaux.

Naturellement, les organismes disposent d'un ensemble complexe de défenses anti-oxydantes afin de se protéger contre les effets délétères des EOR. Ces antioxydants (les vitamines C et E, les polyphénols, les enzymes, les caroténoïdes et les oligo-éléments) vont jouer un rôle important en empêchant les EOR d'atteindre leurs cibles et de les endommager.

¹¹ Harman, D. J. *Gerontol.* **1956**, *11*, 298-300.

Au cours du temps cet équilibre entre espèces oxydantes et anti-oxydantes devient instable. Sous l'effet de différents facteurs tels que le vieillissement, la pollution, les rayons UV, les agents pathogènes, (...), les EOR deviennent plus importantes que les espèces anti-oxydantes avec comme conséquence, l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule. Ce déséquilibre de la balance espèces oxydantes/espèces anti-oxydantes constitue le phénomène du stress oxydant (Figure 1).

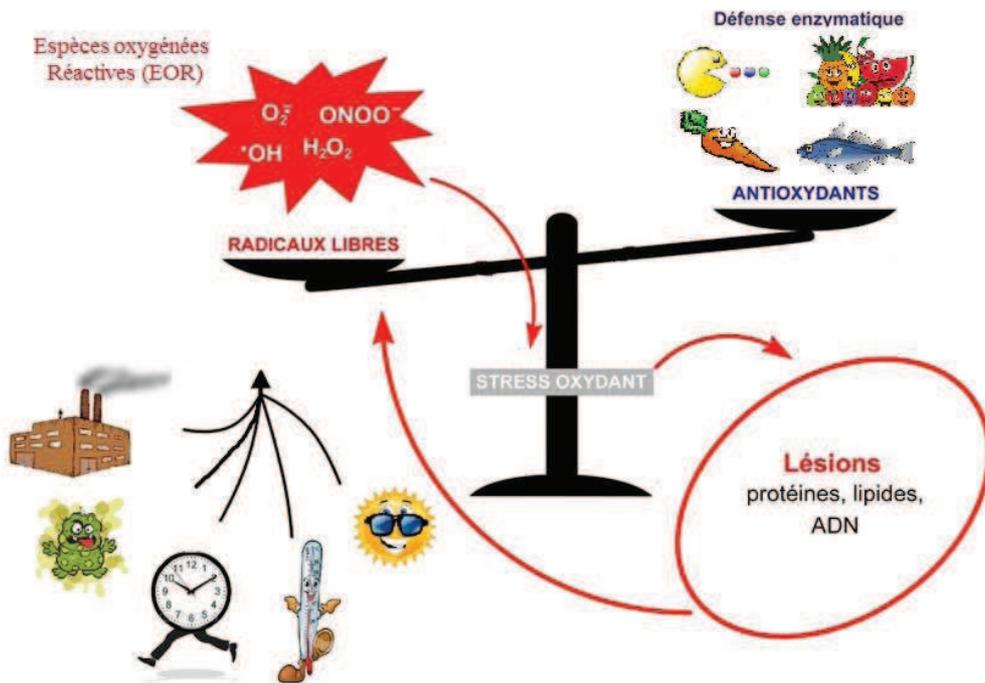


Figure 1 : Schématisation du stress oxydant

2. Nature des espèces oxygénées réactives (EOR)

Les espèces oxygénées réactives sont majoritairement des radicaux libres. Les radicaux libres sont des molécules ou des atomes existant de manière indépendante et comportant un électron non apparié (célibataire) sur leur couche externe. La présence d'un électron libre confère à ces molécules une grande réactivité et la possibilité d'oxyder de nombreux composés afin de stabiliser leur orbitale externe.¹² Les radicaux libres de l'oxygène représentent la plus importante classe d'espèces réactives générées dans les

¹² Halliwell, B. *Free Radic Res.* **1999**, 31, 261-272.

organismes vivants de par l'importance du métabolisme aérobie. Dans ces espèces réactives de l'oxygène on trouve principalement : le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le radical perhydroxyle (HO_2^{\bullet}), le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), le radical peroxyde (RO_2^{\bullet}), le radical alkoxyde (RO^{\bullet}) et le radical monoxyde d'azote (NO^{\bullet}).

2.1. *Le radical superoxyde : $O_2^{\bullet-}$*

L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) est l'un des radicaux de l'oxygène produit majoritairement car il peut être formé par différentes voies métaboliques.

Au cours du métabolisme cellulaire, la majeure partie de l'oxygène que nous respirons est réduite en H_2O par les cytochromes oxydases situées dans la membrane interne des mitochondries. Ce passage d'une molécule d'oxygène à deux molécules d' H_2O nécessite l'action de quatre électrons (Schéma 4).

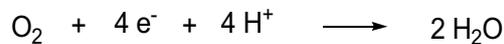


Schéma 4 : Réduction de l'oxygène en eau

Cependant, ce flux d'électrons dans la chaîne respiratoire peut être altéré et laisser échapper une certaine proportion d'électrons (2 à 5%) qui va réduire l'oxygène de façon mono-électronique aboutissant ainsi à la formation du radical anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) (Schéma 5).¹³



Schéma 5 : Réduction monoélectronique de l'oxygène

Le radical anion superoxyde peut aussi être produit par la NADPH oxydase, enzyme membranaire, qui est un complexe multimérique présent de manière constitutionnelle dans toutes les cellules. Ancrée dans toute l'épaisseur membranaire, elle catalyse la réduction

¹³ Cadenas, E.; Davies, J.A. *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *29*, 222-230.

mono-électronique de l'oxygène en utilisant le NADPH ou NADH (substrats intracellulaires) comme donneur d'électrons, pour libérer deux molécules d'anions superoxyde, soit à l'intérieur, soit à l'extérieur des cellules (Schéma 6).¹⁴



Schéma 6 : Production de l'anion superoxyde par la NADPH oxydase

Par ailleurs, chez les mammifères, l'apparition de radicaux superoxydes peut aussi résulter de la métabolisation de divers composés toxiques (xénobiotiques) par les cytochromes P450 ou de l'hypoxanthine et de la xanthine par la xanthine oxydase (Schéma 7). Ces deux enzymes sont principalement situées au niveau du foie et des reins.¹⁵



Schéma 7 : Production de l'anion superoxyde par la xanthine oxydase

De plus, chez les plantes, le processus photosynthétique est à l'origine de la formation de la plus grande quantité d'anions superoxydes.¹⁶ Cela se passe par l'intermédiaire du chloroplaste qui joue un rôle essentiel dans le fonctionnement d'une cellule végétale, il permet de capter la lumière à l'origine de la photosynthèse.

Les anions superoxydes sont très peu réactifs et ont un temps de demi-vie court. Ils ne réagiront donc pas avec l'ADN, les lipides et les protéines.¹⁴ Cependant ils constituent des radicaux précurseurs et ils exercent leurs effets par la formation d'espèces radicalaires beaucoup plus réactives, comme par exemple le radical perhydroxyle (HO_2^{\cdot}) (forme protonée de l'anion superoxyde) (Schéma 8) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}).



Schéma 8 : Formation du radical perhydroxyle

¹⁴ Souza, H.P.; Laurindo, F.R; Ziegelstein, R.C; Berlowitz, C.O; Zweier, J.L. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* **2001**, 280, H658-667.

¹⁵ Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, 3rd ed., Oxford University Press

¹⁶ Asada, K. *Plant Physiology* **2006**, 141, 391-396.

2.2. Le radical hydroxyle : OH•

L'anion radical superoxyde est le substrat d'enzymes, les superoxydes dismutases (SOD), qui catalysent sa disparition par dismutation en milieu protoné, aboutissant à la formation de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et d'oxygène (réaction 1, Schéma 9). La production d'H₂O₂ peut également provenir de la réduction bi-électronique de l'oxygène en présence d'oxydases (réaction 2, Schéma 9).

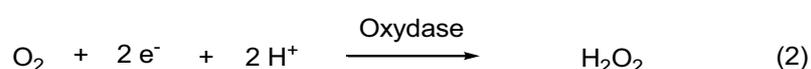


Schéma 9 : Les deux voies de formation du peroxyde d'hydrogène

En présence de métaux de transition sous forme réduite, en particulier de fer (Fe²⁺), le peroxyde d'hydrogène et le radical superoxyde sont transformés suivant le cycle de Haber-Weiss, comportant la réaction de Fenton, en radical hydroxyle (OH•), un radical libre très réactif (Schéma 10).¹⁷ Ce dernier peut aussi être produit par réaction entre le monoxyde d'azote NO• et O₂^{•-} que l'on verra dans le paragraphe 2.4.

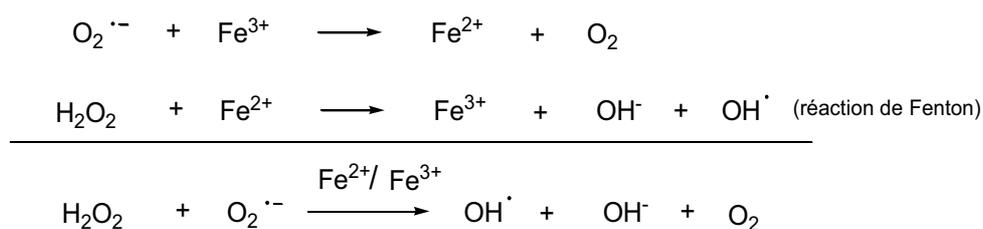


Schéma 10 : Formation du radical hydroxyle par le cycle de Haber-Weiss

Ce radical est le plus réactif et va oxyder très rapidement les molécules voisines, telles que les protéines, les acides nucléiques, les AGPI et les glucides, formant parfois d'autres radicaux libres.¹

¹⁷ Wardman, P.; Candeias, L.P.; *Radiat. Res.* **1996**, *145*, 523-531.

2.3. Les radicaux peroxydes $RO_2\bullet$ et alkoxydes $RO\bullet$

Les radicaux peroxydes ($RO_2\bullet$) sont des radicaux secondaires. Ils sont le résultat de l'action oxydante de l'oxygène sur les radicaux centrés sur le carbone ($R\bullet$) qui sont eux issus de l'action des radicaux hydroxyles sur les substrats biologiques (réaction 1, Schéma 11). Une fois ces radicaux peroxydes hydrogénés en hydroperoxydes (RO_2H) (réaction 2, Schéma 11), ils sont décomposés par des cations métalliques en radicaux alkoxydes ($RO\bullet$) (réaction 3, Schéma 11). Ces radicaux libres sont à l'origine des processus radicalaires en chaîne et en particulier de la peroxydation lipidique.



Schéma 11 : Formation des radicaux peroxydes et alkoxydes

2.4. Le radical monoxyde d'azote : $NO\bullet$

Le monoxyde d'azote ($NO\bullet$) provient de l'oxydation de la L-arginine par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) (Schéma 12).¹⁸

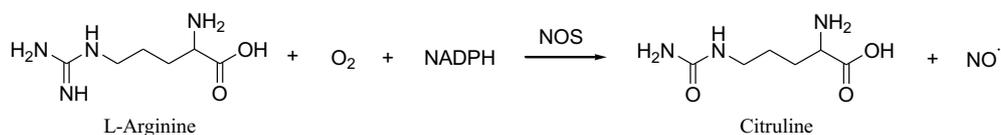


Schéma 12 : Formation du radical monoxyde d'azote

Ce radical libre est surtout réputé pour ses propriétés physiologiques (activités vasodilatatrices et anti-inflammatoires, participe à la neurotransmission, au fonctionnement rénal, exerce des effets protecteurs en limitant la peroxydation lipidique), mais il est aussi impliqué dans de nombreuses pathologies. Le $NO\bullet$ est hautement réactif, il interagit avec

¹⁸ Alderton, W. K.; Cooper, C. E.; Knowles, R. G. *Biochem. J.* **2001**, 357, 593-615.

l'anion superoxyde pour donner le peroxynitrite (ONOO^-) (réaction 1, Schéma 13), composé extrêmement réactif et toxique qui est impliqué dans les altérations tissulaires. Ce dernier peut alors se protonner pour donner l'acide peroxynitrique (ONOOH) (réaction 2, Schéma 13) qui est instable et se décomposera spontanément en radical dioxyde d'azote (NO_2^\bullet) et en radical hydroxyle (OH^\bullet) (réaction 3, Schéma 13).



Schéma 13 : Réactivité de l'anion superoxyde

Les organismes produisent donc en permanence ces EOR (Schéma 14). Produites en faible concentration ces EOR, ont des effets bénéfiques, mais, produites en concentration trop importante elles peuvent être néfastes. Il est donc important de trouver le juste équilibre.

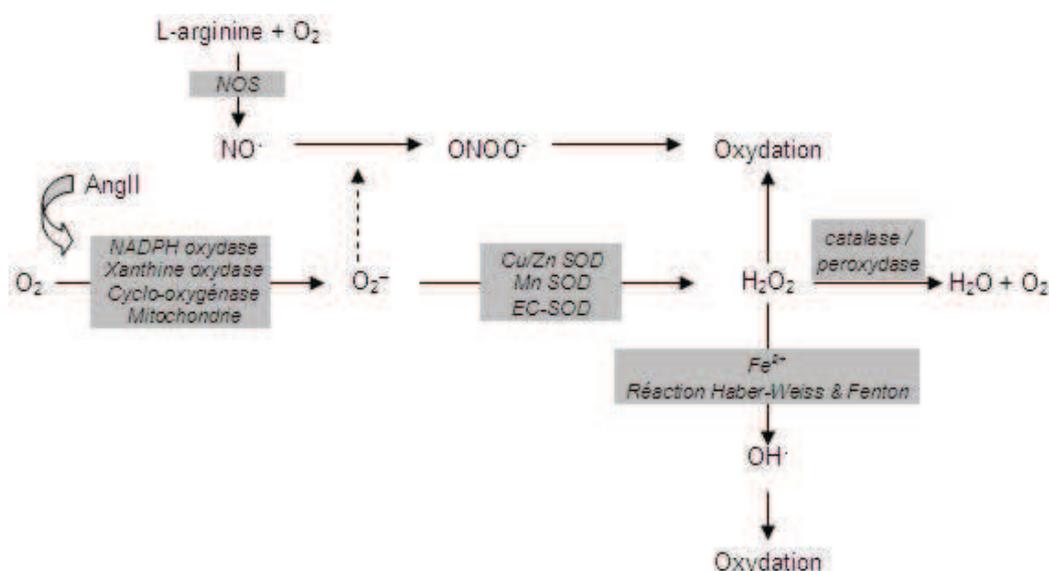


Schéma 14 : Formation des EOR ¹⁹

¹⁹ <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22760/ch03.html>

2.5. Les défenses anti-oxydantes

Nous venons de voir que les EOR sont des molécules capables de modifier l'ensemble des composants cellulaires et de perturber ainsi leurs fonctions. Les organismes animal et végétal doivent pouvoir faire face, c'est pour cela qu'ils ont à disposition un ensemble complexe de défenses, constitué d'enzymes spécifiques et des piègeurs de radicaux libres qui sont appelés anti-oxydants. Les anti-oxydants sont désignés comme étant « des substances qui, présentes à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retardent ou inhibent significativement l'oxydation de ce substrat ».²⁰

Les anti-oxydants peuvent être de nature enzymatique comme les superoxydes dismutases (SOD), glutathion peroxydase (GPX), ou non-enzymatique. Parmi ces espèces non-enzymatiques, on peut distinguer, chez les humains et animaux, des anti-oxydants endogènes comme le glutathion, la coenzyme Q₁₀, et les anti-oxydants exogènes, apportés par notre alimentation comme la vitamine C et E, caroténoïdes et les polyphénols (Tableau 1, Figure 2).

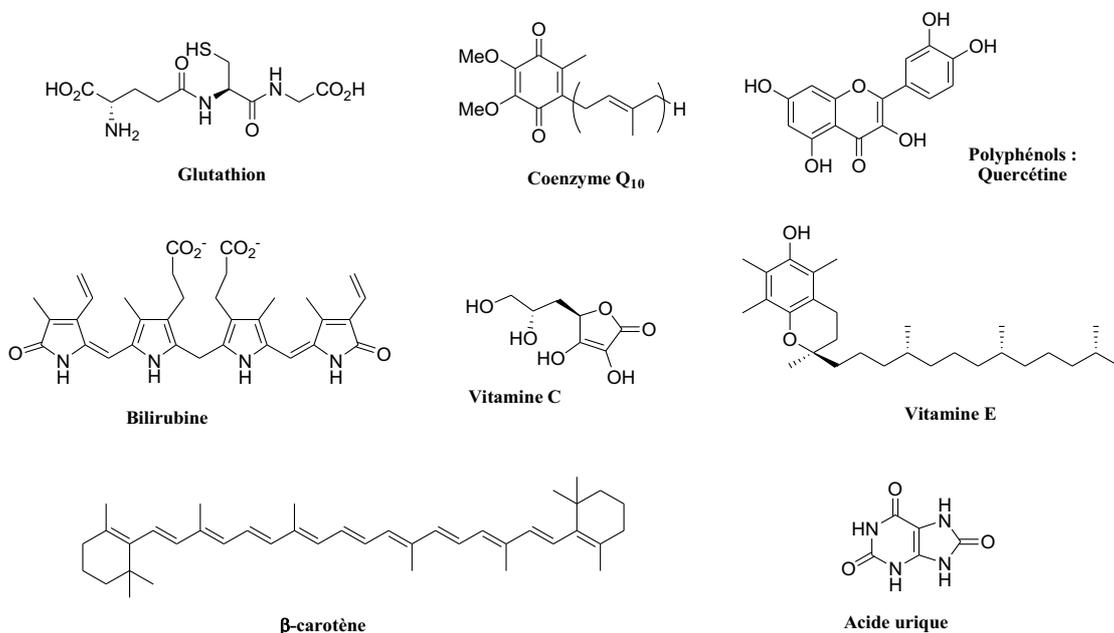


Figure 2 : Structure des quelques principaux antioxydants

²⁰ Halliwell, B.; Gutteridge, J M. *Arch. Biochem Biophys.* **1990**, *280*, 1-8.

Systèmes antioxydants	Animaux	Végétaux	
Systèmes enzymatiques :			
Superoxyde Dismutase (SOD)	X	X	Principale ligne de défense. Métalloenzyme (Cu/Zn-SOD, Fe-SOD, Mn-SOD) catalysant la dismutation des $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2
Catalase (CAT)	X	X	Enzyme héminique catalysant la dismutation du H_2O_2 en $H_2O + O_2$
Glutathion peroxydase (GPX)	X	X	Sélnoprotéine réduisant les peroxydes (H_2O_2 et peroxydes lipidiques) aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit
Thiorédoxine	X		Système anti-oxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit. Dégrade les peroxydes lipidiques et le H_2O_2
Ascorbate Peroxydase (APX)		X	Métalloenzyme catalysant la réduction du H_2O_2
Peroxydase (POD)		X	Grande famille multigénique d'enzymes héminiques catalysant la réduction d'un substrat oxydé (H_2O_2 , hydroperoxydes, peroxydes lipidiques)
Systèmes non enzymatiques :			
Glutathion (GSH)	X	X	Tripeptide (Glu-Cys-Gly) avec une fonction thiol réduisant OH^{\bullet} , RO^{\bullet} , RO_2^{\bullet}
Coenzyme Q (CoQ)	X		Appelé ubiquinone, composé hydrophobe essentiel dans la chaîne de transport d'électron de la mitochondrie, capte les RO_2^{\bullet} et stoppe la peroxydation lipidique
Acide Urique	X		Produit de dégradation des bases puriques transforme les OH^{\bullet} , RO^{\bullet} en d'autres radicaux qui seront captés par la vitamine C
Bilirubine	X		Produit de dégradation de l'hémoglobine, protège les acides gras en piégeant les RO_2^{\bullet}
Vitamine C	X	X	Anti-oxydant le plus important chez les végétaux, piègeur de OH^{\bullet} et de $O_2^{\bullet-}$ et est un cofacteur d'enzyme (APX, ...)
Vitamine E	X	X	Ensemble d'isomères de tocophérols et de tocotriénols réagissant avec les RO_2^{\bullet} et stoppe la peroxydation lipidique
Caroténoïdes	X	X	Pigments végétaux lipophiles formant une famille de plus de 600 molécules réagissant sur les RO_2^{\bullet} et R^{\bullet}
Polyphénols	X	X	Famille importante d'antioxydants, excellents piègeurs d'EOR et chélateurs de métaux de transition (Fe, Cu)
Oligo-éléments	X	X	Co-facteur de différentes enzymes (GPX, SOD, ...)

Tableau 1 : Les principaux systèmes anti-oxydants^{1, 21, 22}²¹ Karuppanapandian, T.; Moon, J-C.; Kim, C.; Manoharan, K.; Kim, W; *Aust. J. Crop. Sci.* **2011**, 5, 709-725²² Parvaiz, A. *Oxidative damage to plants. Antioxydant networks and signaling*, **2014**, Academic Press

II. Les conséquences du stress oxydant

La surproduction des espèces oxygénées réactives entraîne des lésions au niveau de l'ADN, des protéines, des polysaccharides et des lipides qui sont impliquées dans de nombreuses maladies. Les EOR peuvent jouer le rôle de facteur déclenchant ou être associées à des complications de l'évolution des pathologies.

1. Chez les humains

Les maladies engendrant le stress oxydant ont pris de l'ampleur au cours du temps. En effet, notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, exercice physique intense ou manque d'exercice, absorption de médicaments), notre alimentation (obésité, alimentation plus riche) et notre environnement (UV, pollution) augmentent de façon anormale la production des EOR. Les conséquences médicales de ce stress sont multiples. Elles dépendent de la localisation cellulaire, des espèces radicalaires mises en jeu et de l'association avec des facteurs variables spécifiques à chaque individu (anomalies génétiques, ...). La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses anti-oxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux.²³

Cette augmentation de la concentration de radicaux libres peut être la cause initiale de divers pathologies comme les cancers, la cataracte, la sclérose latérale amyotrophique, l'œdème pulmonaire, (...). Elle intervient aussi dans l'aggravation du processus initial des maladies cardiovasculaires, du diabète, de la maladie d'Alzheimer, de l'athérosclérose (responsable des cardiopathies ischémiques et des AVC), des rhumatismes, de la maladie de Parkinson (...) en servant de facteur déclencheur ou en étant induit par la maladie. Par exemple, le virus du SIDA produit un stress oxydant en réprimant le gène de l'enzyme SOD (Tableau 2).^{24,25,26}

²³ Sohal, R.S.; Mockett, R.J.; Orr, W.C. *Free Radic. Biol. Med.* **2002**, 33, 575-586.

²⁴ Emerit, J.; Edeas, M.; Bricaire, F. *Biomed. Pharmacother.* **2004**, 58, 39-46.

²⁵ Montagnier, L.; Olivier, R.; Pasquier, C.; Dekker, M. *Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases*, **1998**, Inc. New York, 447-461.

²⁶ Favier, A. *L'Actualité Chimique*, **2003**, 269-270, 108-115.

Maladies engendrées par une production insuffisante des EOR	Maladies dont le stress oxydant est la cause primordiale	Maladies dont le stress oxydant est un des facteurs déclencheurs	Maladies déclenchant un stress oxydant secondaire
<ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis - Maladie granulomateuse chronique 	<ul style="list-style-type: none"> - Cataracte - Cancers - Maladies auto-immunes - sclérose latérale amyotrophique - Photo-vieillessement cutané - Irradiation - Hémochromatose 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie d'Alzheimer - Maladies virales : EBV, HVB - Rhumatismes - Asthme - Insuffisance respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète - Insuffisance rénale - Sida - Infarctus du myocarde - Parkinson - Ischémies, reperfusion - Greffes d'organes

Tableau 2 : Exemple de maladies impliquant le stress oxydant

2. Chez les végétaux

Les végétaux sont eux aussi exposés de plus en plus au stress oxydant dû aux contraintes environnementales. Les UV, les métaux lourds, la pollution, les différences de température et la déshydratation ou l'hyperhydratation engendrent une augmentation de la production des EOR. Cette forte accumulation de radicaux libres altère les constituants de la cellule ce qui entraîne une oxydation de la chlorophylle au niveau des feuilles mais aussi la mort par nécrose de cellules isolées (par exemple blanchiment des feuilles).²⁷

Cependant il a été montré que ces EOR jouaient aussi un rôle central dans le système de défense.²⁸ En effet, elles peuvent intervenir dans les cascades de signalisation responsables de l'induction et de la régulation de nombreux gènes de défense,²⁹ servir d'agent régulateur dans la mort cellulaire programmée³⁰ et développer des lésions nécrotiques localisées autour des sites d'infections des pathogènes permettant d'isoler l'agent infectieux.³¹

²⁷ Dat, J.-F.; Van Breusegem, F.; Vandenabeele, S.; Vranová, E.; Van Montagu, M.; Inze, D. *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 779–795.

²⁸ Mittler, R. *Trends Plant Sci.* **2002**, *7*, 405–410.

²⁹ Apel, K.; Hirt, H. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2004**, *55*, 373–399.

³⁰ Van Breusegem, F.; Dat, J.-F. *Plant Physiol.* **2006**, *141*, 384–390.

³¹ Draper, J. *Trends Plant Sci.* **1997**, *2*, 162–165.

III. Incidence sur les lipides

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes sur les molécules biologiques (ADN, protéines, lipides) mais aussi des lésions secondaires dues aux caractères cytotoxiques et mutagènes des métabolites libérés, notamment lors de l'oxydation des lipides.

Le radical hydroxyde déclenche sur l'ADN des dommages entraînant la mutagène, la perturbation des processus de réplication, de transcription et de traduction, engendrant un arrêt des synthèses et pouvant mener à la mort cellulaire.³² Les EOR provoquent une modification de la structure des protéines par introduction d'un groupe carbonyle ou d'un produit issu de la peroxydation lipidique. Cette modification provoque le clivage de liaison peptidique.³³ Quant aux lipides, que nous allons étudier plus en détail, leur oxydation provoque l'altération du fonctionnement des membranes, le dépôt de lipides oxydés dans les vaisseaux ou les tissus âgés et la genèse de dérivés carcinogènes (Figure 3), mais permet également la formation de molécules hautement bénéfiques.

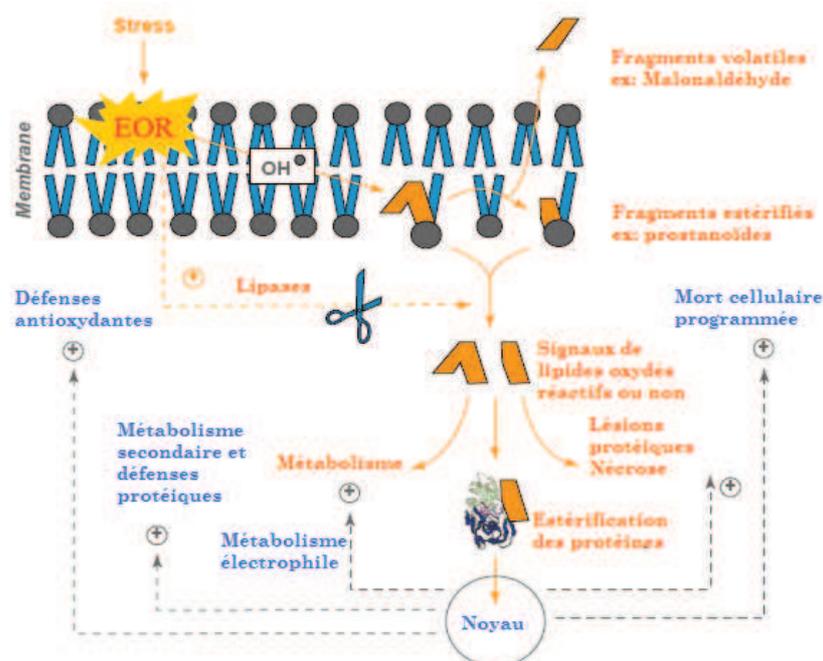


Figure 3 : Les conséquences de la peroxydation lipidique³⁴

³² Cadet, J.; Delatour, T.; Douki, T.; Gasparutto, D.; Pouget, J.P.; Ravanat, J.L.; Sauvaigo, S. *Mutat. Res.* **1999**, *424*, 9-21.

³³ Levine, R. L. *Free Radic. Biol. Med.* **2002**, *32*, 790-796.

³⁴ Mueller, M. J. *Current Opinion in Plant Biology*, **2004**, *7*, 441-448.

1. La peroxydation lipidique

Les lipides, constituants des membranes phospholipidiques, sont des cibles privilégiées des EOR et plus particulièrement du radical hydroxyle. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont les lipides les plus prompts à ces attaques radicalaires induisant des processus de peroxydation lipidique et conduisant à la formation de plusieurs produits : aldéhydes, alcanes, hydroxycénols, (...) dont certains sont capables de réagir avec les protéines et l'ADN. Cette peroxydation lipidique est observée aussi bien chez les humains que chez les végétaux et, elle est source de problèmes identiques.

Les AGPI peuvent être oxydés de façon enzymatique par les lipo-oxygénases³⁵ s'ils sont sous forme libre, ou de façon non-enzymatique s'ils sont sous forme estérifiés dans les membranes. La voie enzymatique est jusqu'alors la plus étudiée, en particulier la transformation de l'acide arachidonique (AA) en molécules de types prostaglandines (PG). Dans notre cas, nous allons nous intéresser à la voie non-enzymatique.

Les AGPI sont constitués de longues chaînes carbonées (de 18 à 22 atomes de carbones) comportant des motifs pentadiényle (-CH=CH-CH₂-CH=CH-). Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué (phase d'initiation). Ce radical pentadiényle se combine ensuite avec l'oxygène pour former le radical peroxyde (ROO•). Ce radical va alors réagir avec un autre acide gras, en lui arrachant un atome d'hydrogène sur la chaîne insaturée pour générer un hydroperoxyde (ROOH) et un nouveau radical (R•) qui assurera la propagation du processus (Schéma 15).

³⁵ Yamamoto, *S Biochim. Biophys. Acta* **1992**, 1128, 117-131.

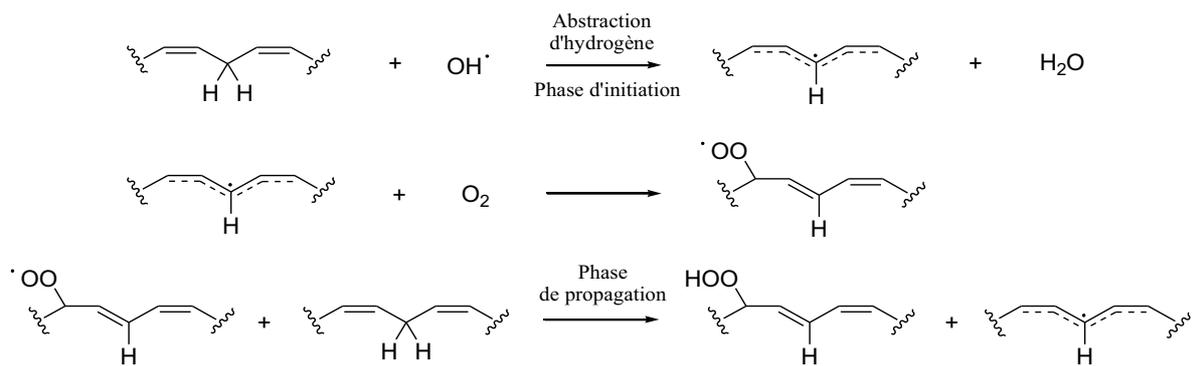


Schéma 15 : Phases d'initiation et de propagation de la peroxydation lipidique

Dans la troisième phase, phase de terminaison, l'hydroperoxyde lipidique se décompose soit en radical alkoxyloxy (RO^*) formant par la suite des alcanes et aldéhydes (le malonaldéhyde (MDA), le 4-hydroxynonéol (HNE)), soit en radical peroxyloxy (ROO^*) conduisant à des métabolites oxygénés tel que les isomères des prostaglandines appelés isoprostanes (IsoPs), neuroprostanes (NeuroPs), phytoprostanes (PhytoPs), (...) (en fonction des AGPI impliqués) et à des acides gras polyinsaturés mono- ou dihydroxylés (Schéma 16).

36, 37

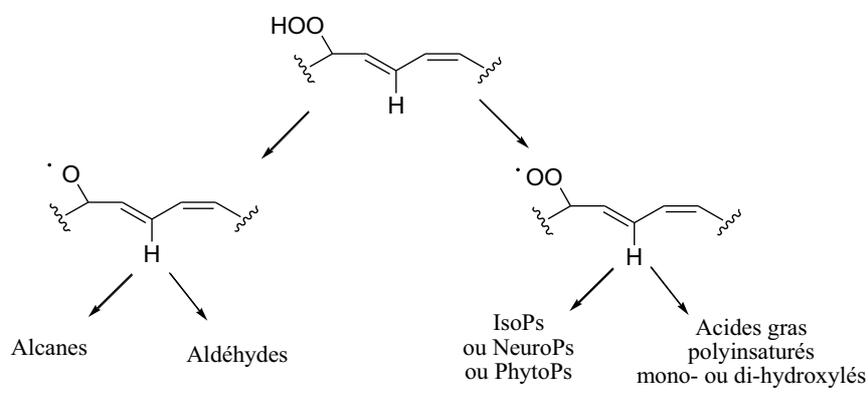


Schéma 16 : Phase de terminaison de la peroxydation lipidique

Dans la suite de ce manuscrit, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux métabolites des AGPI formés par peroxydation lipidique non-enzymatique (IsoPs, PhytoPs, NeuroPs, IsoFs, NeuroFs).

³⁶ Yin, H.; Xu, L.; Porter, N. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5944-5972.

³⁷ Cillard, J.; Cillard, P. *O. C. L.* **2006**, *13*, 24-29.

2. Les marqueurs du stress oxydant

Comme nous avons pu le voir jusqu'à présent, le stress oxydant est impliqué dans beaucoup de processus et engendre différentes pathologies. Il est donc important de pouvoir le mettre en évidence et de l'évaluer à travers différentes méthodes. Jusqu'alors les plus pertinentes sont les mesures de la peroxydation lipidique, par le dosage des métabolites produits lors de ce processus (Schéma 17). Pour cela plusieurs méthodes sont à la disposition des chercheurs et cliniciens :

- le dosage du MDA³⁸
- le dosage du HNE³⁹
- le dosage des métabolites des AGPI : IsoPs, NeuroPs, PhytoPs

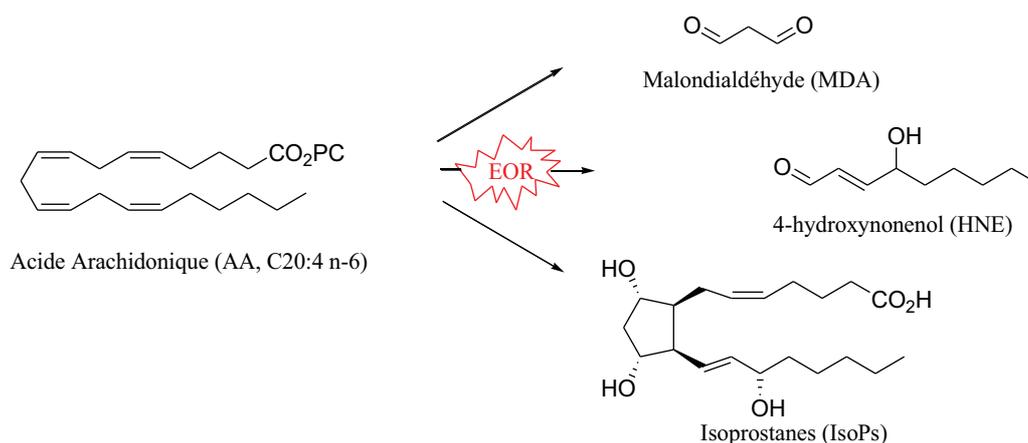


Schéma 17 : Produits de la peroxydation lipidique de l'AA

Les métabolites non-enzymatiques des AGPI sont parmi les meilleurs biomarqueurs du stress oxydant chez les humains, animaux et végétaux. En effet, ces isomères des prostaglandines sont libérés de la membrane cellulaire par les phospholipases, circulent dans le plasma, et sont excrétés dans les urines. Ils peuvent être quantifiés par de la chromatographie gaz ou liquide couplée à de la spectroscopie de masse,⁴⁰ ou par des méthodes immunologiques.⁴¹ Les IsoPs (issus de l'AA, C20:4 n-6), NeuroPs (issus du DHA,

³⁸ Kohn, H. I.; Liversedge, M. J. *Pharmacol. And Exp. Therap.* **1944**, *82*, 292-300.

³⁹ Markesbery, W. R.; Lovell, M. A. *Neurobiol. Aging.* **1998**, *19*, 33-36.

⁴⁰ Morrow, J. D.; Zackert, W. E.; Yang, J. P.; Kurhts, E. H.; Callewaert, D.; Dworski, R.; Kanai, K.; Taber, D. F.; Moore, K.; Oates, J. A.; Roberts, L. J. *Anal. Biochem.* **1999**, *269*, 326-331.

⁴¹ Basu, S. *FEBS Lett.* **1998**, *428*, 32-36.

C22:6 n-3) et PhytoPs (issus de ALA, C18:3 n-3), sont respectivement des biomarqueurs spécifiques du stress oxydant, en particulier pour les maladies cardiovasculaires, du stress oxydant neuronal, notamment pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer⁴² et du stress oxydant chez les végétaux.

IV. Conclusion

Les organismes des plantes et des animaux, fonctionnent autour d'un équilibre entre les espèces oxygénées réactives et les espèces anti-oxydantes. Sous l'effet de différents facteurs, les EORs sont produits en excès, et entraînent le déséquilibre de la balance. C'est le phénomène du stress oxydant. Cette surproduction des espèces oxygénées réactives, agit sur les lipides en générant de façon non-enzymatique la peroxydation de ces lipides. La formation de métabolites oxygénés provenant d'acides gras polyinsaturés intervient dans de nombreuses maladies. De ce fait, ils constituent, à ce jour, les meilleurs biomarqueurs du stress oxydant. Ces molécules, de premières apparences néfastes, peuvent aussi avoir des effets bénéfiques dues à leurs potentielles activités biologiques. Il semble alors intéressant de réaliser la synthèse de ces différents métabolites afin de les étudier.

⁴² Reich, E. E.; Markesbery, W. R.; Roberts, L. J.; Swift, L. L.; Morrow, J. D.; Montine, T. J. *Am. J. Pathol.* **2001**, *158*, 293-297.

Chapitre II : Isofuranes, Neurofuranes et diholmo-Isofuranes

I. Leur découverte

Les premiers isomères des prostaglandines (PG), appelés par la suite isoprostanés (IsoPs), ont été découverts *in vitro* lors de l'autooxydation d'acides gras polyinsaturés par Nutgeren *et al.* en 1967.⁴³ Néanmoins, il a fallu attendre 1990, pour que Morrow *et al.*³ mettent en évidence la présence d'IsoPs de types F₂, par GC/MS dans le plasma et l'urine humaine. Leurs études montrent que ces IsoPs, découlent de la peroxydation de l'acide arachidonique (AA, C20:4 n-6) selon un mécanisme radicalaire non-enzymatique. En a suivi la mise en évidence de nouveaux types d'IsoPs,^{44,45} ainsi que la découverte de la famille des neuroprostanés (NeuroPs) résultant de l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3),^{46,47} et plus récemment la famille des diholmo-isoprostanés (diholmo-IsoPs)⁴ provenant de l'acide adrénique (AdA, C22:4 n-6) (Schéma 18). Ils sont formés dans les membranes phospholipidiques sous forme estérifiée puis libérés de cette membrane par les phospholipases.⁴⁸ Les IsoPs sont les meilleurs biomarqueurs du stress oxydant chez les humains,^{49,50} les NeuroPs sont des indicateurs dans la progression de la neurodégénération en particulier pour la maladie d'Alzheimer⁵¹ et les diholmo-IsoPs sont des marqueurs

⁴³ Nutgeren, D. H.; Vonkerman, H.; Van Drop, D. A. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **1967**, *86*, 1237-1245.

⁴⁴ Morrow, J. D.; Minton, T. A.; Mukundan, C. R.; Campbell, M. D.; Zackert, W. E.; Daniel, V. C.; Badr, K. F.; Blair, I. A.; Roberts, L. J. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 4317-4326.

⁴⁵ Chen, Y.; Morrow, J. D.; Roberts, L. J. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 10863-10868.

⁴⁶ Nourooz-Zadeh, J.; Liu, E. H. C.; Änggård, E. E.; Halliwell, B. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **1998**, *242*, 338-344.

⁴⁷ Roberts, L. J.; Montine, T. J.; Markesbery, W. R.; Tapper, A. R.; Hardy, P.; Chemtob, S.; Dettbarn, W. D.; Morrow, J. D. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 13605-13612.

⁴⁸ Morrow, J. D.; Awad, J. A.; Boss, H. J.; Blair, I. A.; Roberts, L. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 10721-10725.

⁴⁹ Montine, K. S.; Quinn, J. F.; Zhang, J.; Fessel, J. P.; Roberts, L. J.; Morrow, J. D.; Montine, T. J. *Chem. Phys. Lipids* **2004**, *128*, 173-186.

⁵⁰ Roberts II, L. J.; Morrow, J. D. *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *28*, 505-513.

⁵¹ Reich, E. E.; Markesbery, W. R.; Roberts, L. J.; Swift, L. L.; Morrow, J. D.; Montine, T. J. *Am. J. Pathol.* **2001**, *158*, 293-297.

précoces du syndrome de Rett.⁵² Ces composés ont aussi des intérêts biologiques avantageux, comme des propriétés anti-arythmiques, vasoconstructrices, (...).⁵³

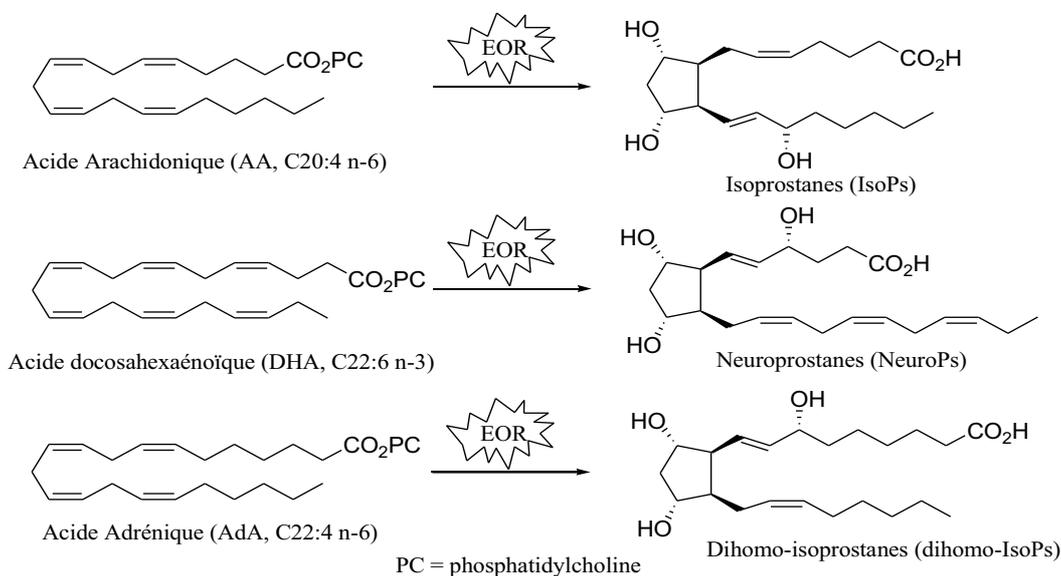


Schéma 18 : Métabolites prostanoides dérivant de la peroxydation radicalaire

1. Les isofuranes

Les IsoPs étant considérées comme de très bons biomarqueurs du stress oxydant, il semblait important d'étudier la corrélation entre leur formation et la tension en oxygène. Cette étude menée en 2002 par Fessel *et al.*⁵⁴ a mis en évidence que l'augmentation de la tension d'oxygène défavorisait la formation des F₂-IsoPs au profit de la formation de nouveaux composés ayant un profil similaire aux F₂-IsoPs mais une masse supérieure de 16 Da. Des traitements en milieu acide (HCl, acide acétique) et en milieu réducteur (NaBH₄ et hydrochlorure de méthoxyamine) ont très vite permis d'exclure les premières hypothèses impliquant la présence d'un groupement époxyde ou carbonyle. C'est alors que des

⁵² De Felice, C.; Signorini, C.; Durand, T.; Oger, C.; Guy, A.; Bultel-Poncé, V.; Galano, J.-M.; Ciccoli, L.; Leoncini, S.; D'Esposito, M.; Filosa, S.; Pecorelli, A.; Valacchi, G.; Hayek, J. *J. Lipid Res.* **2011**, *52*, 2287-2297.

⁵³ Galano, J.-M.; Oger, C.; de la Torre, A.; Cuyamendous, C.; Bultel-Poncé, V.; Guy, A.; Reversat, G.; Durand, T. *Phytosterols, Isoprostanés and Neuroprostanés: The Lovely Story of n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids Metabolites*, in *Polyunsaturated fatty acids: Sources, Antioxidant Properties and Health Benefits*, Nova Science Publishers, **2013**, 159-174.

⁵⁴ Fessel, J. P.; Porter, N. A.; Moore, K. P.; Sheller, J. R.; Roberts, L. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 16713-16718.

protections TMS et une hydrogénation deutérée ont mis en évidence la présence de trois fonctions alcools et deux doubles liaisons comme pour les IsoPs. Il semblait alors évident que l'oxygène supplémentaire était intégré dans un cycle. Des structures tétrahydrofuraniques ont donc été proposées. Ces composés avaient été observés lors d'études antérieures réalisées par Wolfe, Pace-Asciak^{55,56} et Moghaddam *et al.*⁵⁷ lors de l'oxydation enzymatique de l'AA. Cette nouvelle famille de métabolites oxygénés de l'AA a été appelée isofuranes (IsoFs) (Schéma 19).

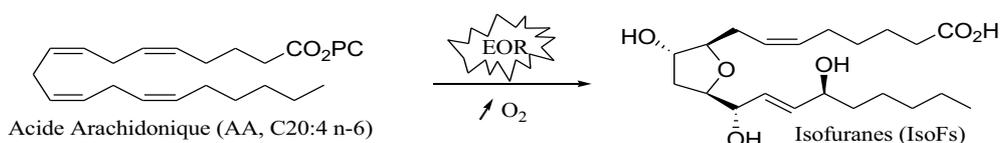


Schéma 19 : Isofuranes, de nouveaux métabolites oxygénés de l'AA

L'étude de la formation des F₂-IsoPs en fonction de la tension en oxygène a aussi montré qu'après une augmentation lente, la concentration en F₂-IsoPs se stabilise pour former un palier à partir d'une tension d'oxygène de 21%. Alors que la concentration en IsoFs est en constante augmentation jusqu'à une tension d'oxygène de 100% (Figure 4). Cette observation a été consolidée par la détermination du ratio IsoFs/IsoPs dans différents organes. Dans le cerveau et les reins, organes hautement oxygénés, le ratio est supérieur à 2 alors que dans le foie, organe faiblement oxygéné, le ratio est très faible (0,15).⁵⁴

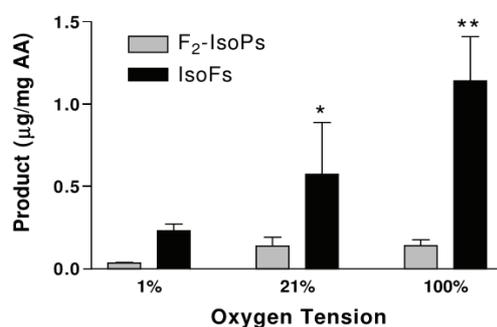


Figure 4 : Effet de la tension en oxygène sur la formation de F₂-IsoPs et d'IsoFs⁵⁸

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

⁵⁵ Pace-Asciak, C.; Wolfe, L. S. *Chem. Commun.* **1970**, 1235-1236.

⁵⁶ Pace-Asciak, C. *Biochemistry* **1971**, *10*, 3664-3669.

⁵⁷ Moghaddam, M.; Motoba, K.; Borhan, B.; Pinot, F.; Hammocl, B. D. *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, *1290*, 327-339.

⁵⁸ Roberts, L. J.; Fessel, J. P. *Chem. Phys. Lipids.* **2004**, *128*, 173-186.

L'explication de cette forte concentration en IsoFs s'explique par le mécanisme biosynthétique que l'on verra plus en détail dans le paragraphe suivant. Mais il faut savoir que lors de la formation des IsoPs, l'intermédiaire radical centré sur un carbone a la possibilité d'exclure l'oxygène en réagissant de façon intramoléculaire sur un autre carbone donnant accès au cyclopentane des IsoPs ou d'homologuer une molécule d'oxygène conduisant à la formation du cycle THF des IsoFs (Schéma 20). En conditions élevées en oxygène l'étape d'homologation d'oxygène sera donc favorisée au dépend de celle de l'exclusion d'oxygène, d'où la formation plus importante d'IsoFs.

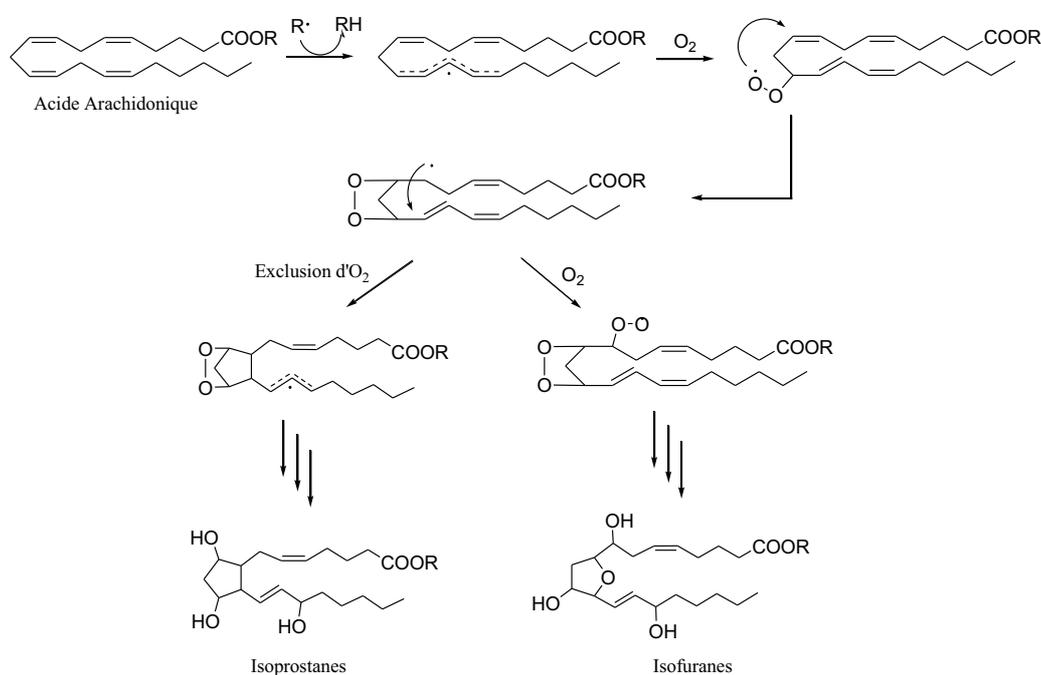


Schéma 20 : Mécanisme de peroxydation radicalaire lipidique de l'AA

Nous venons de voir que l'AA est métabolisé en IsoFs suivant un mécanisme parallèle de celui d'obtention des IsoPs. Nous savons aussi que le DHA et l'AdA sont métabolisés respectivement en NeuroPs et diholmo-IsoPs suivant le même mécanisme d'obtention des IsoPs. *Le DHA et l'AdA ne pourraient-ils pas également conduire à des neurofuranes (NeuroFs) et diholmo-isofuranes (diholmo-IsoFs) suivant ce même mécanisme parallèle ?*

2. Les neurofuranes

C'est en suivant cette hypothèse que Song *et al.*⁵⁹ ont démontré que le DHA était peroxydé suivant un mécanisme incluant l'insertion d'oxygène et donnant accès à des composés de type NeuroFs (Schéma 21).

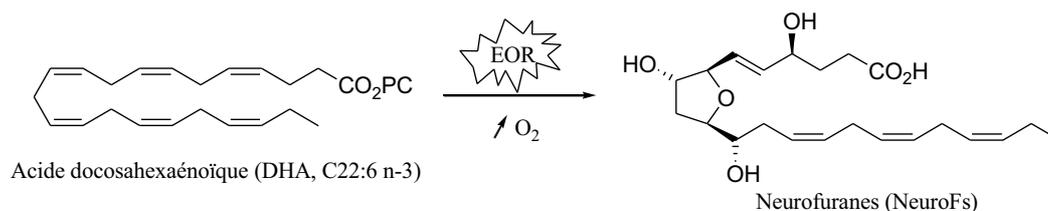


Schéma 21 : NeuroFs, métabolites oxygénés du DHA

Ces métabolites, déjà observés en 2004 par Browne *et al.*⁸ mais dont la structure a seulement été supposée, ont pu être mis en évidence par l'analyse de lipides extraits de foies de souris après traitement au CCl₄. Une augmentation de 16 Da par rapport aux NeuroPs et de 24 Da par rapport aux IsoFs (correspondant à la masse de 2 carbones, différence entre l'AA et le DHA) a été observée. Par les mêmes protocoles que précédemment (traitement acide, réducteur, dérivation TMS et hydrogénation) ils ont démontré qu'il s'agissait bien de structure tétrahydrofuranique. Ils ont aussi réalisé une étude *in vitro* montrant l'influence de la tension en oxygène sur la formation des NeuroFs. Et étonnamment la concentration en NeuroFs augmente jusqu'à 21% d'oxygène mais n'augmente plus à une tension de 100%. Les auteurs supposent que dans ces conditions, les NeuroFs sont suroxydées en d'autres métabolites de par la présence de deux « skipped dienes » (motif pentadienyles) supplémentaires.

⁵⁹ Song, W.-L.; Lawson, J. A.; Reilly, D.; Rokach, J.; Chang, C.-T.; Giasson, B.; FitzGerald, G. A. *J. Biol. Chem.* **2007**, *283*, 6–16.

3. Les dihomom-iso furanes

Après la découverte des IsoFs et des NeuroFs, il paraissait raisonnable que l'AdA soit lui aussi métabolisé, suivant ce même mécanisme radicalaire non-enzymatique, en composés de type furanoïques que nous pourrions appeler dihomom-IsoFs (Schéma 22). En suivant donc ce mécanisme à partir de l'AdA, notre laboratoire a identifié les différentes structures potentielles des dihomom-IsoFs et s'est intéressé, dans un premier temps, à la synthèse totale de l'une d'entre elle.

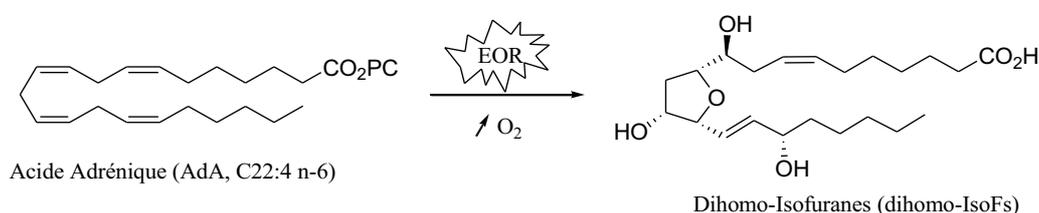


Schéma 22 : dihomom-IsoFs, métabolites oxygénés de l'AdA

La synthèse de cette première dihomom-IsoF, la 10-*epi*-17(*RS*)-SC- Δ^{15} -11-dihomom-IsoF, a permis d'avoir un standard interne primaire pour mettre en évidence leur présence *in vivo*.⁶ Avec la collaboration du Dr. Jetty Lee de l'université de Hong-Kong, le dosage de ces composés a été réalisé par LC-MS/MS dans des cerveaux de porcelets prématurés. Il a alors été montré que les dihomom-IsoFs étaient bien présentes et que celles-ci étaient formées en plus grande concentration que les IsoFs et NeuroFs (Figure 5). Ces résultats laissent à penser que les dihomom-IsoFs pourraient devenir de nouveaux biomarqueurs pour évaluer les lésions neuronales liées à la peroxydation lipidique de la matière blanche (myéline), majoritairement constituée d'AdA.

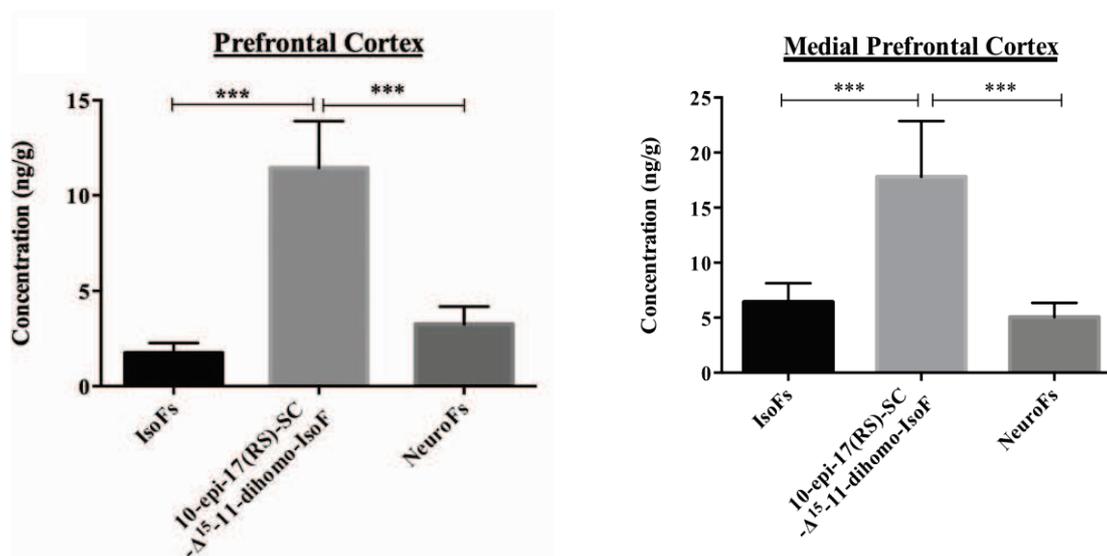


Figure 5 : Dosage des IsoFs, NeuroFs et dihomos-furfuranes dans le cortex cérébral de porcelets nés prématurément⁶

*** $p < 0,001$

II. Biosynthèse

Nous venons de voir que la concentration en oxygène joue un rôle décisif dans le destin des acides gras polyinsaturés. En effet avec une tension en oxygène élevée les composés furanoïques seront formés préférentiellement par rapport aux composés prostanoïques, ce qui, potentiellement, en fait de meilleurs biomarqueurs du stress oxydant dans certaines pathologies où l'on a démontré de forte tension en oxygène (ischémie-reperfusion ou Parkinson). A la vue de ces résultats, il semblait important et primordial de s'intéresser à leur biosynthèse. C'est ce que Fessel *et al.* ont fait en réalisant des expériences de mise en évidence des IsoFs.⁵⁴ L'analyse par GC/MS des produits formés durant l'oxydation de l'AA *in vitro* sous $^{18}\text{O}_2$ a montré qu'une série de composés incorporait 4 atomes d'oxygène venant du $^{18}\text{O}_2$ et une autre série de composés incorporait seulement 3 atomes d'oxygène 18 . Les auteurs ont alors pensé que deux mécanismes étaient impliqués dans la formation des IsoFs : un, incorporant 4 atomes d'oxygène provenant d' O_2 et un, incorporant 3 atomes d'oxygènes provenant d' O_2 et un atome d'oxygène provenant d'une molécule d'eau non marquée. Afin de vérifier cette hypothèse, l'oxydation de l'AA a été réalisée dans le H_2^{18}O . Au cours de cette analyse, ils ont observé une série de molécules incluant 4 atomes

d'oxygène et une série de composés incorporant 3 atomes d'oxygène d'O₂ et un de H₂¹⁸O. Cette expérience confirme donc l'implication de deux mécanismes, dont le deuxième, impliquant une molécule d'eau serait majoritaire. En effet les produits résultants de l'incorporation de H₂O ont une concentration 5,5 supérieure aux produits obtenus suivant le premier mécanisme.

Le premier mécanisme incorporant les 4 atomes d'oxygène provenant du dioxygène, passe par le clivage d'un peroxyde cyclique (Schéma 23). Les trois premières étapes avant la formation de l'hydroperoxy-1,2-dioxolane sont communes au mécanisme d'obtention des IsoPs. Après le clivage de ce pont peroxyde, le radical alkoxyle subit une cyclisation 3-exo pour former un radical époxyallylique. Ce radical est stabilisé par incorporation d'oxygène, puis une réduction de cet hydroperoxyde forme le cycle furanique. L'abstraction initiale d'hydrogène pouvant avoir lieu à différent endroit (en position bis-allylique), différentes structures sont obtenues. Ce mécanisme permet seulement d'expliquer la formation des structures de type alkényle alors que des structures de type ènediol ont également été mises en évidence. De plus, nous pouvons noter que ce mécanisme nécessite 3 molécules d'oxygène.

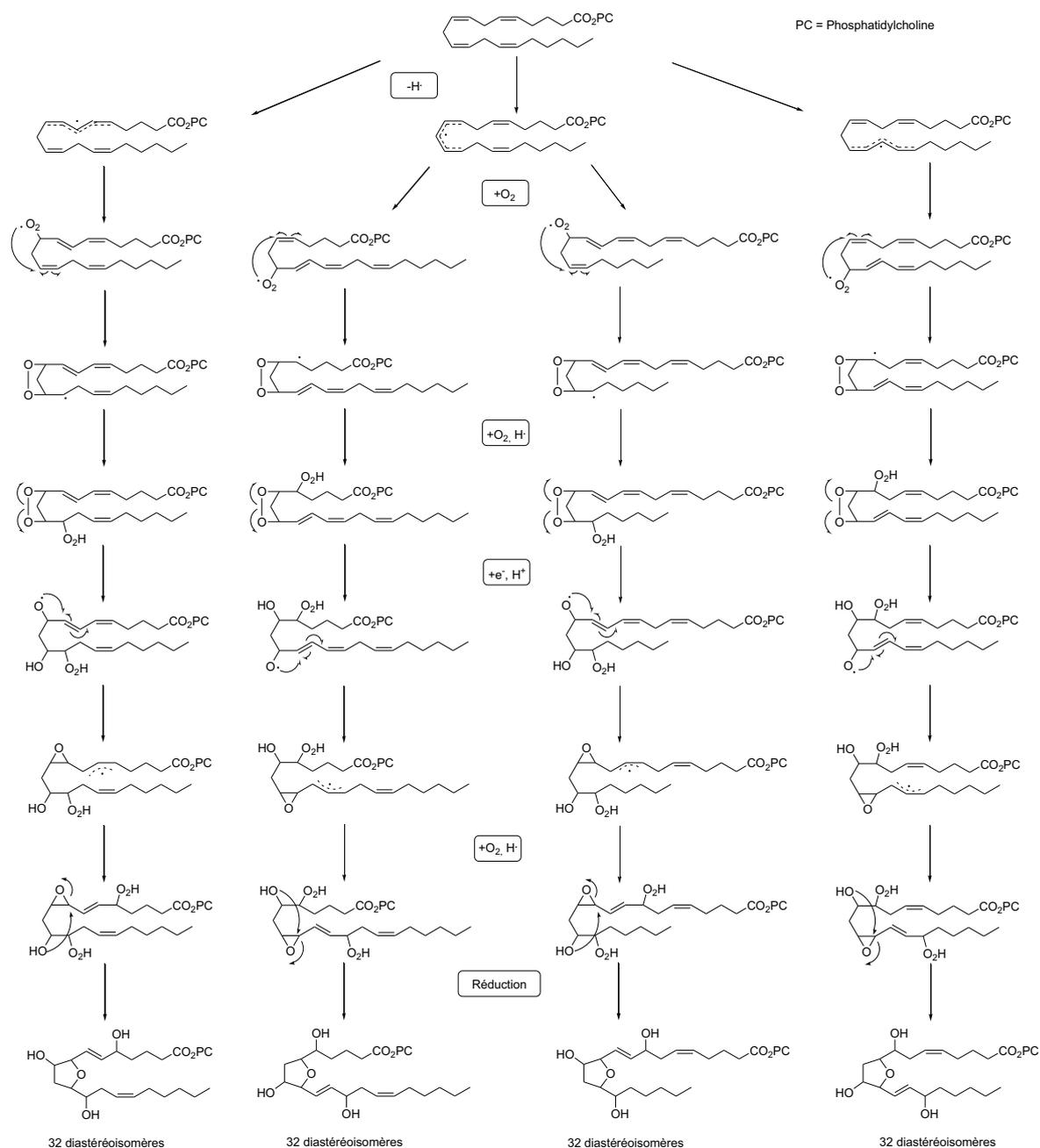


Schéma 23 : Mécanisme de formation d'IsoFs par clivage d'un peroxyde cyclique

Le deuxième mécanisme prend en compte l'hydrolyse de l'époxyde par une molécule d'eau (Schéma 24). Les deux premières étapes, abstraction d'hydrogène et peroxydation mènent à un hydroperoxyde qui est immédiatement réduit en radical alkoxy. Après cyclisation en époxyde de ce radical, le radical époxyallyle est peroxydé en époxyhydroperoxyde. L'époxyde est alors hydrolysé en diol et la double liaison adjacente, de configuration (Z), est oxydée par d'autres hydroperoxydes en présence d'ions Mn^{2+} afin de

former un nouvel époxyde. A partir de ces époxy-diols, deux cyclisations intramoléculaires, donnent accès aux IsoFs de type alkényle et également de type ènediol.

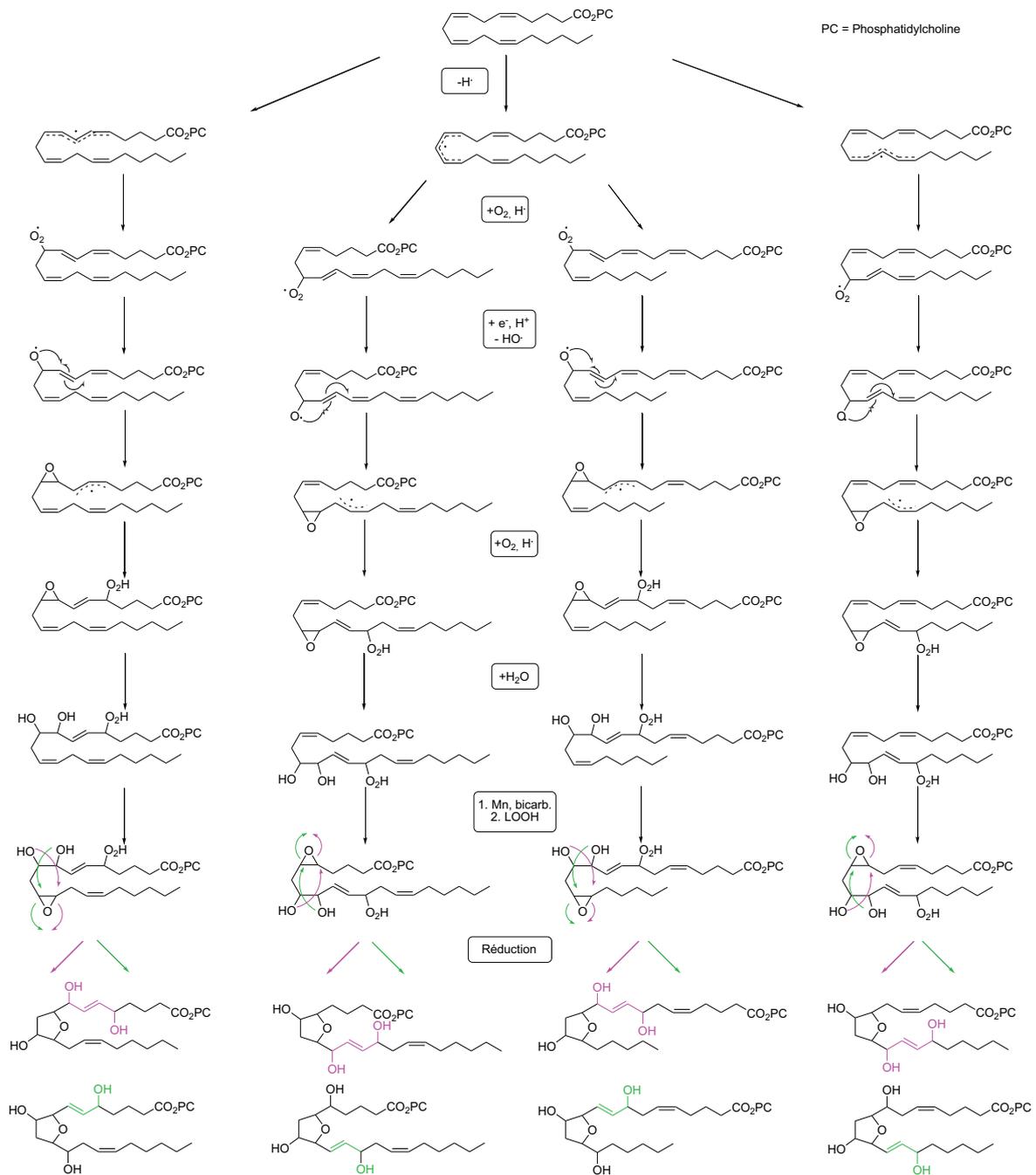


Schéma 24 : Mécanisme de formation d'IsoFs par hydrolyse d'époxyde

L'élaboration de ce deuxième mécanisme soulève deux questions.

- Sous haute tension en oxygène, la réduction de l'hydroperoxyde peut-elle avoir lieu dans les premières étapes de la formation des IsoFs ?
- Les faibles concentrations d'ions Mn^{2+} ou d'autres métaux de transition et d'hydroperoxydes dans les membres sont-elles suffisantes pour réaliser l'époxydation ?

C'est pour palier à ces interrogations que Jahn *et al.* ont suggéré un mécanisme alternatif (Schéma 25).² Il permet la formation des IsoFs de type alkényle et ènediol, tout en passant par l'intermédiaire endoperoxyde cyclique, commun au mécanisme d'obtention des IsoPs, et faisant seulement intervenir deux molécules d'oxygène. De ce fait, ce mécanisme alternatif ainsi que le deuxième mécanisme proposé pour les IsoFs corrélerent l'observation d'IsoFs sous tension normale en oxygène. Cependant, ils n'expliquent pas l'augmentation de la production d'IsoFs lorsque l'on a une forte concentration en oxygène.

Cette proposition alternative est basée sur des travaux menés par les groupes de Porter⁶⁰ et Bloodworth,⁶¹ qui indiquent que le réarrangement de l'intermédiaire radicalaire endoperoxyde en radical bis-époxyallyle est compétitif avec la cyclisation radicalaire centrée sur le carbone qui conduit à la formation des IsoPs. Ce réarrangement mènerait donc à un radical bis-époxyde qui après incorporation d'oxygène formerait un peroxyde. L'attaque de l'eau sur un époxyde suivi d'une cyclisation donnerait accès aux IsoFs de type alkényle et ènediol suivant le sens de la cyclisation.

⁶⁰ Porter, N. A.; Nixon, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7116-7117.

⁶¹ Bloodworth, A. J.; Courtneidge, J. L.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 523-527.

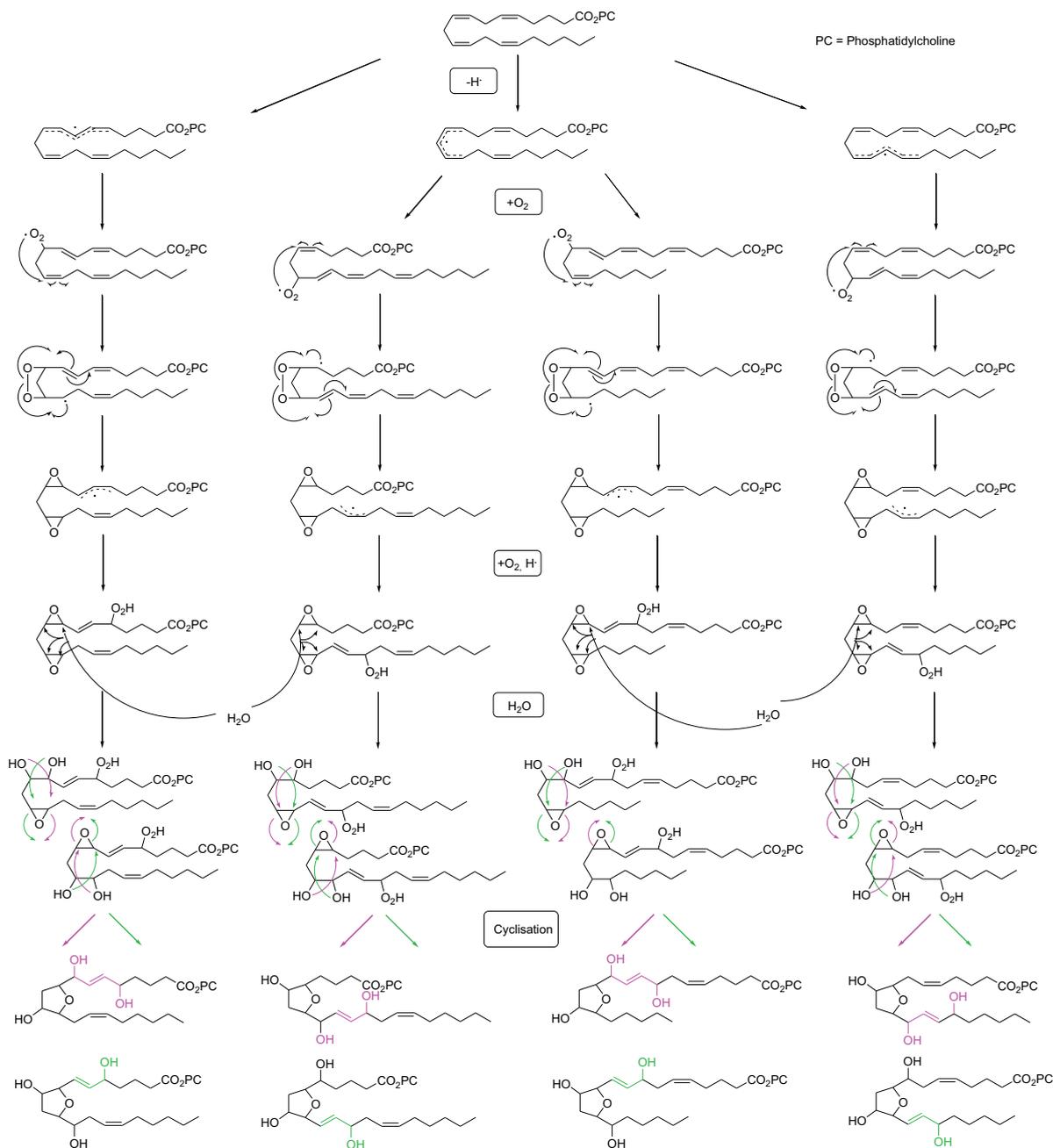


Schéma 25 : Mécanisme alternatif de formation des IsoFs

Nous venons de voir que la formation des IsoFs passe par deux mécanismes biosynthétiques. Ces deux mécanismes sont transposables pour la formation de tous les métabolites furanoïques provenant de la peroxydation des AGPI.

III. Structures

Les furanoïdes sont constitués d'un cœur tétrahydrofuranique tri-substitué en position 2, 3 et 5 ou 2, 4 et 5. En position 2 se situe la chaîne latérale α portant la fonction acide carboxylique et en position 5 la chaîne ω . Les IsoFs, diholmo-IsoFs et NeuroFs peuvent être classés en deux catégories, obtenues suite à leur biosynthèse que nous venons de voir : les alkényles et les ènediols (Figure 6). Les métabolites de type alkényle sont composés de deux chaînes latérales portant chacune une fonction alcool dont une en position allylique d'une double liaison de configuration *E*. Les métabolites de type ènediol sont composés de deux chaînes latérales dont une seule porte les deux fonctions alcools en position allylique de part et d'autre d'une double liaison de configuration *E*.

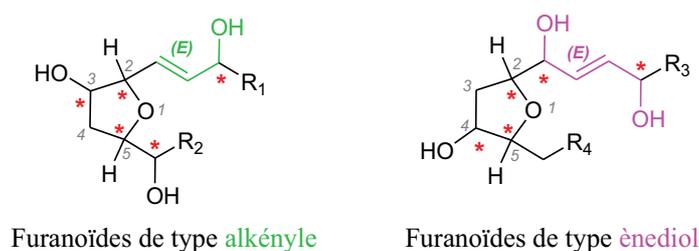


Figure 6 : Les deux types de furanoïdes

Pour chacune de ces catégories, il existe différentes structures de chaînes latérales provenant des diverses positions bis-allylique, de l'acide gras correspondant, où a eu lieu l'abstraction d'hydrogène, ce sont des régioisomères. Chacun de ces régioisomères comporte 5 centres stéréogènes, ce qui mène à de nombreux isomères pour chacun des AGPI (Tableau 3).

APGI	Métabolites	Nbre de structure de chaînes latérales	Nbre de régioisomères	Isomères
AA	IsoF	4	8	256
AdA	Dihomo-IsoF	4	8	256
DHA	NeuroF	8	16	512

Tableau 3 : De nombreux isomères

IV. Nomenclature

Comme nous venons de le voir, il existe un grand nombre d'isomères pour chaque famille de furanoïdes. Afin de pouvoir les distinguer une nomenclature approuvée par l'IUPAC, basée sur l'orientation relative des chaînes latérales et des substituants du cycle furanique a été proposée par D. F. Taber et L. J. Roberts.⁶² Cette nomenclature tout d'abord décrite pour nommer les IsoFs, a été par la suite transposée pour les NeuroFs,⁶³ et peut aussi être adaptée pour les dihomono-IsoFs.

Voici la procédure à suivre point par point pour leur nomination (Figure 7):

- a. La numérotation des carbones commence par le carbone porteur de la fonction acide carboxylique, noté C-1.
- b. L'orientation des chaînes latérales est déterminée par *syn* ou *anti* (S ou A). *Syn* indique que les deux chaînes latérales sont positionnées du même côté du cycle, *anti* indique qu'elles sont situées de part et d'autre du cycle.
- c. L'orientation relative du groupe hydroxyle porté par le cycle, par rapport à la chaîne adjacente, est déterminée par *cis* ou *trans* (C ou T). *Cis* indique que la fonction alcool et la chaîne sont du même côté et *trans* indique qu'elles sont à l'opposé l'une à l'autre.
- d. La position de la double liaison de configuration *E* de l'alcool allylique est indiquée par le symbole Δ suivi en exposant du numéro du premier carbone de l'insaturation.
- e. Le numéro du premier carbone du cycle est noté après le Δ , séparé par un tiret.
- f. En dernier, la famille des furanoïdes est spécifiée par l'abréviation : IsoF (pour l'AA et l'EPA), dihomono-IsoF (pour l'AdA) et NeuroF (pour le DHA).
- g. Les carbones porteurs des fonctions alcools sur les chaînes latérales sont par défaut de configuration *S*. Leur position est indiquée par un préfixe "numéro du carbone-*epi*-" seulement lorsqu'il y a inversion de configuration (carbone de configuration *R*).
- h. Pour signaler un énantiomère (premier carbone du cycle de configuration *R*) "*ent*-" est mis en préfixe et dans ce cas si les carbones porteurs des fonctions alcools sur les chaînes latérales ne sont pas de configuration *R*, ils devraient être indiqués par "numéro du carbone-*epi*-".

⁶² Taber, D.F.; Roberts II, L.J. *Prostaglandins & other Lipid Mediators* **2004**, 73, 47–50.

⁶³ Taber, D.F.; Roberts II, L.J. *Prostaglandins & other Lipid Mediators* **2005**, 78, 14–18.

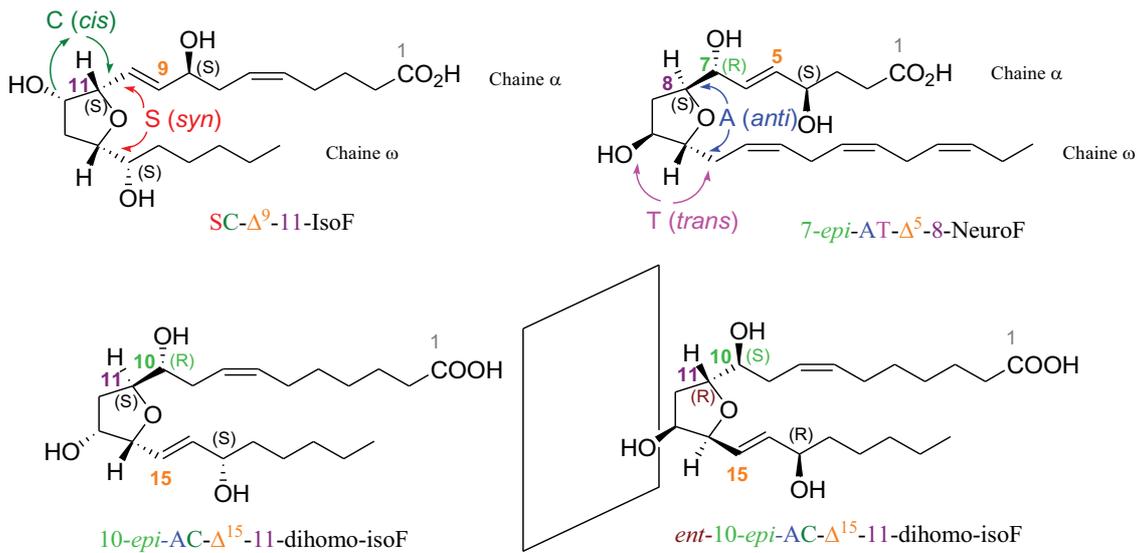
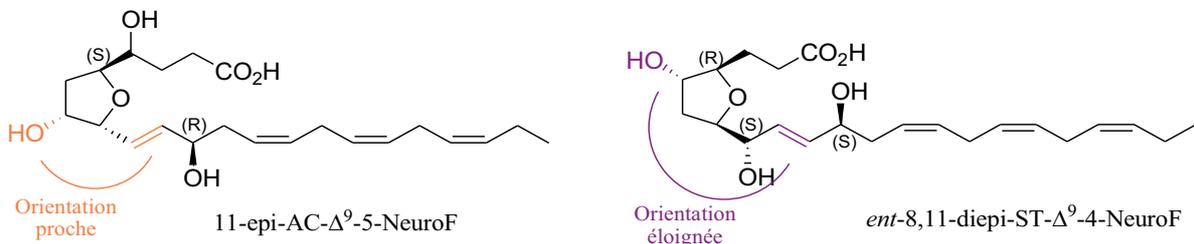


Figure 7 : Nomenclature des furanoïdes

Il est important de noter que pour les furanoïdes de type alkényle, la fonction hydroxyle portée par le cycle est à proximité de la double liaison *E*, alors que pour les énediols cette fonction est éloignée (Figure 8).

Figure 8 : Différences d'orientation entre la double liaison *E* et l'hydroxyle du cycle

V. Biomarqueurs : outils de diagnostique

L'évaluation du stress oxydant la plus pertinente est le dosage des métabolites des AGPI. En effet, les dérivés prostanoides sont de bons biomarqueurs du stress oxydant dans de nombreuses pathologies aussi diverses et variées que les maladies cardiovasculaires, pulmonaires et neurodégénératives.

1. Les isofuranes

Nous avons vu que les IsoFs étaient préférentiellement formées en conditions plus élevées en oxygène et ce jusqu'à une tension en oxygène de 100%. Cela laisse supposer que les IsoFs constituent de potentiels biomarqueurs complémentaires aux IsoPs, en particulier pour les maladies impliquant de hautes concentrations en oxygène. Une étude réalisée sur des tissus pulmonaires de souris,⁵⁴ a permis de doser la concentration en IsoPs et IsoFs estérifiées, dans des tissus exposés à 100% d'oxygène. Après 3h d'exposition, une augmentation non significative d'IsoPs est observée alors que la concentration en IsoFs est plus de 5 fois supérieure à celle de référence (Figure 9). Ces recherches montrent que les dommages liés à une hyperoxie commencent bien avant la détresse respiratoire, et peuvent être décelés par le dosage des IsoFs. Ces dernières pourraient alors être des biomarqueurs de choix pour les maladies impliquant des dysfonctionnements mitochondriaux (neurologique, cardiovasculaire, rénal, ...).

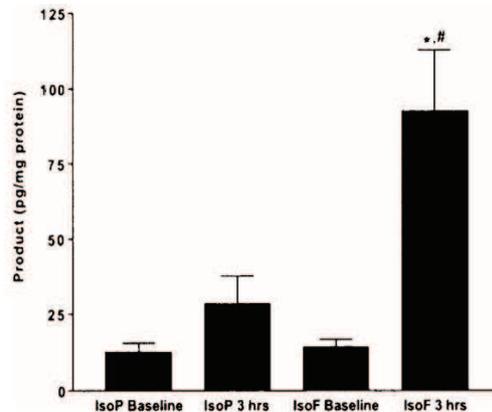


Figure 9 : Niveau d'IsoPs et IsoFs estérifiées dans des tissus de poumons de souris après 3h d'hyperoxie⁵⁴

Suite aux résultats de cette étude, Fessel et *al.*⁶⁴ ont voulu comparer les quantités d'IsoPs et IsoFs chez des patients atteints de maladies associées à des défaillances neuronales. Un échantillon de substance noire (noyau du système nerveux) a été prélevé lors d'une autopsie sur des patients sains, des patients atteints de la maladie de Parkinson, de démence à corps de Lewy (maladie regroupant les symptômes de la maladie de Parkinson

⁶⁴ Fessel, J. P.; Hulette, C.; Powell, S.; Roberts, L. J.; Zhang, J. J. *Neurochem.* **2003**, *85*, 645-650

et d'Alzheimer), d'atrophie multisystématisée et de la maladie d'Alzheimer. Des dosages sur ces échantillons ont montré que la concentration en IsoPs et IsoFs des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer et d'atrophie multisystématisée n'était pas significative (Figure 10). En revanche les patients atteints de la maladie de Parkinson et de démence à corps de Lewy produisent presque deux fois plus d'IsoFs qu'un porteur sain. Cette différence est plus négligeable pour les IsoPs. Il serait envisageable d'utiliser les IsoFs comme biomarqueur des maladies de Parkinson et démence à corps de Lewy.

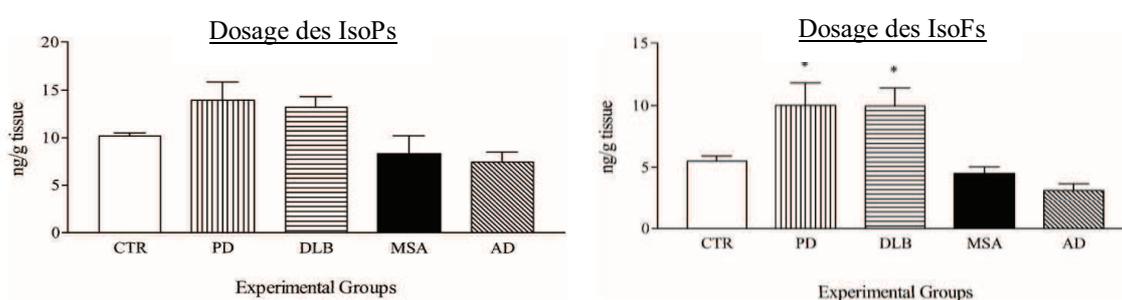


Figure 10 : Dosage d'IsoPs et d'IsoFs dans la substance noire de patients sains (CTR), des patients atteints de la maladie de Parkinson (PD), de démence à corps de Lewy (DLB), d'atrophie multisystématisée (MSA) et de la maladie d'Alzheimer (AD)

Une étude plus récente, réalisée par Billings *et al.*, a mis en évidence le stress oxydant chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale aigüe.⁶⁵ Un dosage des IsoPs et IsoFs dans le plasma et les urines a été réalisé sur 10 patients souffrant d'insuffisance rénale et subissant une opération impliquant une mise en circulation extracorporelle du sang. Une plus forte augmentation en IsoFs comparée aux IsoPs a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale aigüe. Cette étude a aussi montré qu'une importante concentration en hémoglobine est associée à une augmentation en IsoFs. Il a été conclu que les insuffisances rénales aigües sont liées à une augmentation en hémoglobine et au stress oxydant.

En 2009 Vento *et coll.* ont réalisé une étude sur des bébés prématurés.⁶⁶ Ils ont montré qu'il y avait une corrélation entre un apport important d'oxygène à la naissance et le développement de maladies pulmonaires chroniques comme la dysplasie

⁶⁵ Billings, F. T.; Ball, S. K.; Roberts, L. J.; Pretorius, M. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *50*, 1480-1487.

⁶⁶ Vento, M.; Moro, M.; Escrig, R.; Arruza, L.; Villar, G.; Izquierdo, I.; Roberts, L. J.; Arduini, A.; Escobar, J. J.; Sastre, J.; Asensi, M. A. *Pediatrics* **2009**, *124*, e439–e449.

bronchopulmonaire. Cette corrélation a été confirmée par une seconde étude⁶⁷ qui a mis en évidence que les bébés prématurés qui développent plus tard une dysplasie bronchopulmonaire, présentent un taux d'IsoFs élevé dans les premiers jours de leur naissance.

L'évaluation de cette peroxydation lipidique due au stress oxydant a été évaluée par le dosage des IsoPs et IsoFs au cours d'autres études.^{68,69,70,71} Les résultats de toutes ces recherches font des IsoFs des biomarqueurs importants du stress oxydant et montrent qu'un dosage simultané des IsoPs et IsoFs permet d'estimer au mieux ce phénomène.

2. Les neurofuranes

Le DHA est l'acide gras le plus abondant au niveau cérébral et notamment au niveau neuronal. C'est pour cela que les NeuroPs peuvent être considérées comme étant de très puissant biomarqueurs du stress oxydant neuronal, notamment dans la maladie d'Alzheimer.^{7,72} L'analyse des NeuroFs pourrait aussi avoir de l'importance dans la quantification et l'évaluation de la peroxydation lipidique dans les maladies neurodégénératives.

Afin de valider cette hypothèse deux études ont été réalisées par Song *et al.*⁵⁹ Un premier dosage comparatif entre les NeuroPs et NeuroFs a été réalisé sur des foies de souris âgées de 3 mois et traités au CCl₄. Vingt heures après l'administration de CCl₄, l'analyse LC-MS/MS a mis en évidence que les NeuroFs étaient préférentiellement formées en condition de stress oxydant élevé (Figure 11).

⁶⁷ Kuligowski, J.; Aguar, M.; Rook, D.; Lliso, I.; Torres-Cuevas, I.; Escobar, J.; Quintas, G.; Brugada, M.; Sanchez-Illana, A.; van Goudoever, J. B.; Vento, M. *Antioxidants & Redox Signaling* **2015**, *23*, 178-184.

⁶⁸ Corcoran, T. B.; Barden, A. E.; Mas, E.; Grape, S.; Koren, V.; Phillips, M.; Roberts, L. J.; Mori, T. A. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *51*, 1235-1239.

⁶⁹ Mas, M.; Barden, A. E.; Corcoran, T. B.; Phillips, M.; Roberts, L. J.; Mori, T. A. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *50*, 1171-1176.

⁷⁰ Spinelli, S. L.; Lannan, K. L.; Casey, A. E.; Croasdell, A.; Curran, T. M.; Henrichs, K. F.; Pollock, S. J.; Milne, G. A.; Refaai, M. A.; Francis, C. W.; Phipps, R. P.; Blumberg, N. *Transfusion* **2014**, *54*, 1569-1579.

⁷¹ Rivara, M. B.; Ikizler, T. A.; Ellis, C. D.; Mehrotra, R.; Himmelfarb, J. *BMC Nephrology* **2015**, *16*, 79-91.

⁷² Shaw, L. M.; Korechka, M.; Clark, C. M.; Lee, V. M.; Trojanowski, J. Q. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 295-303.

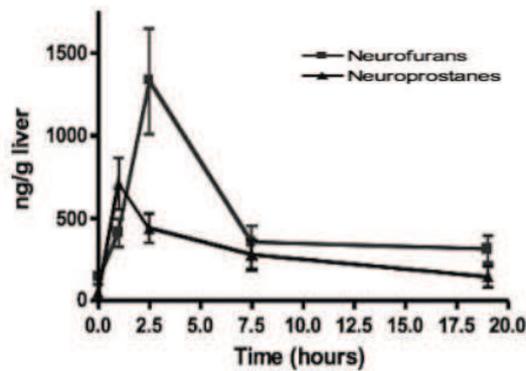


Figure 11 : Concentration de NeuroPs et NeuroFs dans des foies de souris après injection de CCl_4 ⁵⁹

La deuxième étude, dosant les IsoPs, NeuroPs et NeuroFs dans le cortex cérébral de souris transgéniques, modèles de la maladie d'Alzheimer, a montré que les NeuroFs sont davantage produites que les IsoPs et NeuroPs et sont en beaucoup plus grande concentration que chez les souris saines (Figure 12). D'après ces résultats, la quantification des NeuroFs pourrait s'avérer être utile dans le diagnostic, l'avancement et le choix du traitement des maladies neurodégénératives.

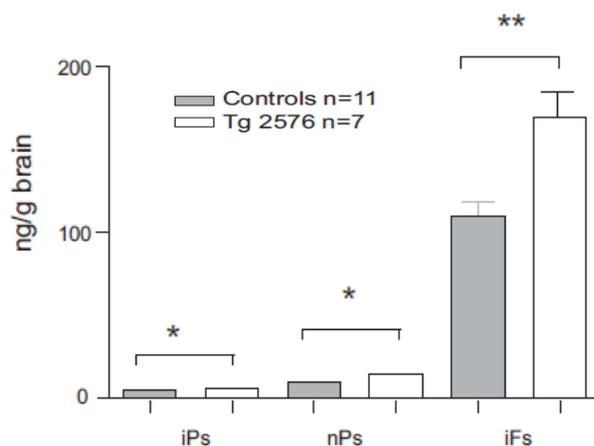


Figure 12 : Quantité d'IsoPs (iPs), NeuroPs (nPs) et NeuroFs (noté ici iFs) dans le cortex cérébral de souris transgéniques et de souris saines⁵⁹ * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Soldberg *et al.*⁷³ ont réalisé une étude, utilisant pour la première fois le dosage simultané d'IsoPs, IsoFs, NeuroPs et NeuroFs. Ces analyses ont été réalisées sur des porcelets nouveaux nés afin d'évaluer les lésions oxydantes cérébrales produites par une

⁷³ Soldberg, R.; Longini, M.; Proietti, F.; Vezzosi, P.; Saugstad, O. D.; Buonocore, G. *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, *53*, 1061-1067.

hypoxie suivi d'une réoxygénation. La Figure 13 montre que l'hypoxie et la réoxygénation augmentent les concentrations de ces quatre métabolites et que l'utilisation d'un supplément d'oxygène induit une augmentation notable du niveau de NeuroFs. Ces recherches montrent que les dommages oxydatifs sont dépendants de la dose en oxygène.

Nous pouvons en conclure que l'utilisation conjointe des IsoPs, IsoFs, NeuroPs et NeuroFs comme biomarqueurs permet d'évaluer plus précisément les dégâts neuronaux causés par le stress oxydant.

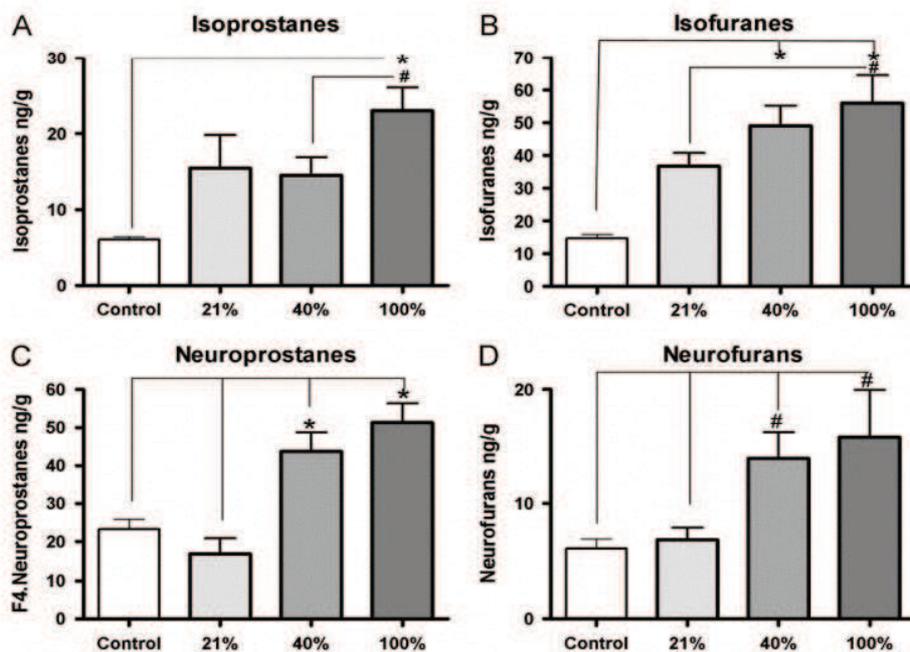


Figure 13 : Dosage des IsoPs, IsoFs, NeuroPs et NeuroFs dans des tissus cérébraux de porcelets nouveau-nés après avoir subi une réoxygénation suite à une hypoxie⁷³

3. Les dihomos-isofuranes

La découverte des dihomos-IsoFs étant très récente, l'utilisation de ces dernières en tant que biomarqueurs est actuellement à l'étude. Cependant, les premiers résultats montrant une surproduction des dihomos-IsoFs par rapport aux IsoFs et NeuroFs dans le cortex préfrontal de porcelets prématurés laissent penser que les dihomos-IsoFs pourraient devenir de nouveaux biomarqueurs de choix pour l'évaluation du stress oxydant neuronal et plus précisément dans la matière blanche.⁶

En 2015, Lee *et coll.*⁷⁴ ont dosé la 17(*RS*)-SC- Δ^{15} -11-dihomo-IsoF dans des cerveaux et des reins de fœtus de souris après exposition au sulfonate de perfluorooctane (substance, présente dans des emballages alimentaires, connu pour augmenter les dommages oxydatif). Une augmentation significative de la 17(*RS*)-SC- Δ^{15} -11-dihomo-IsoF a été observée après traitement au sulfonate de perfluorooctane dans les reins des fœtus.

Une dernière étude⁷⁵ réalisée par la même équipe a montré que suite au stress oxydant, l'AdA, la 17(*RS*)-17-F_{2t}-dihomo-IsoP et la 10-*epi*-17(*RS*)-SC- Δ^{15} -11-dihomo-IsoF ont un impact sur la médiation de phéromone et sur le comportement reproducteur des poissons marins males.

VI. Conclusion

Nous venons de voir que sous une tension en oxygène élevée et suivant une voie métabolite radicalaire non-enzymatique l'AA, le DHA et l'AdA sont respectivement métabolisés en IsoFs, NeuroFs et dihom-IsoFs. Leur formation préférentielle sous haute concentration en oxygène, leur confère le rôle de biomarqueurs spécifiques pour les maladies impliquant une tension d'oxygène supérieure à la normale. Ainsi leurs utilisations simultanées avec les IsoPs, NeuroPs et dihom-IsoPs permettraient d'évaluer au mieux le stress oxydant.

Suivant ce même mécanisme biosynthétique d'autres acides gras polyinsaturés, tel que l'acide α -linoléique (ALA, C18:3 n-3), ne seraient-ils pas eux aussi métabolisés en composés de structure furanoïque ?

⁷⁴ Lee, Y. Y.; Wong, C. K. C.; Oger, C.; Durand, T.; Galano, J.-M.; Lee, J. C.-Y. *Free Radic Res.* **2015**, *49*, 1015-1025.

⁷⁵ Chung, M. L. S.; Galano, J.-M.; Oger, C.; Durand, T.; Lee, J. C.-Y. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 2215-2232.

Chapitre III : Phytoprostanes et phytofuranes

I. Les phytoprostanes

A défaut d'être composées d'AA et de DHA, les membranes lipidiques des végétaux sont majoritairement constituées d'acide α -linoléinique (ALA, C18:3 n-3). Les plantes et leurs dérivés (noix, graines, etc.) faisant partis des aliments essentiels à notre alimentation et de celle des animaux, il est important d'étudier les effets du stress oxydant sur l'ALA.

1. Leur découverte

Suite à la découverte des IsoPs³ en 1990 et des NeuroPs⁴⁷ en 1998, Parchman et Mueller⁹ se sont intéressés à la peroxydation de l'ALA. Leurs travaux ont mis en évidence que l'ALA était métabolisé suivant un mécanisme radicalaire non-enzymatique en prostanoïdes de type E₁. Cette nouvelle famille de métabolites oxygénés est appelé phytoprostanes (PhytoPs) (Schéma 26). Ces composés avaient déjà été observés par Pryor *et al.*⁷⁶ sans avoir pu être analysés. Deux ans plus tard, Imbusch et Mueller ont mis en évidence la formation des PhytoPs de type F₁⁷⁷ et ont montré que leur dosage pourrait évaluer les dommages oxydatifs chez les plantes.⁷⁸

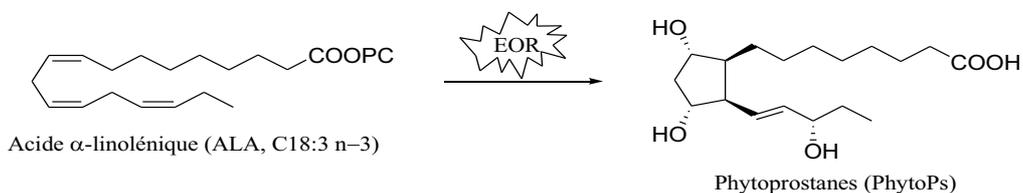


Schéma 26 : Phytoprostanes, métabolites oxygénés de l'ALA

⁷⁶ Pryor, W. A., Stanley, J. P.; Blair, E. *Lipids* **1976**, *11*, 370-371.

⁷⁷ Imbusch, R.; Mueller, M. J. *Free Radic. Biol Med.* **2000**, *28*, 720-726.

⁷⁸ Imbusch, R.; Mueller, M. J. *Plant Physiol.* **2000**, *124*, 1293-12303.

Depuis, une vingtaine de plantes d'espèces différentes a été analysée et a révélé la présence des PhytoPs de série A₁, B₁, D₁, E₁, F₁, déoxy-J₁.⁷⁹ Chacune de ces séries se compose de deux régioisomères classés selon la nomenclature Rokach *et al.* et de Jahn *et al.*⁸⁰ (Figure 14).

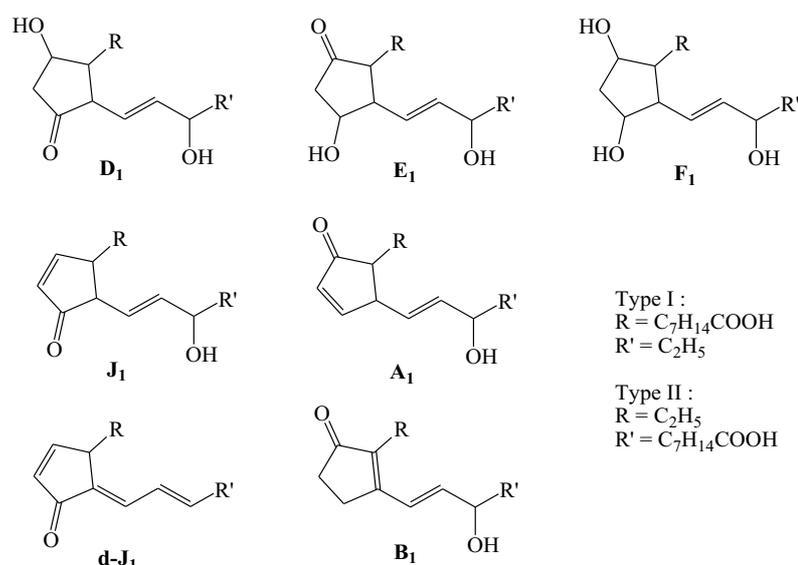


Figure 14 : Les sept séries de PhytoPs

2. Quantification des phytostanoles

Suite à la découverte des F₁-PhytoPs, les chercheurs ont mesuré la quantité de F₁-PhytoPs dans différentes espèces de plantes avant et après leur séchage.⁷⁷ La concentration en F₁-PhytoPs est 15 à 263 fois plus importante selon les plantes après le séchage qu'avant. Les mêmes auteurs ont évalué les taux de F₁-PhytoPs libres et estérifiés dans le coquelicot de Californie (*Eschscholzia californica*) après traitement au *tert*-butylhydroperoxyde (Figure 15, A et B) et au Cu₂(OAc)₄ (Figure 15, C et D) afin de reproduire la peroxydation lipidique, et dans des menthes poivrées blessées également (Figure 15, E et

⁷⁹ Thoma, I.; Krischke, M.; Loeffler, C.; Mueller, M. J. *J. chem. Phys. Lipids.* **2004**, *128*, 135-148.

⁸⁰ (a) Rokach, J.; Khanapure, S. P.; Hwang, S. W.; Adiyaman, M.; Lawson, J. A.; FitzGerald, G. A. *Prostaglandins* **1997**, *54*, 853-873.

(b) Jahn, U.; Galano, J.-M.; Durand, T. *PLEFA*, **2010**, *82*, 83-86.

F).⁷⁸ Encore une fois, la concentration en F₁-PhytoPs est largement supérieure chez les plantes traitées avec un oxydant.

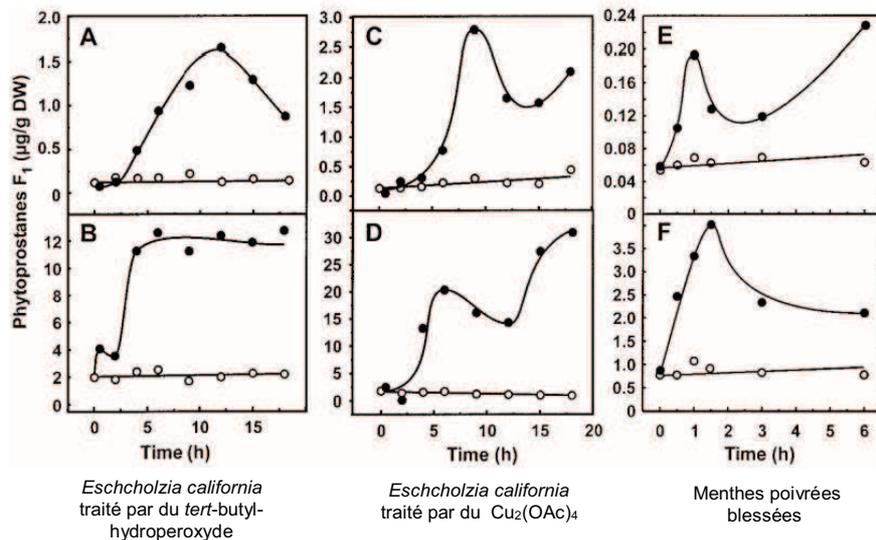


Figure 15 : Concentration des F₁-PhytoPs libres (A, C et E) et estérifiées (B, D et F) suite à un stress oxydant ou une blessure (●) comparé à des témoins (○)⁷⁸

Une troisième étude, a permis de corrélérer l'infection par un agent pathogène à l'augmentation de PhytoPs.⁸¹ En effet, l'infection des feuilles de tomate par un champignon (*Botrytis cinerea*) accroît la formation des B₁-, A₁- et E₁-PhytoPs (Figure 16).

⁸¹ Thoma, I.; Loeffler, C.; Sinha, A. K.; Gupta, M.; Kriskche, M.; Steffan, B.; Roitsch, T.; Mueller, M. J. *Plant J.* **2003**, *34*, 363-375.

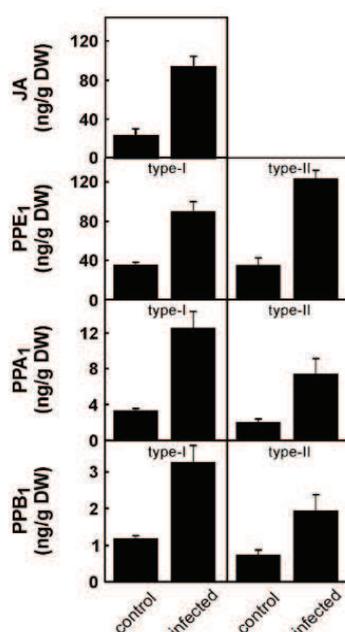


Figure 16 : Dosage des PhytoPs dans les feuilles de tomate 48h après avoir été infectées par *Botrytis cinerea*⁸¹

Ces différents résultats mettent bien en évidence que les agents pathogènes, les blessures, les oxydants, (...) induisent une augmentation de radicaux libres qui implique une augmentation de concentration de PhytoPs. La formation des PhytoPs étant étroitement liée au stress oxydant des végétaux, leur quantification permet d'évaluer l'ampleur de ce phénomène.

Les plantes font partie intégrante de notre alimentation, nous ingérons donc de l'ALA et des PhytoPs. Il serait intéressant de pouvoir les évaluer dans notre nutrition et dans notre corps. Lors d'une étude réalisée par Karg *et al.*,⁸² les F₁-, A₁-, B₁ et E₁-PhytoPs ont été trouvées en grande quantité dans les huiles végétales et dans la nutrition parentérale. Dans cette même étude, il a été montré que les F₁-PhytoPs absorbées par consommation orale sont retrouvées en circulation dans le plasma sous une forme conjuguée, puis sont extraites des urines sous leur forme libre.

Barden *et al.*⁸³ ont cherché à déterminer les concentrations plasmatiques et urinaires des F₁-PhytoPs et des F₂-IsoPs après une consommation d'huile d'olive ou de lin contenant

⁸² Karg, K.; Dirsch, V. M.; Vollmar, A. M.; Cracowski, J. L.; Laporte, F.; Mueller, M. J. *Free Radic. Res.* **2007**, *41*, 25–37.

⁸³ Barden, A. E.; Croft, K. D.; Durand, T.; Guy, A.; Mueller, M. J.; Mori, T. A. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 1890–1895.

respectivement 12,9 et 25,6 mg/L de F₁-PhytoPs. Après quatre semaines de supplémentation, la concentration de F₁-PhytoPs dans le plasma est plus importante dans le groupe de l'huile de lin que de l'huile d'olive et cela sans effet sur les F₂-IsoPs. Les F₁-PhytoPs retrouvées dans le plasma ne résultent pas seulement de l'absorption des F₁-PhytoPs mais aussi de la peroxydation in vivo de l'ALA apporté par les huiles. Notre exposition au PhytoPs dépend donc de notre consommation de PhytoPs et d'ALA apporté par l'alimentation.

Collado-González et ses collaborateurs ont mis en évidence à travers différentes études que la quantité de PhytoPs était influencée par différents facteurs comme le type de variété, l'irrigation, la technique d'agriculture.

Une première étude⁸⁴ a montré que l'huile de tournesol raffinée présente un plus grand nombre de PhytoPs et une quantité de PhytoPs 20 fois supérieure à l'huile d'olive extra vierge et 8 fois supérieure à l'huile d'olive demi-raffinée (50/50 d'huile d'olive extra vierge/d'huile d'olive raffinée). Les différentes PhytoPs et la quantité des PhytoPs présentes dans les huiles dépendent alors de la variété cultivée, du processus d'extraction, du stockage et du conditionnement.

La deuxième étude a mis en évidence que la période de durcissement du noyau des olives est cruciale pour la composition de l'huile d'olive extra vierge qui sera produit par la suite.⁸⁵ En effet durant cette période, un déficit en eau augmente la quantité de PhytoPs qui semble être bénéfique pour la santé.

Dans la dernière étude, les auteurs se sont intéressés à la quantification des PhytoPs dans 11 variétés différentes d'amandes.⁸⁶ Suivant les variétés, la quantité totale de PhytoPs est comprise entre 4,0 et 23,8 ng par 100 g d'amandes. La nature et la quantité des PhytoPs varient beaucoup en fonction de la variété d'amande mais aussi en fonction de la technique d'agriculture et de l'irrigation des arbres.

⁸⁴ Collado-González, J.; Medina, S.; Durand, T.; Guy, A.; Galano, J.-M.; Torrecillas, A.; Ferreres, F.; Gil-Izquierdo, A. *Food Chemistry*, **2015**, *178*, 212–220.

⁸⁵ (a) Collado-González, J.; Pérez-López, D.; Memmi, H.; Gijón, M. C.; Medina, S.; Durand, T.; Guy, A.; Galano, J.-M.; Ferreres, F.; Torrecillas, A.; Gil-Izquierdo, A. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 3784–3792.

(b) Collado-González, J.; Pérez-López, D.; Memmi, H.; Gijón, M. C.; Medina, S.; Durand, T.; Guy, A.; Galano, J.-M.; Fernández, D. J.; Carro, F.; Ferreres, F.; Torrecillas, A.; Gil-Izquierdo, A. *J. Sci. Food Agric.* **2015**, *95*, early view.

⁸⁶ Carrasco-Del Amor, A. M.; Collado-González, J.; Aguayo, E.; Guy, A.; Galano, J.-M.; Durand, T.; Gil-Izquierdo, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 51233–51241.

3. Activités biologiques

Les PhytoPs détiennent un large spectre d'activités biologiques. Leurs activités au sein des végétaux sont bien documentées,^{79,87} tandis que les études sur les animaux et l'Homme se font plus rares. En effet, l'intérêt accordé aux PhytoPs sur les êtres vivants est plus récent.

Les études réalisées sur les divers modèles végétaux décrivent les PhytoPs comme des médiateurs primordiaux de la réponse au stress oxydant. En particulier, la B₁-PhytoP qui intervient dans la régulation de l'expression génétique et induit la détoxification et la réponse cytoprotective en induisant la synthèse de métabolites secondaires anti-microbiens ou antioxydants⁸⁸ et en inhibant la croissance et la division cellulaire.^{81,88} En effet, l'analyse de l'expression génétique des cellules de l'*Arabidopsis thaliana* traitées avec les B₁-PhytoF a révélé que les deux régioisomères de la B₁-PhytoFs déclenchaient la détoxification des cellules et la réponse cytoprotectrice.⁸⁹ De plus, il a été montré qu'un prétraitement des cellules du tabac avec les B₁-PhytoF empêche considérablement la mort cellulaire causée par un empoisonnement au CuSO₄.

L'intérêt des PhytoPs ainsi que leurs effets sur les mammifères a commencé en étudiant leur présence dans le pollen et plus particulièrement le pollen de bouleau. Au cours de ces 10 dernières années les recherches réalisées par les groupes de Traidl-Hoffmann et Mueller⁹⁰ ont montré que les E₁-PhytoPs modulaient les fonctions des cellules dendritiques (cellules qui déclenchent la réponse immunitaire et interviennent sur le seuil de tolérance) notamment en limitant la production d'interleutine-12 entraînant ainsi une

⁸⁷ Durand, T.; Bultel-Poncé, V.; Guy, A.; El Fangour, S.; Rossi, J.-C.; Galano, J.-M. *Biochimie* **2011**, *93*, 52-60.

⁸⁸ Loeffler, C.; Berger, S.; Guy, A.; Durand, T.; Bringmann, G.; Dreyer, M.; Rad, U. von; Durner, J.; Mueller, M. J. *Plant Physiol.* **2005**, *137*, 328–340.

⁸⁹ Mueller, S.; Hilbert, B.; Dueckershoff, K.; Roitsch, T.; Krischke, M.; Mueller, M. J.; Berger, S. *Plant. Cell.* **2008**, *20*, 768–785.

⁹⁰ (a) Traidl-Hoffmann, C.; Mariani, V.; Hochrein, H.; Karg, K.; Wagner, H.; Ring, J.; Mueller, M. J.; Jakob, T.; Behrendt, H. *J. Exp. Med.* **2005**, *201*, 627–636.

(b) Mariani, V.; Gilles, S.; Jakob, T.; Thiel, M.; Mueller, M. J.; Ring, J.; Behrendt, H.; Traidl-Hoffmann, C. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **2007**, *178*, 7623–7631.

(c) Guterthuth, J.; Bewersdorff, M.; Traidl-Hoffmann, C.; Ring, J.; Mueller, M. J.; Behrendt, H.; Jakob, T. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2007**, *120*, 293–299.

(d) Gilles, S.; Mariani, V.; Bryce, M.; Mueller, M. J.; Ring, J.; Jakob, T.; Pastore, S.; Behrendt, H.; Traidl-Hoffmann, C. *J. Immunol.* **2009**, *182*, 6653-6658.

réponse immunitaire favorable de type Lymphocyte Th₂. Les E₁-PhytoPs auraient donc des propriétés immuno-régulatrices et pourraient limiter les réactions allergiques induites par le pollen chez l'Homme.

Une autre étude réalisée par Karg *et al.* montre que les cyclopentenone-PhytoPs et plus particulièrement les A₁- et deoxy-J₁-PhytoPs ont un effet anti-inflammatoire sur divers types cellulaires (HEK 293, RAW-264.7, Jurkat T-cell) *via* l'inhibition de la protéine NFκB (facteur de transcription impliqué dans la réponse immunitaire et le stress cellulaire) et dans une gamme de concentrations allant de 10 à 50 μM.⁸² Sur le modèle de leucémie (Jurkat T-cell), cette même étude a mis en évidence que dans une gamme de concentration allant de 10 à 40 μM, que les A₁- et d-J₁-PhytoPs étaient capables d'induire l'apoptose des cellules. Par contre, quelque soit le modèle cellulaire utilisé, les B₁-PhytoPs n'ont aucun effet anti-inflammatoire.

Concernant les F₁-PhytoPs, il a été montré qu'elles n'avaient aucune propriété vasodilatatrice et anti-agrégante,⁹¹ contrairement à la 15-F_{2t}-IsoP.

Lors de récentes recherches, Minghetti *et al.* ont enquêté sur les potentielles activités des PhytoPs sur les cellules immatures du système nerveux central qui sont particulièrement susceptibles au stress oxydant.⁹² Dans des modèles de cellules nerveuses immatures (neuroblastes et oligodendrocytes) les B₁-PhytoPs augmentent l'activité métabolique des cellules et les protègent des dommages oxydant impliqués par H₂O₂. De plus les B₁-PhytoPs accélèrent la différenciation des oligodendrocytes précurseurs en oligodendrocyte immatures.

Les B₁-PhytoPs auraient donc des propriétés neuroprotectrices en protégeant les cellules nerveuses du stress oxydant et en activant la myélination.

Ces quelques travaux ont permis de souligner les activités immunorégulatrices, anti-inflammatoires et neuroprotectrices des PhytoPs. Due à la popularité de l'alimentation végétarienne et Méditerranéenne, la consommation de noix et de graines a augmenté ces dernières années. Des rapports ont mis en évidence les bienfaits de leurs consommations

⁹¹ Barden, A.; Mas, E.; Henry, P.; Durand, T.; Galano, J.-M.; Roberts, L. J.; Croft, K. D.; Mori, D. A. *Free Radic. Res.* **2011**, *45*, 469-476.

⁹² Minghetti, L.; Salvi, R.; Salvatori, M. L.; Ajmone-Cat, M. A.; De Nuccio, C.; Visentin, S.; Bultel-Poncé, V.; Oger, C.; Guy, A.; Galano, J.-M.; Greco, A.; Bernardo, A.; Durand, T. *Free Radic. Biol. Med.* **2014**, *73*, 41-50.

dans la prévention du dysfonctionnement cognitif et des maladies cardiovasculaires.^{93,94} Il serait donc intéressant d'étudier si ces effets sont induits par les métabolites de l'ALA : les PhytoPs et/ou de nouveaux métabolites furanoïques.

II. Les phytofuranes

1. Hypothèse

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que l'AA, le DHA et l'AdA sont métabolisés suivant un mécanisme radicalaire non-enzymatique, respectivement en IsoPs, NeuroPs et diholmo-IsoPs, mais aussi suivant un mécanisme parallèle en IsoFs, NeuroFs et diholmo-IsoFs.

Concernant l'ALA, seules les PhytoPs ont été décrits comme produits de sa peroxydation. Suite aux travaux réalisés sur la formation des furanoïdes, notre laboratoire a émis l'hypothèse que l'ALA pouvait lui aussi suivre la voie métabolite parallèle et donner accès à des composés furanoïques de types phytofuranes (PhytoFs) par analogie aux isofuranes, neurofuranes et diholmo-isofuranes (

Schéma 27).

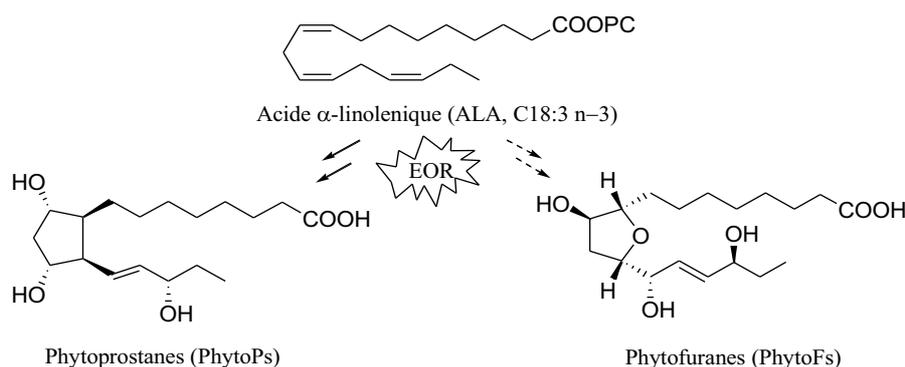


Schéma 27 : PhytFs, nouveaux métabolites oxygénés de l'ALA ?

⁹³ Trichopoulou, A.; Kyrozis, A.; Rossi, M.; Katsoulis, M.; Trichopoulos, D.; Vecchia, C. L.; Lagiou, P. *Eur. J. Nutr.* **2014**, *68*, 1–11.

⁹⁴ Lane, K.; Derbyshire, E.; Li, W.; Brennan, C. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2014**, *54*, 572–579.

2. Formation et Structures

La biosynthèse des composés furanoïques met en jeu deux mécanismes : un mécanisme basé sur un clivage réducteur endoperoxyde, une cyclisation 3-exo et une ouverture d'époxyde cyclisante⁵⁴ et un mécanisme alternatif basé sur une cyclisation 3-exo et une ouverture d'époxyde cyclisante.² En extrapolant ces deux mécanismes à l'ALA, nous obtenons les différentes structures hypothétiques des PhytoFs (Schéma 28 et Schéma 29).

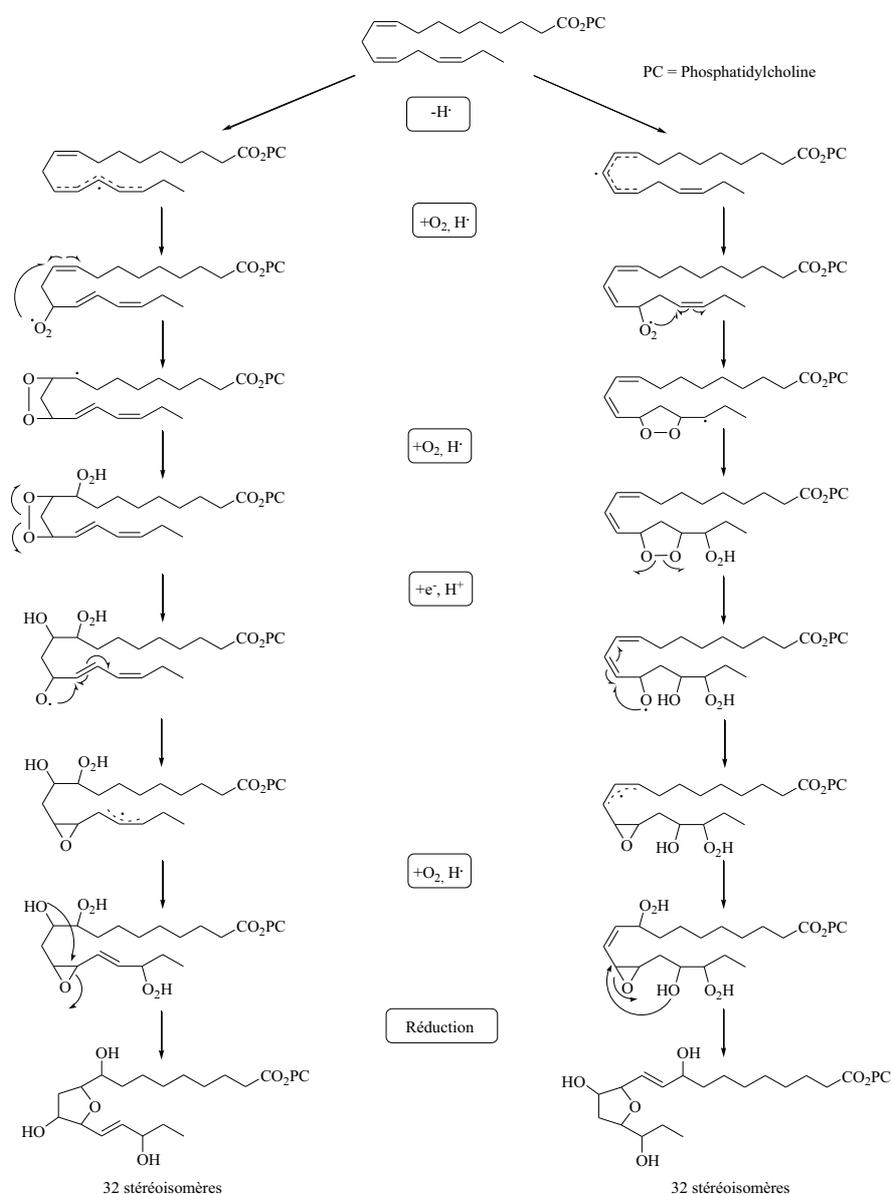


Schéma 28 : Biosynthèse des PhytoFs basée sur le mécanisme de formation des IsoFs par clivage de peroxyde, proposé par Fessel *et al.*

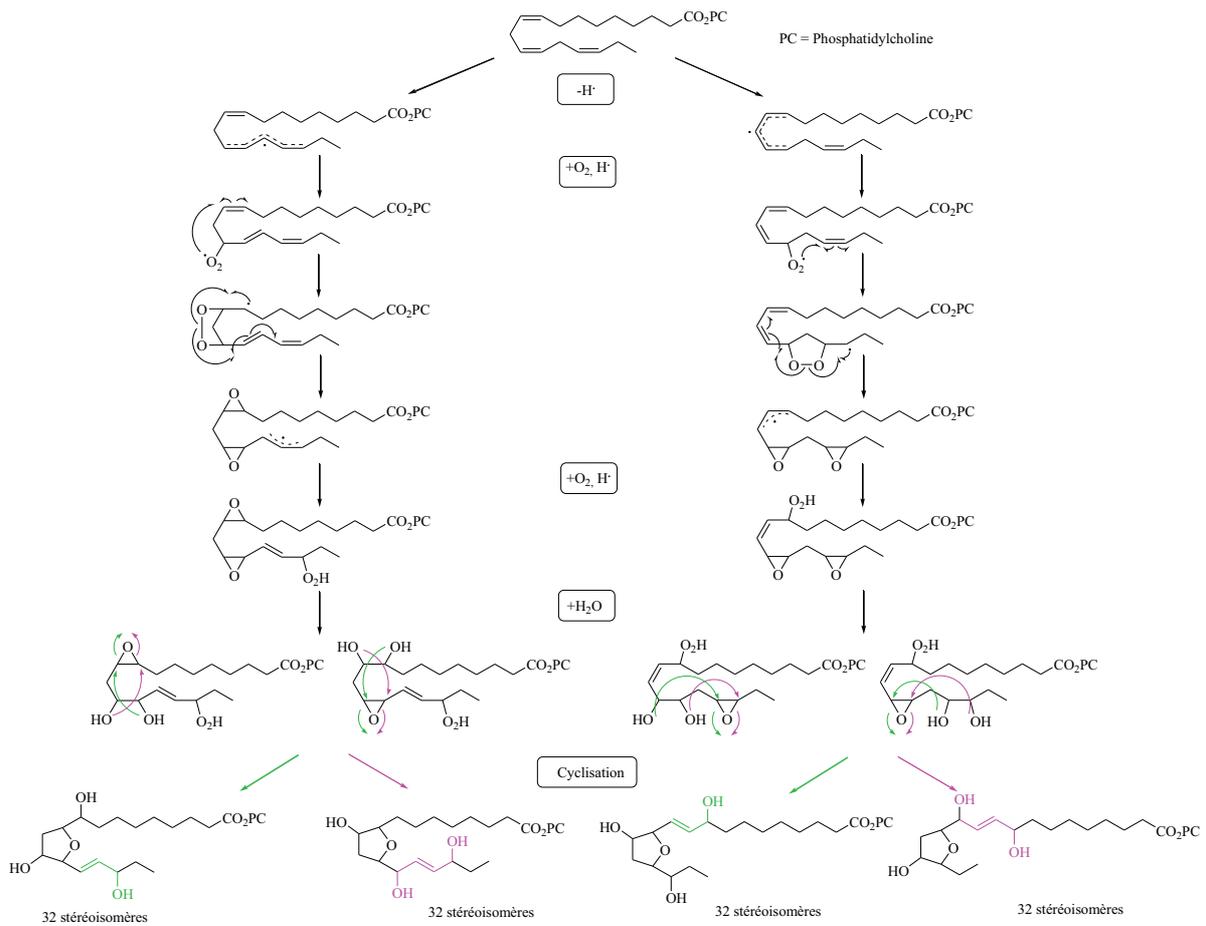


Schéma 29 : Biosynthèse alternative des PhytFs basée sur le mécanisme de formation des IsoFs, proposé par Jahn *et al.*

L'abstraction d'hydrogène ne pouvant se produire qu'à deux endroits différents, la famille des PhytFs serait constituée de 4 régioisomères : 2 de type alkényle et 2 de type énediol. Chacun d'entre eux comportant 5 centres stéréogènes, il y a 32 stéréoisomères par régioisomère. Il pourrait donc exister 128 isomères de PhytFs (Figure 17).

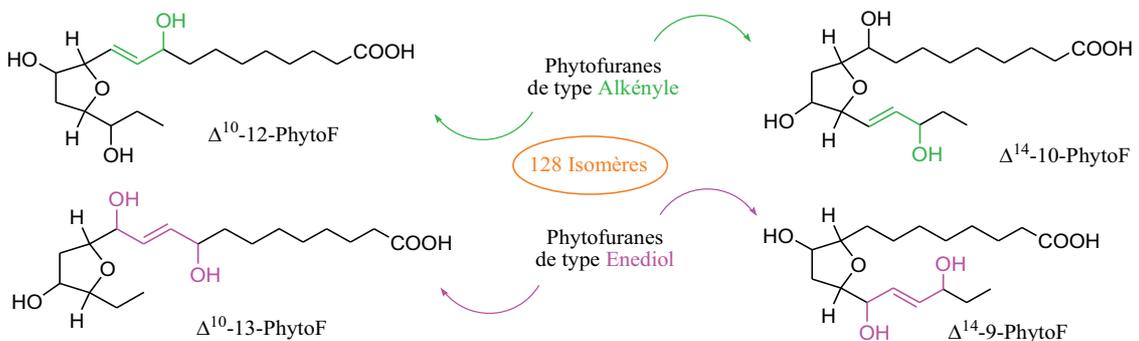


Figure 17 : Les quatre structures des PhytFs

3. Nomenclature

Pour nommer les PhytoFs, nous proposons d'adapter la nomenclature des IsoFs et NeuroFs décrite par Taber *et al.*⁶² Les PhytoFs seront donc désignées selon les différents points décrits dans le paragraphe IV du chapitre 2 avec le terme PhytoF en remplacement des IsoF, NeuroF et dihommo-IsoF (Figure 18).

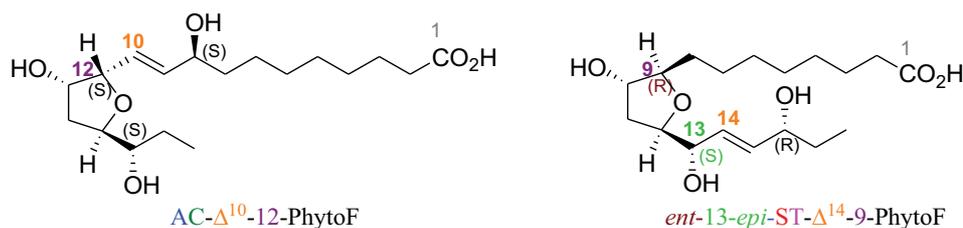


Figure 18 : Nomenclature des PhytoFs

III. Conclusion

Nous avons vu que l'ALA, constituant majoritaire des membranes lipidiques des végétaux, était métabolisé en PhytoPs. Ces PhytoPs sont des outils indispensables et spécifiques dans l'évaluation du stress oxydant chez les plantes. Du fait de leurs présences dans notre alimentation, l'étude des PhytoPs chez les humains est très pertinente et a déjà mis en évidence des activités immunorégulatrices, anti-inflammatoires et neuroprotectrices.

Comme les autres acides gras polyinsaturés, l'ALA pourrait lui aussi être métabolisé suivant un mécanisme radicalaire non-enzymatique parallèle aux PhytoPs et donnant accès aux PhytoFs. Le développement d'une stratégie de synthèse divergente, accédant à une majorité de ces nouvelles molécules, permettra de mettre en évidence leur formation, de les quantifier et d'étudier leurs potentielles activités biologiques.

**Partie II : Synthèse de
furanoides et nouvelle stratégie
de synthèse**

Chapitre I : Synthèses totales de furanoïdes

Depuis la récente découverte des furanoïdes, trois stratégies de synthèse ont été développées au sein des groupes de recherche de Taber, Zanoni et Durand. Jusqu'à aujourd'hui, ces différentes stratégies ont permis de réaliser la synthèse de quatre IsoFs, trois NeuroFs et une dihomo-IsoF.

I. Synthèses d'isofuranes, par Taber et coll.

1. Synthèse des isofuranes de type alkényle

Deux ans après la découverte des IsoFs, Taber et son équipe ont réalisé la première synthèse totale d'IsoFs.⁹⁵ Ils ont développé une stratégie de synthèse flexible, permettant de préparer chaque diastéréoisomère des IsoFs de type alkényle. Ils proposent ainsi d'introduire les différentes chaînes latérales à partir de l'intermédiaire tétrahydrofuranique **2a** (Schéma 30). L'étape clé de la synthèse est une cyclisation en cascade passant par l'ouverture de l'époxyde **3**. Cet intermédiaire clé **3** est obtenu à partir du diol **4** après une suite de réactions comprenant une époxydation et une dihydroxylation asymétrique de Sharpless. En faisant varier les catalyseurs de ces deux réactions, les différentes stéréochimies des quatre centres stéréogènes peuvent être obtenues, (*R*) ou (*S*), conduisant à tous les diastéréoisomères.

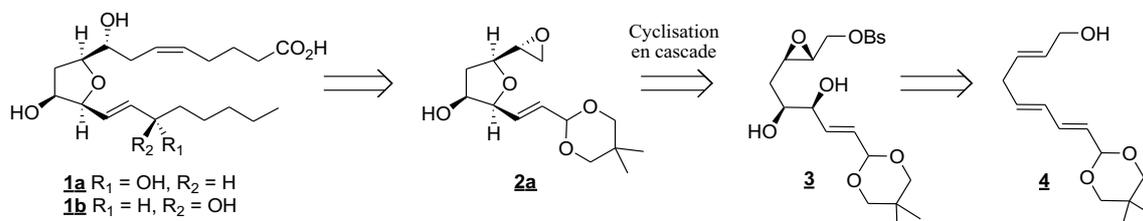
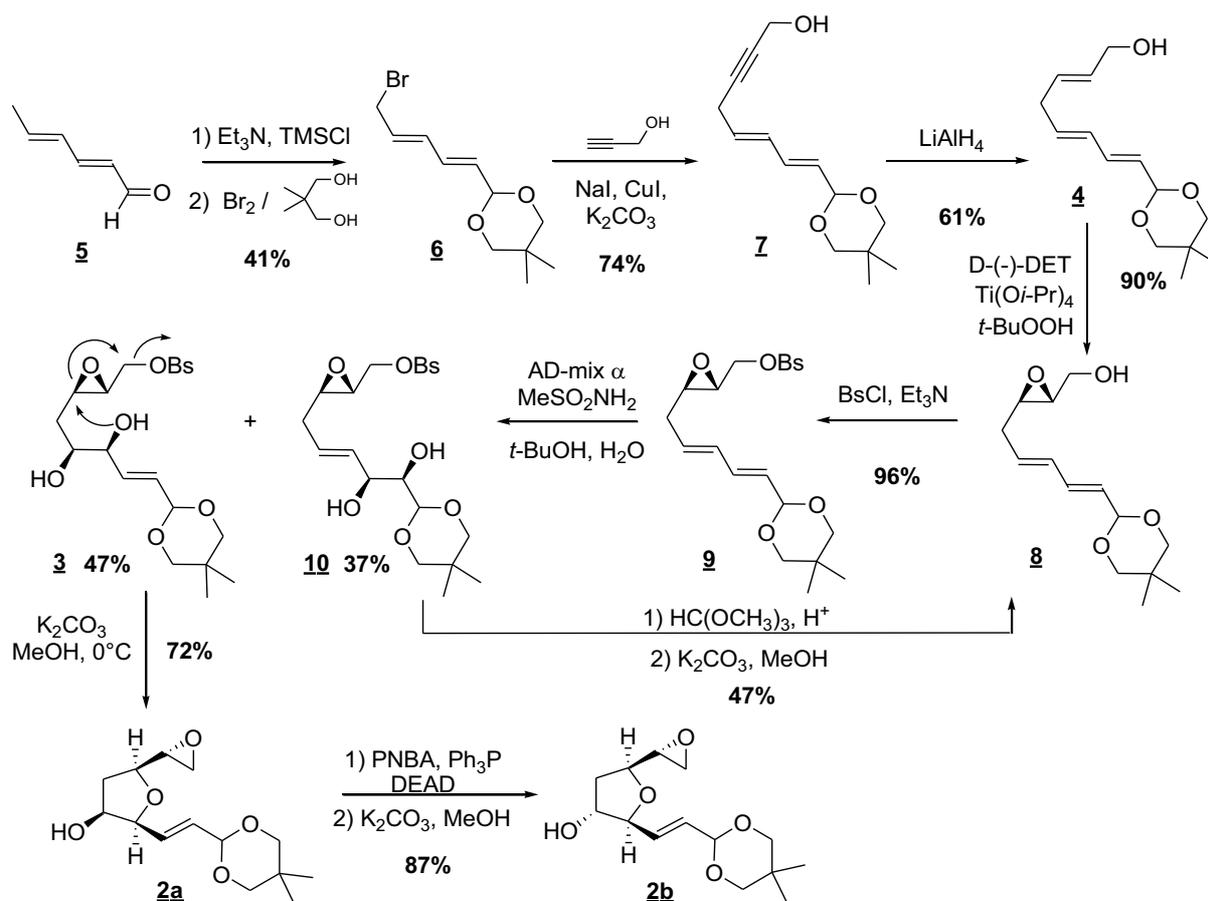


Schéma 30 : Stratégie de synthèse des IsoFs de type alkényle développée par Taber

⁹⁵ Taber, D. F.; Pan, Y.; Zhao, X. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7234-7240.

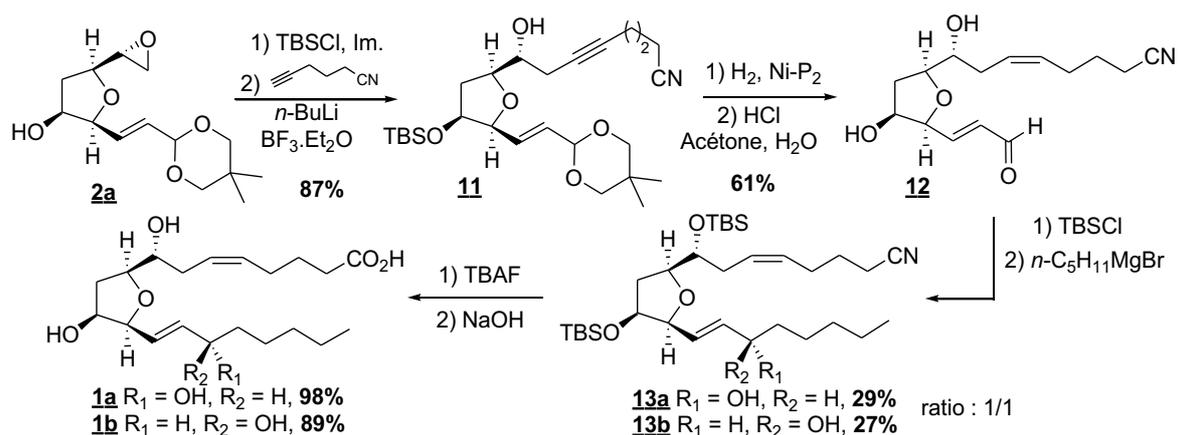
L'alcool allylique **4** est synthétisé en 4 étapes à partir du (*E,E*)-sorbaldéhyde **5** (Schéma 31). Après sa conversion sous forme d'éther d'énol silylé et la bromation de son carbone sp^3 , le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol est ajouté, conduisant au bromoacétal **6**. Le couplage du composé bromé **6** avec l'alcool propargylique permet d'accéder à l'alcool propargylique **7** qui est réduit en alcène *E* en présence de $LiAlH_4$ solide dans l'éther afin d'éviter la formation d'allène. L'époxydation régio- et énantiosélective de Sharpless de l'alcool allylique **4** mène à l'époxyde **8**. L'alcool primaire est transformé en dérivé benzènesulfonate **9**. Ce dernier est alors dihydroxylé dans les conditions de Sharpless avec AD-mix- α ⁹⁶ pour donner un mélange séparable de régioisomères **3/10** dans un ratio de 1,3 / 1. Le composé non désiré **10**, dihydroxylé sur la double liaison la plus éloignée de l'époxyde, est recyclé en époxyde **8** par fragmentation de l'ortho ester cyclique. L'étape clé de cyclisation 5-*exo-tet* par l'ouverture de l'époxyde en cascade avec la substitution du groupement benzènesulfonate pour former l'époxyde terminal **2a** est alors réalisée en présence de carbonate de potassium dans le méthanol à 0 °C pendant 2h. Un temps de réaction plus long ou une température supérieure entraînera une ouverture non désirée de l'époxyde par le méthanol. A partir de ce produit **2a**, il est possible d'inverser la stéréochimie de l'hydroxyde cyclique par la réaction de Mitsunobu afin de donner le précurseur **2b** qui permettrait d'accéder aux IsoF de stéréochimie ST.

⁹⁶ L'AD-mix- α est un mélange de K_2OsO_4 , $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 et du ligand chiral $(DHQ)_2PHAL$

Schéma 31 : Synthèse du cycle tetrahydrofuranique **2a**

L'alcool libre est protégé pour empêcher une cyclisation intramolécule sur l'époxyde. La première chaîne latérale est greffée par addition de l'alcyne sur l'époxyde activé par un acide de Lewis (Schéma 32). L'alcyne **11** est réduit par le Ni-P₂⁹⁷ en alcène Z et l'aldéhyde est déprotégé de son groupe acétal par hydrolyse acide. La chaîne aliphatique est introduite par addition du bromure de pentylmagnésium après protection des deux alcools libres avec des groupements TBS. Les épimères **13a** et **13b** en mélange 1/1 sont séparables par chromatographie sur silice. La 8-*epi*-SC- Δ^{13} -9-IsoF et la 8,15-*diepi*-SC- Δ^{13} -9-IsoF sont obtenues après déprotection des fonctions alcool et acide. Leur synthèse a été réalisée avec un rendement global de 0,8% et 0,7% en seulement 16 étapes.

⁹⁷ $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, H_2 , NaBH_4 , $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$

Schéma 32 : Synthèse de la 8-*epi*-SC- Δ^{13} -9-IsoF et de la 8,15-*diepi*-SC- Δ^{13} -9-IsoF

En 2009, Taber a proposé une amélioration de cette stratégie (Schéma 33).⁹⁸ En partant d'un substrat légèrement différent, le composé tritylé **15** obtenu en 4 étapes à partir du composé **14**, et en suivant les étapes clés de la stratégie (époxydation, dihydroxylation de Sharpless et cyclisation en cascade), ils obtiennent l'intermédiaire cyclique **17**. Après addition de la première chaîne latérale en suivant la même suite réactionnelle qu'en 2004, ils introduisent l'intégralité de la seconde chaîne latérale, cette fois-ci, par réaction de HWE à partir de l'alcool **19**. Cette stratégie donne la possibilité de réduire sélectivement l'énone **20** afin de contrôler le dernier centre asymétrique. Pour cette synthèse, ils ont réalisé une réduction de Luche qui après séparation des épimères et déprotection des fonctions alcools et acide donne accès à l'IsoF désirée.

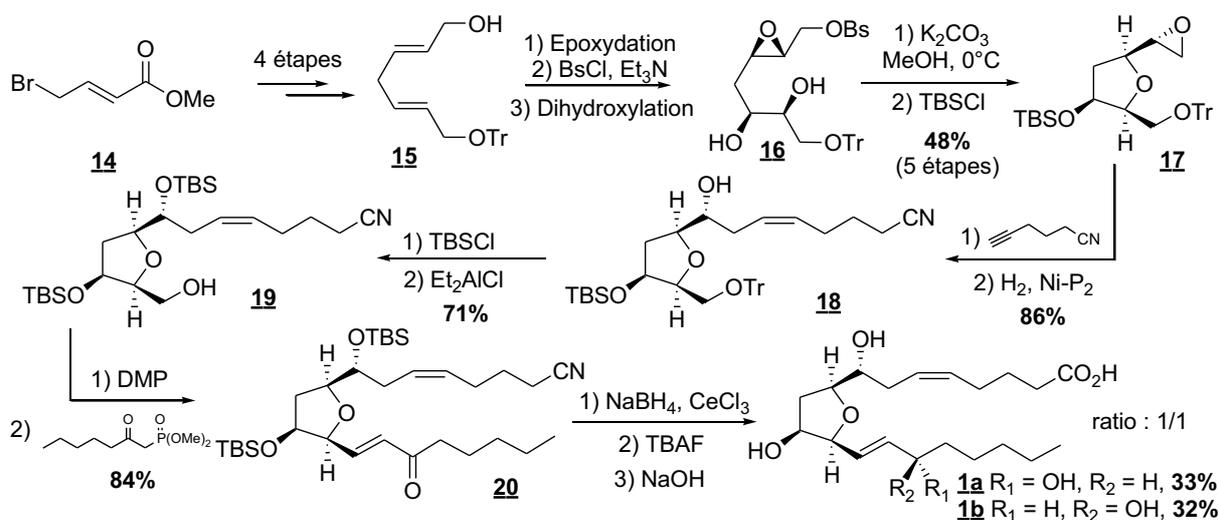


Schéma 33 : Amélioration de la stratégie des IsoFs de type alkényle

⁹⁸ Taber, D. F.; Gu, P., Li, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5516-5522.

Dans cette publication, les auteurs ont bien montré qu'il était possible d'obtenir toute les stéréochimies de cette Δ^{13} -9-IsoF, en contrôlant les quatre centres du tétrahydrofurane par simple variation des catalyseurs asymétriques lors de réactions d'époxydation et de dihydroxylation de Sharpless. Pour finir, l'inversion de la configuration de l'hydroxyle du cycle est possible par réaction de Mitsunobu (Schéma 34).

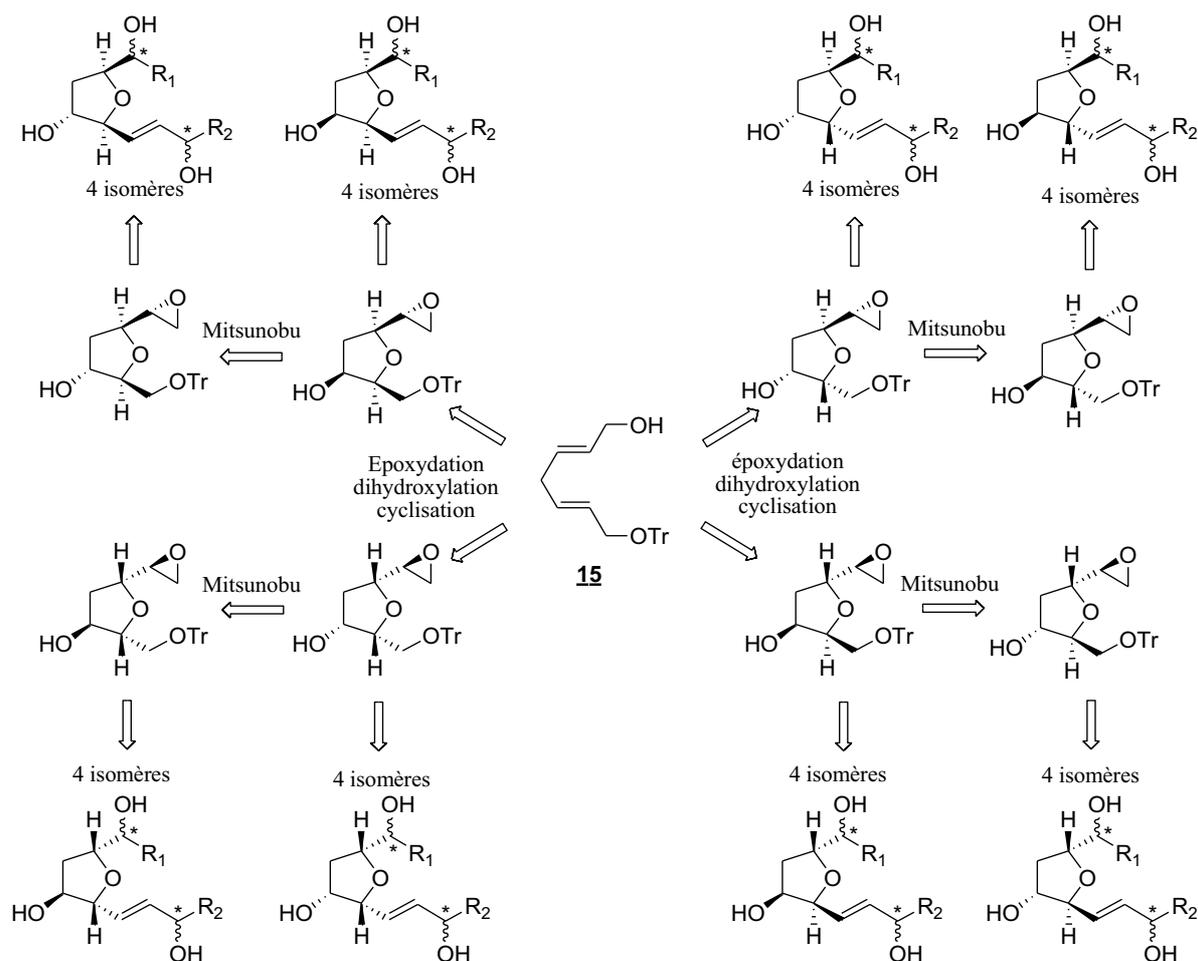


Schéma 34 : Flexibilité de la stratégie de Taber

2. Synthèse des isofuranes de type ènediol

La première synthèse d'IsoFs de type ènediol a vu le jour en 2006.⁹⁹ Elle repose sur les mêmes étapes clés que la synthèse des IsoFs de type alkényle précédemment décrites,

⁹⁹ Taber, D. F.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 926-933.

mais en partant d'un composé de départ synthétiquement avancé (Schéma 35). En effet, les auteurs proposent de réaliser ces étapes clés à partir de l'intermédiaire **24** comportant déjà le précurseur de la chaîne latérale α .

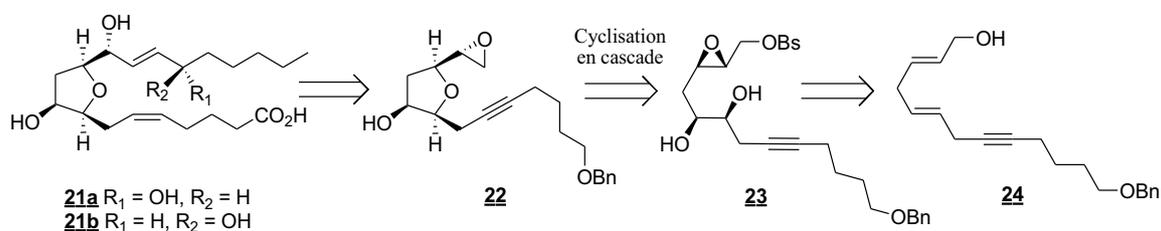


Schéma 35 : Stratégie de synthèse d'IsoFs de type énediol développée par Taber

Le 5-hexynol **25** est protégé par un groupement benzyle puis est couplé avec le réactif de Grignard *trans*-1,4-dichlorobut-2-ène pour donner le produit monoalkylé **26** (Schéma 36). Le chlorure **26** est couplé avec l'alcool propargylique protégé sous forme d'éther de THP qui est déprotégé à l'étape suivante en milieu acide. L'utilisation de LiAlH_4 permet de réduire régiosélectivement l'alcool propargylique en alcool allylique **24** de configuration *E*. Une époxydation régio- et énantiosélective de Sharpless, suivie de la protection de l'alcool sous forme d'éther de benzènesulfonyle et d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless permet d'accéder à l'intermédiaire **23**, substrat de cyclisation. La cyclisation réalisée en milieu basique permet d'obtenir l'époxyde **22**. L'utilisation des différents catalyseurs pour les réactions asymétriques ainsi que l'inversion de configuration de l'hydroxyle du cycle par réaction de Mitsunobu permet, comme précédemment, d'obtenir les différents isomères du tétrahydrofurane.

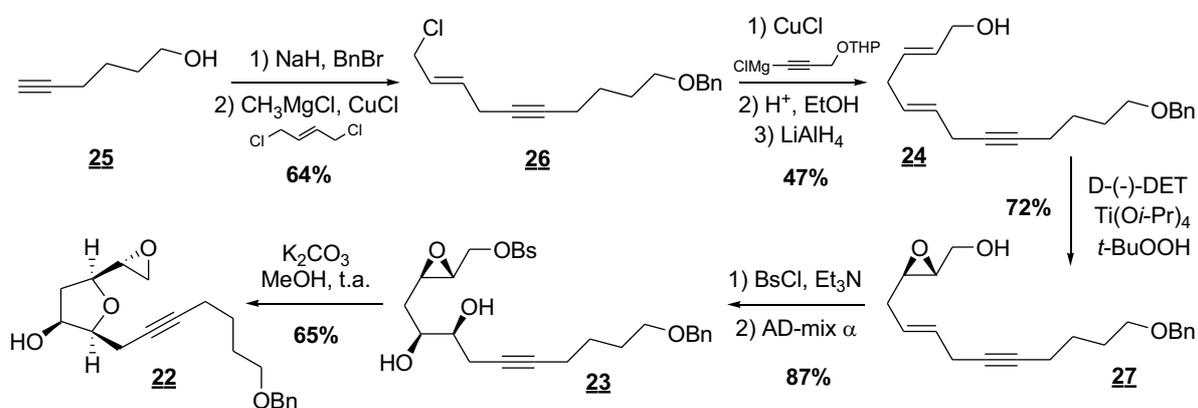


Schéma 36 : Synthèse du précurseur tétrahydrofuranique **22**

Pour introduire la seconde chaîne latérale, les auteurs ont converti l'époxyde **22** en aldéhyde **29** par une suite réactionnelle de 4 étapes (Schéma 37). L'époxyde **22** est ouvert par l'ylure de sulfonium suivant un mécanisme de substitution de type 2. L'alcool ainsi formé est protégé par un groupement TBS. L'alcène **28**, obtenu avec un rendement de 69%, est par la suite dihydroxylé, dans les conditions asymétriques de Sharpless, afin d'obtenir l'aldéhyde **29** par coupure oxydante avec un rendement de 70%.

La chaîne latérale est insérée par réaction d'HWE. L'énone **30** est ensuite réduite diastéréosélectivement par le (-)-DIP-Cl pour obtenir l'épimère **31a** ou le (+)-DIP-Cl pour obtenir l'épimère **31b**. La réduction dans les conditions de Luche peut aussi être réalisée, dans ce cas les épimères sont séparés par chromatographie. L'alcool libre est protégé par un groupement TBS, la triple liaison est hydrogénée par le Ni-P₂⁹⁷ en alcène Z et l'alcool primaire est déprotégé de son groupement benzyle pour former l'alcool **32**. La transformation en acide est réalisée avec le PDC pour le composé **32a** et par une oxydation au DMP, suivie d'une autre oxydation au NaClO₂ pour le composé **32b**. La déprotection finale des alcools par le TBAF donne accès au 15-*epi-ent-SC-Δ*¹³-8-IsoF et de la *ent-SC-Δ*¹³-8-IsoF en 20 et 21 étapes et des rendements respectifs de 1,2% et 1,7% respectivement.

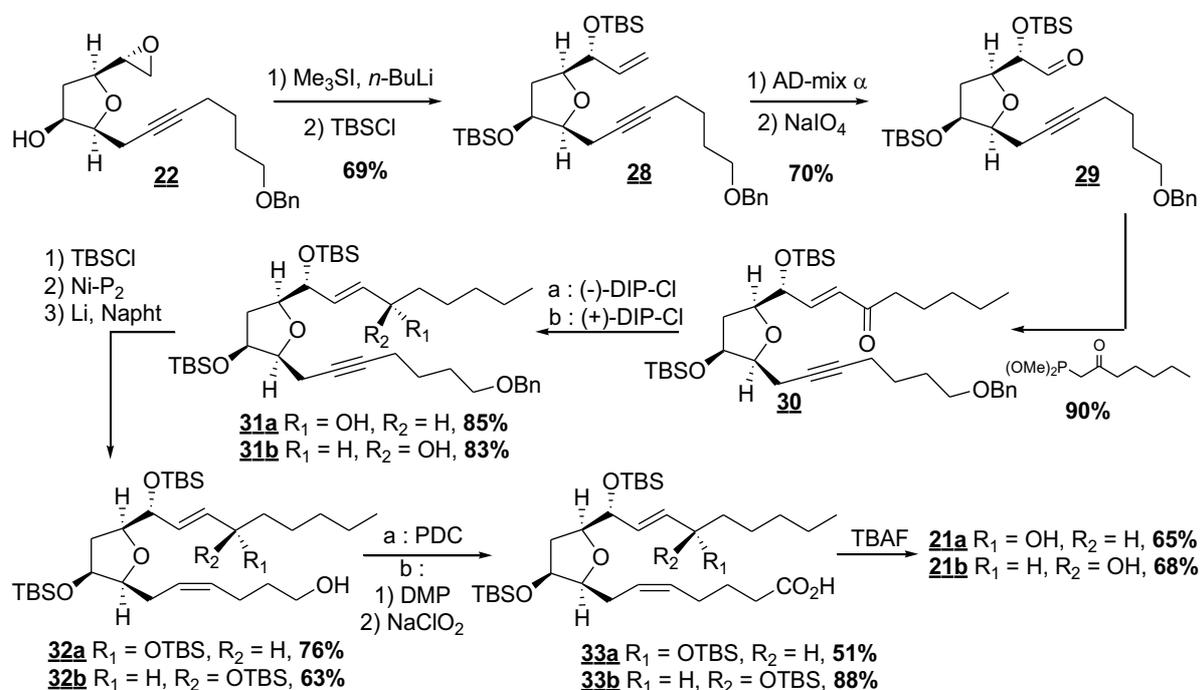


Schéma 37 : Synthèse de la 15-*epi-ent-SC-Δ*¹³-8-IsoF et de la *ent-SC-Δ*¹³-8-IsoF

3. Bilan des synthèses développées par Taber et coll.

Taber et son équipe ont développé une stratégie de synthèse générale très flexible permettant d'obtenir tous les isomères d'un régioisomère d'IsoF et cela de façon énantiomériquement purs. En effet les cinq centres asymétriques peuvent être contrôlés. De plus la possibilité d'introduire différentes chaînes latérales offre l'opportunité de synthétiser différentes structures.

Néanmoins des réactions supplémentaires doivent être réalisées pour inverser certains centres. Le point négatif de cette stratégie est que toutes les familles de furanoïdes ne peuvent pas être obtenues. En effet, l'insertion de la deuxième chaîne latérale par ouverture de l'époxyde ne permet pas d'insérer des chaînes sensibles, comme des chaînes contenant des systèmes bis-allyliques. Les essais réalisés pour la synthèse des NeuroFs, ont montré que l'utilisation du *n*-BuLi, lors de cette ouverture d'époxyde, dégraderait la chaîne sensible.¹⁰⁰

II. Synthèse d'une neurofurane développée par Zanoni et coll.

1. Synthèse d'une neurofurane de type alkényle

La première synthèse totale de NeuroF a été réalisée par le groupe de Zanoni en 2013.¹⁰¹ Ils proposent une synthèse stéréodivergente reposant sur une unique réaction énantiosélective, la réaction de Tsuji-Trost, à partir d'un précurseur achiral, le diène-diol **36**. Cette approche permet d'obtenir les NeuroFs de type alkényle, AC et ST. Les chaînes latérales peuvent être introduites par réaction de Wittig et de Julia-Kocienski à partir de l'intermédiaire cyclique **35a** (Schéma 38). Le cycle tétrahydrofuranique est formé suite à la désymétrisation du composé *méso* **36** par l'alkylation allylique de Tsuji-Trost.

¹⁰⁰ Johnson, K. R. *Towards the synthesis of the neurofurans*, 2009, University of Delaware.

¹⁰¹ Valli, M.; Bruno, P.; Sbarbada, D.; Porta, A.; Vidari, G.; Zanoni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5556-5567.

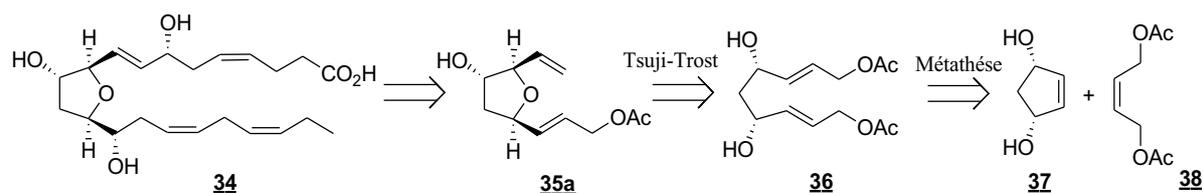


Schéma 38 : Stratégie de synthèse de NeuroFs de type alkényle développée par Zanoni *et coll.*

Le composé diénique **36** est obtenu grâce à une métathèse croisée par ouverture de cycle à partir du composé dihydroxylé **37** et de l'alcène **38** (Schéma 39). La réaction de cyclisation énantiosélective est une réaction de Tsuji-Trost. Elle est catalysée par du palladium, couplée à des ligands chiraux, ici L_1 et L_2 . Suivant le ligand utilisé, le rapport diastéréoisomérique entre les composés cycliques **35a** et **35b** est inversé. Dans un cas, avec le ligand L_1 , l'hydroxyle attaque la face *Re* du complexe de palladium η^3 -allylique pour former le précurseur **35a** (vers les ST-NeuroF) avec un rendement de 86%, un rapport diastéréoisomérique de 80/20 et un excès énantiomérique de 96%. Dans l'autre cas, avec le ligand L_2 , l'hydroxyle attaque la face *Si* du complexe allylique de palladium pour former le précurseur **35b** (vers les AC-NeuroF) avec un rendement de 65%, un rapport diastéréoisomères de 17/83 et un excès énantiomérique de 92%. L'utilisation des deux ligands permet donc d'obtenir deux précurseurs de stéréochimies différentes pour la synthèse de NeuroFs.

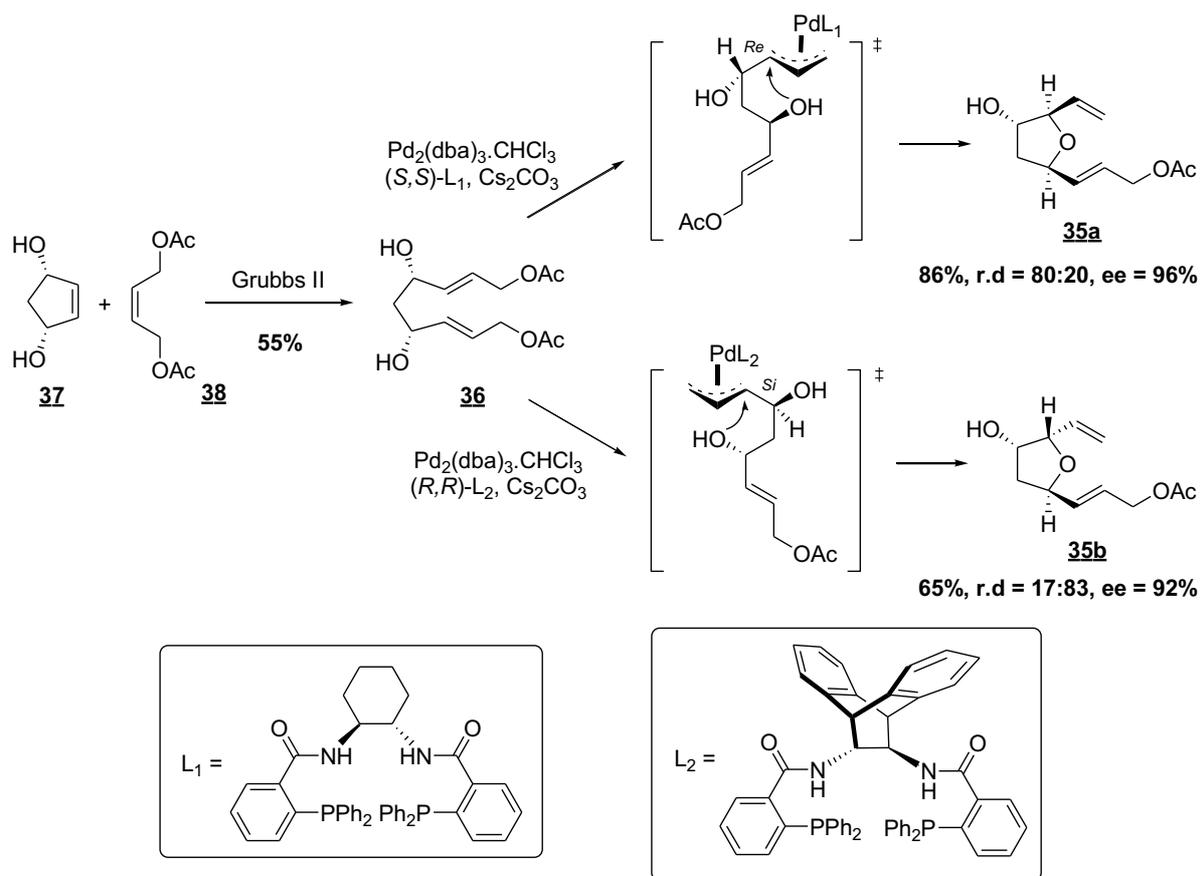
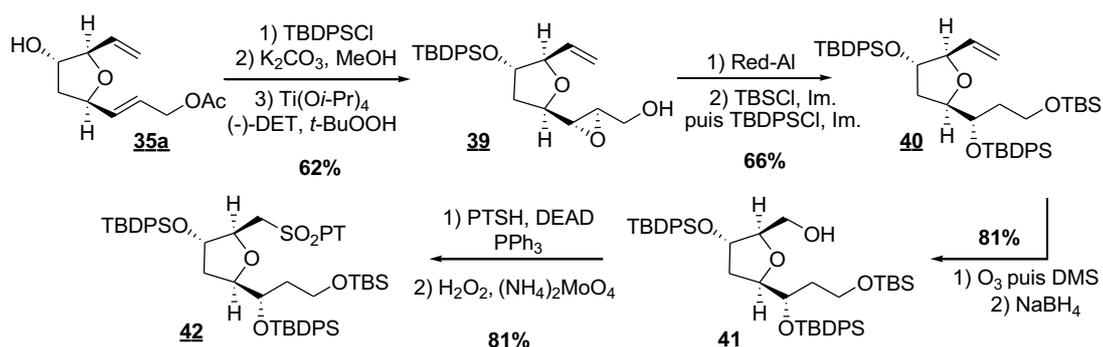
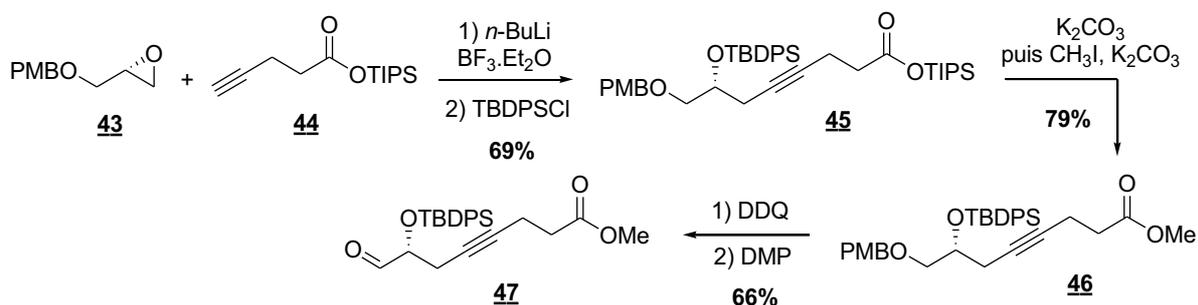


Schéma 39 : Synthèse des précurseurs des ST- et AC-NeuroFs

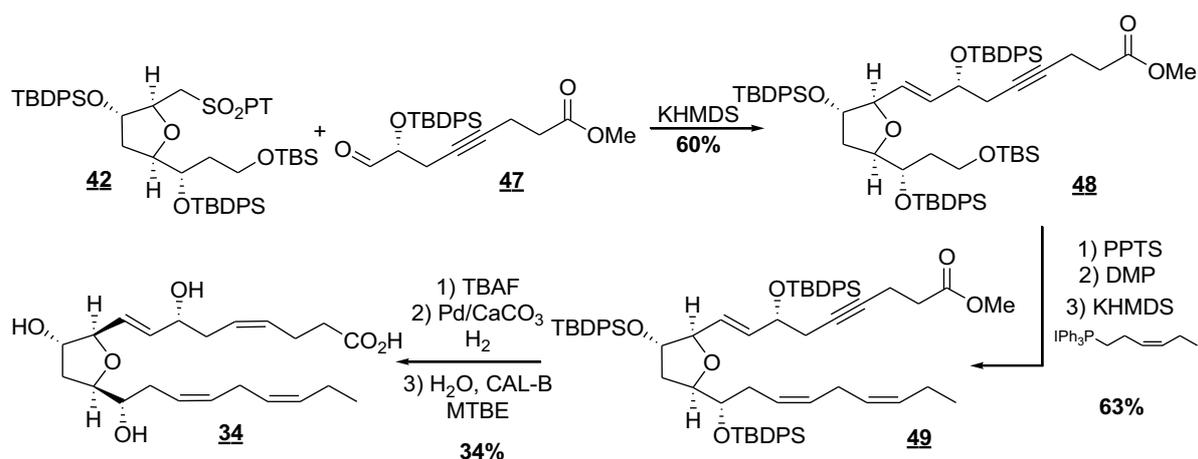
L'alcool secondaire de l'intermédiaire **35a** est protégé par le groupement TBDPS (Schéma 40). Après avoir déprotégé l'alcool primaire par un traitement avec le K_2CO_3 dans le méthanol, l'alcool allylique est époxydé dans les conditions de Sharpless. En fonction de la nature du diéthyltartrate utilisé, les deux stéréochimies du centre asymétrique le plus proche du carbone pourront être obtenues. L'époxyde **39** est ouvert régiosélectivement par le Red-Al et l'alcool primaire est protégé par un groupement TBS alors que le secondaire par un groupement TBDPS. Afin de pouvoir insérer la première chaîne par couplage de Julia-Kocienski, l'alcène **40** est transformé en sulfone **42** par une cascade réactionnelle : ozonolyse, réduction, thioétherification de Mitsunobu et oxydation.

Schéma 40 : Synthèse de la sulfone **42** : précurseur du couplage de Julia-Kocienski

L'aldéhyde, deuxième précurseur de la réaction de couplage, est préparé par addition nucléophile de l'alcyne **44** sur l'époxyde **43** dans les conditions de Yamaguchi (Schéma 41). Après protection de l'alcool libre par un TBDPS, formation de l'ester méthylique et déprotection de l'alcool primaire, ce même alcool est oxydé dans les conditions de Dess-Martin pour donner l'aldéhyde **47**.

Schéma 41 : Formation de l'aldéhyde **47**

Le couplage des précurseurs **42** et **47** est alors réalisé dans les conditions de Julia-Kocienski pour donner accès à l'intermédiaire **48** (Schéma 42). La seconde chaîne latérale est introduite par réaction de Wittig après déprotection sélective et oxydation de l'alcool primaire. Pour finir, la déprotection de tous les alcools en présence de TBAF, suivie de la réduction de l'alcyne en alcène *Z* par le réactif de Lindlar et une hydrolyse enzymatique de l'ester méthylique par la CAL-B, mène à la 7-*epi*-ST- Δ^8 -10-NeuroF **34** en 18 étapes et avec un rendement global de 1,6%. La version deutérée de cette NeuroF a aussi été réalisée à partir de l'intermédiaire **49** par hydrogénation sous D₂.

Schéma 42 : Synthèse de la 7-*epi*-ST- Δ^8 -10-NeuroF 34

2. Bilan de la stratégie développée par Zanoni et coll.

Le groupe de recherche de Zanoni a mis au point une stratégie de synthèse stéréodivergente permettant d'accéder aux NeuroFs de type alkényle AC et ST, par cyclisation intramoléculaire de Tsuji Trost. Cette synthèse présente l'avantage de pouvoir diversifier les chaînes latérales, et à partir de précurseurs avancés. De plus, une unique réaction énantiosélective permet le contrôle de quatre centres à partir d'un composé *méso*. Cependant, cette stratégie ne permet pas d'obtenir les furanoïdes de type ènediol ou les configurations AT et SC du cycle tétrahydrofuranique.

III. Synthèse de furanoïdes développée par Galano et coll.

Notre laboratoire a développé une stratégie de synthèse divergente permettant d'accéder aux différentes familles de furanoïdes (IsoFs, NeuroFs, dihom-IsoFs) de type alkényle et ènediol à partir d'un seul et même intermédiaire commun.^{6,102} La synthèse

¹⁰² de la Torre, A.; Lee, Y. Y.; Mazzoni, A.; Guy A.; Bultel-Poncé, V.; Durand, T.; Oger, C.; Lee, J. C.-Y.; Galano, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2442-2446.

repose sur une cyclisation stéréosélective développée par Borhan.¹⁰³ Les chaînes latérales sont insérées à partir des deux intermédiaires **50** et **51** par réaction de Wittig et de HWE (Schéma 43). Ces deux précurseurs cycliques proviennent d'une cyclisation intramoléculaire 5-*exo*-tet de l'orthoester **52** ou d'une cyclisation intramoléculaire 5-*endo*-tet de l'orthoester **53** permettant l'obtention respective des alkényles et des énediols. Ces deux orthoesters sont obtenus par un jeu de protections régiosélectives à partir de l'intermédiaire commun **54**, lui-même obtenu à partir de l'acide *trans*- β -muconique **55**.

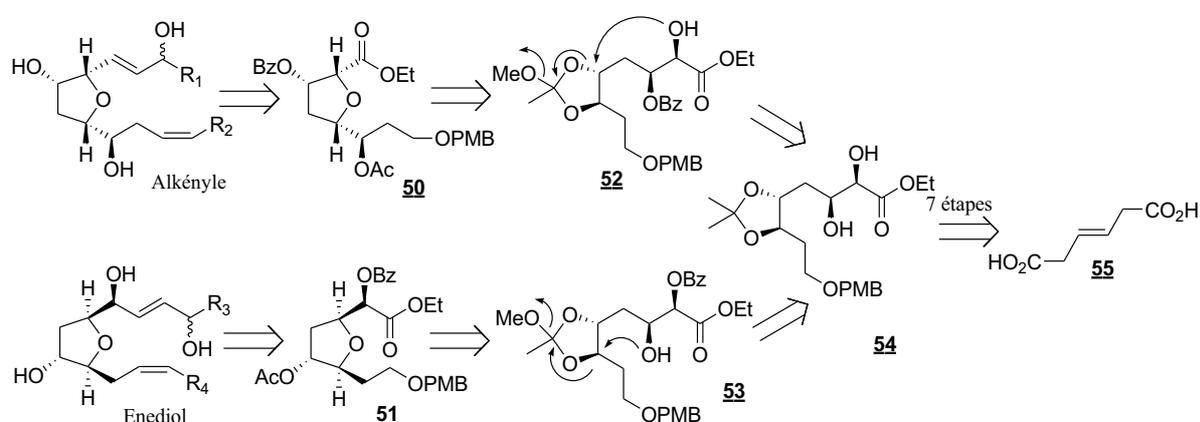


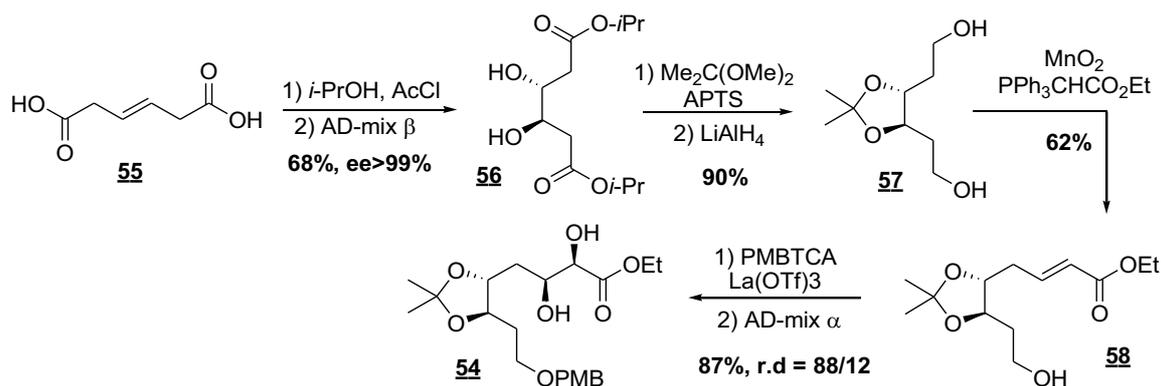
Schéma 43 : Stratégie de synthèse de furanoïdes de type alkényle et énediol développée par Galano *et coll.*

1. Synthèse de l'intermédiaire commun

La synthèse de l'intermédiaire commun **54** commence par la protection des fonctions acides avec des groupements isopropyles, suivie d'une dihydroxylation de Sharpless de la double liaison (Schéma 44). Le diol **56** est protégé sous forme d'acétonide avant de réduire le bis-ester en diol-1,6 **57**. Ce composé de symétrie C_2 est désymétrisé par une mono-oxydation en tandem avec une réaction de Wittig-Horner.¹⁰⁴ L'ester α,β -insaturé **58** est dihydroxylé par une autre réaction de Sharpless, en utilisant l'AD-mix α , après avoir protégé l'alcool primaire par un groupement PMB. Ceci permet d'accéder à l'intermédiaire commun **54** avec un rapport diastéréoisomérique de 88/12.

¹⁰³ Zheng, T.; Narayan, R. S.; Schomaker, J. M.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6946-6947.

¹⁰⁴ Phillips, D. J.; Pillinger, K. S.; Li, W.; Taylor, A. E.; Graham, A. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10528-10533.

Schéma 44 : Synthèse de l'intermédiaire commun **54**

2. Synthèse d'une dihommo-isofurane de type alkényle

En 2014, la stratégie a été validée par la première synthèse d'une dihommo-IsoF de type alkényle (Schéma 45).⁶

Pour cela, l'intermédiaire diol **54** est monoprotégé en position β par groupement benzoyle suivant la méthode de Kusumoto.¹⁰⁵ Cette protection est nécessaire pour éviter la concurrence entre la cyclisation 5-*exo*-tet et la 5-*endo*-tet. Cette protection donne lieu à un mélange de produits protégés en β **55a** et en α **55b** avec un ratio de 4 :1. Toutefois ce mélange n'est pas problématique, car lors du traitement basique de la déprotection de l'acétonide le groupement benzoyle migre entièrement de la position α vers la position β. Le traitement du mélange **55** par le PTSA suivi d'un quench basique mène au triol **56** sous forme d'un seul régioisomère. L'orthoester de Borhan¹⁰³ est alors formé et son activation par un acide de Lewis permet exclusivement la cyclisation 5-*exo*-tet favorable par rapport à la 6-*endo*-tet.¹⁰⁷ De manière intéressante, la réaction demande une température de 15°C. En effet, à 30°C le groupement PMB est totalement clivé et à 0°C la cyclisation n'a pas lieu. Le meilleur résultat est donc obtenu à 15°C avec un rendement de 60% de l'intermédiaire cyclique **50**. Avant de pouvoir insérer différentes chaînes latérales, un changement de groupement protecteur (acétyle et benzoyle) en TBS est nécessaire. Lors du traitement avec K₂CO₃ dans le méthanol, l'ester éthylique est transestérifié en ester méthylique. La réduction de l'ester méthylique en présence de LiBH₄ permet d'accéder à l'alcool **57**.

¹⁰⁵ Oikawa, M.; Wada, A.; Okazaki, F.; Kusumoto, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4469-4471.

A partir de l'intermédiaire cyclique **57**, différentes chaînes latérales peuvent être introduites afin d'accéder à la synthèse de divers furanoïdes. Pour cette première synthèse le laboratoire a réalisé la synthèse de la 10-*epi*-17(*RS*)-SC- Δ^{15} -11-dihomo-IsoF **61**. La chaîne ω est alors introduite par réaction de HWE après oxydation de l'alcool **57**. L'énone **58** est réduite dans les conditions de Luche. Après protection de l'alcool libre et déprotection sélective de l'alcool primaire de son groupement PMB, l'alcool est oxydé dans les conditions de Dess-Martin afin d'introduire la seconde chaîne par réaction de Wittig. Le composé **60** est pour finir clivé des groupements TBS et saponifié pour donner la première dihom-IsoF **61** de type alkényle en 22 étapes et 1,5% de rendement global.

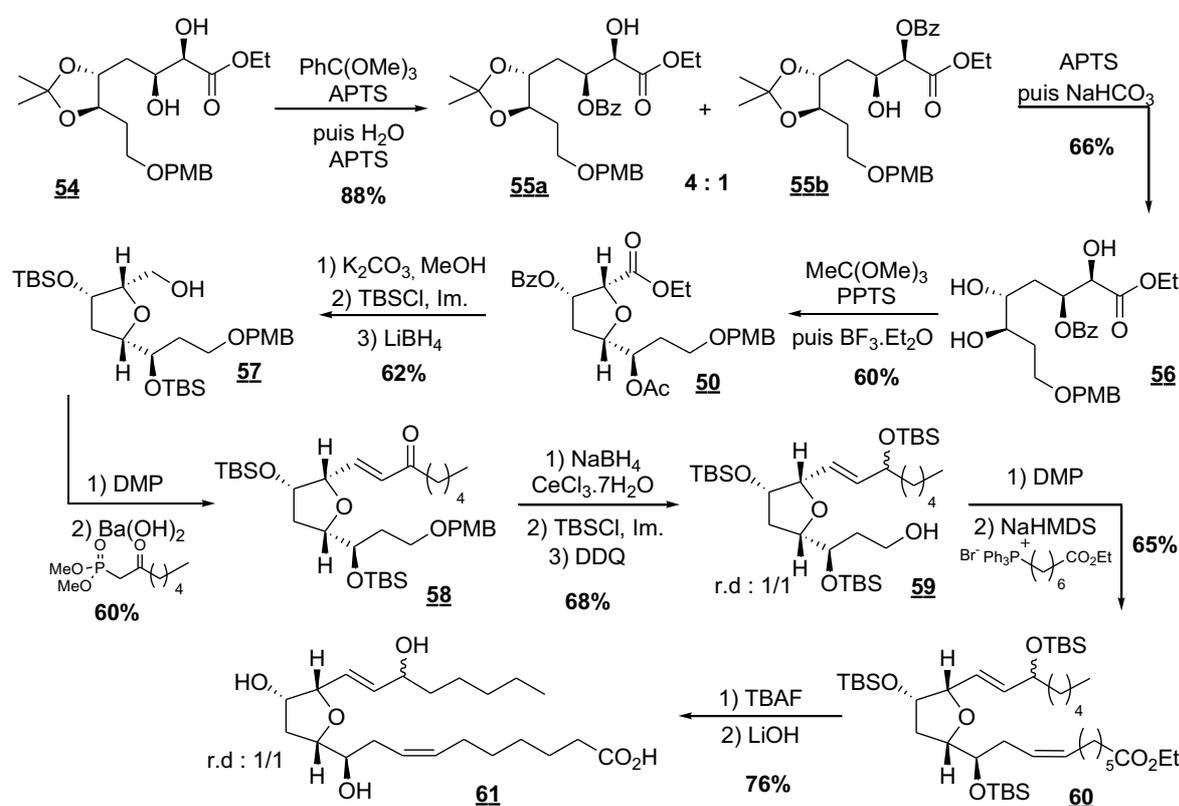


Schéma 45 : Synthèse de la 10-*epi*-17(*RS*)-SC- Δ^{15} -11-dihomo-IsoF **61**

3. Synthèse d'une dihom-isofurane et d'une neurofurane de type ènediol

En 2015, la flexibilité de la stratégie a été mise en évidence grâce à la synthèse de deux furanoïdes de type ènediol.¹⁰²

A partir de l'intermédiaire commun **54**, l'alcool en position α de l'ester est protégé par un seul équivalent de chlorure de benzoyle à basse température et l'acétonide est clivé pour donner le triol **62** (Schéma 46). Le triol **62** est cyclisé suivant les conditions de Borhan. Dans ce cas, un mélange de produit protégé par le PMB et d'alcool déprotégé est obtenu avec un ratio de 3/7. Un traitement au DDQ est alors réalisé afin d'obtenir uniquement le produit déprotégé **63**. A partir de cet intermédiaire cyclique **63** diverses furanoïdes de type ènediol peuvent être synthétisés en faisant varier la structure des chaînes latérales et en inversant l'ordre d'insertion suivant la protection ou non de l'alcool primaire.

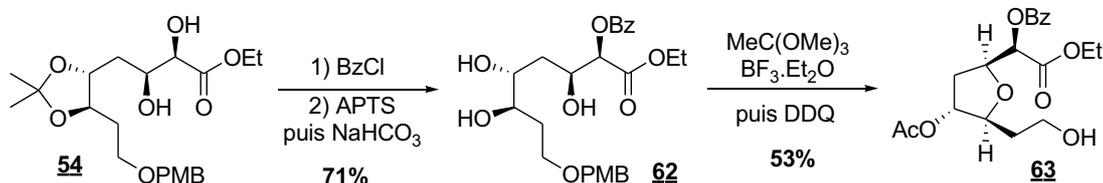


Schéma 46 : Synthèse de l'intermédiaire commun aux furanoïdes de type ènediol

Dans un premier temps, notre laboratoire s'est intéressé à la synthèse de la 7(*RS*)-ST- Δ^8 -11-dihomo-IsoF **67** (Schéma 47). La chaîne ω est introduite par réaction de Wittig après oxydation de l'alcool primaire **63**. Comme précédemment, avant l'insertion de la deuxième chaîne latérale, les groupements protecteurs acétyle et benzoyle du composé **64** doivent être remplacés par des TBS. La chaîne α est alors insérée par réaction de HWE suite à la réduction de l'ester **65** et à l'oxydation de l'alcool primaire en résultant. Pour finir l'énone est réduite dans les conditions de Luche et les fonctions alcools et acide sont déprotégés. La synthèse de la 7(*RS*)-ST- Δ^8 -11-dihomo-IsoF **67** est réalisée en 21 étapes, avec un rendement global de 1,9%.

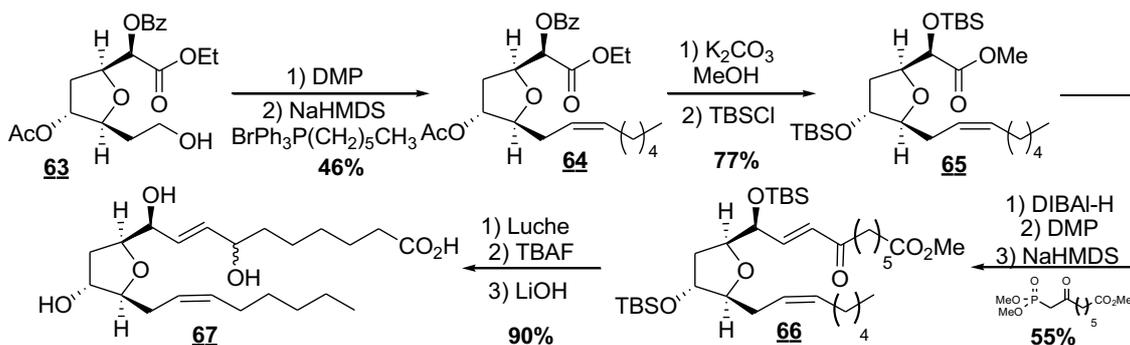


Schéma 47 : Synthèse de la 7(*RS*)-ST- Δ^8 -11-dihomo-IsoF **67**

Une deuxième synthèse, cette fois une NeuroF a permis de montrer que l'insertion des chaînes latérales pouvait être réalisée dans l'autre sens et donc que la stratégie développée est flexible. En effet, certains furanoïdes possèdent des chaînes sensibles, en particulier les chaînes comportant des motifs pentadiényles, comme la 4(*RS*)-ST- Δ^5 -8-NeuroF **73** (Schéma 48), devant être introduite le plus tard possible dans la synthèse.

A partir de l'intermédiaire **63**, l'alcool primaire est protégé par un groupement PMB et les alcools secondaires sont déprotégés de leurs groupements protecteurs acétyle et benzyle, pour être reprotégés par des TBS. Après la même suite réactionnelle que précédemment ; réduction de l'ester **68**, oxydation de l'alcool libre et réaction de HWE, la chaîne α est cette fois-ci introduite en premier. L'énone **69** est alors réduite en alcool allylique, protégé par un groupement TBS et le PMB est déprotégé pour donner l'alcool primaire **70**. La chaîne ω , sensible, est introduite par couplage de Wittig avec le sel de phosphonium correspondant après oxydation de l'alcool en aldéhyde. La déprotection du groupement TBS de l'intermédiaire **71**, avec du TBAF, donne accès à la lactone **72** qui est, par la suite, saponifiée pour achever la synthèse de la 4(*RS*)-ST- Δ^5 -8-NeuroF **73** en 23 étapes et avec un rendement global de 1,6%.

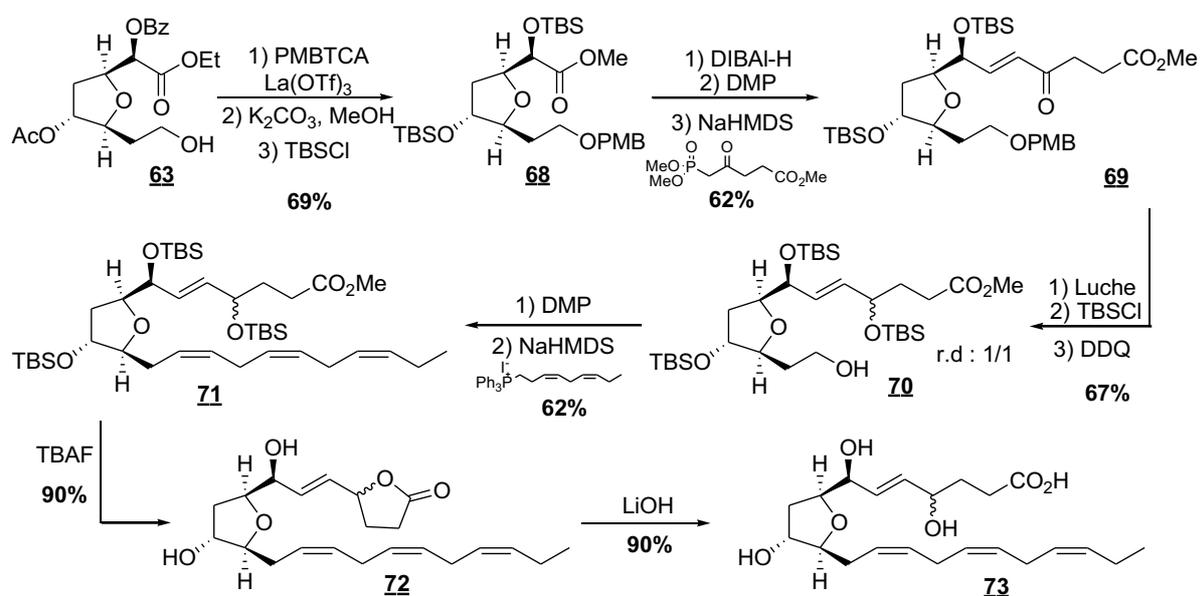


Schéma 48 : Synthèse de la 4(*RS*)-ST- Δ^5 -8-NeuroF **73**

4. Bilan de la stratégie développée par Galano et coll.

Notre laboratoire a mis en place une stratégie très divergente. En effet, les structures alkényle et ènediol sont accessibles à partir d'un même intermédiaire commun. Il est aussi possible d'introduire les chaînes latérales en fin de synthèse et d'inverser leur sens d'insertion pour permettre d'accéder aux différents furanoïdes (IsoFs, NeuroFs et dihom-IsoFs) sans modification de la stratégie. De plus, les différentes combinaisons entre AD-mix- α et β des deux réactions énantiosélectives de dihydroxylation de Sharpless permettent d'obtenir différentes stéréochimies du cycle tétrahydrofurannique. Néanmoins, seules les stéréochimies SC et AC pour les alkényles et ST et AT pour les ènediols sont accessibles avec cette stratégie selon la nature de l'AD-mix utilisé, et un jeu de protection/déprotection est nécessaire.

IV. Conclusion

Jusqu'à aujourd'hui, la synthèse de furanoïdes n'a pas été beaucoup développée, seulement trois stratégies de synthèse ont vu le jour. Ces stratégies sont plus ou moins flexibles, stéréodivergentes et permettent d'obtenir les deux types (alkényle et ènediol) de ces furanoïdes. Cependant même en rassemblant toutes ces stratégies, toutes les stéréochimies ne peuvent pas être obtenues. Il est donc important d'établir une nouvelle stratégie de synthèse divergente et flexible permettant d'accéder à tous les furanoïdes de toutes configurations.

Chapitre II : Une nouvelle stratégie de synthèse basée sur le réarrangement de Payne

I. Une nouvelle stratégie de synthèse

Nous avons vu que les métabolites des AGPI de type furanoïde sont composés d'un centre tétrahydrofuranique et de deux chaînes latérales. Afin de pouvoir accéder à un maximum de familles à partir de la même stratégie, ces chaînes doivent pouvoir être introduites en fin de synthèse sur des intermédiaires bien avancés comportant déjà le cycle furanique et ses 4 centres asymétriques. Les premières étapes devront donc être dédiées à la construction du tétrahydrofurane trisubstitué et ce, de façon énantiosélective et stéréodivergente afin de contrôler les différents centres asymétriques et d'accéder à un maximum d'isomères. Nous avons donc imaginé une stratégie de synthèse innovante reposant sur un double réarrangement de Payne¹⁰⁶ suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet* à partir d'un composé bis-époxydé de symétrie C₂.

Les produits furaniques seront obtenus en introduisant les chaînes latérales désirées sur les systèmes furaniques protégés **74a-d** par réactions de Wittig et/ou d'Horner-Wadsworth-Emmons (Schéma 49). Toutes les structures des chaînes, de type alkényle et énediol, pourront donc être introduites par le biais de la synthèse des sels de phosphonium et des β -cétophosphonates correspondants. L'accès à ces quatre précurseurs est envisagé à partir des cycles furaniques **75a** et **75b** portant quatre des cinq centres stéréogènes. Il est important de noter qu'après un jeu de protection/déprotection sélective de ces tétraols, les chaînes α et ω peuvent être insérées dans un ordre différent. Cela offre une flexibilité essentielle en particulier si une des chaînes demande une réaction d'hydrogénation ou si elle comporte des systèmes bis-allyliques sensibles.

¹⁰⁶ Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819-3822.

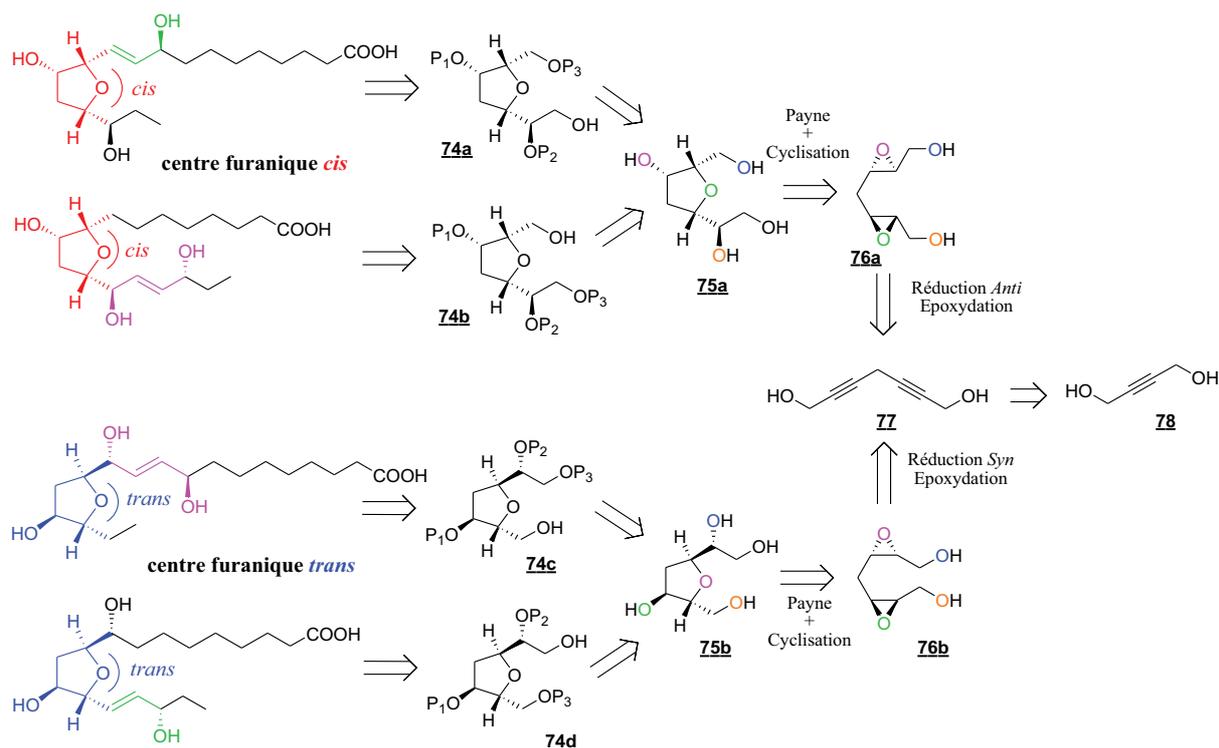


Schéma 49 : Stratégie de synthèse de furanoïdes de type alkényle et énediol basé sur un double réarrangement de Payne

La synthèse originale et inédite des centres furaniques **75a** et **75b** est envisagée via un double réarrangement de Payne en milieu basique suivi d'une réaction de cyclisation intramoléculaire 5-*exo-tet* sur les composés bis-époxydés de symétrie C_2 , **76a** et **76b** (Schéma 50). Cette réaction permettrait de former le centre tétrahydrofuranique trisubstitué en une seule étape, à partir d'un simple bis-époxyde de symétrie C_2 et cela de façon énantiopure. En effet, le produit de départ étant de symétrie C_2 , que la cyclisation se fasse de l'oxygène en « vert » ou de l'oxygène en « rose », le même isomère serait obtenu. Deux centres d'attaque sont possibles sur l'époxyde, mais suivant les règles de Baldwin¹⁰⁷ la cyclisation 5-*exo-tet* sera largement favorisée par rapport à la 6-*endo-tet*.

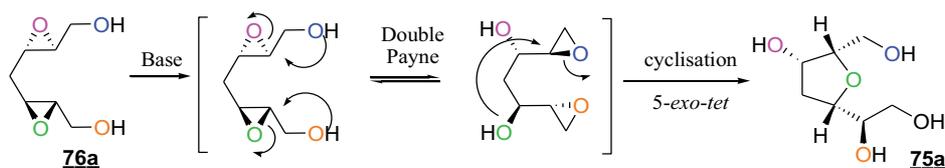


Schéma 50 : Double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet*

¹⁰⁷ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-738.

Les deux bis-époxydes **76a** et **76b** peuvent être obtenus par réduction *syn* ou *anti* du diyne **77** suivie d'une double époxydation énantiosélective de Sharpless.¹⁰⁸ Cette double époxydation permet de contrôler quatre centres stéréogènes en une seule étape. La possibilité de réduire l'alcyne en alcène de configuration *Z* ou *E* permettra l'accès aux stéréochimies *cis* et *trans* du cœur furanique. Il faut aussi noter que le choix d'époxyder sélectivement les faces *Re* ou *Si* des doubles liaisons, en changeant tout simplement de catalyseur, offre l'opportunité d'obtenir tous les énantiomères (Schéma 51).

Pour finir, le diyne **77** sera synthétisé en deux étapes à partir du butyne-diol commercial **78**. Nous nous appuierons sur la synthèse du bis-époxyde **76a**, en quatre étapes, déjà décrite dans la littérature.¹⁰⁹

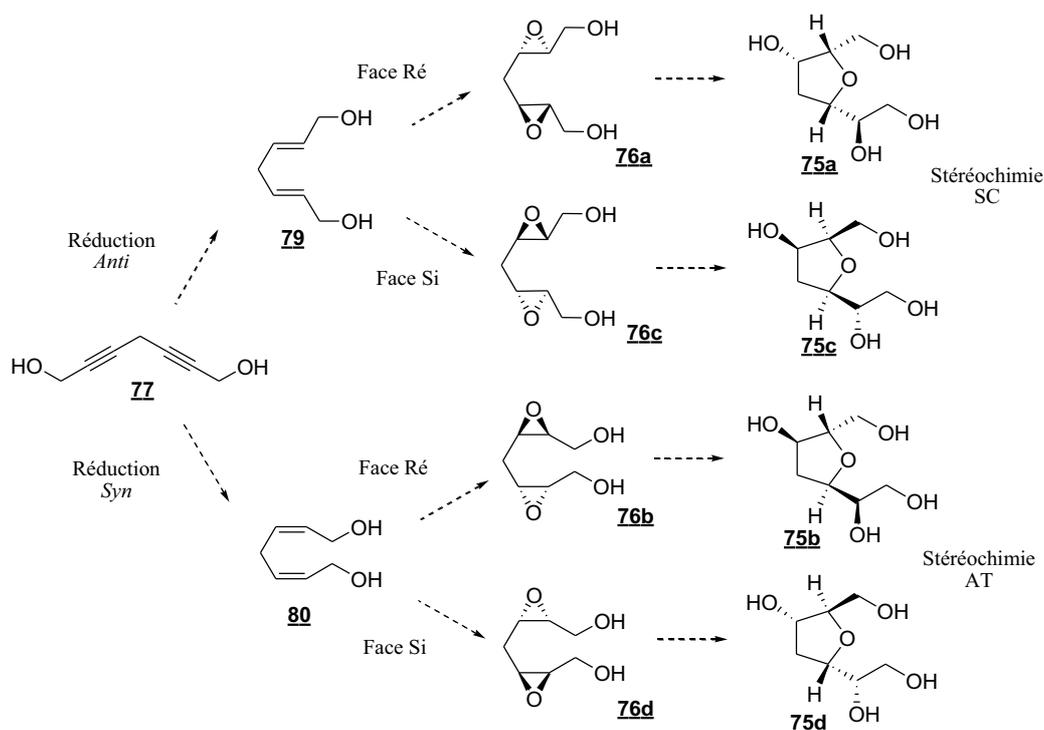


Schéma 51 : Diversité de la stéréochimie du cycle tétrahydrofuranique

Nous proposons donc une stratégie de synthèse originale et innovante permettant d'accéder aux furanoïdes de type alkényle et ènediol, toutes familles confondues (IsoFs, NeuroFs, dihom-IsoFs et « PhytoFs »). En plus d'être divergente, cette stratégie a pour

¹⁰⁸ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

¹⁰⁹ Hoffmann, R. W. ; Kahrs, B. C. ; Schiffer, J. ; Feischauer, J. ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2407-2414.

avantage majeur de permettre d'obtenir différents systèmes furaniques à partir de bis-époxydes simples et facilement accessibles de façon asymétrique.

Etape clé de notre stratégie, la suite de ce chapitre sera essentiellement axée sur le réarrangement de Payne.

II. Le réarrangement de Payne

Le réarrangement de Payne¹⁰⁶ est une isomérisation en condition basique d'époxyde, situé en position α,β d'une fonction alcool, (Schéma 52). Cette migration d'époxyde, qui passe par un mécanisme de type S_N2 , entraîne une inversion de configuration du carbone en position α .



Schéma 52 : Réarrangement de Payne

Cette réaction étant réversible, les deux isomères sont en équilibre. L'ouverture de l'époxyde par un nucléophile ou la capture d'un électrophile permettra de déplacer l'équilibre dans un sens suivant les conditions utilisées.

De par la flexibilité du réarrangement de Payne, l'inversion de configuration à laquelle elle conduit et également depuis l'accès aisé des α,β -époxy-alcools énantiométriquement enrichis par époxydation de Sharpless, le réarrangement de Payne est une réaction synthétiquement intéressante.

Depuis sa découverte, quelques travaux^{110,111,112} ont été réalisés afin de comprendre son mécanisme, d'étudier l'influence des différents facteurs et de proposer des améliorations et des variations comme les aza-Payne ou les thia-Payne. Dans ce paragraphe

¹¹⁰ Hanson, R. M. *Organic Reactions* **2002**, *60*, Chap. 1, edited by Larry E. Overman *et al.* Inc published by Wiley & sons, Inc.

¹¹¹ Jackli, J.; Corey, E. J. *Name réaction for homologation, part II*, **2009**, John Wiley & sons, Inc., 474-488.

¹¹² Ibuka, T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 145-154.

nous allons donc voir les différents aspects de ce réarrangement et son application en synthèse.

1. Son histoire

L'isomérisation d'un époxy-alcool en milieu basique a été rapportée pour la première fois en 1931 par Kohler *et al.*¹¹³ et a été appelée réarrangement de β -oxanol. En 1935, l'hypothèse d'un mécanisme impliquant l'ouverture de l'époxyde pour former un triol suivi d'une perte d'une molécule d'eau pour reformer l'époxyde a été exclue.¹¹⁴ Il faut alors attendre 1957, pour qu'Angyal et Gilham¹¹⁵ proposent un mécanisme impliquant l'attaque intramoléculaire nucléophile de l'hydroxyde sur le carbone en α pour donner un époxyde plus stable. Cette migration d'époxyde est devenue une réaction bien connue dans la chimie des carbohydrates.

En 1962, B. Payne a étudié la migration de différents α,β -époxy-alcools en présence d'hydroxyde de sodium.¹⁰⁶ Dans ces conditions, cette étude a montré que l'équilibre était en faveur de l'époxy-alcool porteur de l'hydroxyde le moins substitué. C'est suite à ces travaux que la réaction fut nommée : « réarrangement de Payne ».

2. Mécanisme

Le mécanisme du réarrangement de Payne a été proposé pour la première fois par Angyal et Gilham.¹¹⁵ En milieu fortement basique et protique, l'alcool est déprotoné. L'alcoolate ainsi formé, nucléophile, va venir attaquer le carbone électrophile en position α pour former un nouvel oxirane en ouvrant l'époxyde existant (Schéma 53). Puis l'alcoolate formé en position β est reprotoné. Cette réaction de substitution nucléophile entraîne une inversion de Walden¹¹⁶ sur le carbone α .

¹¹³ Kohler, E. P.; Richtmyer, N. K.; Hester, W. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 205-223.

¹¹⁴ Kohler, E. P.; Bickel, C. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1099-1101.

¹¹⁵ Angyal, S. J.; Gilham, P. T., *J. Chem. Soc.* **1957**, 3691-3699.

¹¹⁶ Walden, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 133-138.



Schéma 53 : Mécanisme du réarrangement de Payne

Cependant, il semble que le mécanisme soit plus compliqué. En effet en présence de solvants aprotiques la réaction est très lente ou n'a pas du tout lieu. Le solvant jouerait donc un rôle important. Lorsque B. Payne a mis en réaction le 2-méthyl-3,4-époxybutan-2-ol **81** avec un équivalent d'hydruure de sodium dans le THF, aucune migration n'a été observée, et seul l'époxyde de départ a été récupéré (Schéma 54).¹⁰⁶ Cependant, en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, l'époxyde **82** a été formé majoritairement. L'hypothèse suivante a été émise : « dans les solvants aprotiques, l'interaction, plus forte entre le cation et l'alcoolate, empêcherait l'attaque nucléophile sur l'oxirane ». Autrement dit, en milieu aqueux, l'anion **81a** serait plus « libre » pour réaliser cette S_N2 .

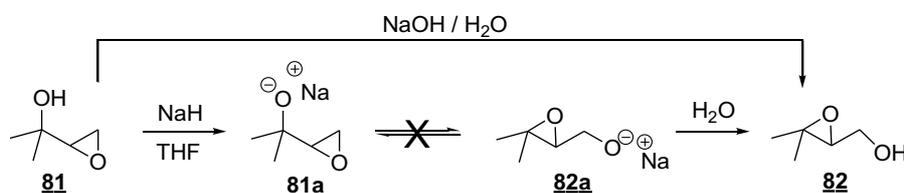


Schéma 54 : Traitement du 2-méthyl-3,4-époxybutan-2-ol par le NaH

Même si différents exemples montrent que le réarrangement de Payne n'a pas lieu en solvant aprotique,¹¹⁷ d'autres montrent que ce dernier a lieu^{118,119,120} (Schéma 55). Cela dépendra donc du substrat, de la base et du solvant.

¹¹⁷ (a) Bajwa, J. S.; Sunay, U. B. *J. Labeled Comp. Radiopharm.* **1997**, *39*, 787-790.

(b) Klute, W.; Krüger, M.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 633-638.

¹¹⁸ Page, P. C. B.; Raynes, C. M.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1* **1990**, 1375-1382.

¹¹⁹ Wang, S.; Howe, G. P.; Mahal, R. S.; Procter, G. *Tetrahedron. Lett.* **1992**, *33*, 3351-3354.

¹²⁰ Sjo, P.; Aasen, A. *J. Acta. Chem. Scand.* **1993**, *47*, 486-491.

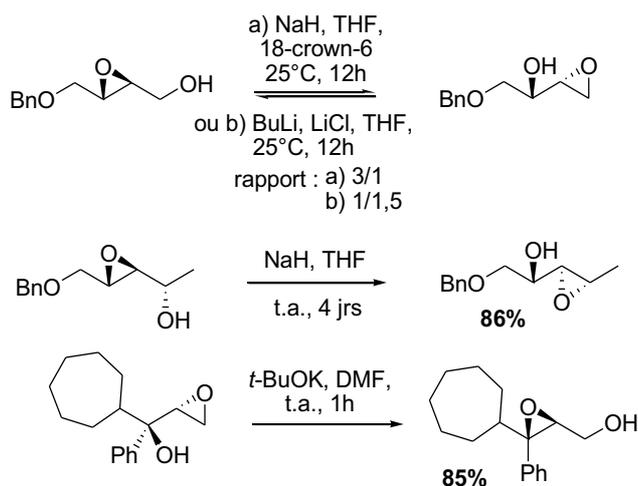


Schéma 55 : Quelques exemples de réarrangement de Payne en milieu aprotique

Le réarrangement de Payne étant une réaction réversible, il est important de tenir compte des aspects thermodynamiques et cinétiques. Dua *et al.* ont réalisé des calculs sur l' α,β -époxy-alcool le plus simple ; le 2,3-époxypropoxyde **83**.¹²¹ En phase gazeuse, il y a compétition entre le réarrangement de Payne et une attaque de l'anion sur le carbone le moins substitué pour donner l'oxétane **83c** (Schéma 56). L'oxétane a une énergie plus basse que les époxydes **83a** et **83b**, il est donc plus stable (Figure 19). D'un point de vue thermodynamique l'oxétane **83c** devrait donc être le produit majoritaire. Seulement, en solution, seuls les deux époxydes **83a** et **83b** sont obtenus. D'après cette étude, on peut en conclure que le réarrangement de Payne est le résultat d'un processus de cyclisation cinétique et non thermodynamique.

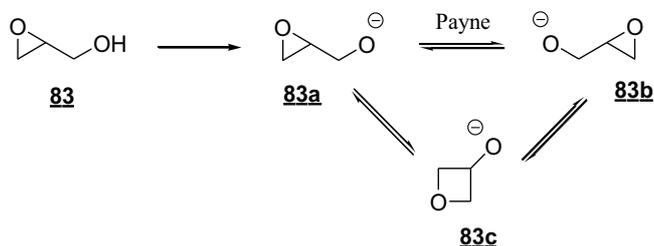


Schéma 56 : Réarrangement possible de l'anion 2,3-époxypropoxyde

¹²¹ Dua, S.; Taylor, M. S.; Buntine, M. A.; Bowie, J. H. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 2* **1997**, 1991-1997.

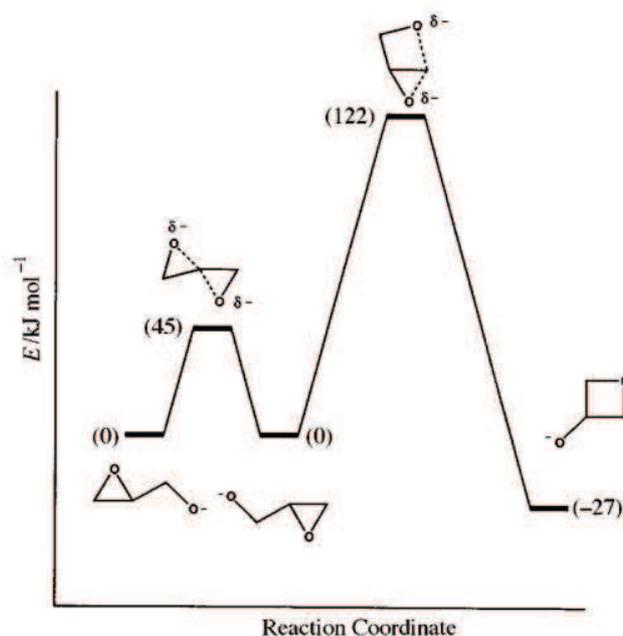


Figure 19 : Diagramme d'énergie de l'anion 2,3-époxypropoxyde en phase gazeuse¹²¹

Considérons maintenant uniquement le réarrangement de Payne. La réaction étant en équilibre, un mélange de deux isomères est obtenu. Payne a mis en évidence que l'équilibre était déplacé en faveur de l'époxyde le plus substitué,¹⁰⁶ soit en faveur du plus stable. Le produit majoritaire résulte donc d'un contrôle thermodynamique. Ceci a été confirmé par un grand nombre de publications.¹²² Cependant, il est possible de déplacer l'équilibre dans le sens d'un contrôle cinétique en suivant le principe de Curtin-Hammett.¹²³ L'équilibre entre les deux isomères étant très rapide et puisqu'il est suivi d'une ouverture de l'époxyde par un nucléophile, qui est une réaction lente, l'équilibre sera alors déplacé vers le produit dont l'ouverture demandera le moins d'énergie. C'est-à-dire le produit cinétique. Dans la majorité des cas, il s'agira du produit résultant de l'attaque du nucléophile sur le carbone le moins encombré (Figure 20).

¹²² Voir les tableaux 1-A et 1-B de la référence 110.

¹²³ Curtin, D. Y. *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 111-128.

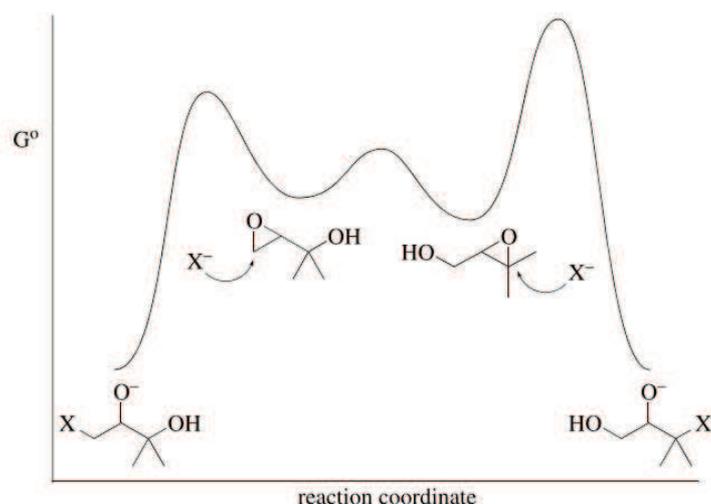
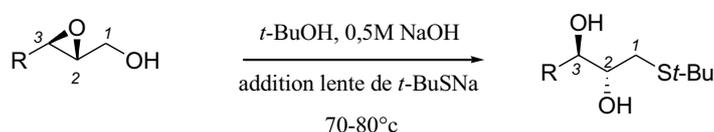


Figure 20 : Diagramme d'énergie du réarrangement de Payne suivi d'une ouverture de l'époxide

Sharpless *et al.*¹²⁴ ont illustré l'application de ce principe en réalisant un réarrangement de Payne suivi de l'ouverture de l'époxide par *t*-BuSNa sur différents substrats (Tableau 4). Les résultats ont montré que les époxides cinétiques, résultant de l'attaque du nucléophile sur le carbone le moins encombré, sont largement majoritaires.



R =	Régiosélectivité*	Rdt %
	2:1	65
	20:1	81
	20:1	88
	15:1	75

*Indication du ratio entre le produit ouvert en C1 et les produits ouvert en C2 et C3

Tableau 4 : Réarrangement de Payne suivi de l'ouverture d'époxide par le *t*-BuSNa sur différents substrats

¹²⁴ Behrens, C. H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687-5696.

Nous venons de voir que le réarrangement de Payne n'est pas si simple qu'il y paraît. Beaucoup de facteurs sont à prendre en compte. En fonction de nos besoins, il faudra jouer avec certains d'entre eux.

Ainsi, dans la suite de ce paragraphe, nous nous sommes intéressés aux différents facteurs influençant le réarrangement de Payne en milieu aqueux puis en milieu organique. Nous verrons également son utilisation dans la synthèse de cycles tétrahydrofuraniques.

3. Influence de différents facteurs

Différents facteurs, comme la température, la concentration et la nature des substituants, influencent le rapport entre les deux isomères.

3.1. La température

La température est notamment un facteur important sur le déplacement de l'équilibre. Mulzer *et al.* ont réalisé le traitement du tosylate **84** avec du méthanoate de sodium à basse température et à température ambiante.¹²⁵ A 4°C aucune migration n'est observée alors qu'à température ambiante le produit de migration **86** est obtenu avec 80% de rendement (Schéma 57).

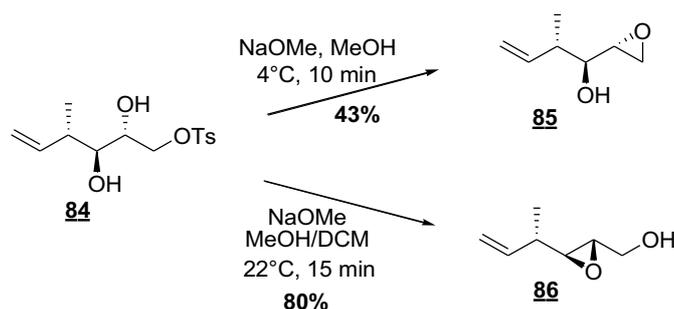


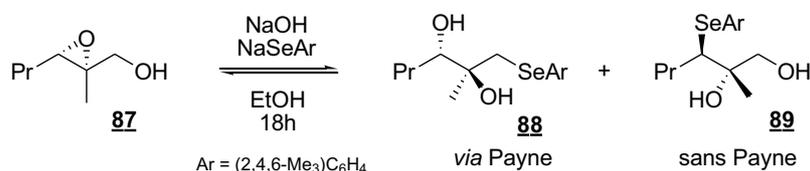
Schéma 57 : Influence de la température

Cette influence de température a aussi été mise en évidence lors de l'ouverture de l'époxyde par un sélénure d'aryle.¹²⁶ Jung *et al.* ont réalisé la réaction à différentes températures (Tableau 5) et les résultats montrent qu'à basse température le produit majoritaire **89**

¹²⁵ Mulzer, J.; Autenrieth-Ansorge, L.; Kirstein, H.; Matsuoka, T.; Munch, W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3784-3789.

¹²⁶ Jung, M. E.; Sun, D. L. *Tetrahedron. Lett.* **2015**, *56*, 3082-3085.

provient de l'ouverture directe de l'époxyde alors qu'à plus haute température le ratio s'inverse, le produit provenant d'un réarrangement de Payne suivi de l'ouverture **88** devient alors majoritaire.

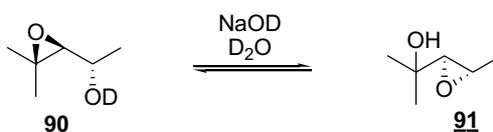


Essais	Température en °C	Rdt en 88	Rdt en 89
1	0	13%	45%
2	22	31%	53%
3	45	40%	23%
4	85	48%	34%

Tableau 5 : Influence de la température sur le traitement de **87** par le NaSeAr

3.2. La concentration

Il apparaît aussi que la concentration de la base aura une influence sur l'équilibre de la réaction. En effet le *ratio* entre l'époxy-alcool **90** et **91** augmente en faveur de l'époxyde le plus substitué **90** lorsque la concentration de NaOH augmente (Tableau 6).¹²⁷



Essais	[NaOH] en mol/L	Rdt en 90	Rdt en 91
1	0.01	50%	50%
2	0.1	52%	48%
3	1	62%	38%

Tableau 6 : Influence de la concentration de base

¹²⁷ Paulsen, H.; Eberstein, K. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3891-3906.

3.3. *La nature des substituants*

Les effets stérique et électronique des substituants influencent aussi sur l'équilibre de la migration de l'époxyde. D'un point de vue stérique, plus un substituant sera encombrant, plus l'équilibre sera déplacé vers l'oxirane le plus encombré. D'un point de vue électronique, un substituant donneur (comme par exemple les groupements avec des effets mesomères donneurs : allyle et phényle) stabilise l'oxirane, ce qui signifie que l'équilibre sera déplacé de manière à ce que l'oxirane soit le plus proche de ce substituant donneur, l'époxyde sera donc moins réactif. Au contraire un substituant électroattracteur (comme par exemple de trifluorométhyle) déstabilisera l'oxirane et le rendra plus réactif vis-à-vis des nucléophiles, l'équilibre sera donc déplacé vers l'époxyde le moins substitué (le moins stable) en présence de nucléophile.

4. Le réarrangement de Payne en milieu aqueux

Nous avons vu que le réarrangement de Payne donne de meilleurs rendements en milieu protique. *Quel meilleur solvant protique que l'eau ?* C'est pour cela que le réarrangement de Payne a été largement développé en milieu aqueux.

4.1. *Les différentes bases*

La migration d'époxyde requière de fortes conditions basiques. En effet les bases faibles seules ne permettent pas de réaliser la déprotonation de l'alcool et donc le réarrangement. Bien entendu, la base doit être plus basique qu'elle n'est nucléophile. Par exemple l'ammoniaque n'engendre pas la migration de l'époxyde, mais va ouvrir l'époxyde (Schéma 58).¹²⁸ En milieu aqueux les bases employées sont donc des hydroxydes comme l'hydroxyde de sodium,^{106,129,130,131} l'hydroxyde de potassium,^{132,133} l'hydroxyde de

¹²⁸ (a) Hümmer, W.; Gracza, T.; Jäger, V. *Tetrahedron. Lett.* 1989, 30, 1517-1520.

(b) Jäger, V.; Stahl, U.; Hümmer, W. *Synthesis* 1991, 9, 776-782.

¹²⁹ Pierre, J.-L.; Chautemps, P.; Arnaud, P. *Bull.Soc.Chim. Fr.* 1969, 106, 1317.

¹³⁰ Herlem, D.; Khuongluu, F. *Tetrahedron* 1997, 53, 673-680.

baryum,^{115,134} et l'hydroxyde de lithium.¹³⁵ L'hydroxyde de baryum étant une base plus douce, le temps de réaction est plus long.

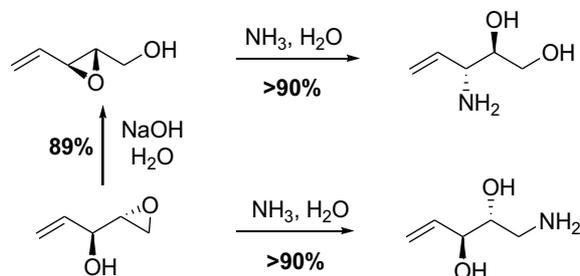


Schéma 58 : Ouverture de l'époxyde par l'ammoniaque

4.2. Réarrangement de Payne suivi de l'ouverture nucléophile de l'époxyde

Nous avons vu que le réarrangement de Payne est un équilibre et que l'époxyde majoritairement formé est l'époxyde le plus stable, soit généralement le plus substitué. Nous avons aussi vu que l'équilibre pouvait être déplacé vers l'époxyde le moins stable en réalisant l'ouverture de l'époxyde par un nucléophile donnant principalement, et parfois même exclusivement, le produit résultant de l'attaque du nucléophile sur le carbone le moins substitué (principe de Curtin-Hammett) (Schéma 59).

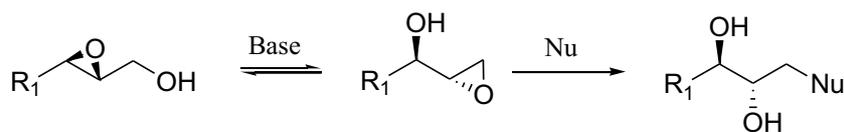


Schéma 59 : Réarrangement de Payne suivi d'une ouverture nucléophile d'époxyde

Le réarrangement de Payne suivi d'une ouverture par un nucléophile est très employé. Cette ouverture d'époxyde sur le carbone le moins substitué est en compétition avec une ouverture directe de l'époxyde. Suivant le nucléophile et la nature du substrat,

¹³¹ Sato, F.; Kobayashi, Y.; Takahashi, O.; Chiba, T.; Takeda, Y. K. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1636-1637.

¹³² Bock, K.; Castilla, I. M.; Lundt, I.; Pedersen, C. *Acta Chem. Scand.* **1989**, 43, 264-268.

¹³³ Penny, M.; Willis, C. L.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 541-545.

¹³⁴ Buchanan, J. G.; Fletcher, R. *J. Chem. Soc., Communication* **1966**, 1926-1931.

¹³⁵ Tius, M. A.; Reddy, N. K.; *Synth. Commun.* **1994**, 24, 859-869.

l'ouverture sera plus ou moins sélective. Le nucléophile employé peut être de différente nature : thiolate (plus particulièrement le phénylthiolate¹³⁶ et *tert*-butylthiolate^{124,137}), amines,¹²⁴ sulfonamides,¹³⁸ azoture,¹³⁹ cyanure,^{138,140} hydrure,¹³⁸ et alcoolate¹⁴¹ (Schéma 60).

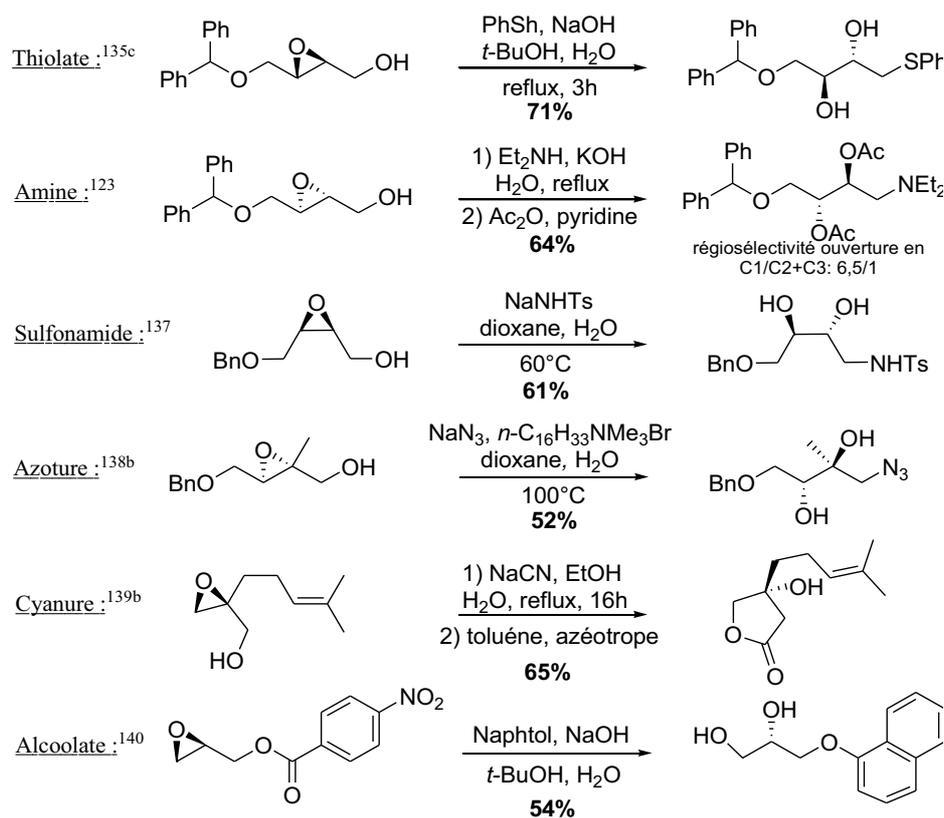
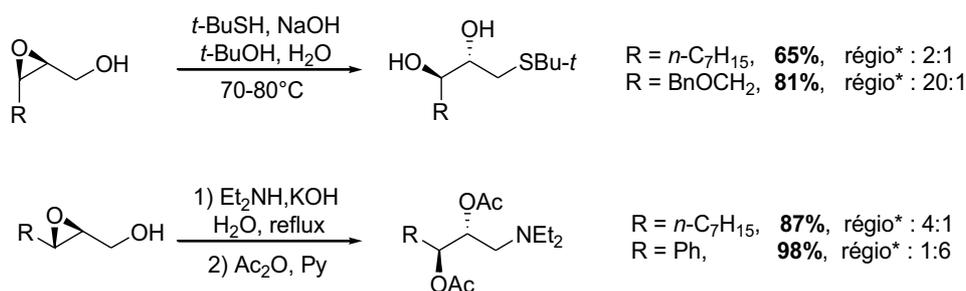


Schéma 60 : Quelques exemples d'ouverture nucléophile d'époxyde

- ¹³⁶ (a) Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. *J. J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1373-1378.
 (b) Kennedy, I. A.; Hemscheidt, T.; Britten, J. F.; Spenser, I. D. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1329-1337.
 (c) Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A. I.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245-264.
 (d) Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3515-3516.
 (e) Boeckman, R. K., Jr.; Pruitt, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8286-8288.
 (g) Toshimitsu, A.; Hirose, C.; Tamao, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8997-9008.
- ¹³⁷ Trost, B. M.; Shi, Z. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7459-7460.
- ¹³⁸ Sharpless, K. B.; Behrens, C. H.; Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Takatani, M.; Viti, S. M.; Walker, F. J.; Woodard, S. S. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 589-604.
- ¹³⁹ (a) Azzena, F.; Calvani, F.; Crotti, P.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10601-10626.
 (b) Garner, P.; Park, J. M.; Rotello, V. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3299-3302.
 (c) Carless, H. A. J.; Malik, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1135-1138.
- ¹⁴⁰ (a) Goering, B. K.; Lee, K. J.; An, B. J.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1100-1103.
 (b) Takano, S.; Morimoto, M.; Satoh, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1984**, *3*, 1261-1262.
- ¹⁴¹ Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 667-671.

Il est important de noter que la majorité des ouvertures d'époxyde est réalisée en chauffant, et le plus souvent au reflux du solvant utilisé. L'ouverture d'époxyde étant une réaction lente, elle demande plus d'énergie. De façon générale, un groupement R électroattracteur permet une ouverture de l'époxyde sur le carbone le moins substitué, c'est alors plus sélectif. La même remarque a été faite pour des groupements non-allyliques et non-benzylique (Schéma 61).¹²⁴

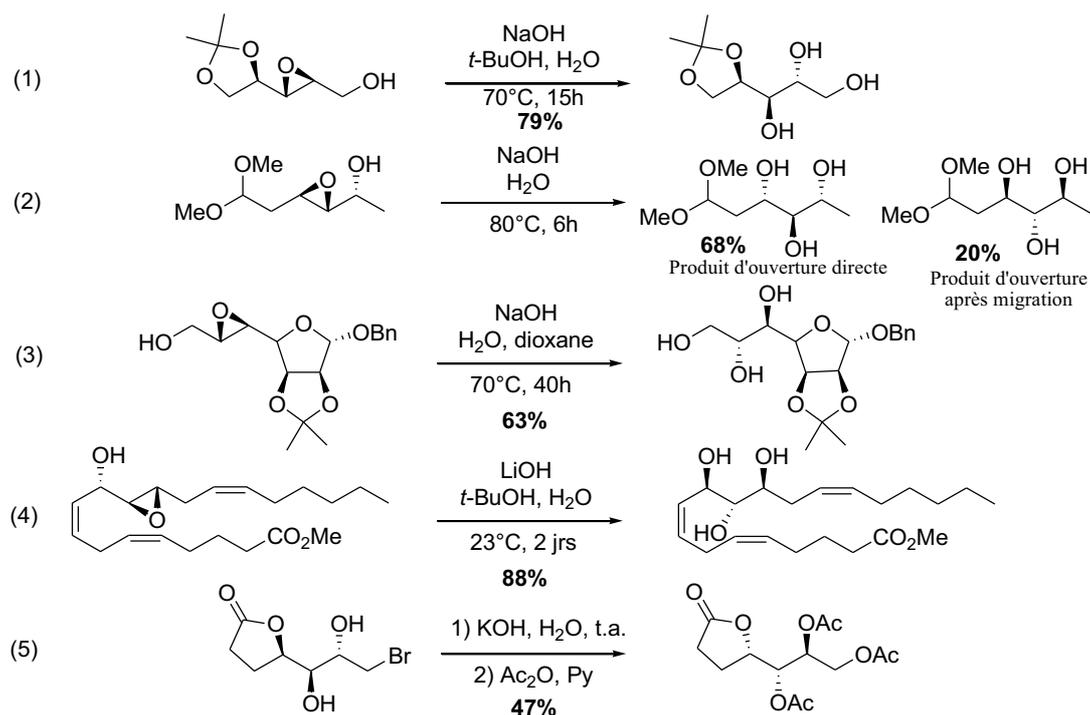


*régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde sur le carbone C1:C2+C3

Schéma 61 : Influence du groupement R sur la sélectivité

L'ouverture d'époxyde nucléophile peut aussi avoir lieu avec les bases hydroxylées. En effet, l'anion hydroxyde est aussi un bon nucléophile. Beaucoup d'exemples de ce type d'ouverture sont répertoriés dans la littérature (Schéma 62).¹⁴²

¹⁴² Pour les exemples d'ouverture d'époxyde avec une base hydroxylée voir tableau 3-D de la référence 110



Références des réactions : (1),^{136a} (2),¹⁴³ (3),¹⁴⁴ (4),¹⁴⁵ (5)¹⁴⁶

Schéma 62 : Quelques exemples d'ouverture d'époxyde par l'anion hydroxyde

L'ouverture de l'époxyde par l'anion hydroxyde sur le carbone le moins substitué est plus sélective lorsque l'époxyde n'est pas activé par un groupement allylique ou benzylique.^{136a} Pour les époxydes cycliques, l'ouverture de l'époxyde se fera préférentiellement en position axiale afin de former un produit di-axial qui sera plus stable (Schéma 63).¹⁴⁷

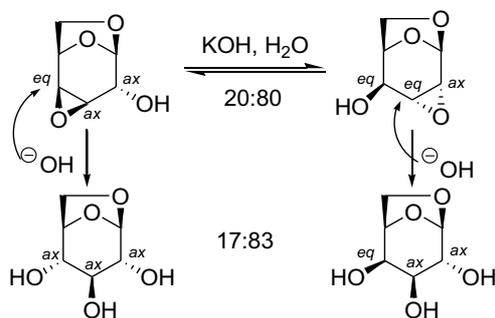


Schéma 63 : Ouverture d'époxyde d'un composé cyclique

¹⁴³ Arshava, B. M.; Raifel'd, Y. E.; Makin, S. M. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1990**, *26*, 1664-1671.

¹⁴⁴ Brimacombe, J. S.; Kabir, A. K. M. S. *Carbohydr. Res.* **1986**, *152*, 329-334.

¹⁴⁵ Vasiljeva, L. L.; Pivnitsky, K. K. *Mendeleev Comm.* **1996**, *6*, 251-252.

¹⁴⁶ Bock, K.; Lundt, I.; Pedersen, C. *Carbohydr. Res.* **1988**, *179*, 87-96.

¹⁴⁷ Rinaldi, P. L.; Levy, G. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4348-4351.

Dans la majorité des cas, cette ouverture d'époxyde est observée à des températures supérieures à la température ambiante. On peut donc en conclure qu'à haute température l'ouverture d'époxyde par les ions hydroxydes sera favorisée.

L'ouverture d'époxyde par les ions hydroxydes est parfois inévitable. En effet, celle-ci peut avoir lieu avant le réarrangement de Payne, en particulier dans les cas où l'époxyde est en position terminale. Cependant, il est possible de pallier à l'ouverture d'époxyde en étant en milieu anhydre. Rokach *et al.*¹⁴⁸ ont réalisé la conversion de l'acide carboxylique **92** en lactone **93a** en milieu organique anhydre (Schéma 64). Cette lactone **93a** est le fruit de deux réarrangements de Payne consécutifs suivis de la lactonisation, ce qui engendre l'inversion de configuration des trois centres stéréogènes. En milieu aqueux, seule la lactone **93b**, énantiomère de la **93a**, provenant de l'ouverture directe de l'époxyde terminal est obtenue. Dans ce cas, aucun centre stéréogène n'est inversé. Lorsque les substrats sont solubles en milieu organique, il est donc possible de pallier à l'ouverture de l'oxirane en réalisant le réarrangement de Payne dans des conditions anhydres. Il est aussi important de noter qu'il est possible d'accéder à divers isomères en jouant sur cette ouverture d'époxyde. Cela donne une certaine flexibilité.

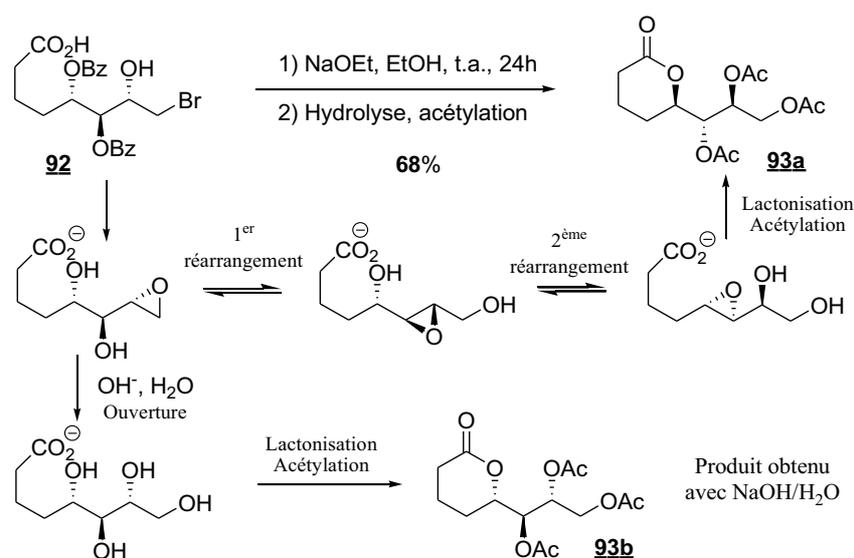


Schéma 64 : Conversion de l'acide carboxylique **92** en lactone **93a** et **93b**

¹⁴⁸ (a) Prasit, P.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4421-4422.

(b) Prasit, P.; Robertson, G.; Rokach, J. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 93-104.

Dans des cas particuliers, l'ouverture de l'époxyde après migration ou sans migration donne accès à un seul produit, de stéréochimie identique (Schéma 65).¹⁴⁹ Cela se produit lorsque les substrats comportent un unique centre asymétrique qui est le carbone α de l'époxy-alcool. Dans ce cas, on dit qu'on a un époxy-alcool pseudo-symétrique. L'emploi de ce type de composé peut être très utile pour l'obtention d'un unique isomère.

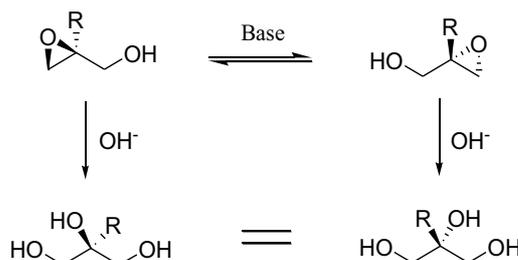


Schéma 65 : Cas particuliers des époxy-alcools pseudo-symétriques

4.3. Utilisation en synthèse

L'isomérisation d'époxyde peut s'avérer utile lors de synthèse de composés, en particulier lorsque celle-ci est suivie de l'ouverture de l'époxyde. En effet, cette méthode est facile à mettre en place surtout depuis qu'il est possible d'époxyder énantiosélectivement les alcools allyliques par catalyse asymétrique.

En milieu aqueux il est peu courant d'isoler le produit provenant du réarrangement de Payne car il est souvent suivi de l'ouverture d'époxyde, d'une acétylation, d'une lactonisation, (...). Cependant il peut être isolé quelques fois comme dans l'hémisynthèse du (-)-borjatirol,¹⁵⁰ un di-terpène, ou la synthèse d'un dérivé du gibberelin A₃¹⁵¹ (Schéma 66).

¹⁴⁹ Hanson, R. M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 437-475.

¹⁵⁰ Herlem, D.; Khuonghuu, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 673-680.

¹⁵¹ Penny, M.; Willis, C. L.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 541-545.

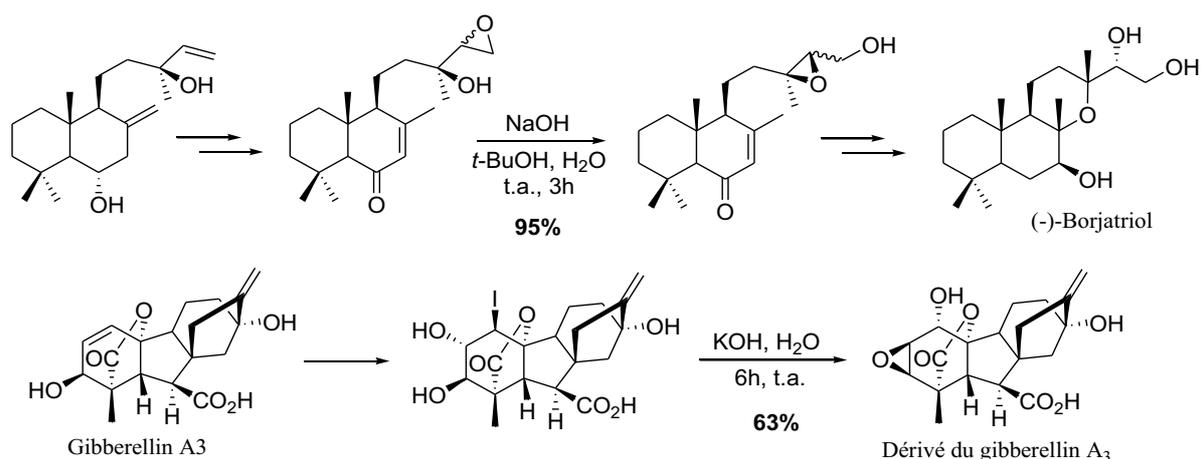


Schéma 66 : Synthèse du (-)-Borjatriol et d'un dérivé du Gibberellin A₃

Le réarrangement de Payne suivi d'une ouverture par un nucléophile est l'utilisation la plus courante en synthèse. Par exemple les synthèses de la (-)-Vertinolide,¹⁵² d'un fragment de la méthyle sartortuoate,¹⁵³ de la (+)-1-déoxynojirimycin¹⁵⁴ et des 3-epiaustraline, australine et 7-epialexine¹⁵⁵ ont été réalisées grâce à une époxydation énantiosélective suivie d'un réarrangement de Payne et d'une ouverture d'époxyde par un ion cyanure, un ion hydroxyde ou un ion ammonium (Schéma 67 et Schéma 68).

¹⁵² Wrobel, J. E.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3761-3764.

¹⁵³ Yao, H.; Gao, Y.; Liu, P.; Sun, B.; Xu, X. *Synlett.* **2007**, *4*, 571-574.

¹⁵⁴ Danoun, G.; Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4221-4224.

¹⁵⁵ Romero, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264-8268.

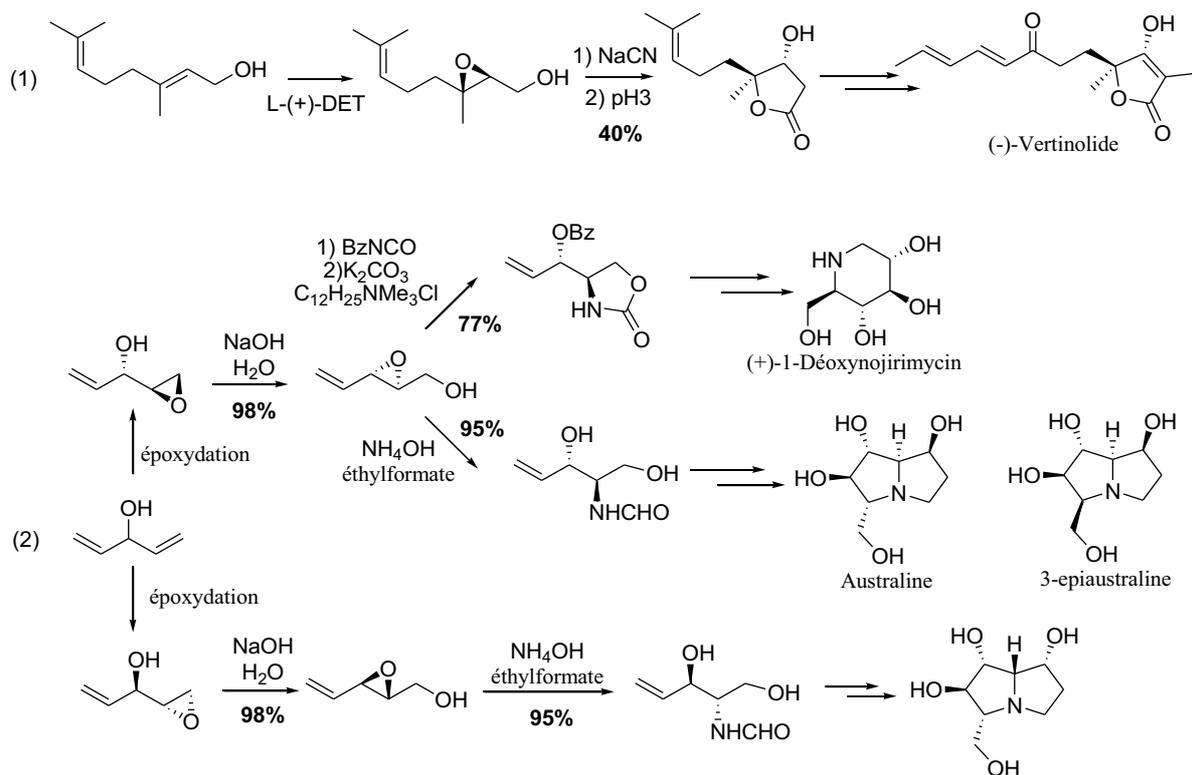


Schéma 67 : Exemples de synthèse par époxydation asymétrique, réarrangement de Payne suivi d'une ouverture d'époxyde

Pour la synthèse du fragment de la méthyle sartortuoate, les auteurs ont réalisé un réarrangement de Payne suivi de l'ouverture pour contourner la non-réactivité de l'époxyde **86** (Schéma 68). En effet, les auteurs n'ont pas réussi à ouvrir directement cet époxyde sur le carbone tertiaire. L'ouverture par les ions hydroxydes est une méthode très utilisée dans la synthèse de carbohydrate.^{136a,156}

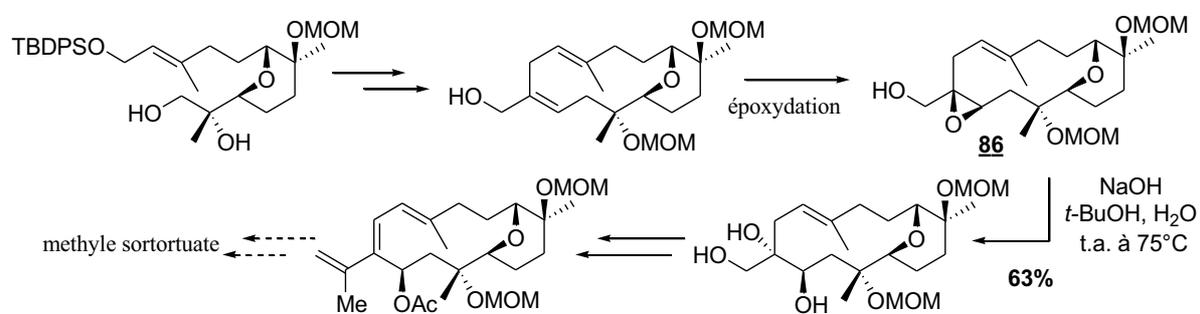


Schéma 68 : Synthèse du fragment de la méthyle Sartortuoate

¹⁵⁶ Roush, W. R.; Straub, J. A.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1636-1648.

Le réarrangement de Payne est aussi utilisé dans la synthèse de cycles tétrahydrofuraniques. Les diverses synthèses de ces cycles seront vues plus en détail dans le paragraphe II. 4. de ce chapitre.

5. Le réarrangement de Payne en milieu organique

5.1. Solvant protique

Lors de l'étude mécanistique, nous avons vu que de meilleurs rendements étaient obtenus en milieu protique car les ions hydroxydes sont plus « libres ». Le milieu organique protique apporte deux avantages : il permet de mieux solubiliser les substrats et diminue le nombre d'ouvertures indésirables par les ions hydroxydes. Cependant les réactions sont plus lentes en milieu organique. Divers systèmes base/solvant ont été employés comme NaOMe/MeOH,¹²⁵ NaOEt/EtOH,¹⁴⁸ *t*-BuOK/*t*-BuOH,¹⁵⁷ K₂CO₃/MeOH¹⁵⁸ ou *i*-PrOH,¹⁵⁹ NaOH¹⁶⁰ ou KOH/MeOH,¹⁶¹ (...). Le système le plus utilisé est le système NaOMe/MeOH, car le méthanol est le meilleur mime de l'eau. Néanmoins lorsque l'on chauffe à reflux, l'ouverture de l'époxyde par les ions MeO⁻ peut avoir lieu.¹⁶²

Comme en milieu aqueux, en milieu organique protique, l'isomère majoritaire sera l'isomère comportant l'alcool le moins substitué afin d'avoir l'époxyde le plus stable (le plus substitué). Par exemple, le traitement de l'alcool tertiaire **94** par la soude dans le *tert*-butanol donne l'alcool secondaire **95** avec un ratio de 97/3 en **95/94** (Schéma 69).¹⁶³

¹⁵⁷ Soloman, R.G.; Basu, B.; Roy, S.; Sachinuala, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3096-3106.

¹⁵⁸ Kang, S.-K.; Kim, Y.-S.; Lim, J.-S.; Kim, K.-S.; Kim, S.-G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 363-366.

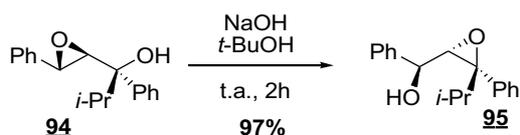
¹⁵⁹ Sorribas, A.; Jiménez, J. I.; Yoshida, W. Y.; Williams, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6581-6586.

¹⁶⁰ Mubarak, A.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4265-4268.

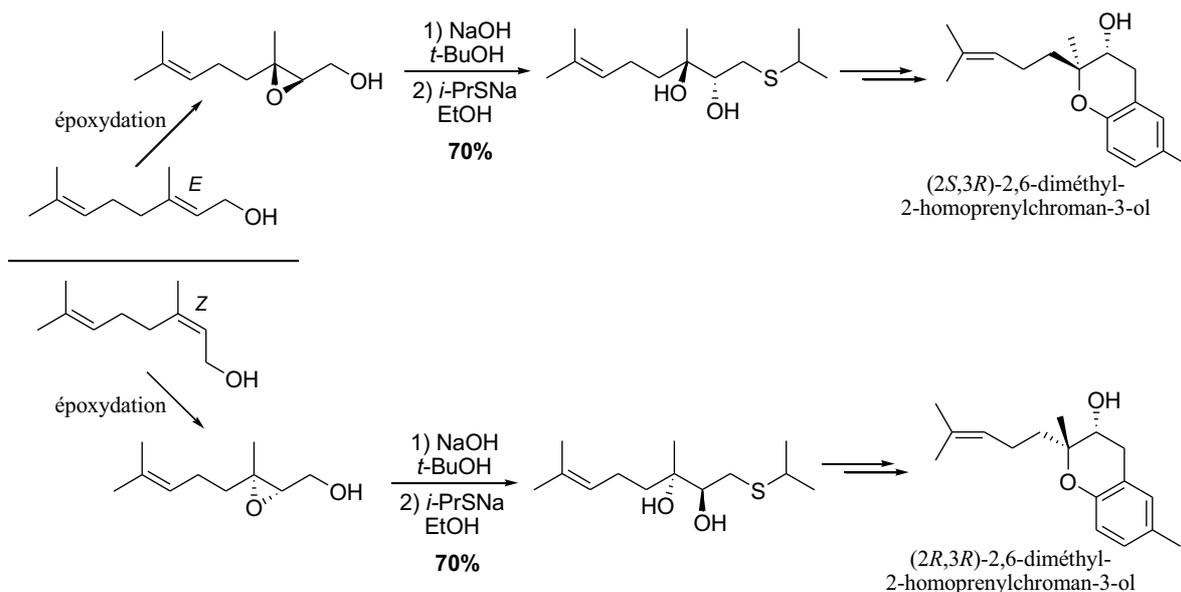
¹⁶¹ Morrison, G. A.; Wilkinson, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 345-351.

¹⁶² Raifel'd, Y. E.; Arshava, B. M.; Zil'berg, L. L.; Makin, S. M. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1988**, *24*, 2258-2264.

¹⁶³ Bickley, J. F.; Gillmore, A. T.; Roberts, S. M.; Skidmore, M. J.; Steiner, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 1109-1115.

Schéma 69 : Migration de l'époxyde 94 en époxyde 95

Contrairement au milieu aqueux, l'ouverture d'époxyde par un nucléophile se fait plus rare en milieu organique protique. On trouve quand même quelques exemples, comme la synthèse des (2*S*,3*R*)- et (2*R*,3*R*)-2,6-diméthyl-2-homoprenylchroman-3-ol par l'intermédiaire d'un réarrangement de Payne suivi d'une ouverture nucléophile par l'ion isopropyle mercaptide (Schéma 70).¹⁶⁴ Cette stratégie de synthèse permet d'obtenir les deux configurations du carbone, en changeant uniquement la configuration de la double liaison de l'alcool allylique.

Schéma 70 : Synthèse des (2*S*,3*R*)- et (2*R*,3*R*)-2,6-diméthyl-2-homoprenylchroman-3-ol

En revanche, en milieu organique le piégeage de l'alcoolate, formé après la migration de l'époxyde, par un électrophile est possible. Cette méthode a été employée pour la synthèse du (+)-spatol, par Salomon *et al.*¹⁶⁵ L'alcool secondaire de l'époxyde 96 est transformé en mésylate (Schéma 71) puis, un traitement basique avec le $t\text{-BuOK}$ engendre la migration de l'époxyde par l'attaque de l'alcoolate tertiaire. L'alcoolate formé est alors piégé

¹⁶⁴ Inoue, S.; Asami, M.; Honda, K.; Shrestha, K. S.; Takahashi, M.; Yoshino, T. *Synlett* **1998**, 6, 679-681.

¹⁶⁵ Salomon, R. G.; Basu, B.; Roy, S. Sachinvala, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3096-3106.

par le carbone adjacent qui est électrophile grâce à son groupement partant. Le bis-époxyde **97** est alors déprotégé pour finir la synthèse du (+)-spatol.

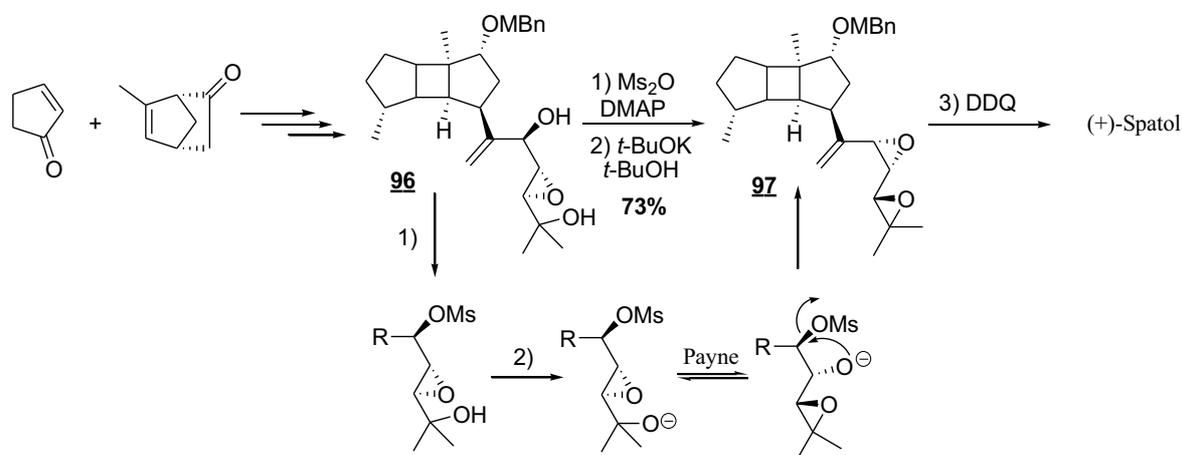


Schéma 71 : Synthèse de (+)-Spatol par piégeage électrophile

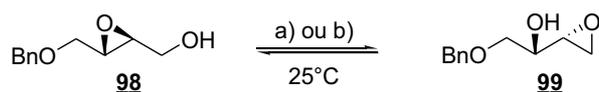
5.2. Solvant aprotique

Les premiers travaux réalisés sur le réarrangement de Payne¹⁰⁶ ont décrit que les conditions aprotiques n'avaient aucun effet sur la migration d'époxyde et que cela pouvait être dû à la chélation trop forte entre le cation présent dans le milieu avec l'alcoolate. Cependant plusieurs études ont montré qu'il était possible d'initier la migration avec certaines bases en milieu aprotiques, comme l'hydrure de sodium¹¹⁹ ou de potassium,¹⁶⁶ *tert*-butanolate de potassium¹²⁰ et les bases lithiées.^{167,168} L'utilisation de ces systèmes aprotiques pourrait permettre de pallier aux ouvertures d'époxydes non désirées par les ions hydroxydes. De plus, l'équilibre pourrait être déplacé dans le sens inverse qu'en conditions protiques. Par exemple, avec NaH dans le THF le ratio entre les époxydes **98** et **99** est inversé par rapport à celui obtenu en milieu aqueux (Schéma 72).¹¹⁸

¹⁶⁶ Hoshino, O.; Ishizaki, M.; Kamei, K.; Taguchi, M.; Nagao, T.; Iwaoka, K.; Sawaki, S.; Umezawa, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 571-580.

¹⁶⁷ Doris, E.; Dechoux, L.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12700-12704.

¹⁶⁸ Hall, D.; Sevin, A.-F.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7123-7126.



Conditions : a) NaH, 18-crown-6, THF, 12h Ratio **98:99** : a) 75/25
 b) NaOH, H₂O, 1,5h b) 46/54

Schéma 72 : Influence de la nature du milieu sur le déplacement de l'équilibre

Dans des milieux aprotiques quelques exemples d'ouverture d'époxyde par un nucléophile comme un alcoolate,¹⁶⁹ un azoture,^{139a} un halogénure,¹⁷⁰ un cuprate,^{118,171} ont également été décrits (Schéma 72).

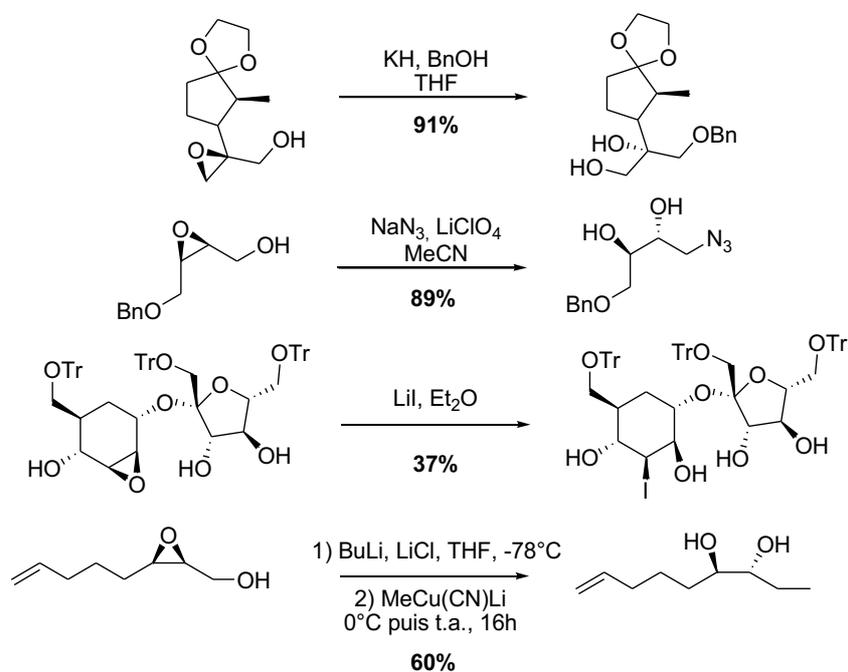


Schéma 73 : Exemples d'ouverture nucléophile de l'époxyde en milieu aprotique

De façon intéressante, en milieu anhydre, le piégeage de l'alcoolate par un électrophile de type halogénure d'alkyle sera plus favorisé qu'en milieu aqueux. Cependant, peu d'alkylations suite à un réarrangement de Payne ont été étudiées. En effet, la réaction d'alkylation étant plus rapide que la migration d'époxyde, l'alkylation se fera en premier au

¹⁶⁹ Nishikimi, Y.; Jimori, T.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3354-3359.

¹⁷⁰ Gurjar, M. K.; Hough, L.; Richardson, A. C.; Sincharoenkul, L. V. *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, 53-61.

¹⁷¹ Page, P. C. B.; Rayner, C. M.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 356-359.

détriment du réarrangement, sauf dans le cas où l'isomérisation mène un alcool tertiaire à un alcool primaire (Schéma 74).¹⁷²

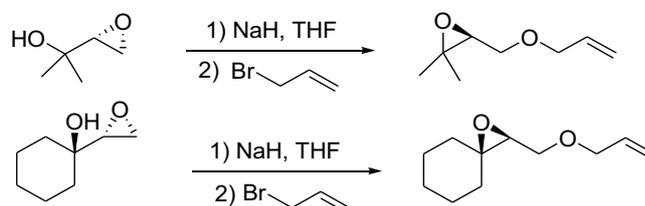


Schéma 74 : piégeage de l'alcoolate par un électrophile de type alkyle

5.3. Milieu non basique

On pourrait croire que la migration d'époxyde en milieu non basique ne pourrait pas être observée, pourtant elle a été décrite plusieurs fois.¹⁷³ En 1999, dans le cadre d'une étude sur la cyclisation régio- et énantiosélective des époxy-alcools, Jacobsen *et al.*¹⁷⁴ ont mis en évidence le réarrangement de Payne par un complexe chiral au cobalt et plus exactement un salen. L'époxy-diol *méso* **100** donnant accès à l'époxy-1,2-diol **101**, époxyde résultant de la migration, par un traitement catalytique avec le complexe (*R,R*)-**102** dans le *tert*-butyl méthyl éther (TBME) avec un très bon rendement et une bonne énantiosélectivité (Schéma 75). Cette méthode a été appliquée pour la synthèse totale de la (+)-peloruside A¹⁷⁵ par ce même groupe et pour la synthèse d'un dérivé de L-galactose par le groupe de Christina White.¹⁷⁶

¹⁷² Bird, C. W.; Hormozi, N. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, *29*, 705-706.

¹⁷³ (a) Morrison, G. A.; Wilkinson, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2003-2007.

(b) Mandel, M.; Hudlicky, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1537-1537.

¹⁷⁴ Wu, M. H.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2012-2014.

¹⁷⁵ McGowan, M. A.; Stevenson, C. P.; Schiffler, M. A.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6147-6150.

¹⁷⁶ Covett, D. J.; Vermeulen, N. A.; Labenz, N. A.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8217-8220.

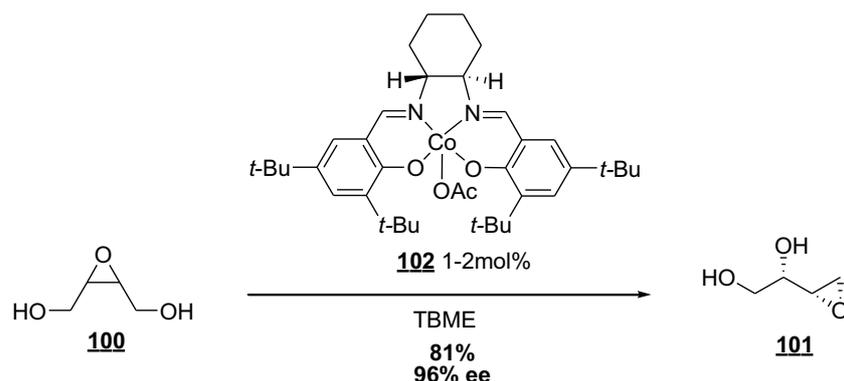


Schéma 75 : Réarrangement de Payne par catalyse asymétrique de Jacobsen

En milieu acide, peu d'exemples ont été décrits avec des acides de Brønsted¹⁷⁷ alors que l'utilisation des acides de Lewis est plus répandue. Gillmore *et al.*¹⁷⁸ ont montré que le réarrangement de Payne pouvait être induit avec de bons rendements avec des acides de Lewis et plus particulièrement avec des chlorures de tri-alkylsilyles (Schéma 76). L'acide de Lewis active l'époxide en rendant alors le carbone en α de l'alcool plus électrophile, ce qui permet l'attaque de l'alcool. Un autre exemple de ce type d'activation par tri-alkylsilyles a été publié en 2002 par Jung *et al.*¹⁷⁹

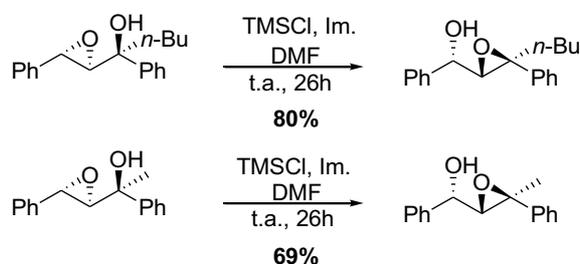


Schéma 76 : Réarrangement de Payne induit par TMSCl

D'autres acides de Lewis, comme $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,¹⁸⁰ SnCl_4 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,¹⁸¹ permettent d'initier le réarrangement de Payne, et sont généralement suivis d'ouvertures d'époxides par l'addition

¹⁷⁷ (a) Xin Wen, X.; Norling, H.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1096-2103.

(b) Gollner, A.; Karl-Heinz Altmann, K.-H.; Gertsch, J.; Mulzer, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5979-5997.

¹⁷⁸ Gillmore, A. T.; Roberts, S. M.; Hursthouse, M. B.; Abdul Malik, K. M. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 3315-3318.

¹⁷⁹ Jung, M. E.; Van den Heuvel, A. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 8169-8172.

¹⁸⁰ Soulié, J.; Ta, C.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 443-452.

¹⁸¹ Totobenazara, J.; Haroun, H.; Rémond, J.; Adil, K.; Dénès, F.; Lebreton, J.; Goulon-Nourry, C.; Gosselin, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 502-505.

d'un alcynure¹⁸² ou par d'autres réarrangements. Un bel exemple, l' α -hydroxy-spiro époxyde **103** est transformé en cétone cyclo-pentyle **104** par une activation de l'époxyde par le SnCl₄, engendrant un réarrangement de Payne suivi d'un réarrangement de Meinwald (Schéma 77).¹⁸¹

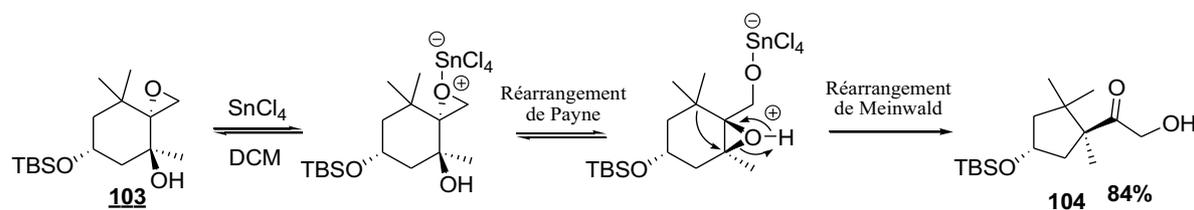


Schéma 77 : Réarrangement de Payne induit par SnCl₄

La synthèse de la Lyconadin A par Castler *et al.*¹⁸³ prévoyait une addition directe d'un groupement vinyle sur un époxyde. Étonnamment, le groupement vinyle est venu attaquer sur le carbone terminal portant une fonction alcool protégée avec un trityle (Schéma 78). Les auteurs ont supposé que la coordination d'un magnésien ou d'une espèce cuivrée, acides de Lewis, avec l'éther de trityle **105** engendrait la migration du groupement trityle sur l'époxyde. Cette coordination du groupe trityle sur l'oxygène de l'époxyde active ce dernier et permet l'attaque nucléophile de l'alcool adjacent afin de réaliser le réarrangement de Payne. L'époxyde terminal obtenu par migration est alors ouvert par le vinyl cuprate pour donner le diol **106**.

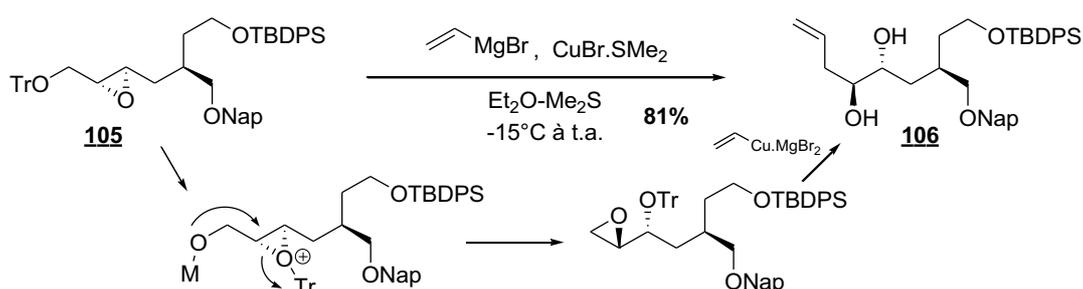


Schéma 78 : Mécanisme proposé pour l'obtention de **106** incluant un réarrangement de Payne

Tous ces exemples montrent que la migration d'époxyde décrite par Payne ne se fait pas uniquement en milieu basique, mais peut également être effectuée en milieu acide et en conditions catalytiques.

¹⁸² Yamaguchi, M.; Hirao, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 202-203.

¹⁸³ Loertscher, B. M.; Zhang, Y.; Castle, S. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1179-1184.

6. Synthèse de tétrahydrofuranes par réarrangement de Payne

Le motif tétrahydrofuranique est très présent dans les produits naturels, c'est pour cela que l'on dénombre de nombreuses méthodes pour sa formation.¹⁸⁴

L'ouverture stéréosélective d'époxyde par l'attaque nucléophile d'un alcool intramoléculaire en milieu acide ou basique est l'une des méthodes les plus employées pour la synthèse de tétrahydrofuranes (Schéma 79).

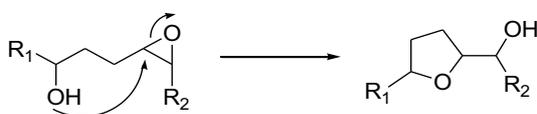


Schéma 79 : Formation de THF par ouverture d'époxyde

Cette substitution de type 2 entraîne une inversion de Walden¹¹⁶ du carbone où a lieu l'attaque. Ce type de cyclisation est comparable à la migration d'époxyde et est réalisée dans les mêmes conditions. Il est donc envisageable de réaliser de façon consécutive un réarrangement de Payne et une ouverture d'oxirane pour former un motif THF. L'époxy-alcoolate résultant de la migration d'époxyde porte un époxyde (centre électrophile) et un alcoolate (centre nucléophile). La formation de THF peut donc avoir lieu, soit par un piégeage électrophile de l'alcoolate par le carbone d'un second époxyde présent sur la molécule (réaction 1, Schéma 80),¹⁸⁵ soit par une attaque nucléophile sur l'un des carbones de l'époxyde (réaction 2, Schéma 80).¹⁸⁶

¹⁸⁴ (a) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261-290.

(b) Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Biomimetic Synthesis* **2011**, Chap. 15, edited by Poupon E. and Nay B. published by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

(c) de la Torre, A. *Manuscrit de Thèse*, **2014**, Université de Montpellier 1.

(d) de la Torre, A.; Cuyamendous, C.; Durand, T.; Galano J-M.; Oger, C. *Review in preparation*.

¹⁸⁵ Klein, E.; Rojahn, W.; Henneberg, D. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2025-2035.

¹⁸⁶ Buchanan, J. G.; Edgar, A. R. *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 295-305.

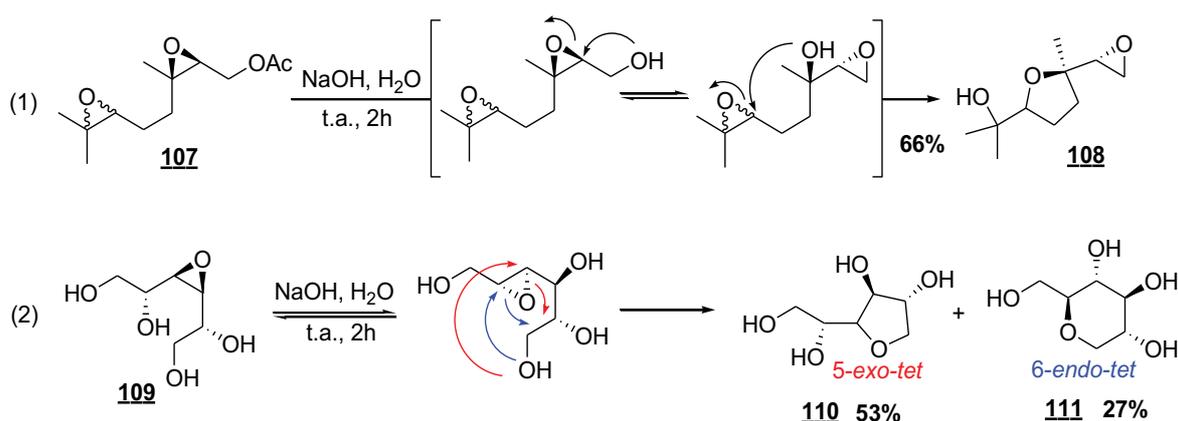


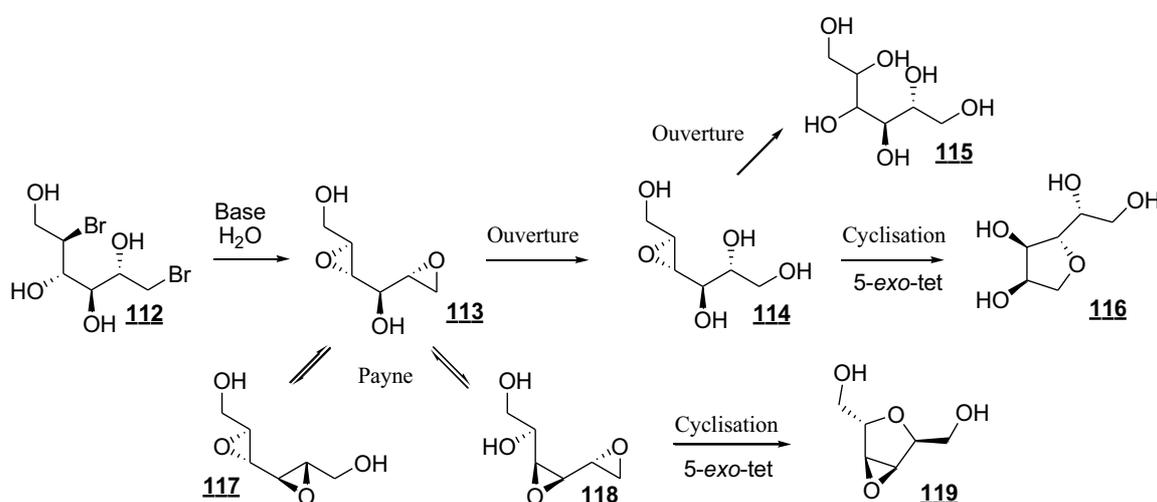
Schéma 80 : Formation de THF par réarrangement de Payne suivi d'ouverture d'époxyde

Quand l'époxyde se trouve en position γ de l'alcoolate, deux attaques sont possibles lors de la cyclisation, la 5-*exo-tet* ou la 6-*endo-tet*, correspondant aux deux carbones de l'époxyde. Selon les règles de Baldwin,¹⁰⁷ la cyclisation 5-*exo-tet* sera favorisée, comme le montre la réaction 2 du Schéma 80. La cyclisation 5-*exo-tet* donne accès à l'oxolane **110** avec un rendement de 53% alors que la cyclisation 6-*endo-tet* donne l'oxane **111** avec un rendement de 27%. Dans la majorité des cas, la réaction sera régiosélective car seul le produit de cyclisation 5-*exo-tet* sera obtenu. Si l'époxyde se trouvait en position β , deux cyclisations seraient également possibles, la 5-*endo-tet* et la 4-*exo-tet*, mais dans ce cas la 4-*exo-tet* sera grandement favorisée. C'est pour cela qu'aucune cyclisation de ce type après réarrangement de Payne n'a été recensée.

Pedersen *et al.*¹³² ont réalisé une étude sur l'influence de la température, du temps et du type de base. Dans un premier temps, ils ont traité le 2,6-dibromo-2,6-didéoxy-D-mannitol **112** avec un excès de carbonate de potassium dans l'eau à 20°C (Tableau 7). Lors de cette réaction de nombreux produits différents sont observés, comme les produits résultant des substitutions des bromes (**113**) de l'ouverture d'un époxyde (**114**) ou de deux époxydes (**115**) par OH⁻. Il faut attendre 9 jours pour observer seulement les produits résultant de l'ouverture des époxydes **115**. Le même résultat est obtenu en chauffant pendant 2h à 100°C. Cependant, lorsque le composé dibromé **112** est traité avec de l'hydroxyde de potassium, dans l'eau à 20°C, les produits résultant des deux migrations d'époxyde (**117** et **118**) sont immédiatement obtenus après 10 min seulement. Si la réaction est laissée pendant 20 h, le produit tétrahydrofurannique **119** résultant de la cyclisation 5-

exo-tet du bis-époxyde **118** est obtenu majoritairement (52% de rendement) en mélange avec le tétrahydrofurane **116** résultant de l'ouverture de l'époxyde terminal suivi d'une cyclisation. De par la stéréochimie des époxydes, le bis-époxyde **117** ne peut pas cycliser.

Comme nous l'avons vu précédemment, il est nécessaire d'avoir une base forte dans le milieu pour initier la migration d'époxyde et ceci est encore plus valable lorsque la migration est suivie d'une cyclisation, car la cyclisation est un processus lent. Cependant, au fur et à mesure la cyclisation rentre en compétition avec l'ouverture directe de l'époxyde terminal. Il serait donc intéressant d'étudier le ratio en fonction du temps.



Essais	Base	éq	T°C	Temps	Produits
1	K ₂ CO ₃	2,5	20	moins de 9 jrs	Mélange de produits dont 112 , 113 , 114 , 115 , 116
2	K ₂ CO ₃	2,5	20	9 jrs	115
3	K ₂ CO ₃	2,5	100	2h	115
4	KOH	5	20	10 min	117/118 (62/38)
5	KOH	5	20	6h	117/119/116 (15/67/17)
6	KOH	5	20	20h	119/116 (78/22)

Tableau 7 : Influence de la température, de la base et du temps pour la formation de THF

Les mêmes conclusions sont sorties de l'étude réalisée sur 2,6-dibromo-2,6-didéoxy-D-glucitol **120** (Schéma 81). Contrairement au composé **117**, le composé **123** comportant les deux époxydes côte à côte, peut cycliser pour donner le premier cycle THF **124**. L'époxyde cyclique **124** peut alors être ouvert pour donner le composé bicyclique **125**. La première

cyclisation n'est possible que par l'alcool primaire se situant du même côté du plan que l'époxyde. La stéréochimie des époxydes va ainsi régir les différentes cyclisations et donc déplacer l'équilibre du réarrangement de Payne dans le sens de la formation du cycle.

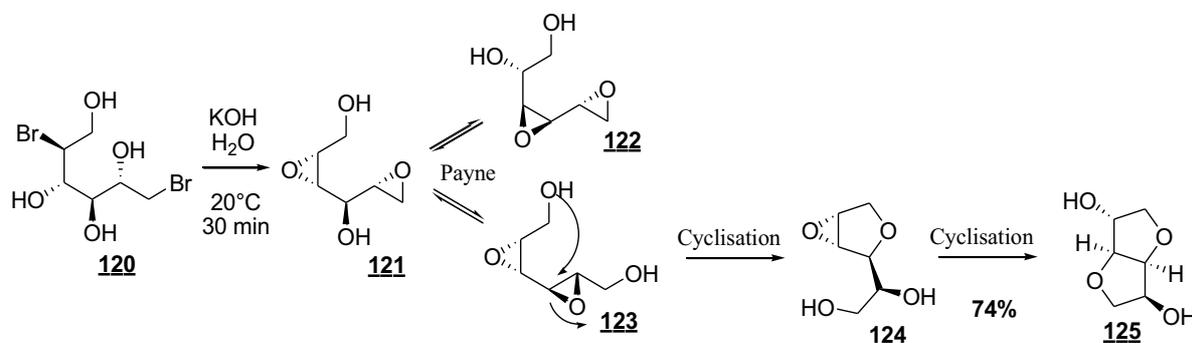


Schéma 81 : Formation du bicyclic **125** à partir du 2,6-dibromo-2,6-didéoxy-D-glucitol **120**

Le réarrangement de Payne peut également permettre d'initier l'ouverture d'époxyde en cascade menant à la synthèse de poly-THF. Le groupe de Hoye^{187, 188} a étudié cette méthode afin d'aller vers la synthèse de la uvaricine. Après avoir acétylé puis époxydé par du *m*-CPBA le triène **126**, le mélange de 1,5,9-triépoxyde **127a-c** est traité par de la soude à 50°C pendant 3h, puis directement acétylé afin d'isoler plus facilement les produits (Schéma 82). Suite à l'hydrolyse de l'acétate, l'alcoolate primaire vient ouvrir l'époxyde adjacent pour former un alcoolate secondaire et cet alcoolate secondaire va provoquer deux ouvertures d'époxyde en cascade donnant accès aux composés bis-THF **128a-c**.

¹⁸⁷ Hoye, T. R.; Suhadolnik, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5312-5313.

¹⁸⁸ Hoye, T. R.; Suhadolnik, J. C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2855-2861.

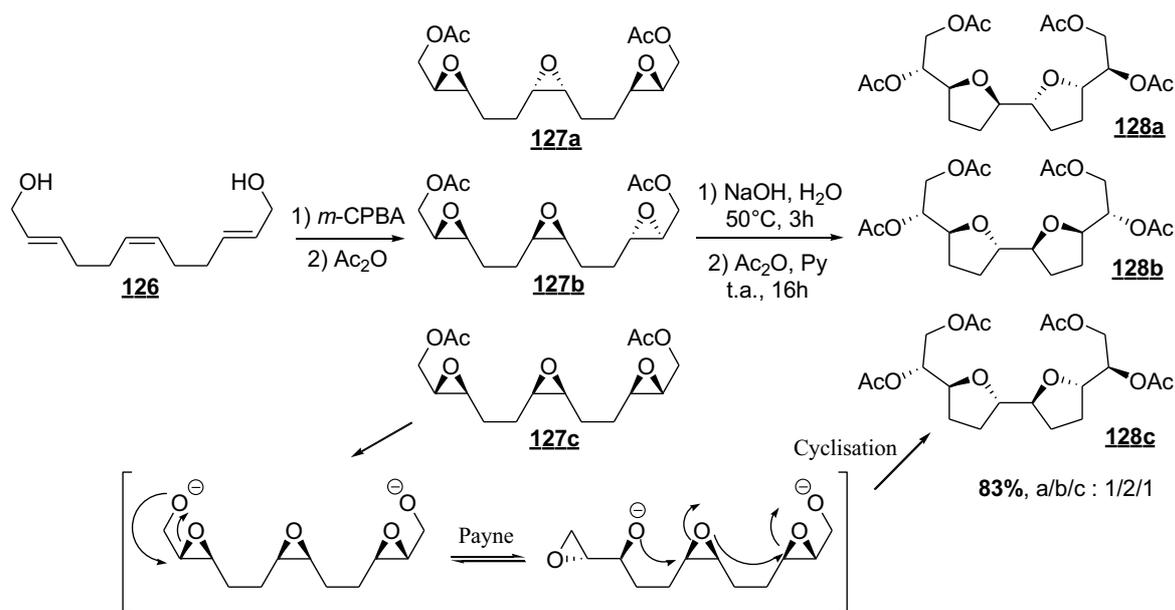


Schéma 82 : Ouverture d'époxyde en cascade initié par un réarrangement de Payne

Dans le cadre de l'étude de la synthèse de la teurilène¹⁸⁹ et afin de vérifier que le précédent mécanisme passe bien par un réarrangement de Payne et non pas par des ouvertures d'époxyde par l'eau, les 1,5-diépoxydes **129a-b** sont traités par la soude dans du H₂¹⁸O et 1,4-dioxane (Schéma 83). L'analyse des produits **130a-b** a montré que le ¹⁸O était seulement situé en bout de chaîne sur l'alcool primaire. Cela signifie que l'H₂¹⁸O ouvre seulement l'époxyde terminal formé suite à la migration d'époxyde. Le mécanisme précédent est ainsi bien confirmé.

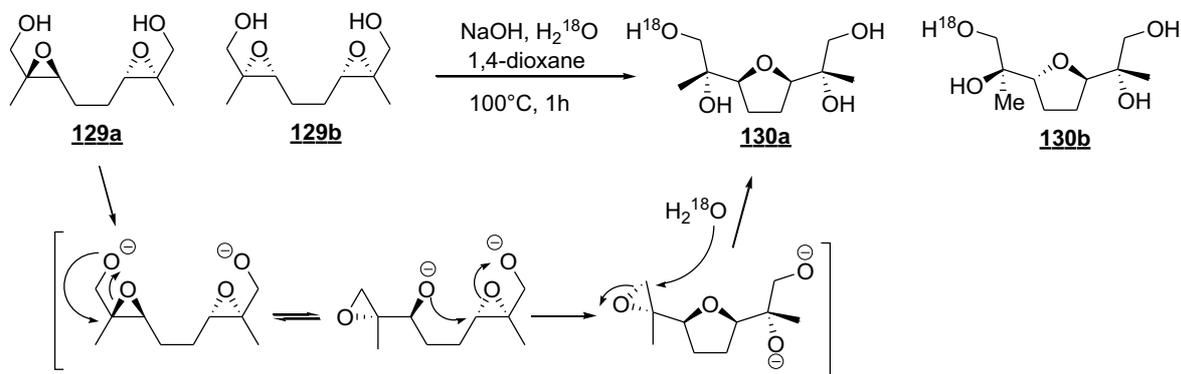


Schéma 83 : Confirmation du mécanisme

¹⁸⁹ Hoye, T. R.; Jenkins, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6196-6198.

De plus, en vue de la synthèse de la teurilène, les auteurs ont réalisé de façon énantiomériquement pure la synthèse diépoxyde **129a** de symétrie C_2 par double époxydation de Sharpless afin d'obtenir uniquement le composé *méso* **130a** après traitement par la soude.

Pour finir, en s'appuyant sur ces travaux, Marimoto *et al.* ont réalisé la synthèse d'un dérivé chiral¹⁹⁰ du composé *méso* **130b** afin de réaliser la synthèse totale de la (+)-aurilol¹⁹¹ et de la (+)-enshuol¹⁹² (Schéma 84).

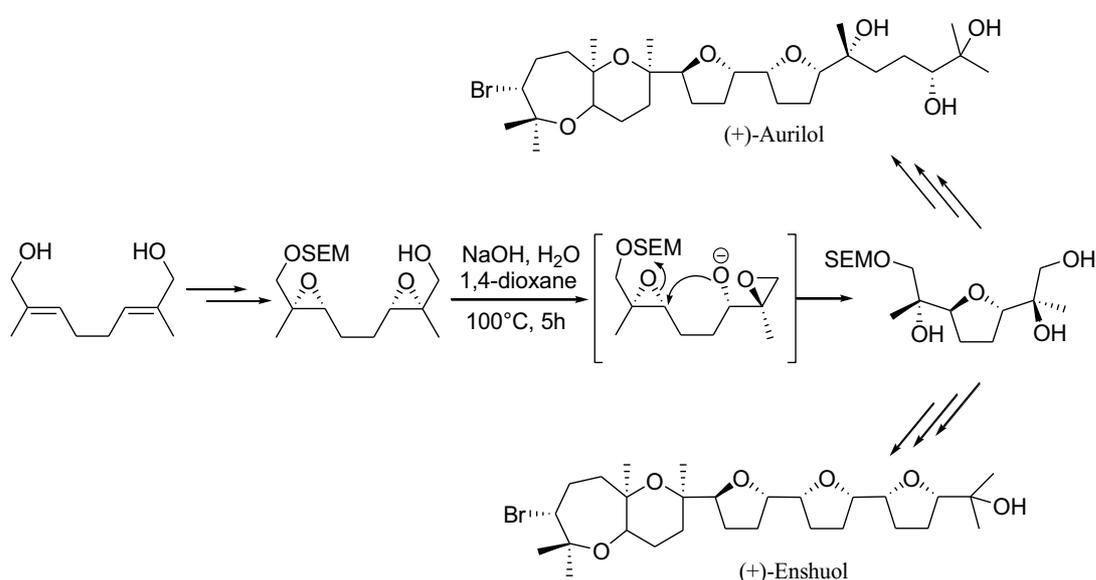


Schéma 84 : Synthèse de la (+)-Aurilol et de la (+)-Enshuol

La même année, le groupe de Marimoto a synthétisé la (+)-intricatetraol,¹⁹³ puis 2 ans plus tard, la (+)-Omaezakianol,¹⁹⁴ par réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet* par ouverture d'époxyde sur le diépoxyalcool **131**, (Schéma 85).

¹⁹⁰ Marimoto, Y.; Iwai, T.; Nishikawa, Y.; Kinoshita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2641-2647.

¹⁹¹ Marimoto, Y.; Nishikawa, Y.; Takaishi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5806-5807.

¹⁹² Marimoto, Y.; Yata, H.; Nishikawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6481-6484.

¹⁹³ Marimoto, Y.; Okita, T.; Takaishi, M.; Tanaka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1132-1135.

¹⁹⁴ Marimoto, Y.; Okita, T.; Kambara, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2538-2541.

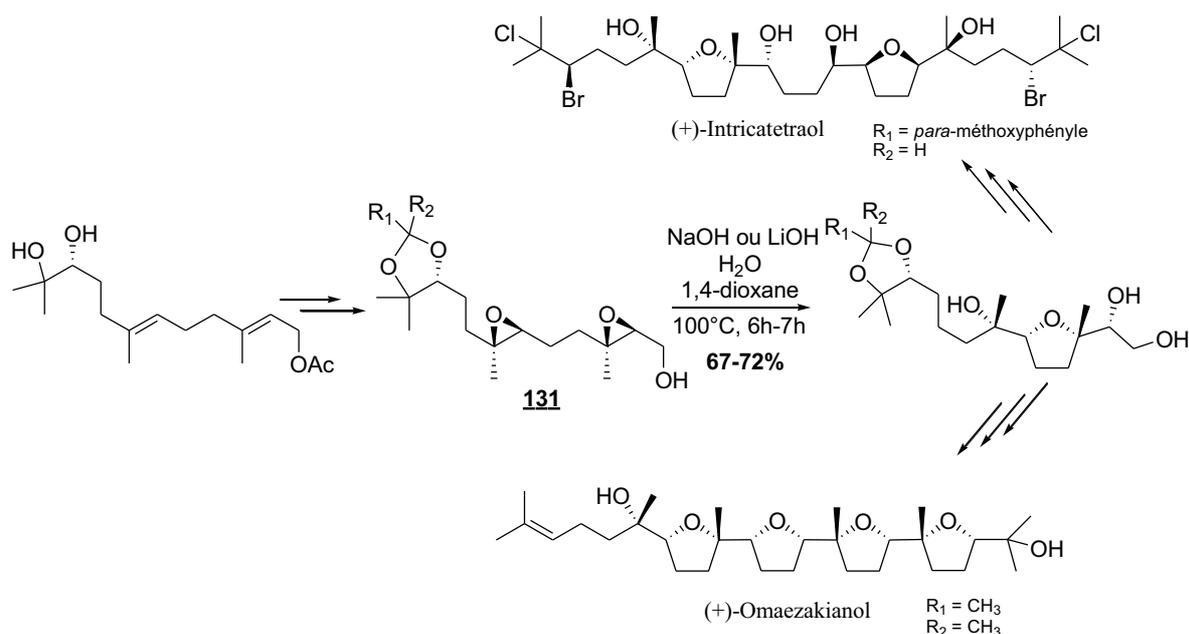


Schéma 85 : Synthèse de la (+)-Intricatetraol et de la (+)-Omaezakianol

La synthèse de THF par réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation par une ouverture d'époxyde (en cascade ou seule) n'est pas la seule méthode d'obtention des THF après une migration d'époxyde. En effet, Borhan *et al.* ont décrit la synthèse de THF 2,3-disubstitué par réarrangement de Payne suivi d'une ouverture de l'époxyde terminal par un ylure de sulfonium et d'une cyclisation 5-*exo-tet* (Schéma 86).¹⁹⁵ Le réarrangement de Payne permet de contrôler la régiosélectivité de l'attaque de l'ylure. Cette méthodologie a été réalisée sur différents substrats et les rendements varient de 91% à 14%. Les meilleurs rendements sont obtenus lorsque le groupement R est donneur et les rendements les plus bas sont obtenus pour des groupements R insaturés.

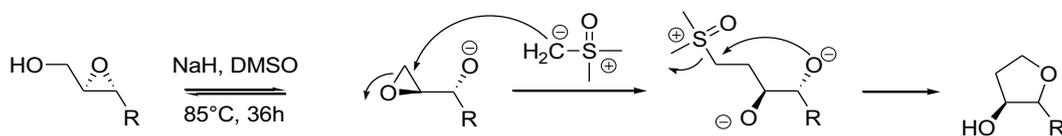


Schéma 86 : Synthèse de THF 2,3-disubstitué utilisant le réarrangement de Payne et un ylure de sulfonium

¹⁹⁵ Schomaker, J. M.; Pulgam, V. R.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13600-13601.

7. Evolution du réarrangement de Payne

Le réarrangement de Payne peut être dérivé en aza-Payne¹⁹⁶ ou thia-Payne.¹¹⁰ L'oxygène de l'époxyde ou de l'hydroxyde est alors remplacé par un atome d'azote dans le cas des aza réarrangements ou de soufre dans le cas des thia réarrangements (Schéma 87). De même que pour la migration d'époxyde, ces deux types de migrations sont des réactions réversibles. Néanmoins, l'équilibre sera préférentiellement déplacé vers la formation de l'aziridine ou du thirane.¹¹⁰

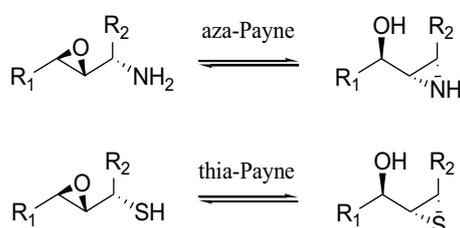


Schéma 87 : aza et thia réarrangement de Payne

D'autres réarrangements de même nature ont été mis en évidence comme le réarrangement thia-aza-Payne¹⁹⁷ et le séléna-aza-Payne¹⁹⁸ (Schéma 88).

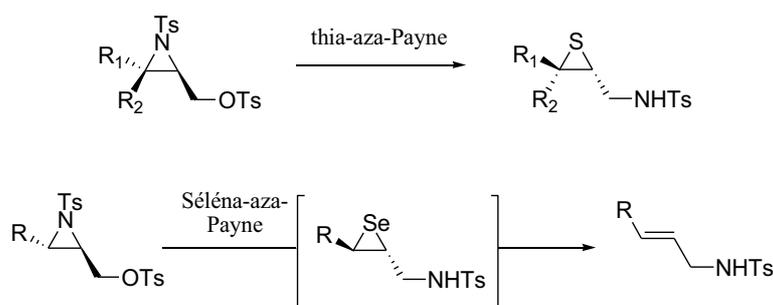


Schéma 88 : Thia-aza et séléna-aza réarrangement de Payne

Dernier exemple d'évolution du réarrangement de Payne, le réarrangement de Payne vinylogue (Schéma 89),¹⁹⁹ qui a permis de réaliser la synthèse de la (+)-scyphostatin.²⁰⁰

¹⁹⁶ Ibuka, T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 145-154.

¹⁹⁷ (a) Sureshkumar, D.; Koutha, S.; Chandrasekaran, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12760-12761.

(b) Sureshkumar, D.; Koutha, S.; Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5533-5541.

¹⁹⁸ Sureshkumar, D.; Koutha, S.; Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4543-4551.

¹⁹⁹ Myers, A. G.; Siegel, D. R.; Buzard, D. J.; Charest, M. G. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2923-2926.

²⁰⁰ Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Nelson, D. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 52-55.

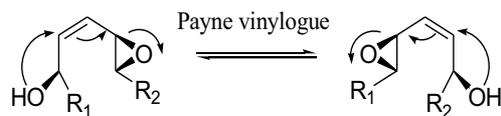


Schéma 89 : Réarrangement de Payne vinylogue

III. Conclusion

Le réarrangement de Payne ou migration d'époxyde est une méthode utile en synthèse de par, l'inversion de configuration engendrée sur le carbone α de l'époxy-alcool, la facilité d'accès par la synthèse asymétrique des époxy-alcools, la régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur les époxydes et la possibilité de réaliser des cyclisations pour la synthèse de THF.

Au cours de ce chapitre, nous avons vu qu'il était possible de réaliser deux migrations consécutives d'époxyde. Cependant, jusqu'à maintenant, aucun exemple de double réarrangement de Payne simultané sur un composé de symétrie C_2 suivi d'une cyclisation n'a été décrit.

La stratégie que nous proposons pour obtenir notre cycle tétrahydrofuranoïque, par double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet* à partir d'un composé bis-époxydé de symétrie C_2 est totalement innovante et originale. Celle-ci permettra d'accéder à diverses familles de furanoïdes comme les IsoFs, NeuroFs, dihom-IsoFs et surtout les PhytoFs pas encore mises en évidence.

**Partie III : Une nouvelle
stratégie de synthèse : cycle
tétrahydrofuranique cis**

Chapitre I : Synthèse du bis-époxyde de symétrie C₂

La nouvelle stratégie de synthèse du cycle tétrahydrofuranique a été élaborée de manière divergente afin de réaliser la synthèse des cycles de stéréochimie *cis* et *trans*. Dans un premier temps nous allons nous intéresser à la synthèse du bis-époxyde de symétrie C₂ qui permettra d'accéder au centre tétrahydrofuranique de configuration *cis*. Sa synthèse est envisagée en 4 étapes (Schéma 90).

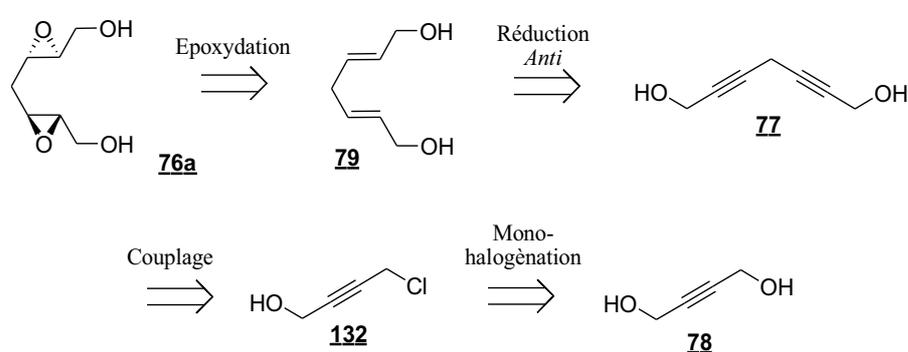


Schéma 90 : Rétrosynthèse du bis-époxyde **76a**

La synthèse du bis-époxyde **76a** de symétrie C₂ est envisagée par double époxidation asymétrique de Sharpless sur le diène-diol **79** provenant d'une réduction *anti* du diyne **77**. Ce dernier pourrait être obtenu par couplage entre le propynol et l'alcyne mono-chloré **132** issu d'une monochloration de butyne-diol commercial **78**. Pour cette série d'étapes menant à la synthèse du composé **76a** nous nous appuyerons sur la littérature.^{109,201}

I. Synthèse du diyne : intermédiaire commun

Le diyne **77** est synthétisé en deux étapes, à partir du butyne-diol commercial **78**, la monochloration du but-2-yn-1,4-diol suivie d'une réaction de couplage entre un alcynes mono-chloré et un alcyne vrai.

²⁰¹ Rogers, E. W.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7660-7664.

1. Monochloration du butyne-diol

Le chlorure propargylique **132** est obtenu après réaction entre le butyne-diol et le chlorure de thionyle en présence de pyridine dans le benzène (Schéma 91).²⁰²

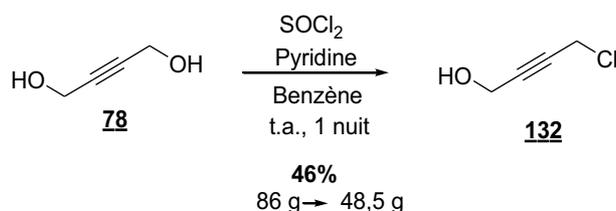


Schéma 91 : Synthèse du chlorure propargylique **132**

Afin de ne substituer qu'un seul alcool, un équivalent de chlorure de thionyle est ajouté par addition lente (à l'aide d'un pousse seringue) à une température entre 10 °C et 20 °C. Malgré ces précautions, 13% de produit dichloré sont obtenus. Heureusement, celui-ci est séparable par simple distillation. Des articles ayant montré qu'il était possible de réaliser cette monochloration dans l'éther,²⁰³ un essai a été réalisé donnant seulement 13% de rendement. Ainsi, le benzène a été privilégié tout en respectant les règles de sécurité inhérentes à son utilisation. Cette réaction de monochloration a un rendement assez faible de 46% mais est reproductible. Surtout, cette réaction peut se faire sur grande échelle (lots de 86 g de produit de départ).

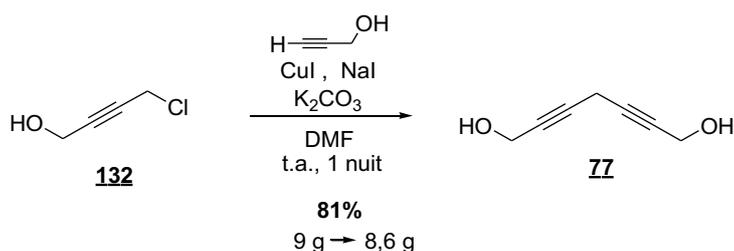
2. Couplage alcyne-alcyne

La réaction de couplage entre le chlorure propargylique **132** et le propynol a été réalisée dans les conditions décrite par Ivanov (2 éq. de CuI, 2 éq. de NaI et de 1,5 éq. K₂CO₃ dans le DMF anhydre) (Schéma 92).²⁰⁴ Le diyne est obtenu après purification par colonne chromatographique avec un rendement de 81%.

²⁰² Bailey, W. J.; Fujuwara, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 165-166.

²⁰³ Whifield, F. B.; Freeman, D. J.; Last, J. H.; Bannister, P. A.; Kennett, B. H. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 373-383.

²⁰⁴ Ivanov, I. V.; Groza, N. V.; Romanov, S. G.; Kuhn, H., Myagkova, G. I. *Synthesis* **2000**, *5*, 691-694.

Schéma 92 : Synthèse du diyne **77**

Plus récemment, des couplages similaires ont été décrits avec le carbonate de césium par le groupe de Caruso²⁰⁵ et dans des conditions catalytiques d'iodure de cuivre par le groupe de da Silva.²⁰⁶ Suivant ces travaux, différents essais ont été réalisés mais aucun n'a été concluant (Tableau 8). En effet, avec le carbonate de césium, le diyne désiré n'est obtenu qu'avec seulement 45% de rendement (Essai 4, Tableau 8) et les essais réalisés en quantité catalytique de iodure de cuivre donnent de très faibles rendements (Essais 5-7, Tableau 8).

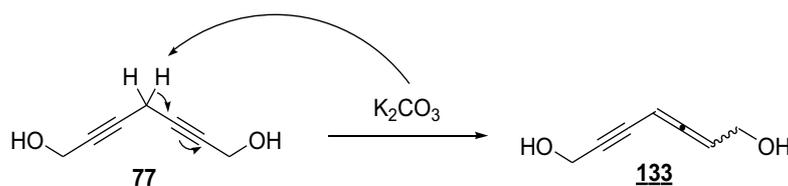
	132 (éq)	propynol (éq)	CuI (éq)	Réducteur (éq)	Base : éq	Additif	Solvant	Rdt
1	1	1,4	2		K ₂ CO ₃ : 1,5	NaI : 2	DMF	81%
2	1	1,3	1,1		K ₂ CO ₃ : 1,1	NaI : 1,1	DMF	59%
3	1	1,4	1		K ₂ CO ₃ : 2	NaI : 2	DMF	78%
4	1	1,3	1,1		Cs ₂ CO ₃ : 1,1	NaI : 1,1	DMF	45%
5	1,5	1	0,04	Na ₂ SO ₃ : 0,5	K ₂ CO ₃ : 1		H ₂ O	16%
6	1,5	1	0,04	Na ₂ SO ₃ : 0,5	K ₂ CO ₃ : 1	DBU	DMSO	15%
7	1,5	1	0,04	Na ₂ SO ₃ : 0,5	K ₂ CO ₃ : 1	DBU	DMF	12%

Tableau 8 : Différentes conditions de couplage entre le chlorure propargylique **7** avec le propynol

Lorsque la réaction est réalisée sur grande échelle (supérieur à 9 g de produit de départ) 10% d'un produit secondaire, inséparable par chromatographie, est observé. Il s'agit de l'allène **133**, obtenu par déprotonation en position bis-propargylique (Schéma 93). En effet, le carbonate de potassium peut venir capter un hydrogène acide entre les deux triples liaisons provoquant la formation de l'allène **133**. La réaction doit donc être faite par lot de maximum 9 g de chlorure propargylique **132**.

²⁰⁵ Caruso, T.; Spinella, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7787-7790.

²⁰⁶ Bieber, L. W.; da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7088-7090.

Schéma 93 : Formation de l'allène **133**

De plus, lors de cette réaction, il est important d'avoir tous les réactifs anhydres, sinon une baisse significative du rendement est observée. Pour cela le CuI et le K₂CO₃ sont séchés à l'étuve à 120 °C quelques jours avant, le NaI est séché à l'aide d'un pistolet chauffant à 50 °C sur P₂O₅ et sous vide (10⁻³ bar). Pour finir, le chlorure propargylique **132** est mis à la pompe à palette pendant la nuit précédant la réalisation de la réaction.

Le diyne-diol **77** est un composé polaire. Afin d'extraire la totalité du produit de la phase aqueuse, il est nécessaire de réaliser une série de 9 extractions successives, avec de l'acétate d'éthyle ou d'extraire en continu pendant la nuit (à l'aide d'un extracteur liquide/liquide). Cependant, dans les deux cas, du DMF est également entraîné, il faut donc évaporer le produit brut sous vide poussé, avant purification sur SiO₂.

II. Formation du bis-époxyde de symétrie C₂

1. Synthèse du diène-diol

1.1. Réduction stéréosélective *anti* du diyne

Afin d'obtenir un cycle tétrahydrofurannique de stéréochimie *cis*, la réduction du diyne **77** en diène nécessite une stéréosélectivité *anti* pour obtenir un diène de configuration (*E,E*). La réduction est alors réalisée avec le réactif de RedAlH.

Le RedAlH est préparé *in situ* par réaction entre le LiAlH₄ et le 2-méthoxyéthanol (Schéma 94). Le 2-méthoxyéthanol rend le LiAlH₄ moins réactif pour permettre de stopper la réaction de réduction au stade de l'alcène.

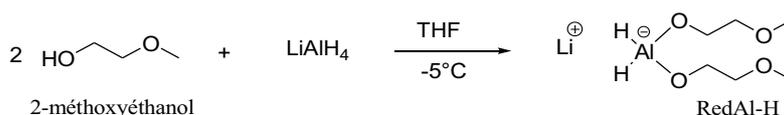
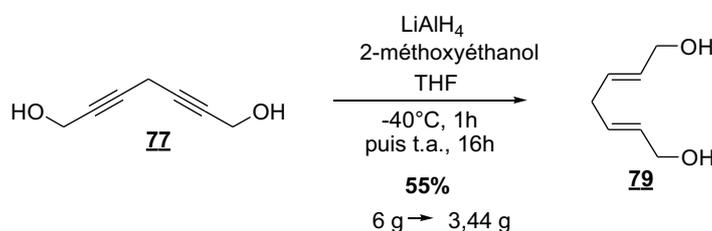


Schéma 94 : Formation du réactif de RedAl-H

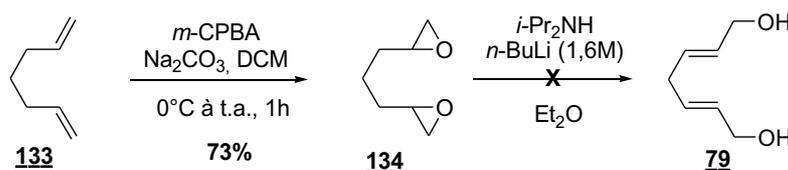
Le diène-diol **79**, comme son précurseur, est un produit assez polaire. Afin d'éviter un long processus d'extraction, le milieu réactionnel est simplement filtré sur verre fritté. Cependant, il est important de laver et triturer plusieurs fois le milieu obtenu avec de l'éthanol afin de récupérer la totalité du produit. Ces lavages ont ainsi permis d'améliorer le rendement de la littérature de 38%¹⁰⁹ à 55% (Schéma 95).

Schéma 95 : Synthèse du diène-diol **79**

1.2. Synthèse alternative

Une seconde voie de synthèse, en deux étapes, du diène-diol **79** a été explorée (Schéma 96). Le hepta-1,6-diène **133** est époxydé en présence de *m*-CPBA. Le bis-époxyde racémique **134**, obtenu avec un rendement de 73%, est mis en réaction dans le LDA préalablement préparé *in-situ* afin de réaliser la β -élimination.²⁰⁷

Cependant, dans ces conditions, la β -élimination d'hydrure induisant l'ouverture de l'époxyde n'a pas eu lieu.

Schéma 96 : Synthèse alternative du diène-diol **79**

²⁰⁷ Trost, B. M.; Mao, M. K. T.; Balkovec, J. M.; Buhlmyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4965-4973.

2. Double époxydation de Sharpless

L'étape suivante est l'obtention du bis-époxyde **76a** de symétrie C₂ et de stéréochimie (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*) par une époxydation énantiosélective de Sharpless sur le diol allylique prochiral **79** (Schéma 97).

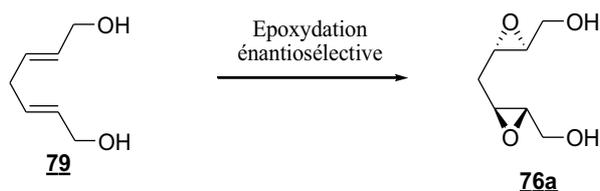
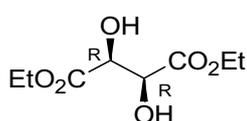
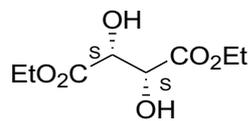


Schéma 97 : Double époxydation du diène-diol **79**

Cette double époxydation a été réalisée dans les conditions de Sharpless.¹⁰⁸ En effet, Sharpless a montré qu'un catalyseur au titane chélaté avec des ligands chiraux de type tartrate permettait de réaliser la réaction d'époxydation sur des alcools allyliques, de façon asymétrique.²⁰⁸ Les tartrates les plus couramment employés sont le (*R,R*)-L-(+)-diéthyl tartrate et le (*S,S*)-D-(-)-diéthyltartrate (Figure 21).



L-(+)-DET = (*R,R*)-L-(+)-diéthyltartrate

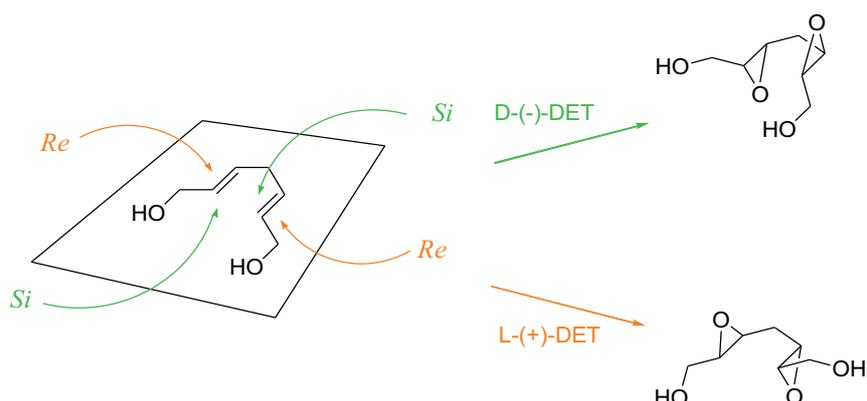


D-(-)-DET = (*S,S*)-D-(-)-diéthyltartrate

Figure 21: Les diéthyl tartrates

La stéréochimie de l'époxyde est déterminée par la stéréochimie du tartrate employé. Les D-tartrates oxydent la face « Si » de l'alcool allylique alors que les L-tartrates oxydent la face « Re » (Schéma 98). Afin d'obtenir le (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-bis-époxyde-diol **76a**, la face « Re » des doubles liaisons doit être oxydée, le (*R,R*)-L-(+)-diéthyl tartrate sera alors utilisé.

²⁰⁸ Burns, C. J.; Martin, C. A.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2826-2834.

**Schéma 98 : Stéréosélectivité du DET**

De nombreux travaux ont été réalisés pour élucider le mécanisme de la réaction,²⁰⁹ et sont détaillés dans le Schéma 99. Chaque atome de titane garde deux de ses ligands isopropylate et est coordonné à l'un des groupements carbonyle du ligand tartrate. La réaction fonctionne mieux lorsqu'on agite ensemble pendant un certain temps le titane et le tartrate pour que ces dimères se forment. Lorsqu'on ajoute l'oxydant (*t*-BuOOH) au mélange, il déplace l'un des ligands isopropylate restant et l'un des groupements carbonyle du tartrate. Ensuite pour que ce complexe oxydant réagisse avec un alcool allylique, l'alcool doit se coordonner également au titane, en déplaçant un autre ligand isopropylate. Grâce à la forme du complexe, l'atome d'oxygène de l'hydroperoxyde est "libéré" sur la face inférieure de l'alcène, et l'époxyde se forme avec un excès énantiomérique élevé. Ainsi, il suffit d'une quantité catalytique du complexe titane-tartrate pour effectuer la réaction.

²⁰⁹ Pfenninger, A. *Synthesis* **1986**, 89-116.

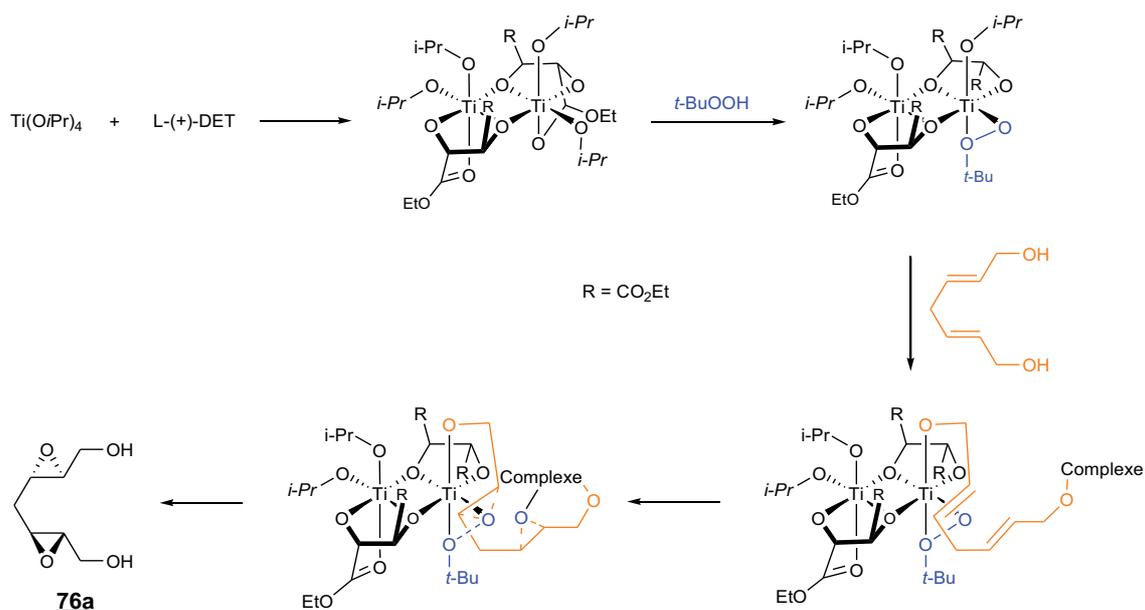


Schéma 99 : Mécanisme supposé de l'époxydation de Sharpless, appliqué au composé **79**

Le diol allylique **79** est donc époxydé de manière énantiosélective en présence de L-diéthyltartrate, de *tétra*-isoproxyde de titane, de *tert*-butyl hydroperoxyde²¹⁰ et de tamis moléculaire 4Å en poudre dans un mélange de dichlorométhane et de chloroforme anhydre.¹⁰⁹ Le (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-bis-époxyde **76a** est obtenu avec un rendement de 76% et un excès énantiomérique de 90% (Schéma 100). Lors de cette étape, la stéréochimie de 4 centres asymétriques est contrôlée.

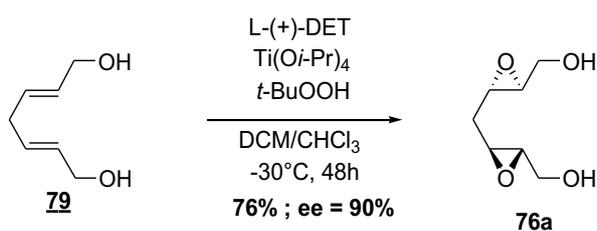


Schéma 100 : Synthèse du bis-époxyde **76a**

Un produit secondaire est observé. Il s'agit du composé mono-époxydé. Ce produit est plus ou moins observé en fonction de la présence de trace d'eau. C'est pour cela qu'il est préférable de préalablement distiller le diéthyltartrate et le *tétra*-isoproxyde de titane ainsi que de sécher le tamis moléculaire à l'étuve quelques jours avant.

²¹⁰ Dosage du $t\text{-BuOOH}$: Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

Afin de déterminer l'excès énantiomérique, n'absorbant pas à l'UV, le bis-époxyde **76a** est dérivatisé par le chlorure de *para*-méthoxybenzyle (Schéma 101). Il en est de même pour le mélange des deux diastéréoisomères et du produit *méso* obtenu par simple époxydation avec du *m*-CPBA. Une étude HPLC comparative sur colonne chirale (Chiralcel OD : cellulose phase normale) a montré un excès énantiomérique de 90% (Cf partie expérimentale).

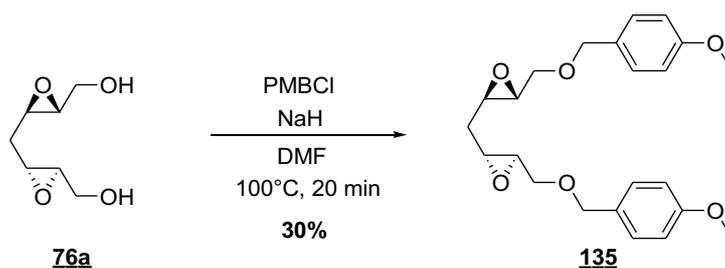


Schéma 101 : Dérivatisation du bis-époxyde **76a**

Partie expérimentale

Synthèse du bis-époxyde de symétrie C_2

General Information

All reactions requiring anhydrous conditions were conducted in oven-dried (120 °C) glassware with magnetic stirring under an atmosphere of nitrogen, unless mentioned otherwise. Syringes and needles for the transfer of reagents were dried at 120 °C and allowed to cool in a desiccators with CaCl₂ before use. Anhydrous THF and DCM were obtained from the Innovative Technology PS-Micro solvent purification system. Other solvents and reagents were used as obtained from the supplier unless otherwise noted. Reactions were monitored by TLC, using plates pre-coated Silica Gel 60 (Merck). Visualization of reaction components was achieved with 254 nm, and treatment with acidic *p*-anisaldehyde stain, followed by gentle heating. Organic layers were dried using MgSO₄ unless otherwise stated. Column chromatography was carried out on silica gel Kieselgel 60 (40-63 μm). Optical rotations ($[\alpha]_D^{20}$) were recorded on Perkin Elmer Polarimeter 341 ($\lambda = 589$ nm, 20 °C, concentration *c* in g/mL, CHCl₃ or MeOH). Infrared spectra were obtained using a Perkin-Elmer Spectrum One spectrophotometer. They were reported as wavenumber (cm⁻¹) of significant peaks. Mass spectra were obtained by positive or negative electrospray ionization and electronic impact methods. Unless otherwise stated, ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded at 303 K with 300 or 500 MHz on Bruker spectrometers. For the ¹H NMR, the peak due to residual CDCl₃ was used as the internal reference (fixed at 7.26 ppm) or for MeOD: the peak due to residual MeOD was used as the internal reference (fixed at 3.31 ppm) or for D₂O: the peak due to residual D₂O was used as the internal reference (fixed at 4.79 ppm). The ¹H NMR spectra are reported as follows: chemical shift in parts per million (multiplicity, coupling constant(s) *J* (Hz), relative integral, assignment) where multiplicity is defined as: br = broad, m = multiplet, s = singlet, d = doublet, t = triplet, or combination thereof). Selected ¹³C NMR spectra were conducted using a *J* modulated sequence and in CDCl₃ the central peak of the CDCl₃ triplet was used as an internal reference (77.16 ppm), MeOD the central peak of the MeOD multiplet was used as an internal reference (49.00 ppm). The assignments of NMR spectra were assisted by homonuclear (¹H-¹H) and heteronuclear (¹H-¹³C) correlation spectroscopy (COSY45, HMQC, HMBC) and are reported as follows: CH₃, CH₂, CH, and Cq (for quaternary carbon atoms).

I. Synthesis of C₂ symetrique bis-epoxide 76a**Propargylic chloride 132:**

To a solution of but-2-yne-1,4-diol (86 g, 1 mol, 1 eq) in 100 mL of dry benzene was added dry pyridine (87 mL, 1 mol, 1 eq). Dry thionyle chloride (80 mL, 1 mol, 1 eq) was added dropwise using syringe pump (over 3h). The temperature was maintained between 10-20 °C with cold bath. The mixture was stirred overnight at rt. The reaction was quenched with dropwise addition by syringe pump of 135 mL of water. After separation, the aqueous layer was extracted with ether (3 x 100 mL). The ether extracts were combined with the original benzene layer. The combined organic layers were stirred with saturated NaHCO₃ (150 mL) and solid NaHCO₃ (pH=8) for 20 min. After separation, the organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum. The product was purified by distillation under vacuum to give 4-chlorobut-2-yne-1-ol 132 (48.5 g, 46%).

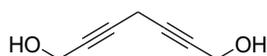
R_f = 0.69 (Cyclohexane/Et₂O: 3/7)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (s, 2H, CH₂OH), 4.17 (s, 2H, CH₂Cl), 2.06 (br, 1H, OH)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 84.8 (1C, CH), 80.6 (1C, CH), 51.0 (1C, CH₂OH), 30.4 (1C, CH₂Cl)

EI: 69.2 [M-Cl], 87.2 [M-OH]

IR (ν_{max} cm⁻¹): 3324, 1430, 1263, 1142, 1009, 691

Diyne-diol 77:

To a suspension of dry K₂CO₃ (17.82 g, 0.13 mol, 1.5 eq) in 60 mL of dry DMF, were successively added, dry NaI (25.8 g, 0.17 mol, 2 eq), dry CuI (32.7 g, 0.17 mol, 2 eq) and prop-2-yne-1-ol (7.02 mL, 0.12 mol, 1.4 eq). The mixture was stirred at rt for 1h. A solution of 4-chlorobut-2-yne-1-ol 132 (9 g, 0.09 mol, 1 eq) in 40 mL of dry DMF was added by

cannulation. The mixture was stirred overnight at rt. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl (180 mL) and the pH was adjusted at 10 with $\text{NH}_3(\text{aq})$. The product was extracted with EtOAc (9 x 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was evaporated under vacuum. The crude product was purified on silica gel (Pentane/EtOAc: 50/50 to 0/100) to give hepta-2,5-diyne-1,7-diol **77** as a yellow solid (8.6 g, 81%).

$R_f = 0.46$ (Cyclohexane/EtOAc: 1/7)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 4.20-4.10 (m, 4H, CH_2OH), 3.30-3.20 (m, 2H, CH_2)

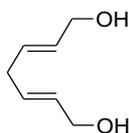
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, MeOD) δ 79.9 (2C, Cq), 79.8 (2C, Cq), 50.8 (2C, CH_2OH), 9.9 (1C, CH_2)

EI: 106.2 [M- H_2O]

IR (ν_{max} cm^{-1}): 3245, 2918, 1362, 1312, 1145, 1011

Mp: 84.6-85.7 °C

(*E,E*)-diene-diol **79**:



To a solution of LiAlH_4 (100 mL, 2.4 M/THF, 240 mmol, 4.9 eq) in 100 mL of THF at -5 °C, was added dropwise, using syringe pump, 2-methoxyethanol (32 mL, 406 mmol, 8.4 eq) over 1h. After cooling to -40 °C a solution of the diyne-diol **77** (6 g, 48.4 mmol, 1 eq) in 45 mL of THF was added dropwise, using syringe pump, over 1h. The mixture was stirred at 0 °C for 1h and at rt for 15h. After the installation of mechanic stirrer, the mixture was cooled at 0 °C and hydrolyzed by a slow addition (1.5h) of 30 mL of water. The pasty mixture was filtered on fritted glass and the residue was washed with ethanol (3 x 500 mL). The filtrates were concentrated under vacuum. A flash column chromatography of the residue, eluting with pentane/ Et_2O (50/50 to 0/100), gave the (*E,E*)-hepta-2,5-diene-1,7-diol **79** (3.44 g, 55%).

$R_f = 0.19$ (Et_2O : 100%)

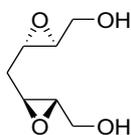
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 5.80-5.50 (m, 4H, CH), 4.01 (d, $J = 4.6$, 4H, CH_2OH), 2.79 (t, $J = 5.1$, 2H, CH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, MeOD) δ 131.3 (2C, CH), 130.7 (2C, CH), 63.4 (2C, CH_2OH), 35.7 (1C, CH_2)

EI: 81.2 [M-2H₂O]

IR (ν_{max} cm⁻¹): 3293, 2864, 1667, 1425, 1089, 967

Bis-époxyde **76a**:



To a suspension of powdered molecular sieves (4Å, 1.5g) in 30 mL of dry DCM and 10 mL of dry CHCl_3 at -10 °C, were successively added, distilled (2*R*,3*R*)-(+)-diethyl tartrate (221 μL , 1.29 mmol, 0.15 eq), distilled titanium tetrakisopropoxide (253 μL , 0.86 mmol, 0.1 eq) and a 5 M solution of *tert*-butyl hydroperoxide in decane (5.14 mL, 25.7 mmol, 3 eq). After stirring for 30 min at -10 °C, the mixture was cooled to -30 °C. A solution of the (*E,E*)-heptadienediol **79** (1.10 g, 8.59 mmol, 1 eq) in 10 mL of CHCl_3 was added. The mixture was stirred for 1 h at -30 °C and stored in a deep freeze for 48 h at -20 °C. A solution of citric acid monohydrate (192 mg, 0.91 mmol) in 3 mL of acetone and 20 mL of diethyl ether was added at this temperature. After reaching rt, the mixture was filtered and the residue was washed with 30 mL of THF and 80 mL of CH_3CN . The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was washed with 80 mL of water to extract the product. The solution was concentrated by freeze drying to give (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-2,3:5,6-diepoxyheptane-1,7-diol **76a** (1.05 g, 76%, ee 90% determined below) as a white powder.

$R_f = 0.23$ (DCM/MeOH: 9/1)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 3.76 (dd, $J = 12.5, 3.1$, 2H, CH_2OH), 3.53 (dd, $J = 12.5, 5.1$, 2H, CH_2OH), 3.03 (td, $J = 5.7, 2.2$, 2H, CHO), 2.95-2.90 (m, 2H, CHO), 1.80 (t, $J = 5.7$, 2H, CH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (155 MHz, MeOD) δ 62.8 (2C, CH_2OH), 59.6 (2C, CH), 54.0 (2C, CH), 35.4 (1C, CH_2)

ES⁺ : 183.1 [M+Na]⁺, 343.1 [M+M+Na]⁺

HRMS (ESI+): calculated for $C_7H_{12}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 183.0633, found 183.0633

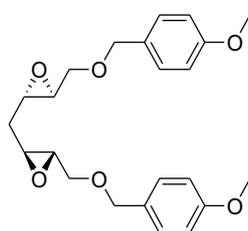
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3120, 2873, 2338, 2169, 2028, 1479, 1334, 1254, 1018, 983, 956, 901, 875, 854, 715

M_p = 153.1-154.6 °C

$[\alpha]_D^{20}(H_2O) = -48.1$ ($c = 4.33 \cdot 10^{-3}$); lit.³ $[\alpha]_D^{20}(H_2O) = -49.8$ ($c = 0.64$).

II. Determination of the enantiomeric excess

Preparation of *dipara*-methoxybenzene bisepoxidiol derivative 135



To a solution bis-epoxidiol **76a** (50 mg, 0.31 mmol, 1 eq) in 3 mL of DMF were added 4-methoxybenzyl chloride (93 μ L, 0.69 mmol, 2.2 eq) and NaH (60% in grease, 30 mg, 0.75 mmol, 2.4 eq). After 20 min at 100 °C, the reaction quenched with water (10 mL) and extracted with Et₂O (3 x 6 mL). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Fast column chromatography (Pentane/EtOAc: 60/40) afforded *dipara*-methoxybenzene bisepoxidiol derivatives **135** (34 mg, 30%).

R_f = 0.41 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.23 (m, 4H, CH_{Ph}), 6.87 (d, $J = 7.5$, 4H, CH_{Ph}), 4.49 (q_{app}, $J = 11.6$, 4H, CH₂O), 3.8 (s, 6H, CH₃O), 3.70 (d, $J = 11.3$, 2H, CH₂O), 3.47 (dd, $J = 5.2, 11.5$, 2H, CH₂O), 3.05-2.90 (m, 4H, CHO), 1.80 (t, $J = 5.5$, 2H, CH₂)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (2C, Cq), 130.0 (2C, Cq), 129.6 (4C, CH), 113.9 (4C, CH), 73.1 (2C, CH₂O), 69.8 (2C, CH₂O), 56.9 (2C, CHO), 55.4 (2C, CH₃O), 53.0 (2C, CHO), 34.6 (1C, CH₂)

ES+ : 401.20 $[M+H]^+$, 423.18 $[M+Na]^+$

HRMS (ESI+): calculated for C₂₃H₂₉O₆ [M+H]⁺ 401.1964, found 401.1967

Preparation of the racemic reference

Racemic *dipara*-methoxybenzene bisepoxidol was prepared following the above procedure from a 1:1 mixture of (*d,l*)-racemic and meso 2,3:5,6-diepoxyheptane-1,7-diol prepared from corresponding (*E,E*)-hepta-2,5-diene-1,7-diol and *m*-CPBA.

HPLC analysis of bis(4-methoxybenzyl) derivative for ee determination

HPLC Perkin Elmer series 200

Chiral column Chiralcel OD 0.46 cm x 25 cm

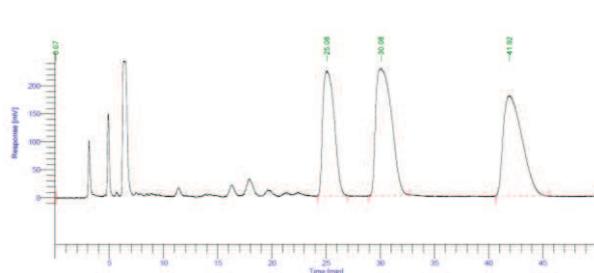
Diode Array Detector ($\lambda=210$ nm)

Flow: 1.0 mL/min;

Eluent: Hexane/*i*-PrOH: 85/15

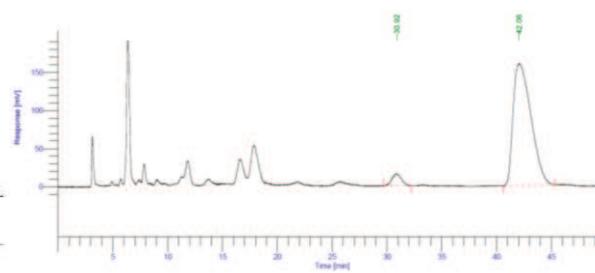
Bis(4-methoxybenzyl) derivative from (2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-2,3:5,6-diepoxyheptane-1,7-diol:
tr= 30.92 min.

Bis(4-methoxybenzyl) derivative from (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-2,3:5,6-diepoxyheptane-1,7-diol:
tr= 41.92 min.



Racemic/Meso-dimethoxybenzyl-derived bisepoxidol

Peak #	Component Name	Time [min]	Height [μV]	Area [%]	Norm. Area [%]	BL	RT relatif	Rel. RT
1		0.068	586.39	0.00	0.00	*BB	1.00	1.00
2		25.080	224191.96	27.04	27.04	*MM	367.93	367.93
3		30.081	227950.22	37.56	37.58	*MM	441.30	441.30
4		41.917	180595.13	35.38	35.38	*MM	614.93	614.93
		633323.69	100.00	100.00				97.15

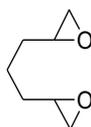


(2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-dimethoxybenzyl-derived bisepoxidol

Peak #	Component Name	Time [min]	Height [μV]	Area [%]	Norm. Area [%]	BL	RT relatif	Rel. RT
1		30.917	15873.57	5.08	5.08	*MM	1.00	1.00
2		42.064	160608.67	94.92	94.92	*MM	1.36	1.36
		176282.24	100.00	100.00				72.98

III. Toward alternative synthesis of diene-diol 79

Bis-epoxide 134:



To a solution of *m*-CPBA (822 mg, 3.34 mmol, w=70%, 3 eq) and NaHCO₃ (420 mg, 5.00 mmol, 4.5 eq) in 3 mL of DCM was added by cannulation a solution of 1,6-heptadiene 133 (150 μ L, 1.11 mmol, 1eq) in 3 mL of DCM. After 1h at rt, the mixture was filtered on frit and 10 mL of NaOH (0,1M) was added to a filtrate. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine (ca. 20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Flash column chromatography (Pentane/EtOAc: 70/30) afforded the bis-epoxyde 134 (103 mg, 73%).

R_f = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.96-2.88 (m, 2H, CHO), 2.76 (t, *J* = 4.7, 2H, CHO), 2.5-2.45 (m, 2H, CH₂O), 1.71-1.51 (m, 4H, CH₂), 1.35-1.21 (m, 2H, CH₂)

Chapitre II : Réarrangement de Payne-cyclisation 5-*exo-tet*

Avec le (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-bis-époxyde **76a** en main, l'étape clé de notre stratégie, la synthèse originale et inédite du cycle tétrahydrofuranique *cis* via un double réarrangement de Payne¹⁰⁶ suivie d'une cyclisation intramoléculaire 5-*exo-tet*, va pouvoir être étudiée (Schéma 102). Cette étude va être effectuée dans différents milieux : aqueux, organique mais également en liquide ionique, afin d'en étudier tous les aspects.

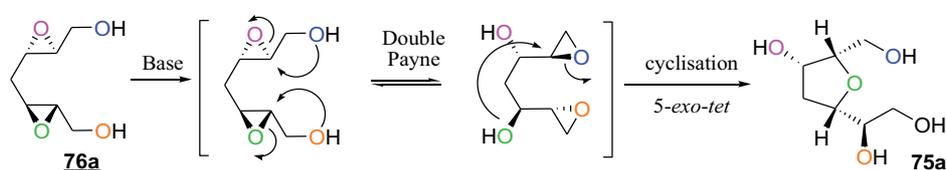


Schéma 102 : Synthèse du cycle furanique *cis*

I. Etude en milieu aqueux

1. Les premiers essais

Le réarrangement de Payne est majoritairement décrit en milieu aqueux (Cf Partie II, Chapitre II, § II.) et la cyclisation par ouverture d'époxyde est aussi possible dans l'eau.²¹¹ Dans un premier temps, nous allons donc réaliser la réaction dans ce milieu. De plus, le bis-époxyde **76a** est très soluble dans l'eau.

²¹¹ (a) Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Science* **2007**, *317*, 1189-1192.

(b) Morten, C. J.; Byers, J. A.; Van Dyke, A. R.; Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 3175-3192.

1.1. Mode opératoire

Les premiers essais ont été réalisés en présence de 5 équivalents d'hydroxyde de potassium. Après 2h à 80 °C, la totalité du produit de départ est consommée. Après neutralisation et lyophilisation, le produit brut est purifié.

Le produit majoritaire de la réaction est très polaire, soluble dans l'eau et le méthanol, et insoluble dans une grande majorité de solvant organique. Sa purification est donc complexe. Par chromatographie en phase normale (sur silice (SiO₂)), une élution avec un mélange DCM/MeOH (90/10 à 80/20) permet d'éluer les produits de la réaction dont les plus polaires, mais le produit majoritaire traîne sur la colonne. Des essais de purification par chromatographie en phase inverse ont été réalisés sans succès. En effet, le produit est élué totalement avec 100% d'eau. Etant de petite taille moléculaire, il est possible qu'il soit co-élué avec les sels et donc ne soit pas retenu par la colonne. Le mélange réactionnel a donc été purifié par chromatographie sur colonne, afin d'être élucidé.

1.2. Les différents produits observés

Lors de cette réaction différents produits sont obtenus. Une tâche majoritaire et trois autres tâches sont observées par CCM (Figure 22).

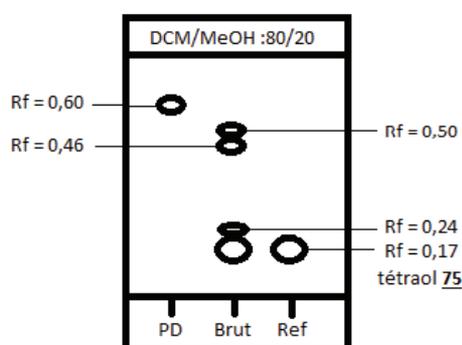


Figure 22 : CCM observée à la fin de la réaction

a. *Produit principal*

Il s'agit du produit le plus polaire, $R_f = 0.17$ (DCM/MeOH : 80/20). Le produit a pu être isolé par purification sur colonne de silice.

L'analyse RMN dans le méthanol- d_4 , n'a pas permis d'élucider la structure de ce produit obtenu majoritairement. En effet, la majorité des signaux sortent entre 3,5-4,5 ppm. Cependant, dans le D_2O , les signaux sont un peu plus éclatés et cela a permis d'élucider la structure. La RMN montre donc qu'il s'agit d'une structure tétrahydrofuranique possédant les substitutions attendues (les spectres 1H et ^{13}C sont expliqués dans la partie expérimentale). Il s'agit donc bien de la structure du tétraol **75** (Figure 23), mais à ce stade l'analyse structurale par RMN ne permet pas de confirmer la stéréochimie. Nous supposons donc pour le moment qu'il s'agit du **75a** résultant d'un double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet* (Schéma 102).

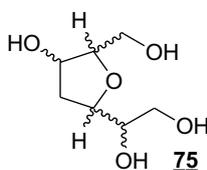


Figure 23 : Structure du tétraol **75**

En RMN, un dédoublement des pics des carbones montre que le tétraol est obtenu en mélange avec un *ratio* d'environ 80/20. Etant donné que le bis-époxyde de départ **76a** est de symétrie C_2 , le double réarrangement de Payne suivi de la cyclisation 5-*exo-tet* doit mener à un unique produit le **75a**. Le produit minoritaire proviendrait donc d'un autre mécanisme. Plusieurs hypothèses ont alors été émises :

Hypothèse 1 : Le produit minoritaire pourrait provenir d'un mono-réarrangement de Payne suivi de la cyclisation 5-*endo-tet*, normalement défavorable selon les règles de Baldwin. Le tétraol **75e** diastéréoisomère du **75a** serait obtenu (Schéma 103).

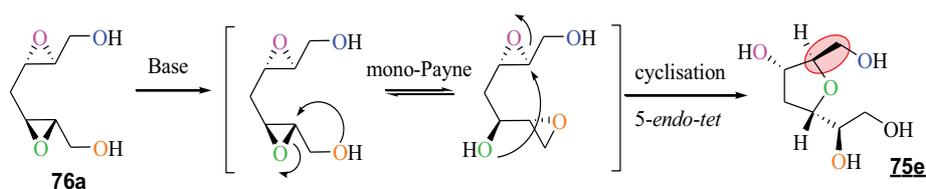
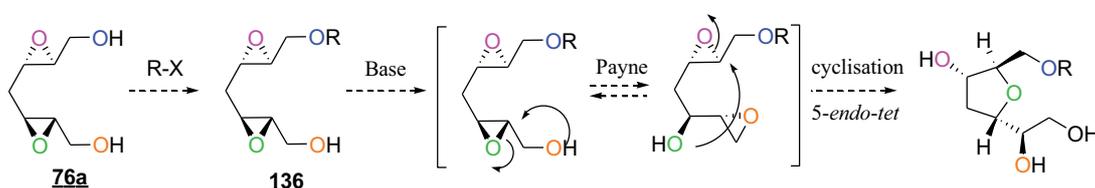


Schéma 103 : Mono-réarrangement de Payne-cyclisation 5-endo-tet

Afin de vérifier cette hypothèse, nous proposons de mono-protéger le bis-époxyde **76a** en composé **136**, puis de le traiter dans les mêmes conditions que celles de la formation du cycle (KOH, à 80 °C) (Schéma 104).

Schéma 104 : Mono-protection du bis-époxyde **76a** suivi du double réarrangement de Payne-cyclisation 5-endo

Quelques essais de mono-protection ont été réalisés. La protection sélective avec l'iodure de méthyle²¹² en présence de carbonate de potassium, dans l'acétate d'éthyle donne accès au bis-époxyde di-méthylé. La réaction dans le THF n'a pas lieu car le produit de départ n'est pas soluble (Essais 1-2, Tableau 9). La protection par le groupement PMB²¹³ donne beaucoup de produits différents, notamment du di-protégé et très peu de produit mono-protégé (Essai 3, Tableau 9). Le traitement avec de diméthylsulfate²¹⁴ ne donne pas accès au produit mono-méthylé (essai 5, Tableau 9).

²¹² Vyas, G. N.; Shah, N. M. *Org Synth.* **1951**, 31, 90.

²¹³ Zhou, B.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 502-504.

²¹⁴ Kikuchi, H.; Ishiko, S.; Oshima, Y.; Gokan, N.; Hosaka, K.; Kubohara, Y. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **2008**, 377, 1012-1017.

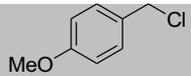
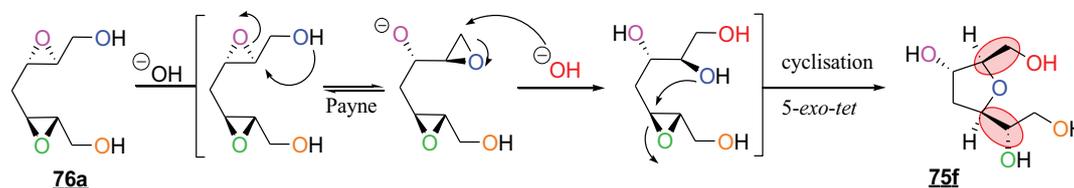
Essais	Réactif	Base	Solvant	T °C	Temps	Commentaires
1	CH ₃ -I	K ₂ CO ₃	AcOEt	80 °C	30h	bis-époxyde di-méthylé
2	CH ₃ -I	K ₂ CO ₃	THF	70 °C	2 jrs	--
3		NaH	DMF	100 °C	1h	Mélange de produits
4	Me ₂ SO ₄	K ₂ CO ₃	H ₂ O/Acétone (1/1)	TA	19h	--
5	Me ₂ SO ₄	K ₂ CO ₃	H ₂ O/Acétone (1/1)	40 °C	nuit	--

Tableau 9 : Etude de la mono-protection du bis-époxyde **76a**

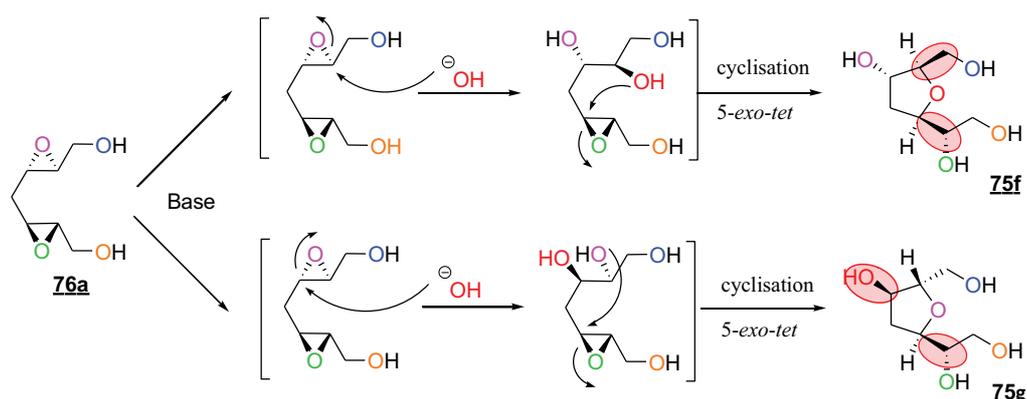
D'autres essais de mono-protection auraient pu être réalisés, comme une mono-tritylation,⁹⁸ cependant l'hypothèse de la cyclisation 5-*endo-tet* a été écartée par d'autres expérimentations que nous allons voir dans la suite de ce chapitre.

Hypothèse 2 : La deuxième hypothèse fait aussi intervenir un mono-réarrangement de Payne mais suivi d'une ouverture de l'époxyde terminal et d'une cyclisation 5-*exo-tet* (Schéma 105). Le diastéréoisomère **75f** serait alors obtenu.

Schéma 105 : Mono-réarrangement de Payne - ouverture d'époxyde terminal - cyclisation 5-*exo-tet*

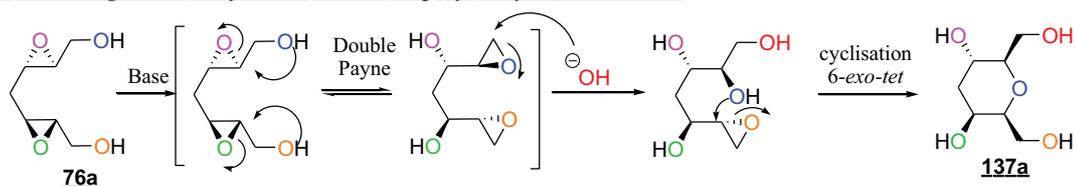
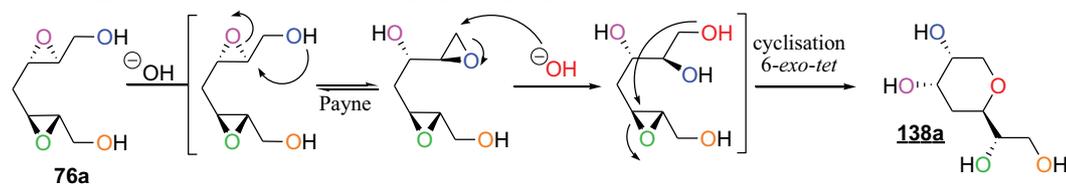
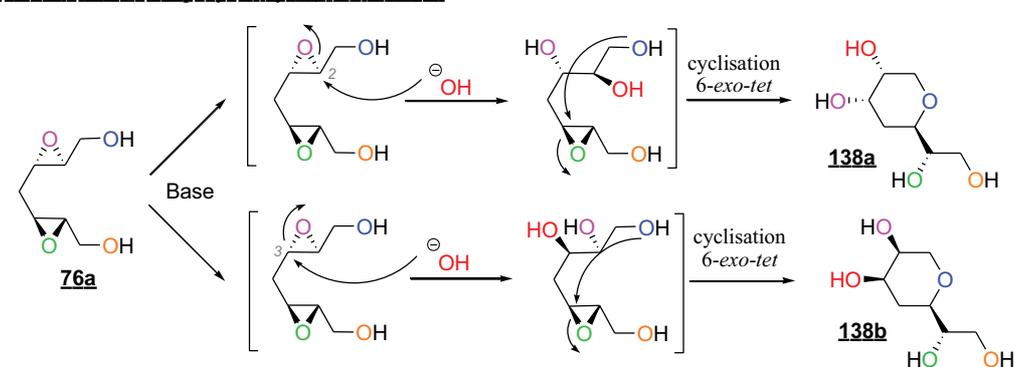
Cette hypothèse pourrait être vérifiée en réalisant la réaction dans du H₂¹⁸O.

Hypothèse 3 : Il se peut aussi que l'époxyde soit directement ouvert par l'ion hydroxyde en position 2 ou 3 et que suite à une cyclisation 5-*exo-tet*, le diastéréoisomère **75f** ou **75g** soit obtenu, suivant le centre d'attaque par l'anion (Schéma 106).

Schéma 106 : Ouverture directe de l'époxyde - cyclisation 5-*exo-tet*

Comme précédemment, cette hypothèse pourrait être vérifiée en réalisant la réaction dans du H_2^{18}O .

Hypothèse 4 : Dans cette dernière hypothèse, nous supposons que le produit minoritaire est un composé de type tétrahydropyranique. En effet, à partir des différents intermédiaires des cyclisations 6-*exo-tet*, pourraient avoir lieu. Après le double réarrangement de Payne, une ouverture d'époxyde par les ions hydroxydes suivie d'une cyclisation 6-*exo-tet* mènerait au composé tétrahydropyranique **137a** (Schéma 107). Suite au mono-réarrangement de Payne suivi de l'ouverture de l'époxyde terminal, la cyclisation 6-*exo-tet* donnerait accès au composé **138a** (Schéma 107). Ce produit pourrait aussi être obtenu par une cyclisation 6-*exo-tet* à la suite de l'ouverture directe de l'époxyde par l'ion hydroxyde sur le carbone 2. De la même façon, suite à l'ouverture de l'époxyde par l'ion hydroxyde sur le carbone 3, le composé **138b** peut être obtenu.

Double réarrangement de Payne - ouverture de l'époxyde - cyclisation 6-*exo-tet***Mono-réarrangement de Payne - ouverture de l'époxyde - cyclisation 6-*exo-tet*****Ouverture directe de l'époxyde - cyclisation 6-*exo-tet*****Schéma 107 : Formation de tétrahydropyrane**

Etant donné que la RMN du carbone montre un dédoublement de pics ce qui va dans le sens d'un diastéréoisomère, l'hypothèse d'obtention d'un produit minoritaire de type tétrahydropyranique semble moins probable que les autres hypothèses donnant accès à des diastéréoisomères du tétraol **75a**. Cependant, cette hypothèse reste probable et ne peut pas être exclue, pour le moment.

b. Produits secondaires

- R_f = 0,5 (produit non isolé) : En trop petite quantité, ce produit n'a pas pu être identifié.
- R_f = 0,46 (produit isolé) : Ce produit, bien moins polaire que le tétraol, a été identifié par RMN comme étant le bis-époxyde **139** résultant du double réarrangement de Payne (Schéma 108). Il a été observé dans tous les différents essais réalisés. Il semble donc que la

réaction ne soit pas complète. Ce bis-époxyde **139** a été isolé et remis en réaction dans les mêmes conditions afin de s'assurer que celui-ci cyclise. Après 2h à 80 °C en présence de KOH dans l'eau, le bis-époxyde de départ **139** est majoritairement observé par CCM avec un produit très polaire. Après 18h à température ambiante et 2h supplémentaires à 80 °C, la conversion reste identique. Le produit de départ a été isolé à 42% et le produit secondaire, très polaire, n'a pas pu être isolé. Cependant, il pourrait s'agir de l'hexaol **140**, résultant de l'ouverture des époxydes (Schéma 108).

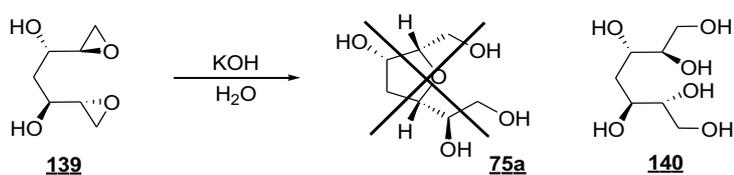


Schéma 108 : Essais de cyclisation du bis-époxyde **139** résultant du double réarrangement de Payne

A la vue de ce résultat, il nous est apparu évident que le diastéréoisomère majoritaire obtenu après traitement du bis-époxyde **76a** ne pouvait pas être le produit résultant d'une double migration d'époxyde suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet*. En effet, cette expérience montre que le bis-époxyde provenant du double réarrangement de Payne ne cyclise pas dans ces conditions. Il est donc très important de déterminer la stéréochimie de ce diastéréoisomère majoritaire afin d'élucider le mécanisme de notre réaction.

La possibilité d'obtenir comme produit minoritaire le composé tétrahydropyranique **137a** par double réarrangement de Payne, ouverture d'époxyde suivie d'une cyclisation 6-*exo-tet* (Schéma 107) peut alors être aussi écartée.

- R_f = 0,24 (produit non isolé) : La proportion de ce produit dépend du lot de bis-époxyde de départ utilisé. Nous avons supposé qu'il s'agissait du tétraol **142** (Schéma 109). Ce produit pourrait provenir d'un réarrangement de Payne suivi de l'ouverture d'époxyde à partir du mono-époxyde **141**, qui est plus ou moins présent dans le milieu, suivant les conditions anhydres de l'étape précédente (l'époxydation de Sharpless) et de l'efficacité de la purification par cristallisation qui s'en suit. Afin de vérifier cette hypothèse, le mono-époxyde **141** a été placé dans les mêmes conditions de réaction et le spectre RMN du

produit obtenu **142** a été comparé avec celui de l'impureté (obtenu en mélange). Cette comparaison a permis de confirmer notre hypothèse.

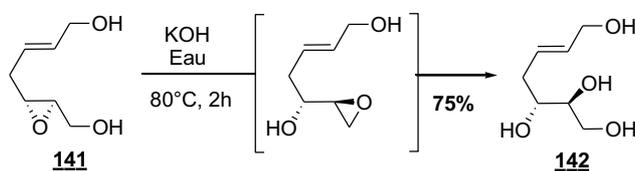


Schéma 109 : Réarrangement de Payne-ouverture d'époxyde du mono-époxyde **141**

En conclusion, le traitement du bis-époxyde **76a** avec de l'hydroxyde de potassium en milieu aqueux, donne accès à un mélange inséparable de deux produits avec un *ratio* de 80/20 et un rendement de 65% (Schéma 110).

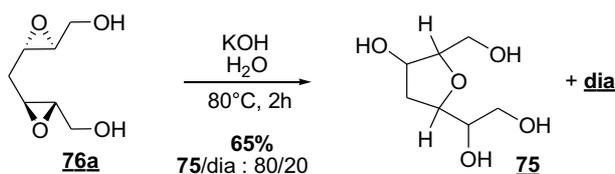


Schéma 110 : Traitement du bis-époxyde **76a** par le KOH en milieu aqueux

Le produit majoritaire ne semble pas être le diastéréoisomère **75a**, produit du double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet*. En effet, le bis-époxyde **139** résultant du double réarrangement de Payne ne cyclise pas dans les conditions de réaction. Les trois premières hypothèses émises pour le produit minoritaire, impliquant des ouvertures d'époxyde suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet* ou d'une cyclisation 5-*endo-tet*, sont alors aussi émises pour l'obtention du produit majoritaire. Il est donc primordial d'identifier la stéréochimie de ce composé majoritaire afin d'élucider son mécanisme. L'obtention de cristaux nous permettra de réaliser une analyse cristallographique aux rayons-X, qui nous donnera sans aucune ambiguïté la stéréochimie du composé.

En parallèle des essais d'obtention de cristaux, nous avons réalisé l'étude des différents paramètres de la réaction, en vue d'une optimisation.

Comme les stéréochimies des composés majoritaire et minoritaire ne sont pas identifiées, pour la suite, le produit majoritaire sera noté **75** et le produit minoritaire **dia**.

2. Etude des différentes conditions réactionnelles

2.1. Influences de la température, du nombre d'équivalents de base

La première étude s'est axée sur l'influence du nombre d'équivalents de base, la température et la qualité de l'eau (Tableau 10).

Essais	Solvant	KOH (éq)	T °C	Temps	Rdt*
1	Eau distillée	5	80 °C	2h	65 % (<u>75/dia</u> : 8/2)
2	Eau distillée	1,1	80 °C	5h	50 % (<u>75/dia</u> : 8/2)
3	Eau distillée	2,2	80 °C	3h	65 % (<u>75/dia</u> : 8/2)
4	Eau distillée	15	80 °C	1h30	56 % (<u>75/dia</u> : 8/2)
5	Eau distillée	5	ta	4jrs	nd (<u>75/dia</u> ≈ 8/2)
6	Eau distillée	5	40 °C	4h	nd (<u>75/dia</u> ≈ 8/2)
7	Eau distillée	5	60 °C	3h	nd (<u>75/dia</u> ≈ 8/2)
8	Eau Robinet	5	80 °C	2h	nd (<u>75/dia</u> ≈ 8/2)
9	Eau MilliQ	5	80 °C	2h	nd (<u>75/dia</u> ≈ 8/2)

* Le rendement comprend les deux diastéréoisomères

Tableau 10 : Influence de nb d'éq de base, de la T °C, de la qualité de l'eau

Le nombre d'équivalent de KOH a varié entre 1,1 et 15 équivalents (Essais 1-4, Tableau 10). Dans chacun des cas, le même *ratio* diastéréoisomérique est obtenu (80/20) avec des rendements compris entre 50% et 65%. Cette variation de rendement n'est pas significative car le produit est difficile à purifier. Par contre, lorsque l'on diminue la quantité de base, le temps de réaction est plus important mais la conversion du bis-époxyde reste totale.

La température et la qualité de l'eau (Essais 5-9, Tableau 10) ont peu d'influence sur la réaction excepté sur le temps de réaction qui varie de 2h à 4 jours pour des températures allant 20-25 °C à 80 °C. Cela montre que la réaction, en particulier la cyclisation, a besoin d'énergie thermique. Les rendements n'ont pu être déterminés par souci de purification car les essais ont été réalisés sur faibles quantités mais des *ratios* proches de 80/20 ont été observés par RMN du mélange brut (Essais 5-9, Tableau 10).

2.2. Influence de la nature de la base

Le réarrangement de Payne ayant été décrit en présence de différentes bases, nous avons réalisé notre étape clé en présence de NaOH²¹⁵ et LiOH, en complément de KOH (Tableau 11).

Essais	Base	Solvant	Conditions	Rdt	<u>75/dia</u>
1	KOH : 5 éq	Eau	80 °C 2h	65%	8/2
2	LiOH.H ₂ O : 5 éq	Eau	80 °C 2h	38%	8/2
3	NaOH (0,5M) : 1 éq	Eau	80 °C 1h30	50%	8/2

Tableau 11 : Influence de la base en milieu aqueux

En présence d'hydroxyde de lithium, le même mélange de diastéréoisomères est obtenu mais avec un rendement plus faible, de 38% (Essai 2, Tableau 11). En présence d'hydroxyde de sodium, le *ratio* isomérique est aussi identique et le rendement est légèrement inférieur, cela peut s'expliquer par un nombre d'équivalents de base inférieur (Essai 3, Tableau 11). Comme observé lors de l'étude du nombre d'équivalents de KOH, il est important de noter qu'un équivalent d'hydroxyde de sodium à 0,5M, est suffisant pour que la réaction soit complète.

Nous avons aussi voulu évaluer l'influence de la nature des sels présents dans le milieu. L'ajout de 5 éq des quelques sels testés (KBr, LiBr, AgNO₃) n'a pas influencé, ni le rendement, ni le rapport diastéréoisomérique.

II. Identification de la stéréochimie

Afin d'élucider le mécanisme d'obtention du cycle tétrahydrofurannique, il est primordial d'identifier la stéréochimie du produit majoritaire obtenu. L'analyse par rayons-X de cristaux résultant de ce composé ou d'un dérivé permettrait d'élucider la structure et la stéréochimie de ce composé sans aucune ambiguïté.

²¹⁵ Romero, A.; Wong, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5441-5444.

1. Les essais de cristallisation

Dans un premier temps, des essais de cristallisation ont été réalisés sur le tétraol **75** sans succès. La molécule étant très petite et non rigide, la structure pourrait être rigidifiée afin d'aider sa cristallisation et obtenir des cristaux pouvant être analysés par rayons-X. Les groupements 3,5-dinitrobenzoyle ou *para*-bromobenzoyle sont souvent utilisés pour aider à la cristallisation. Ainsi, le mélange de diastéréoisomères obtenu après le traitement avec l'hydroxyde de potassium dans l'eau à 80 °C est dérivatisé en présence de pyridine avec 4 groupements 3,5-dinitrobenzoyle ou *para*-bromobenzoyle pour donner respectivement les dérivés solides **143** et **144** avec les diastéréoisomères en mélange (Schéma 111).

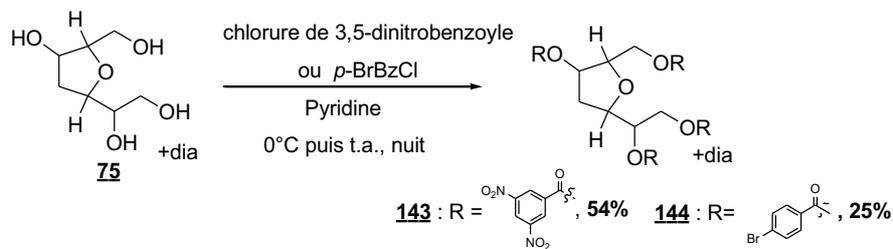


Schéma 111 : Protection des quatre fonctions alcools

Différentes méthodes²¹⁶ et essais de recristallisation ont été réalisés sur ces deux composés **143** et **144** :

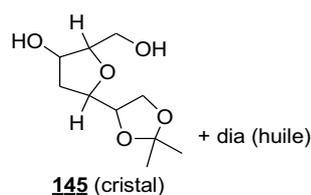
- Cristallisation à deux solvants à chaud : le composé est dissous dans un minimum de DCM. Le cyclohexane ou l'éther (produit insoluble dans ces solvants) est ajouté goutte à goutte jusqu'à apparition d'un trouble. Le mélange est laissé revenir doucement à température ambiante puis laissé reposer au réfrigérateur pendant quelques jours.
- Cristallisation inverse à deux solvants à chaud : cette technique de cristallisation suit le même mode opératoire excepté que le composé est mis en suspension dans le solvant non-solubilisant à chaud et solvant solubilisant est ajouté goutte à goutte jusqu'à dissolution.
- Cristallisation à chaud : le produit est dissous à chaud dans un minimum de solvant solubilisant (DCM) puis il est refroidi tout doucement à température ambiante. Pour une évaporation lente, le flacon est fermé par un septum piqué d'une aiguille.

²¹⁶ <http://xray.chem.ufl.edu/growing%20tips.htm>

- Cristallisation à froid : le composé est dissous dans un minimum de DCM (solvant solubilisant) et est conservé au congélateur pendant quelques jours.
- Cristallisation à température ambiante : le produit est dissous dans un minimum de DCM. Le vial fermé par un septum piqué d'une aiguille pour une évaporation lente est conservé à température ambiante jusqu'à évaporation du solvant.
- Diffusion de vapeur : dans un premier vial est ajouté le cyclohexane ou l'éther (solvant non-solubilisant). Dans un deuxième vial, mis à l'intérieur du premier, est dissous le produit dans un minimum de DCM. Après avoir bouché l'ensemble, le solvant non-solubilisant va être diffusé lentement à l'intérieur du deuxième vial.
- Diffusion liquide-liquide : dans un tube RMN, le produit est dissout dans le minimum de DCM. Le cyclohexane est ajouté délicatement dans le tube de façon à rester au-dessus du DCM. Le cyclohexane diffuse alors lentement dans le DCM afin de faire recristalliser le produit.

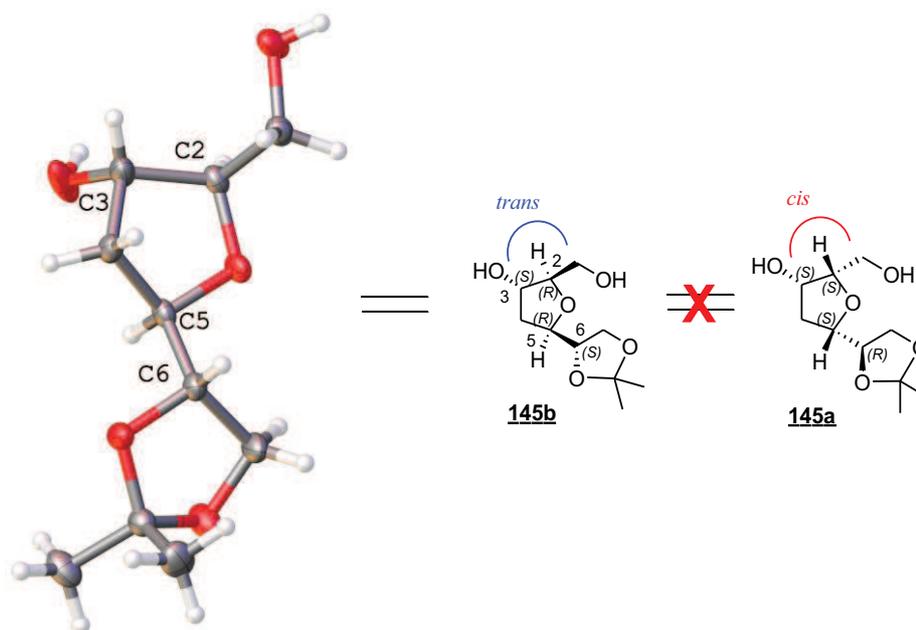
Malheureusement, aucune de ces expériences n'a permis d'obtenir des cristaux suffisamment structurés pour une analyse par rayons-X.

Nous avons donc décidé d'arrêter ici les essais de cristallisations et sommes passés à l'étape suivante de la synthèse pouvant potentiellement donner un produit cristallin : la protection du diol-1,2 du tétraol **75** sous forme d'acétonide **145** (Figure 24). Pour notre plus grande joie, l'acétonide rigidifie suffisamment l'ensemble de la molécule et nous a permis d'obtenir un produit cristallin. Afin d'obtenir des cristaux de taille importante, le mélange de diastéréoisomères a été cristallisé suivant la méthode de cristallisation inverse à deux solvants à chaud avec le pentane comme solvant non-solubilisant et le DCM comme solvant solubilisant. Après lente évaporation des solvants, les cristaux obtenus ont été lavés avec du cyclohexane et de l'éther froid afin d'éliminer le produit minoritaire (non cristallin). Dans un second temps, les cristaux ont été repris dans le minimum d'éther qui est laissé évaporer très lentement à température ambiante. Cette technique a permis d'obtenir quelques cristaux du diastéréoisomère majoritaire de qualité suffisante pour une analyse aux rayons-X. Il faut noter que le produit minoritaire n'est pas solide.

Figure 24 : Structure de l'acétonide **145**

2. Analyse aux Rayons-X

Les cristaux énantiopurs de l'acétonide **145** ont été analysés par Rayons-X au Synchrotron de Grenoble par le Dr. Arie van der Lee (Institut Européen des membranes de Montpellier). L'analyse a confirmé qu'il s'agit bien de la structure du tétraol **75**. Cependant, comme nous l'avions supposé, la stéréochimie n'est pas celle provenant d'un double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet*. En effet, les Rayons-X ont mis en évidence que les courtes chaînes latérales en position 2 et 5 du tétrahydrofurane sont bien de stéréochimie *cis*, mais l'hydroxyle porté en position 3 est de stéréochimie *trans* par rapport au substituant en position 2 (**145b**), alors que selon le double réarrangement de Payne, une stéréochimie *cis* était attendue (**145a**) (Figure 25).

Figure 25 : Analyse aux Rayons-X de l'acétonide **145**

L'élucidation de la stéréochimie du tétraol majoritaire a confirmé qu'il n'est pas obtenu, suite à un double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet*, mais qu'il provient d'un autre mécanisme. La stéréochimie obtenue, nous indique donc que le tétraol majoritaire est le tétraol **75f**, produit provenant d'un simple réarrangement de Payne suivi d'une ouverture de l'époxyde terminal et d'une cyclisation 5-*exo-tet* (hypothèse 2, Schéma 105, page 163) ou de l'ouverture directe de l'époxyde en position 2 suivie d'une cyclisation 5-*exo-tet* (hypothèse 3, Schéma 106, page 164).

Dans les conditions de la réaction, les ions hydroxydes sont donc capables d'ouvrir un époxyde. A la vue de ce résultat et ayant écarté la possibilité d'obtenir le tétraol **75a** par double réarrangement de Payne, il semble très probable que le composé minoritaire provienne d'une ouverture directe de l'époxyde en position 3 suivie d'une cyclisation 5-*exo-tet*, donnant accès au tétraol **75g** (hypothèse 3, Schéma 106, page 164). L'hypothèse 4 (Schéma 107), supposant l'obtention de composés pyraniques, reste aussi possible.

Nous venons de voir que le traitement basique du bis-époxyde **76a** en milieu aqueux donne accès majoritairement au tétraol **75f** (Schéma 112). En milieu aqueux, l'ouverture d'époxyde terminal est inévitable et empêche de réaliser le double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet*. Afin de s'affranchir de la nucléophilie des ions hydroxydes dans l'eau, il serait donc intéressant d'étudier la réaction dans différents milieux : organique, liquide ionique, voire sans solvant.

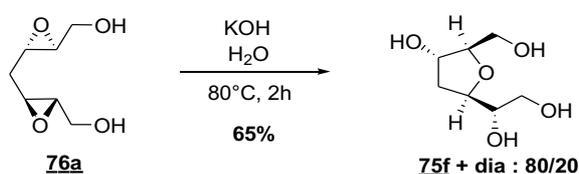


Schéma 112 : Obtention du tétraol **75f** par traitement basique du bis-époxyde **76a**

III. Etude en milieu organique

En milieu anhydre, le double réarrangement de Payne suivi de la cyclisation 5-*exo-tet* devrait mener à l'époxyde tétrahydrofuranique **146** (Schéma 113). L'avantage d'obtenir le produit époxydé **146** est que la première chaîne latérale pourrait être introduite directement par ouverture de l'époxyde sans qu'il soit nécessaire de protéger les différentes fonctions alcools.

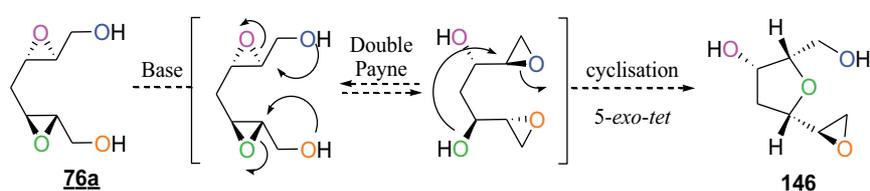


Schéma 113 : Double réarrangement de Payne et cyclisation 5-*exo-tet* en milieu organique

Différents essais de réaction en milieu organique, dans un premier temps en solvant protique puis en solvant aprotique, ont été réalisés sur le bis-époxyde **76a** (Tableau 12).

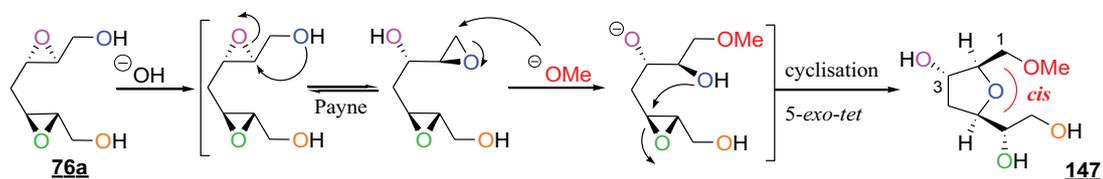
	Solvant	Base	éq	T °C	Durée	Produits	Rdt
1	MeOH	K ₂ CO ₃	2	t.a.	20h	pdt de départ	/
2	MeOH	K ₂ CO ₃	2	65 °C	3h30	147 et 148	47% (70/30)
3	MeOH	NaOMe	2,4	t.a. + 65 °C	3h30 + 16h	147 et 148	58% (70/30)
4	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	2	60 °C + 80 °C	18h + 18h	pdt de départ	/
5	CH ₃ CN	DBU	2,2	80 °C	10h	pdt de départ	/
6	THF	NaH	1,2	60 °C + 80 °C	18h + 18h	pdt de départ	/
7	DMSO	NaH	1,2	t.a. + 60 °C	20h + 3h	pdts de dégradations	/
8	DMF	NaH	1,2	80 °C	16h	bis-époxyde résultant de la double Payne + pdt plus polaire	/
9	DMF	<i>t</i> -BuOK	1,8	40 °C + 70 °C	3h + 1h30	n.d	/

Tableau 12 : Etude du réarrangement de Payne en milieu organique

En présence de carbonate de potassium¹⁵⁸ ou de méthanolate de sodium¹⁸⁶ dans le méthanol à chaud, un mélange de deux produits est observé avec un *ratio* de 70/30 alors qu'à température ambiante aucune conversion n'est observée (Essais 1-3, Tableau 12). Il est important de noter que les produits obtenus **147** et **148**, non séparables par CCM, sont

méthoxylés sur les positions 1 pour le produit majoritaire et 3 pour le produit minoritaire (Schéma 114).

Obtention du produit méthylé majoritaire : Payne-ouverture-Cyclisation 5-*exo-tet*



Obtention du produit méthylé minoritaire : Hypothèse

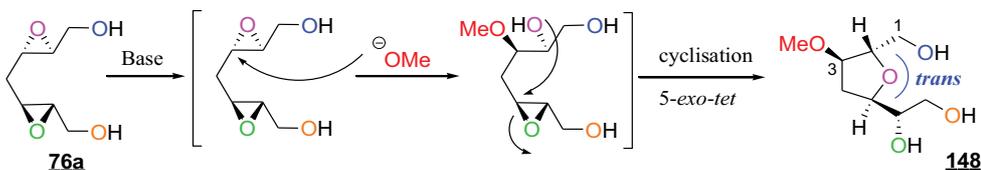


Schéma 114 : Mécanisme supposé d'obtention des cycles méthoxylé **147** et **148**

Le spectre RMN ^1H de ce mélange de produits est très similaire à celui du composé **75f** avec son diastéréoisomère. L'analyse des RMN 2D a montré que le produit majoritaire **147** portait un groupement méthoxy en position primaire sur la chaîne la plus courte. L'obtention du composé **147** n'est possible qu'après ouverture de l'époxyde terminal, découlant d'un unique réarrangement de Payne, qui permet de réaliser la cyclisation (Schéma 114).

Le diastéréoisomère minoritaire **148** quant à lui, porte le groupement méthoxy sur le cycle (Schéma 114). Nous avons donc émis l'hypothèse qu'il découlait d'une ouverture directe d'un des époxydes par l'ion méthanolate suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet*. Le produit minoritaire obtenu dans ces conditions aurait donc une stéréochimie *trans* entre les chaînes latérales et entre le groupement hydroxyle porté par le cycle et la chaîne latérale adjacente.

Cette étude nous permet donc de confirmer le mécanisme d'obtention du tétraol majoritaire **75f** lors de l'étape clé d'obtention du cycle tétrahydrofurannique en milieu aqueux. De plus, l'obtention du produit minoritaire **148**, peut être une explication à l'obtention du diastéréoisomère minoritaire obtenu en milieu aqueux avec l'hydroxyde de potassium, même si les conditions de réaction sont différentes. Les stéréochimies absolues et relatives resteront quand même supposées pour ce diastéréoisomère minoritaire.

Nous venons de voir que l'ouverture d'époxyde est également inévitable en milieu organique protique. En milieu aprotique, aucune conversion du bis-époxyde **76a** n'est observée lors des essais réalisés dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium ou de DBU et dans le THF en présence d'hydrure de sodium (Essais 4-6, Tableau 12). En effet, le bis-époxyde **76a** n'est pas soluble dans ces solvants et le fait de le mettre en suspension n'est pas suffisant.

En présence d'hydrure de sodium dans le DMF,^{217, 119} le bis-époxyde **137** résultant de la double réaction de Payne a été mis en évidence. Ainsi, également dans ces conditions, le bis-époxyde **137** ne cyclise pas. Un produit très polaire a également été observé, comme pour l'essai dans le DMSO (Essais 7-8, Tableau 12). Il semble s'agir d'un produit de dégradation.

Lors du traitement par le *tert*-butoxyde de potassium dans le DMF,¹⁶⁵ les différents produits obtenus n'ont pas pu être analysés.

Comme le milieu aqueux, les milieux organiques protiques et aprotiques ne permettent pas de réaliser le double réarrangement de Payne suivi de la cyclisation 5-*exo-tet*. Cependant, en présence de méthanolate de sodium ou de carbonate de potassium dans le méthanol, le simple réarrangement de Payne, suivi de l'ouverture et de la cyclisation est observé. Dans ces conditions, le rendement et le *ratio* diastéréoisomérique sont légèrement inférieurs qu'en milieu aqueux.

Le milieu organique aprotique pose des problèmes de solubilité, nous avons donc pensé qu'il serait intéressant de réaliser des essais en milieu liquide ionique, milieu solubilisant.

IV. Etude en milieu liquide ionique

Un liquide ionique est formé de l'association entre un anion et un cation dont l'un d'eux est d'origine organique (Schéma 115). C'est un sel dont la température de fusion est

²¹⁷ Yamazaki, Y.; Ichige, T.; Kitazume, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4073-4076.

inférieure à 100 °C, et généralement inférieure à la température ambiante.²¹⁸ Le cation peut jouer le rôle d'acide de Lewis ou de Brønsted, et l'anion, le rôle de base forte pour les hydroxydes et les carbonates ou faible pour les acétates. Leurs propriétés sont déterminées par le squelette organique et par le contre-ion.



Schéma 115 : Formation d'un liquide ionique

Le bis-époxyde **76a** a été traité par différents liquides ioniques comportant un anion hydroxyde, acétate ou encore tartrate couplé avec divers cations. Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Dr. Yves Génisson, lors d'un stage de 3 semaines que j'ai effectué en 2^{ème} année de thèse, au sein du Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (LSPCMIB) à l'université Paul Sabatier de Toulouse.

1. Anion hydroxyde

En premier lieu nous avons étudié l'action des ions hydroxydes dans les liquides ioniques afin de déterminer l'influence du milieu. Cette étude a été réalisée avec quatre différents cations en condition aqueuse et non-aqueuse (Figure 26) :

- [TBA]OH : hydroxyde de tétrabutylammonium
- [BMMIM]OH : hydroxyde de butylméthylimidazolium
- [PyC₈]OH : hydroxyde d'octylpyridium
- [BMPyr]OH : hydroxyde de butylméthylpyrolidinium

²¹⁸ *Electrochemical Aspects of Ionic Liquids, Second Edition*, 2011, edited by Hiroyuki Ohno, published by Willey & sons, Inc.

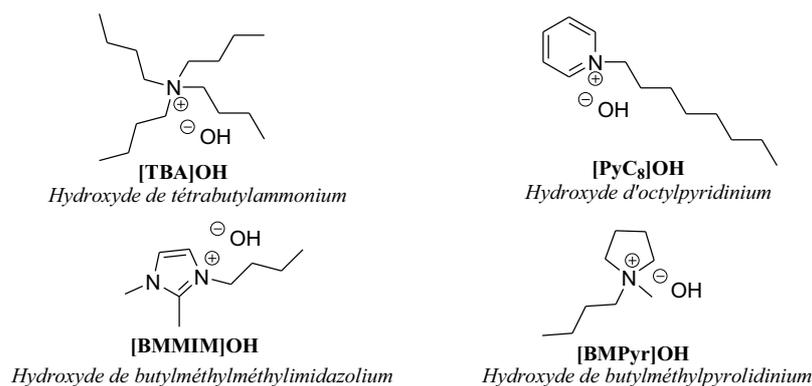
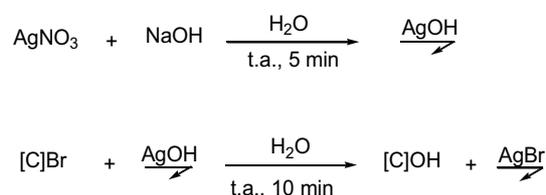


Figure 26 : Sels d'hydroxydes étudiés

L'hydroxyde de tétrabutylammonium ([TBA]OH) est commercial en solution aqueuse à 40%. Les trois autres sels sont préparés suivant une méthode simple et efficace : la métathèse anionique. Cette méthode repose sur l'échange entre l'anion hydroxyde d'un sel, ici l'oxyde d'argent, et un anion alcalin, ici des ions bromures, couplé avec un cation C⁺ (C⁺ = TBA, PyC₈, BMMIM, BMPyr) en milieu aqueux.²¹⁹ L'oxyde d'argent n'étant pas très stable, il est préalablement préparé avant chaque utilisation à partir de nitrate d'argent et d'hydroxyde de sodium (Schéma 116).

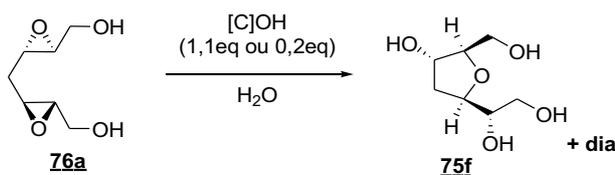


C = les différents cations testés

Schéma 116 : Préparation des sels d'hydroxydes

Afin de s'assurer que la réaction soit réalisable dans ces nouveaux milieux, et afin d'étudier l'influence de ces anions hydroxydes, la première étude a été réalisée en milieu aqueux (Tableau 13).

²¹⁹ Rouch, A.; Castellán, T.; Fabing, I.; Saffon, N.; Rodriguez, J.; Constantieux, T.; Plaquevent, J.-C.; Génisson, Y. *RSC Adv.* **2013**, 413-426.

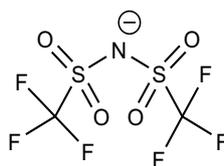


Essais	Liq ionique	éq	T (°C)	Temps	Rdt	75f/dia
1	[TBA]OH	1,1	50 °C	19h30	42 %	80/20
2	[TBA]OH	0,2	50 °C	25h	25 %	80/20
					+ pdt de départ	
3	[BMMIM]OH	1,1	50 °C	5h	nd	80/20
4	[BMMIM]OH	0,2	50 °C	24h	nd	80/20
5	[PyC ₈]OH	1,1	50 °C	15h	nd -Même profil	/
6	[BMPyr]OH	1,1	50 °C	3h	nd -Même profil	/

Tableau 13 : Etude avec les sels d'hydroxydes dans l'eau

Pour tous les essais réalisés, le profil CCM est le même que celui obtenu avec KOH dans l'eau. En présence du [TBA]OH avec 1,1 éq la conversion est totale alors qu'avec 0,2 éq., il reste majoritairement du produit de départ. Dans les deux cas, le tétraol **75f**, résultant de l'ouverture de l'époxyde terminal, est obtenu en mélange diastéréoisomérique avec un *ratio* de 80/20 (Essais 1-2, Tableau 13). Pour les trois autres cations, seul les RMN du mélange brut ont été réalisées et ont montré le même résultat (Essais 3-6, Tableau 13).

L'objectif étant de réaliser l'étape clé dans un milieu non aqueux, tout en permettant de solubiliser le bis-époxyde **76a** de départ, les quatre sels d'hydroxydes vont être mis en solution avec un deuxième liquide ionique inerte, composé du cation correspondant couplé avec l'anion N,N-bistriflimidure (NTf₂) (Figure 27).

Figure 27 : Anion N,N-bistriflimidure (NTf₂)

Afin de préparer ce mélange de liquide ionique, l'hydroxyde en solution aqueuse est ajouté au liquide ionique [C]NTf₂ puis l'eau est évaporée à l'aide d'un évaporateur rotatif (Schéma 117). Malheureusement, pour chacun des quatre hydroxydes testés, les solutions se sont dégradées. L'ion hydroxyde est malheureusement une base trop forte pour être stable en milieu non-aqueux.

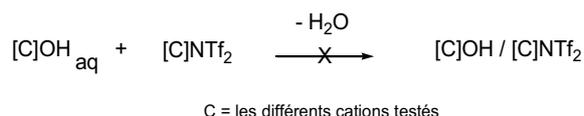


Schéma 117 : Préparation de l'ion hydroxyde en milieu aprotique

2. Anion acétate

Le deuxième anion étudié est l'anion acétate qui a été couplé avec deux cations (Figure 28) :
 - [BMIM]AcO : acétate de butylméthylimidazolium
 - [HMIM]AcO : acétate de H-méthylimidazolium²²⁰



Figure 28 : Sels d'acétates étudiés

L'avantage de ces deux acétates est d'être faiblement visqueux à température ambiante, il n'est donc pas nécessaire d'ajouter de l'eau ou un autre liquide ionique. Le liquide ionique acétate jouera le rôle de réactif et de solvant. Dans ces conditions, un milieu non-aqueux et sans présence d'ions hydroxydes, nous prévoyons d'obtenir l'époxyde furanique **146** après double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet*

²²⁰ MacFarlane, D. R.; Pringle, J. M.; Johansson, K. M.; Forsyth, S. A.; Forsyth, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1905-1917.

intramoléculaire (Schéma 118). En effet, à la suite de la cyclisation, sans présence d'ions hydroxydes, nous devrions obtenir un époxyde terminal.

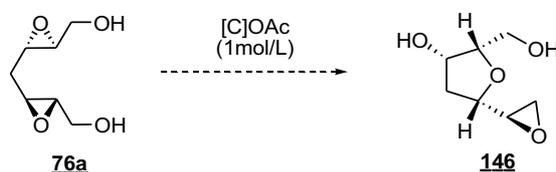


Schéma 118 : Réaction avec les sels d'acétates

Cependant, les résultats obtenus avec le [BMIM]AcO montrent le même profil CCM et nos deux diastérisomères du tétraol (**75f** +dia) sont obtenus avec 43% de rendement et le même rapport diastérisomérique de 80/20 (Essai 1, Tableau 14). La réaction a été lancée une seconde fois, en séchant sous pompe à palette le bis-époxyde de départ et le liquide ionique (Essai 2, Tableau 14). Cependant, des résultats identiques sont obtenus, après trois jours à 50 °C contre 5h dans l'essai précédent. Ceci met en évidence que la présence d'eau dans le milieu influence la réaction. De plus, les résidus d'eau sont suffisants pour ouvrir l'époxyde.

Avec [HMIM]AcO, la CCM de fin de réaction ne montre pas de tétraol mais un produit très polaire et deux autres produits plus polaires que le bisépoxyde de départ, l'une d'elle correspond au bisépoxyde **137** résultant d'une double réaction de Payne. Ces produits obtenus en très petites quantités après purification sur colonne n'ont pas pu être identifiés par RMN (Essai 3, Tableau 14).

Essais	Liq ionique	C mol/L	T (°C)	Temps	Rdt	<u>75f/dia</u>
1	[BMIM]AcO	1	60 °C	1jrs	45 %	80/20
2	[BMIM]AcO	1	50 °C	3jrs	43 %	80/20
3	[HMIM]AcO	1	50 °C	5h	nd	/

Tableau 14 : Etude avec les sels d'acétates

3. Anion tartrate

Le troisième anion étudié est l'anion tartrate, sous sa forme *L* et *meso* (Figure 29) :

- [EMIM]-*L*-tartrate : *L*-tartrate éthylméthylimidazolium
- [EMIM]₂-*L*-tartrate : *L*-tartrate bis-éthylméthylimidazolium
- [EMIM]₂-*méso*-tartrate : *méso*-tartrate bis-éthylméthylimidazolium

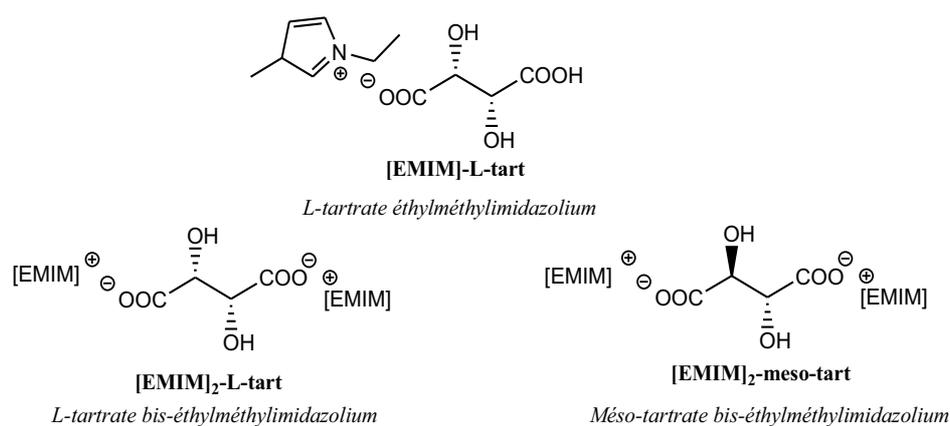


Figure 29 : Sels de tartrates étudiés

Les liquides ioniques avec anions tartrates sont préparés en trois étapes suivant la méthode générale établie par Génisson *et coll.*²¹⁹ La première étape est la synthèse du bromure d'éthylméthylimidazolium ([EMIM]Br) par N-alkylation du méthylimidazolium (MeIm) avec du bromure d'éthyle. Les deux étapes suivantes sont l'échange du contre ion bromure par un hydroxyde puis par le tartrate (Schéma 119). Pour la synthèse du mono-tartrate seul 0,5 équivalent de tartrate est mis en réaction par rapport à 1 équivalent de [EMIM]Br.

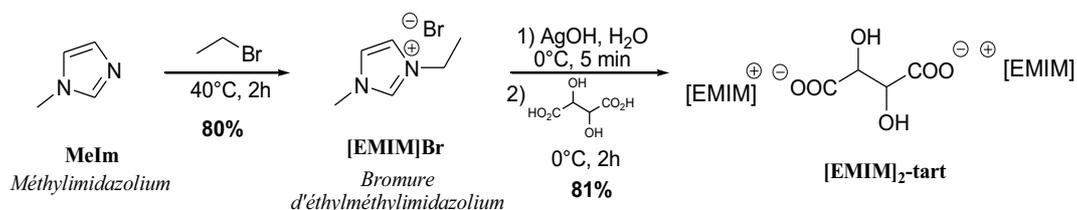


Schéma 119 : Préparation des [EMIM]₂-tart

Les liquides ioniques tartrates sont des liquides très visqueux rendant l'agitation du milieu réactionnel très difficile, voir impossible. Un deuxième liquide ionique, [EMIM]NTf₂, est alors ajouté pour permettre de liquéfier le milieu, tout en conservant le milieu anhydre. Avant de choisir le [EMIM]NTf₂ comme deuxième liquide ionique, nous avons pris soin de regarder que ce dernier n'avait aucun effet sur la réaction en réalisant un essai à blanc (Essai 5, Tableau 15).

Les trois liquides ioniques tartrates ont chacun été étudiés dans les mêmes conditions : 50 °C, 5 éq. d'anion tartrate soit 2,5 éq. pour les bis-tartrate (Tableau 15). De la même façon qu'avec l'anion acétate, nous nous attendions à obtenir l'époxyde furanique **146** (Schéma 120).

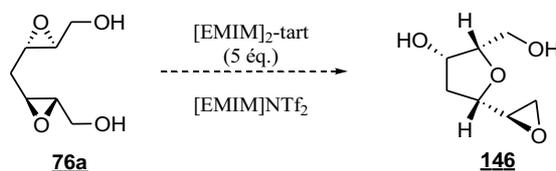


Schéma 120 : Réactions avec les sels de tartrates

	Liq ionique	Solvant	èq	T (°C)	Temps	Rdt	75f/dia
1	[EMIM]-L-tart	[EMIM]NTf ₂	5	50 °C	24h	Mélange biphasique	/
2	[EMIM] ₂ -L-tart	[EMIM]NTf ₂	2,5	50 °C	24h	72 %	95/5
3	[EMIM] ₂ -meso-tart	[EMIM]NTf ₂	2,5	50 °C	2jrs	nd	100/0
4	[EMIM] ₂ -meso-tart	[EMIM]NTf ₂	2,5	50 °C	24h	56 %	95/5
5	/	[EMIM]NTf ₂	/	50 °C	3jrs	Pas de conversion	/
6	[EMIM] ₂ -meso-tart	eau	2,5	50 °C	3jrs	72 %	80/20

Tableau 15 : Etude des sels de tartrates

Le [EMIM]-L-tartrate n'est pas miscible avec le [EMIM]NTf₂ et sous agitation à 50 °C le mélange biphasique n'a pas permis de convertir le bisépoxyde **76a** (Essai 1, Tableau 15).

Lors du second essai réalisé avec le [EMIM]₂-L-tartrate, encore une fois, le tétraol **75f** est obtenu en mélange diastéréoisomérique et l'époxyde furanique **146** n'est pas du tout observé. De plus, les traces d'eau permettent d'ouvrir l'époxyde terminal. Cependant dans ces conditions la réaction est plus propre. En effet, seul le mélange diastéréoisomérique

75f/dia est obtenu avec un rendement de 72% et un *ratio* diastéréoisomérique de 95/5, supérieur à tous ceux obtenus précédemment (Essai 2, Tableau 15).

Etant donné que nous n'avons pas l'utilité d'un liquide ionique chiral, les deux essais suivants ont été réalisés avec le [EMIM]₂-*meso*-tartrate (Essai 3-4, Tableau 15). Pour l'Essai 3, les liquides ioniques ont été séchés sous vide à $3,4 \times 10^{-2}$ mbar. La RMN du composé brut de cet essai ne montre pas de dédoublement des pics en RMN du carbone. Ceci signifie qu'il y a >95% de tétraol **75a**. Malheureusement ce résultat n'a pas pu être reproduit par la suite. Le *ratio* diastéréoisomérique varie entre 90/10 et 95/5. Pour ce qui est de l'Essai 4, les produits ont également été séchés avec une pompe à palette mais par un vide beaucoup moins important. Le rapport de diastéréoisomères est identique à celui observé avec le *L*-tartrate (Essai 2, Tableau 15).

Un dernier essai a été réalisé dans l'eau (Essai 6, Tableau 15). Dans ce cas, nous retrouvons un rapport de diastéréoisomère de 80/20. Cependant la réaction ne produit aucun produit secondaire et le rendement reste élevé (72%).

Lors de tous ces essais, le temps de réaction est bien supérieur à ce que nous avons précédemment obtenu avec KOH/H₂O. De plus, plus le milieu est anhydre, plus la réaction va être longue.

4. Conclusion

Les liquides ioniques, eux aussi, ne permettent pas de réaliser le double réarrangement de Payne suivi de la cyclisation 5-*exo-tet*. En effet, ces milieux étant très difficiles à sécher, l'eau, présente même sous forme de trace (ppm), suffit à ouvrir l'époxyde terminal afin de former le tétraol majoritaire **75f**.

Néanmoins, les résultats obtenus avec les sels de tartrates sont très intéressants puisque la diastéréosélectivité de la réaction a été augmentée de 80/20 à 95/5.

Nous remarquons alors, que le diastéréoisomère minoritaire tend à disparaître, plus le milieu est anhydre. Cette observation va dans le sens d'une ouverture directe d'un des époxydes sans aucune migration d'oxirane.

Cependant beaucoup de choses restent encore inexplicables.

Malgré l'augmentation de la diastéréosélectivité de la réaction, pour la suite de la synthèse, la réaction ne pourra être réalisée dans ce milieu. En effet, la quantité de produit de départ est limitée à 200 mg. Cette limitation est due à la préparation du liquide ionique.

V. Réaction sans solvant

Sachant que la moindre trace d'eau présente dans le milieu engendre l'ouverture de l'époxyde terminal, nous avons pensé réaliser la réaction sans aucun solvant au ball-mill.²²¹ Après avoir séché sous vide sur P₂O₅ pendant une nuit, le bis-époxyde de départ **76a**, la base (5 éq. de K₂CO₃), le réacteur et la bille (10 mm de diamètre), le réacteur est mis en mouvement (25 aller/retour par s). Après 1h30, uniquement le produit de départ est observé. 10 µL de DMF anhydre sont alors ajoutés, et après 1h30 supplémentaire, la réaction n'a toujours pas évolué. Il semble donc que le ball-mills ne permette pas de faire la réaction de Payne suivie de la cyclisation, ni certainement dans ces conditions une réaction de Payne. Ceci peut également s'expliquer par le manque d'énergie nécessaire pour que la cyclisation ait lieu. De plus, il faut noter que le ball-mill n'a été essayé qu'une seule fois. D'autres essais en chauffant pourraient peut-être faire évoluer la réaction.

VI. Conclusion

La formation du cycle tétrahydrofurannique **75a** par un double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet* n'a jamais été observée malgré toutes les conditions testées. Il semble qu'une fois formé, le bis-époxyde **139**, résultant de la double migration simultanée des oxiranes, ne cyclise pas. *Est-ce un problème de conditions et/ou de configuration ?* Il semblerait intéressant de réaliser la réaction sous micro-onde, ainsi que

²²¹ Stolle, A.; Ondruschka, B.; Krebs, A.; Bolm, C. *Innovative catalysis in organic synthesis: oxidation, hydrogenation and C-X bond forming reaction* **2012**, Chap 15, edited by Anderson, P. G. published by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

d'étudier la réactivité du bis-époxyde terminal **139** en milieu acide. L'étude de modélisation moléculaire, actuellement en cours dans le laboratoire de Mr Eric Clot de l'université de Montpellier, pourrait également permettre de comprendre la réactivité de ce composé.

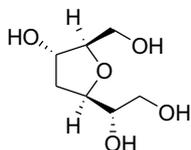
Cette étape clé, nous permet, néanmoins, d'obtenir un centre tétrahydrofuranique tri-substitué complexe de configuration tout *cis*, en une seule étape, à partir d'un simple bis-époxyde de symétrie C_2 avec un rapport diastéréoisomérique de 80/20. Ce rapport peut être amélioré en milieu liquide ionique *meso*-tartrate. Cependant, la montée en échelle étant limitée à 200 mg (dépendant de la formation du liquide ionique), pour la suite de la synthèse, nous avons donc choisi de réaliser cette étape clé à 80 °C en milieu aqueux et en présence de 5 éq. de KOH.

Partie expérimentale

Réarrangement de Payne-cyclisation 5-*exo-tet*

I. Key step in aqueous media

Furanic tetraol **76f**:



To a solution of bisepoxidiol **76a** (100 mg, 0.63 mmol, 1 eq) in 5 mL of water was added a solution of KOH (175 mg, 3.12 mmol, 5 eq) in 5 mL of distilled water. The mixture was heated at 80 °C for 2h. The mixture was neutralized by a solution of HCl 1 M. The solution was concentrated by freeze-drying. Column chromatography (DCM/MeOH: 95/5 to 80/20) afforded furanic tetraol **75f** in mixture of two diastereoisomers (dr = 4/1; 72 mg, 65%) as a white solid.

$R_f = 0.2$ (DCM/MeOH: 8/2)

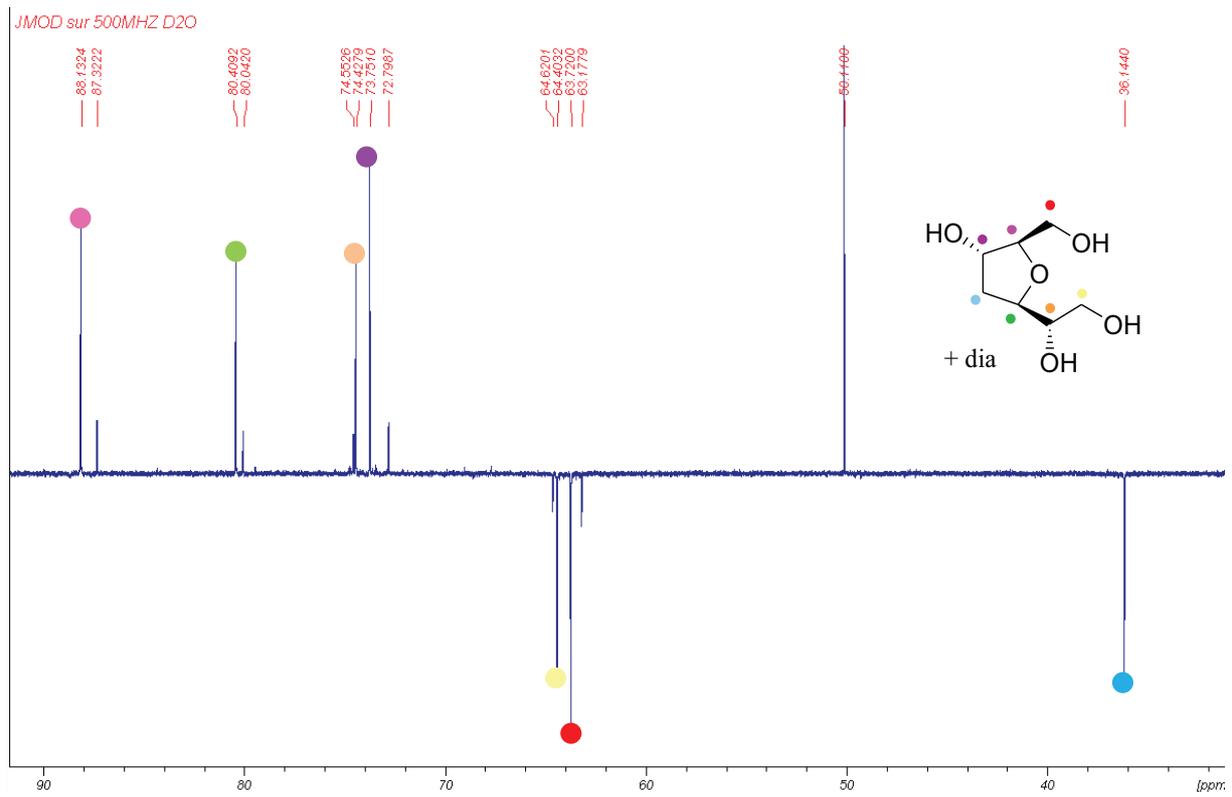
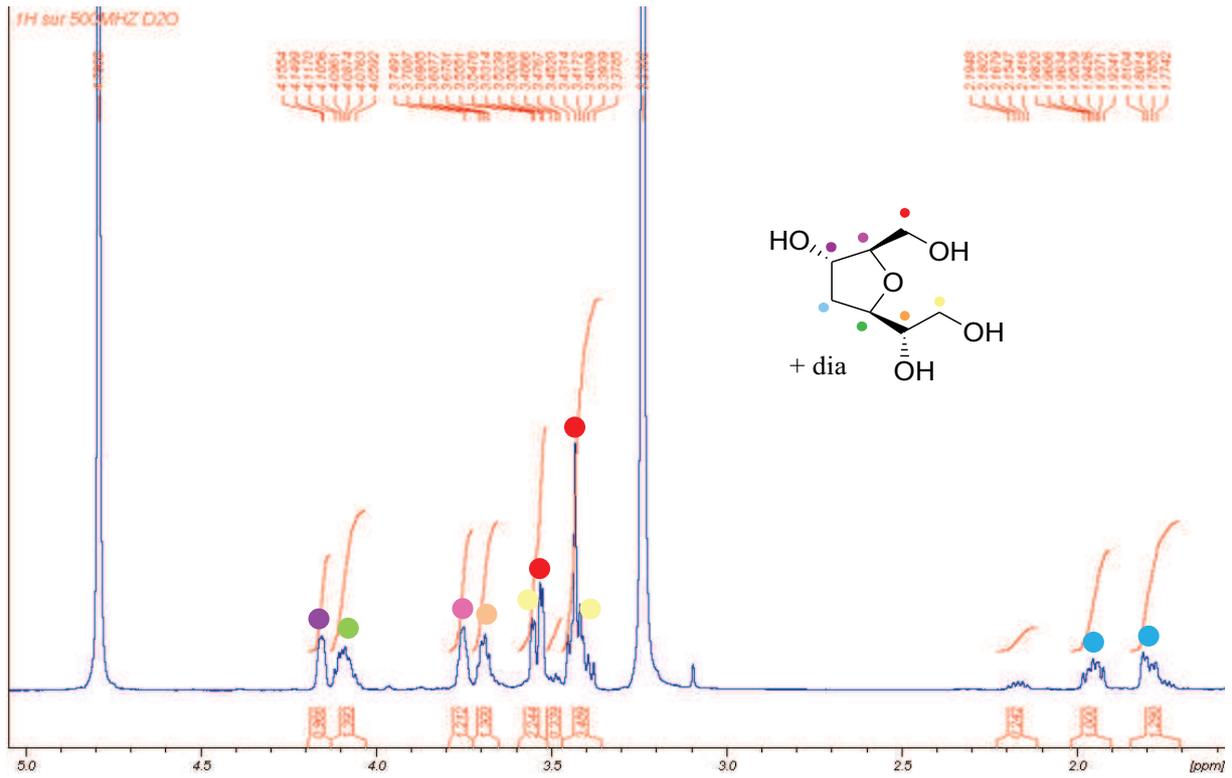
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 4.20-4.12 (m, 1H, CHOH), 4.12-4.00 (m, 1H, CHO + *diast*, 0.4H, CHO), 3.76-3.80 (m, 1H, CHO + *diast*, 0.2H, CHO), 3.71-3.64 (m, 1H, CHOH + *diast*, 0.3H, CHOH), 3.60-3.50 (m, 2H, CH_2OH + *diast*, 0.2H, CHOH), 3.50-3.48 (*diast*, m, 0.4H, CH_2OH), 3.45-3.35 (m, 2H, CH_2OH + *diast*, 0.5H, CHOH), 2.25-2.10 (*diast*, m, 0.2H, CH_2), 2.00-1.90 (m, 1H, CH_2), 1.85-1.70 (m, 1H, CH_2 + *diast*, m, 0.3H, CH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, D_2O) δ 88.1 (1C, CH), 87.3 (*diast*, 1C, CH), 80.4 (1C, CH), 80.0 (*diast*, 1C, CH), 74.6 (*diast*, 1C, CH), 74.4 (1C, CH), 73.8 (1C, CH), 72.8 (*diast*, 1C, CH), 64.6 (*diast*, 1C, CH_2OH), 64.4 (1C, CH_2OH), 63.7 (1C, CH_2OH), 63.2 (*diast*, 1C, CH_2OH), 36.1 (1C, CH_2 + *diast*)

ES^+ : 201.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

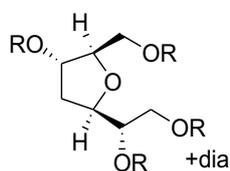
HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 201.0739, found 201.0742

IR (ν_{max} cm^{-1}): 3347, 2947, 2885, 1453, 1075, 1026, 925



II. Derivatization of tetraol **76f**

General procedure of the benzoyl derivatization:



To a solution of furanic tetraol **3a** (1eq) at 0°C in 10 mL of pyridine was added 3,5-dinitrobenzoyl chloride (15 eq). After 1h at 0°C, the reaction was warmed up to room temperature overnight. Et₂O (20 mL) and water (20 mL) were added. A precipitate was formed. After filtration, the precipitate was dissolved in DCM and a solution of saturated Na₂CO₃. The solution was stirred over the night. The layers were separated. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum.

Protection with 3,5-dinitrobenzoyl chloride: **143**

- furanic tetraol **75f** (103 mg, 0.57 mmol, 1eq)
- 3,5-dinitrobenzoyl chloride : (2 g, 8.67 mmol, 15 eq).

The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 100/0 to 98/2) afforded furanic tetra-3,5-dinitrobenzoyl **143** (302 mg, 54%).

R_f = 0.3 (DCM: 100%)

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.15-8.70 (m, 12H, CH_{Ph}), 5.85-5.76 (m, 1H, CH + *diast*), 5.76-5.63 (m, 1H, CH + *diast*), 5.05-4.33 (m, 6H, CH, CH₂ + *diast*), 1.18H, CH, CH₂), 2.75-2.31 (m, 2H, CH₂ + *diast*, CH₂)

Protection with 4-bromobenzoyl chloride: **144**

- furanic tetraol **75f** (50 mg, 0.28 mmol, 1eq)
- 3,5-dinitrobenzoyl chloride : (492 mg, 2.25mmol, 8 eq).

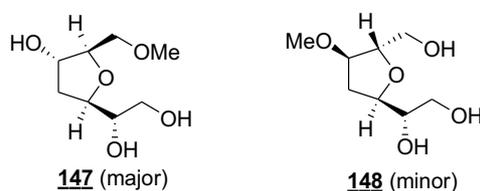
The crude product was purified by flash chromatography (DCM/pentane: 80/20 to 100/0) afforded **144** furanic tetra-4-dibromobenzoyl (68 mg, 25%).

$R_f = 0.38$ (DCM: 100%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95-7.77 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.62-7.49 (m, 8H, CH_{Ph}), 5.71-5.65 (*diast*, m, 0.13H, CH), 5.65-5.56 (m, 1H, CH), 5.56-4.47 (m, 1H, CH + *diast*, 0.2H, CH), 4.84 (*diast*, dd, $J = 12.3, 2.7, 0.16\text{H}$, CH), 4.73 (dd, $J = 12.2, 3.2, 1\text{H}$, CH), 4.65-4.37 (m, 5H, CH, CH_2 + *diast*, 1H, CH, CH_2), 2.73-5.59 (*diast*, 0.1H, CH_2), 2.49-2.23 (m, 2H, CH_2 + *diast*, 0.15H, CH_2)

III. Study in organic media

Preparation of methoxy-tetraol:



NaOMe/MeOH :

The bisepoxydiol **75f** (100 mg, 0.63 mmol, 1 eq) was dissolved in 4 mL of NaOMe freshly prepared (0.2M in MeOH). The mixture was heated at 80°C for 16h. The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (DCM/MeOH: 95/5 to 80/20) afforded a mixture of furanic methoxy cycle **147/148**: 7/3 (69 mg, 58%).

$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$:

To a solution of bisepoxydiol **75f** (100 mg, 0.63 mmol, 1 eq) dissolved in 12 mL of MeOH was added K_2CO_3 (172 mg, 1.25 mmol, 2 eq). The mixture was heated at 65°C for 3h30 and was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sol}}$. The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (DCM/MeOH:90/10) afforded a mixture of furanic methoxy cycle **147/148**: 7/3 (56 mg, 47%).

$R_f = 0.4$ (DCM/MeOH: 8/2)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.69 (br, 1H, OH), 4.33-4.30 (m, 1H, $\text{CHOH}_{(\text{cycle})}$), 4.27-4.23 (m, 1H, CH), 4.14-4.10 (*minor*, m, 1H, CH), 4.04-4.01 (*minor*, m, 1H, CH), 3.94-3.92 (m, 1H, CH),

3.86-3.83 (m, 1H, CHOH + *minor*, 1H, CHOMe), 3.79-3.76 (*minor*, m, 1H, CHOH + *minor*, 1H, CH₂OH), 3.71-3.61 (m, 1H, CH₂OH + *minor*, 1H, CH₂OH), 3.60-3.52 (m, 1H, CH₂OH + *minor*, 1H, CH₂OH), 3.51-3.44 (m, 2H, CH₂OMe + *minor*, 1H, CH₂OH), 3.38 (s, 3H, CH₃), 3.34 (*minor*, s, 3H, CH₃), 1.13 (br, 2H, OH), 2.27-2.23 (*minor*, m, 1H, CH₂), 2.17-2.10 (m, 1H, CH₂), 2.07-2.02 (*minor*, m, 1H, CH₂), 1.90-1.85 (m, 1H, CH₂)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 84.8 (1C, CH), 84.0 (*minor*, 1C, CH), 82.1 (*minor*, 1C, CHOMe), 79.9 (1C, CH), 79.2 (*minor*, 1C, CH), 74.0 (1C, CHOH_(cycle)), 73.4 (1C, CH₂OMe), 73.3 (*minor*, 1C, CHOH), 73.1 (1C, CHOH), 63.7 (*minor*, 1C, CH₂OH), 63.6 (1C, CH₂OH), 63.1 (*minor*, 1C, CH₂OH), 59.4 (1C, OCH₃), 57.3 (*minor*, 1C, OCH₃), 35.7 (1C, CH₂), 33.1 (*minor*, 1C, CH₂)

ES+ : 215.09 [M+Na]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₈H₁₆O₅Na [M+Na]⁺ 215.0895, found 215.0897

IV. Study in ionique liquid

Preparation of silver hydroxide:



To a solution of sodium hydroxide (1.0 g, 25 mmol, 1 eq) in distilled water (10 mL, 0.4 mL/L) was added silver nitrate (4.25 g, 25 mmol, 1 eq). The solution was stirred for 10 min at room temperature and away from light. The resultant mixture was filtered, and the solid obtained washed with water. Silver hydroxide was dried in the dark under a vacuum. The compound was obtained as a fine dark powder (2.81 g, 90%).

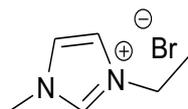
General procedure for preparation of hydroxide salt:



To a solution of the cation bromide (1 eq) in distilled water (0.9 mmol/mL) was added freshly silver hydroxide (1.2 eq). The solution was stirred at room temperature and out of direct

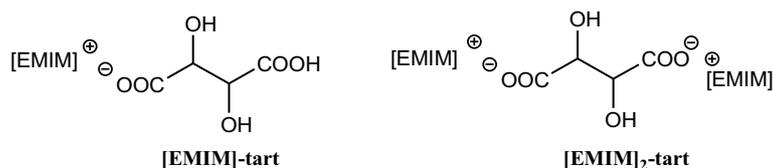
light until the obtention of a green color. The solution was filtered over 47 mm hydrophilic polypropylene 0.2 μm membrane filters. The water solution was immediately use.

General procedure for preparation of tartrate salt:



[EMIM]Br: To methylimidazolium (5 mL, 62.7 mmol, 1 eq) was added ethyl-methyl imidazolium bromide (4.8 mL, 62.7 mmol, 1 eq). The solution was stirred at 40°C for 2h. At room temperature, ethyl acetate (5 mL) was added to precipitate [EMIM]Br. The solid was filtered and dried under vacuum to give with powder (9.61 g, 80%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 8.99 (s, 0.45H, N-CH=N), 7.66 (d, $J = 1.8$, 1H, CH=), 7.58 (d, $J = 1.8$, 1H, CH=), 4.28 (q, $J = 7.2$, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, CH₃), 1.54 (t, $J = 7.5$, 3H, CH₃)



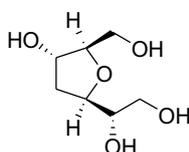
To a solution of [EMIM]Br (1 g, 5.26 mmol, 1 eq) in milliQ water (20 mL, 3.8 mL/mmol) was added silver hydroxide (722 mg, 5.78 mmol, 1.1 eq). After 10 min at 0°C and out of direct light the solution was filtered over 47 mm hydrophilic polypropylene 0.2 μm membrane filters and washed with water (5 mL). Tartric acid was added rapidly (0.5 or 1 eq) and the solution was stirred for 2h at 0°C and still away from light. Water was removed, and the residue was dissolved in methanol (10 mL) and filtered over a 25 mm Acrodise[®] syringe filter with 0.2 μm PTFE membrane to remove the unreacted tartaric acid. The solvent was removed under vacuum and compound dried for several days under vacuum.

[EMIM]₂-meso-tartrate:

meso-tartric acid (442 mg, 2.63 mmol, 0.5eq)

[EMIM]₂-meso-tartrate (780 mg, 80.5%)

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.54 (d, *J* = 1.8, 2H, CH=), 7.47 (d, *J* = 1.8, 2H, CH=), 4.18 (q, *J* = 7.2, 4H, CH₂), 4.05 (s, 2H, CH), 3.85 (s, 3H, CH₃), 1.44 (t, *J* = 7.5, 3H, CH₃)

Furanic tetraol 76f:**General procedure for reaction with hydroxide salt**

To a solution of [C]OH (1.4 or 0.2eq) in water (1 mol/L) was added bisepoxydiol 76a (1eq). The reaction was stirred at 50°C until completion. Water was evaporated. Flash chromatography (DCM/MeOH: 90/10 to 85/15) afforded furanic tetraol.

General procedure for reaction with acetate salt

To a ionic liquid [C]AcO (1 mol/L) was added bisepoxydiol 76a (1eq). The reaction was stirred at 50°C follow by TLC. Flash chromatography (DCM/MeOH: 90/10 to 85/15) afforded furanic tetraol.

General procedure for reaction with tartrate salt

To a [EMIM]_n-tartrate (5eq) in [EMIM]NTf₂ (0.732 g/mmol) was added bisepoxydiol 76a (1eq). The reaction was stirred at 50°C until no starting material remained. Flash chromatography (DCM/MeOH: 90/10 to 85/15) afforded furanic tetraol.

Chapitre III : Différenciation des fonctions alcools

Le centre tétrahydrofuranique **75f** comporte quatre fonctions alcools. Afin de pouvoir introduire sélectivement les différentes chaînes latérales par réaction de Wittig et d'Horner-Wadsworth-Emmons, ces fonctions alcools doivent être protégées sélectivement et évidemment de façon orthogonale. Le tétraol **75f** peut être vu comme porteur de deux alcools primaires et de deux alcools secondaires ou comme porteur d'un diol-1,2 et d'un diol-1,3. Plusieurs stratégies de différenciation de ses alcools peuvent ainsi être envisagées. Nous nous sommes concentrés sur quatre d'entre elles (Schéma 121):

- la monoprotection régio- et chimiosélective d'un seul alcool primaire
- la lactonisation oxydative protégeant les alcools primaires
- la protection du diol-1,3
- la protection du diol-1,2

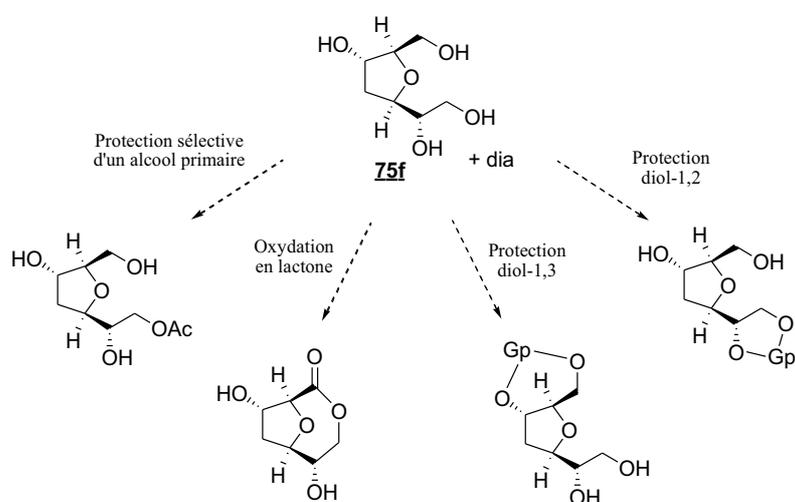


Schéma 121 : Différenciations des différentes fonctions alcools du tétraol **75f**

I. Différenciation des alcools primaires par protection sélective

En 2010, Oger *et al.*²²² ont montré que la lipase B de *Candida Antarctica* (CAL-B) permettait de protéger régiosélectivement l'un des alcools primaires d'un diol-1,5 en présence d'acétate de vinyle (Schéma 122). Cette mono-acétylation est régiosélective à 100% pour la majorité des substrats étudiés.

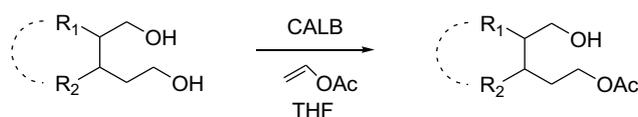
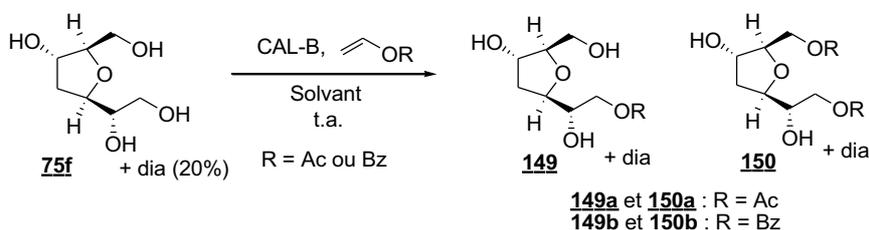


Schéma 122 : Mono-acétylation de diol-1,5

La structure du composé **75f** étant proche de celle étudiée par l'équipe en 2010, la mono-protection a été étudiée en présence d'acétate de vinyle ou de benzoate de vinyle (Tableau 16).



Essai	R =	Enzyme	Solvant	Tem ps	Rdt
1	Ac	CAL-B	Acétate de vinyle/THF (1/1)	16h	64% en 150a
2	Bz	CAL-B	Benzoate de vinyle/THF (1/1)	24h	75f (+ 149b + 150b)
3	Bz	CAL-B	Benzoate de vinyle/Dioxane (1/1)	24h	75f (+ 149b + 150b)
4	Bz	CAL-B hydro*	Benzoate de vinyle	24h	75f (+ 149b + 150b)

*hydro = hydrosoluble

Tableau 16 : Acétylation et benzylation du tétraol **75f** par la CAL-B

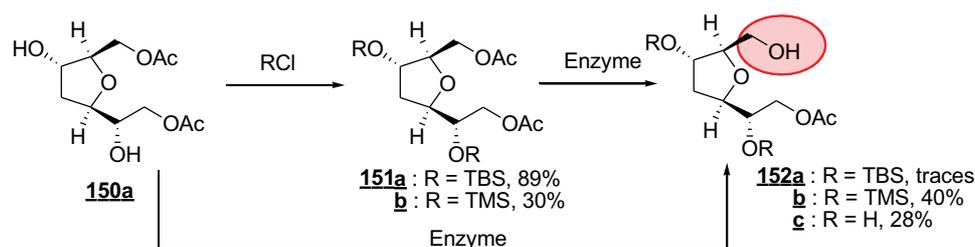
²²² Oger, C. ; Marton, Z. ; Brinkmann, Y. ; Bultel-Poncé, V. ; Durand, T. ; Graber, M. ; Galano, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1892-1897

Le traitement avec l'acétate de vinyle mène uniquement au produit diprotégé **150a** (Essai 1, Tableau 16). Cette absence de régiosélectivité doit être due à la présence d'un substituant (l'alcool secondaire) sur la chaîne la plus longue, qui empêche l'enzyme de faire une sélection. Ceci avait été observé au laboratoire sur des substrats portant des fonctions alcool libre. Le mélange de diastéréoisomères de ce produit diacétylé est séparable par colonne chromatographique à cette étape, ainsi le composé di-acétylé **150a**, issu du diastéréoisomère majoritaire, est donc obtenu seul avec un rendement de 64%. Malheureusement le diastéréoisomère minoritaire n'a pu être obtenu seul sans le diastéréoisomère majoritaire.

Le tétraol **75f** étant peu soluble, dans le mélange benzoate de vinyle/THF (1/1), un mélange constitué majoritairement de produit de départ, de mono-protégé et de di-protégé est obtenu après 24h d'agitation à température ambiante (Essai 2, Tableau 16). Les mêmes résultats sont obtenus dans le mélange benzoate de vinyle/dioxane et avec la CAL-B hydrosoluble.

Des travaux préliminaires réalisés au laboratoire, ont montré qu'en présence de tampon phosphate (pH 8), la CAL-B était capable de déprotéger sélectivement un alcool primaire comportant un groupement acétyle par rapport à un second groupement acétyle en position primaire. Ayant en main le composé di-acétylé **150a**, cette technique pourrait permettre de différencier un des deux alcools primaires par déprotection sélective. Nous avons donc réalisé différents essais de déprotection sélective avec différentes enzymes sur le produit di-acétylé **150a**, mais aussi sur les produits **151a-b** comportant une protection des alcools secondaires (Tableau 17). La protection des alcools secondaires par des groupements plus ou moins encombrant pourrait influencer la déprotection et la rendre plus sélective.

Les premiers résultats sont peu concluants avec des rendements entre 0 et 40%, avec des temps de réaction très long de 4 à 5 jours. Le meilleur rendement, de 40%, donne le composé **152b**, obtenu par traitement du di-TMS-di-acétyl **151b** par la CAL-B dans un mélange *n*-butanol/diisopropyléther à 27 °C pendant 4 jours (Essai 7, Tableau 17).



	R	Enzyme	Solvant	Conditions	Rdt
1	TBS	CALB	Tampon Phosphate Acétonitrile	28 °C 5 jours	Traces de 152a + Pdt de départ
2	TBS	CALB hydrosoluble	Tampon Phosphate Acétonitrile	28 °C 5 jours	Traces de 152a + Pdt de départ
3	TBS	Lipase from candida rugosa	Tampon Phosphate Acétonitrile	28 °C 5 jours	nd
4	TBS	Amano Lipase PS from Burkholderia Lepacia	Tampon Phosphate Acétonitrile	28 °C 5 jours	nd
5	TBS	Lipase From porcine pancréas	<i>n</i> -butanol diisopropylether	25 °C 3 jours	nd
6	TBS	CALB	<i>n</i> -butanol diisopropylether	25 °C 2 jours	Traces de 152a + Pdt de départ
7	TMS	CALB	<i>n</i> -butanol diisopropylether	27 °C 4 jours	40% en 152b + Pdt de départ
8	H	CALB	Tampon Phosphate Acétonitrile	27 °C 3 jours	28% en 152c + pdt de départ
9	H	CALB	<i>n</i> -butanol diisopropylether	27 °C 4 jours	Traces de 152c + tétraol

Tableau 17 : Déprotection enzymatique sélective

Pour continuer en synthèse totale, ces résultats ne sont pas suffisants. Nous avons donc décidé de nous orienter vers d'autres choix de protection afin de différencier les différentes fonctions alcools.

II. Lactonisation oxydante

La lactonisation oxydante de diols (1,4 et 1,5) est utilisée dans la synthèse de divers produits naturels, mais peut également être utilisée comme une technique de protection. Hiroi *et al.*²²³ ont mis au point un complexe bi-fonctionnel à l'iridium permettant de catalyser

²²³ Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.; Hiroi, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2361-2363.

les lactonisations de diols-1,4 et -1,5. Ce complexe, utilisé dans l'acétone ou la butanone, permet d'obtenir de bons rendements de lactonisation (compris entre 89% et >99%) mais surtout d'excellentes régiosélectivités avec la formation préférentielle d'une lactone si un encombrement stérique est différent sur une des 2 fonctions alcools. Le laboratoire a d'ailleurs employé avec succès ce réactif lors de la synthèse de la 15-F_{2t}-IsoP en 2008.²²⁴

Le tétraol **75f** peut être décrit comme comportant un diol 1,5 mais également un diol 1,6. Ainsi la lactonisation pourrait avoir lieu suivant ses deux fonctions de façon à former une lactone à 6 chaînons **153** ou 7 chaînons **154** respectivement. Cependant, le traitement par le complexe à l'iridium dans l'acétone ou la butanone n'a pas permis de convertir le tétraol **75f** en lactone **153** ou **154**. La cyclisation du diol-1,5 ou -1,6 semble défavorable. En effet, dans le premier cas, c'est l'alcool secondaire qui doit cycliser, et dans le second cas, la lactonisation mènerait à un cycle à 7 chaînons peu favorable. De plus la présence de l'oxygène du cycle tétrahydrofuranique peut, peut-être, provoquer une gêne électronique contraignant la formation des bicycles. Jusqu'à maintenant ces deux types de lactonisation en présence du catalyseur à l'iridium n'ont jamais été rapportées dans la littérature. Un autre essai a également été réalisé en présence d'IBX, mais sans succès.

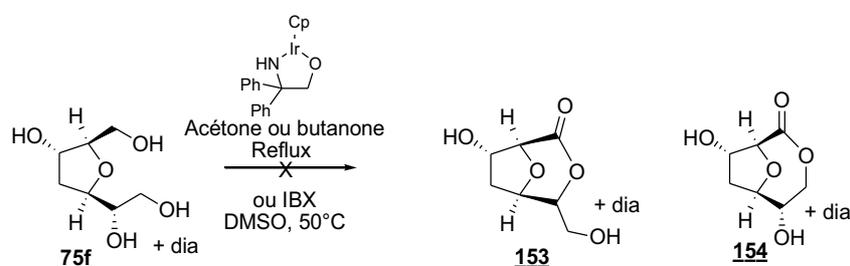


Schéma 123 : Lactonisation oxydative du tétraol **75f**

Nous sommes donc passés à la protection du diol-1,3.

²²⁴ Oger, C.; Brinkmann, Y.; Bouazzaoui, S.; Durand, T.; Galano, J.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5087-5090.

III. Protection du diol-1,3

Le cycle tétrahydrofuranique **75f** est composé d'une fonction diol-1,2 et d'une fonction diol-1,3 qui sont susceptibles d'être protégées sélectivement l'une par rapport à l'autre. Ce type de protection sélective se retrouve majoritairement dans la chimie des sucres. Nous nous sommes donc intéressés en parallèle à ces deux types de protection.

Pour la protection du diol-1,3, nous avons d'abord choisi la réaction tandem catalysée par un complexe de chlorure de fer hexahydraté, permettant de protéger orthogonalement un polyol (Schéma 124). Cette méthode a été développée par Jean-Marie Beau *et coll.*²²⁵

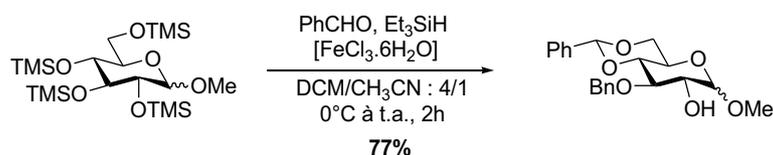


Schéma 124 : Protection régiosélective par réaction catalysée au fer par Beau *et coll.*

Après protection des quatre fonctions alcools par des groupements TMS le composé **155** est traité en présence de benzaldéhyde, de triéthylsilylane et de chlorure de fer hexahydraté. Dans ces conditions, un mélange de produits non identifiés est obtenu. Parmi ces produits le produit attendu **156** ni même le produit diprotégé n'ont été identifiés.

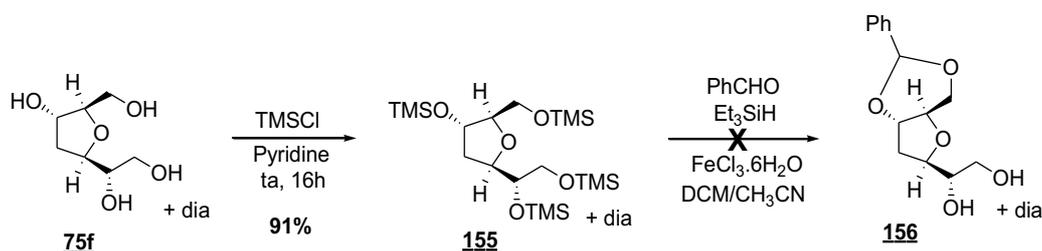


Schéma 125 : Protection du diol-1,3

²²⁵ Bourdreux, y.; Lemétais, A.; Urban, D.; Beau J. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2146-2148.

D'autres méthodes de protection sélective de diol-1,3 auraient pu être envisagées comme par exemple la protection sélective par le $t\text{-Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$,²²⁶ mais les recherches menées en parallèle sur les protections du diol-1,2 ont été suffisamment concluantes.

IV. Protection du diol-1,2

La protection de diol-1,2 en 1,2-diacétal est une des techniques couramment utilisée en synthèse.²²⁷ Parmi toutes les méthodes possibles, notre étude s'est concentrée sur trois d'entre elles : la protection en acétonide, en diacétals de butane et de benzyle (Schéma 126). Les différents essais sont rassemblés dans le Tableau 18.

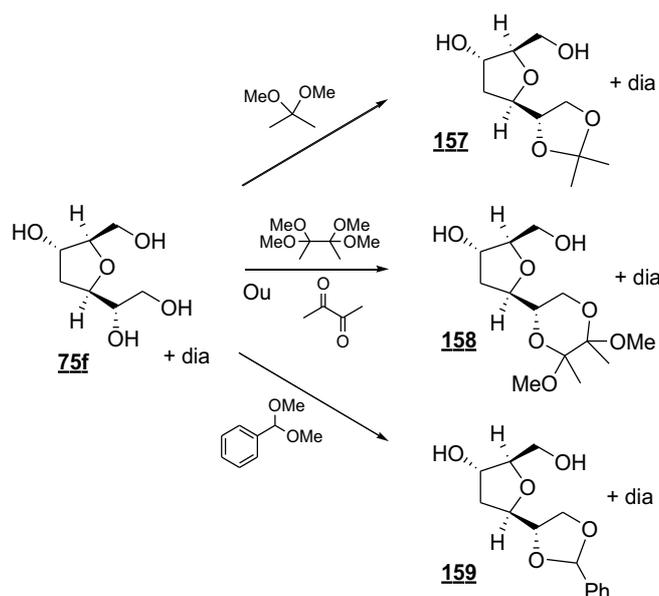


Schéma 126 : Protection 1,2-diol

²²⁶ (a) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4553-4558.

(b) Dayader, G.; Durand, T.; Balas, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2879-2887.

²²⁷ Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 53-80.

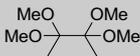
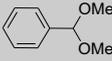
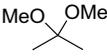
Réactif 1	Eq	Réactif 2	Catalyseur	Solvant	Conditions	Rdt
	1,2 + 1,2	CH(OMe) ₃ (4éq)	CSA	MeOH	85 °C, 18h + 24h	--
	1,2	CH(OMe) ₃ (4éq)	CSA	MeOH	85 °C, 2jrs	--
	1,1	CH(OMe) ₃ (4éq)	BF ₃ (OEt) ₂	MeOH	ta, 16h + 85 °C, 9h	43 % en 158
	1,2 + 1,2	CH(OMe) ₃ (4éq)	BF ₃ (OEt) ₂	MeOH	85 °C, 10h + 16h	--
	1,1	CH(OMe) ₃ (4éq)	BF ₃ (OEt) ₂	MeOH	85 °C, 36h	--
	1,3 + 1,3	CH(OMe) ₃ (4éq)	BF ₃ (OEt) ₂	MeOH	ta, 16h + 6h	41 % en 158
	10	CuSO ₄ (3éq)	CSA	CH ₃ CN/ THF	75 °C, 2jrs	--
	13	/	1) PTSA 2) PPTS	1) DMF 2) MeOH	1) ta, 16h 2) ta, 2h	13 % en 157
	2	/	PTSA	Acétone	ta	--
	1,2	/	PTSA	Acétone	70 °C, 2h	59% en 157
	1,1	/	PTSA	Acétone	70 °C, 3h	79% en 157

Tableau 18 : Etude de la protection sélective du diol-1,2

Pour réaliser la protection en diacétals de butane le tétraol **75f** a été traité par deux réactifs. Soit le tétraméthoxybutane²²⁸ en présence de tri-méthoxyméthane et de CSA, mais ces conditions n'ont pas permis d'obtenir le diacétal-1,2 **158**, seulement du produit de départ a été observé (Essai 1, Tableau 18). Soit l'utilisation de la butanedione²²⁹ (Essais 2-6), qui s'est avérée également non concluante. En effet, seul le produit de départ est observé dans la majorité des cas, excepté pour les Essais 3 et 6 réalisés en présence de BF₃(OEt)₂, où le diacétal-1,2 **158** est obtenu avec des rendements de 41% et 43%. Lors de ces deux essais la conversion du tétraol **75f** n'est pas complète malgré l'ajout de plusieurs équivalents. La forte hygroscopie du produit de départ pourrait expliquer ces résultats non reproductibles.

Le traitement par le benzaldéhyde-diméthylacétal²³⁰ n'a pas permis d'obtenir le diacétal de benzyle **159**. Ceci est notamment dû au problème de solubilité du produit de départ dans le mélange de solvant acétonitrile/THF, et ce, même à chaud (Essai 7, Tableau 18).

²²⁸ Montchamp, J-L.; Tian, F.; Hart, M. E.; Frost J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3897-3899.

²²⁹ Hense, A.; Ley, S. V.; Osborn, H. M. I.; Owen, D. R.; Poisson, J-F.; Warriner, S. L.; Wesson, K. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2023-2031.

²³⁰ Cali, O.; Pragani, R.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 870-877.

Ce même problème de solubilité a été rencontré lors de la protection en acétonide **157** avec le diméthoxypropane,^{231,232} dans l'acétone, à température ambiante. Cependant, un chauffage au reflux de l'acétone permet de solubiliser au fur et à mesure le tétraol **75f**. L'acétonide **157** est alors formé avec un rendement de 59% (Essai 10, Tableau 18). L'acétonide **157** étant encore un produit assez polaire, les extractions après un traitement aqueux ne permettent pas de récupérer la totalité du produit. En fin de réaction, le milieu réactionnel était alors directement évaporé avant de réaliser la purification par colonne chromatographique. Le produit di-acétonide (protection du diol-1,2 et du diol-1,3) a été observé comme produit secondaire. Il semble qu'il se forme majoritairement lors de l'évaporation directe de l'acétone. Afin d'éviter cette surprotection, seulement 1,1 éq de diméthoxypropane sont utilisés et une fois que la totalité du tétraol de départ **75f** est converti, du NaHCO₃ solide est ajouté dans le milieu réactionnel à froid. Cette optimisation a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 79% (Essai 11, Tableau 18). Après la purification sur colonne, le mélange de diastéréoisomères peut être séparé par cristallisation dans l'éther, comme nous l'avons vu dans la Partie III, Chap II, § II.1. Le lavage des cristaux pour éliminer le diastéréoisomère minoritaire étant délicat, pour la suite de la synthèse et la validation de la stratégie nous avons travaillé sur le mélange 80/20. De plus, nous pouvons espérer séparer, par simple colonne chromatographique, le diastéréoisomère minoritaire lors des étapes suivantes.

V. Conclusion

L'hygroscopie et la très faible solubilité, dans la majorité des solvants organiques, du tétraol **75f** ont rendu très difficile les différentes protections envisagées. Cependant, après divers essais, le traitement de ce dernier, par le diméthoxypropane au reflux de l'acétone, en présence de quantité catalytique de PTSA, permet d'obtenir l'acétonide **157** avec un rendement de 79%. De plus, cette protection a permis l'identification de la stéréochimie du tétraol majoritaire **75f** par l'analyse aux rayons-X des cristaux formés par cristallisation.

²³¹ Evans, M. E.; Parrish, F. W. *Carbohydrate Research*, **1977**, *54*, 105-114.

²³² Khanjir, N. A.; Montero, J-L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4017-4020.

L'intermédiaire tétrahydrofuranique **157** de stéréochimie *cis*, commun à la synthèse des différentes familles des furanoïdes, a été synthétisé à partir du butyn-diol commercial en 6 étapes avec un rendement global de 8% (Schéma 127). On obtient un mélange de diastéréoisomères que nous espérons séparer dans la suite de la synthèse. Ce faible rendement provient de la monochloration et de la réduction au RedAl-H. Cependant ces étapes peuvent être réalisées en grande quantité et l'on peut obtenir jusqu'à 3,28 g de **157**.

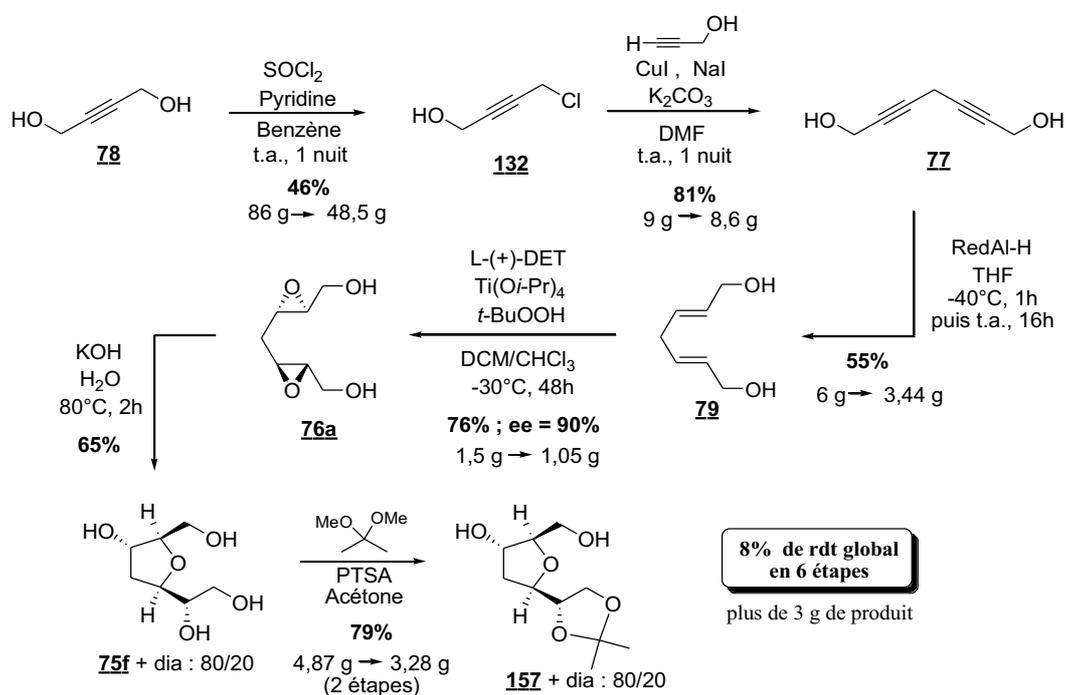


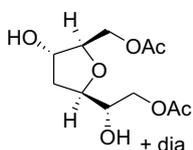
Schéma 127 : Synthèse du cycle tétrahydrofuranique de stéréochimie *cis*

Partie expérimentale

Différenciation des fonctions alcools

I. Primary alcohol differentiation

Enzymatic acetylation: 150a



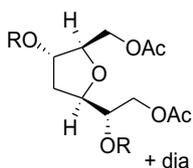
To a solution of tetraol 76f (87 mg, 0.49 mmol, 1 eq), in 10 mL of a mixture THF/vinyl acetate (1/1, v/v) was added the *Candida antarctica* lipase B (40 mg). The mixture was stirred with rotavapor for 16h at rt. After filtration and rinse with EtOAc (10 mL), the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc: 100 %) to afford diacetylated product 150a (83 mg, 64%) as an oil.

$R_f = 0.25$ (DCM/MeOH: 94/6)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 4.25-4.16 (m, 2H, CH, CH₂O), 4.13 (dd, $J = 6.1, 2.8$, 1H, CH), 4.08 (dd, $J = 5.1, 1.5$, 2H, CH₂O), 4.01 (dd, $J = 11.4, 6.7$, 1H, CH₂O), 3.97-3.88 (m, 1H, CH), 3.81-3.68 (m, 1H, CH), 2.14-2.00 (m, 7H, CH₃, CH₂), 2.00-1.88 (m, 1H, CH₂)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) δ 172.8 (1C, Cq), 172.6 (1C, Cq), 85.5 (1C, CH), 80.3 (1C, CH), 74.0 (1C, CH), 72.4 (1C, CH), 67.1 (1C, CH₂O), 65.8 (1C, CH₂O), 37.4 (1C, CH₂), 20.7 (1C, CH₃), 20.7 (1C, CH₃)

Secondary alcohols protection: 151



$R = \text{TBS}$

To a solution of diacetate 150a (27 mg, 0.10 mmol, 1 eq) in 1.5 mL of DCM were added the *tert*-butyldimethylsilyl chloride (93 mg, 0.62 mmol, 6 eq), imidazole (84 mg, 1.24 mmol, 12

eq) and DMAP (2 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq). After 16h at rt, the reaction mixture was quenched with a solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (2 mL) and extracted with EtOAc (3x2mL). Organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 . Solvent were concentrated under vacuum to give the compound **151a** (50 mg, 89%) as an oil.

$R_f = 0.22$ (Cyclohexane/ EtOAc: 90/10)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21-4.07 (m, 3H, CH, CH_2O), 4.07-3.96 (m, 3H, CH_2O), 3.96-3.80 (m, 2H, CH), 2.21-1.93 (m, 8H, CH_3 , CH_2), 0.92-0.84 (m, 18H, included (s, 9H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$ + s, 9H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 0.12-0.02 (m, 18H, included (s, 3H, CH_3Si + s, 3H, CH_3Si + s, 3H, CH_3Si + s, 3H, CH_3Si)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (1C, Cq), 170.9 (1C, Cq), 82.5 (1C, CH), 78.5 (1C, CH), 73.2 (1C, CH), 72.2 (1C, CH), 66.2 (1C, CH_2O), 64.4 (1C, CH_2O), 35.5 (1C, CH_2), 25.9 (3C, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 25.8 (3C, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 21.0 (1C, CH_3), 21.0 (1C, CH_3), 18.2 (1C, $\text{Cq}(\text{TBS})$), 18.0 (1C, $\text{Cq}(\text{TBS})$), -4.4 (1C, CH_3Si), -4.4 (1C, CH_3Si), -4.5 (1C, CH_3Si), -4.8 (1C, CH_3Si)

$R = \text{TMS}$

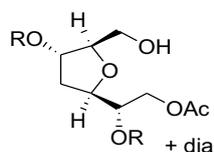
To a solution of diacetate **150a** (170 mg, 0.65 mmol, 1 eq) in 2 mL of DCM were added Et_3N (452 μL , 3.24 mmol, 5 eq) and DMAP (8 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq). At -15°C , trimethylsilyl chloride (494 μL , 3.88 mmol, 6 eq) was added. After 48h at rt the reaction mixture was washed with water (2 mL) and brine (2 mL). Organic layer were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (DCM/EtOAc: 100/0 to 98/2) to give **151b** (78 mg, 30%) as an oil.

$R_f = 0.64$ (Cyclohexane/ EtOAc: 50/50)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.18-3.91 (m, 6H, CH, CH_2O), 3.91-3.81 (m, 2H, CH), 2.13-1.90 (m, 7H, CH_3 , CH_2), 1.84-1.72 (m, 1H, CH_2), 0.14-0.06 (m, 18H, included (s, 6H, CH_3Si + s, 6H, CH_3Si)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.8 (2C, Cq), 83.9 (1C, CH), 79.2 (1C, CH), 73.4 (1C, CH), 71.8 (1C, CH), 66.3 (1C, CH_2O), 64.8 (1C, CH_2O), 35.7 (1C, CH_2), 21.0 (1C, CH_3), 20.9 (1C, CH_3), 0.4 (3C, CH_3Si), 0.1 (3C, CH_3Si)

General procedure for enzymatic deacetylation



To a solution of the diacetal, in solvent (100 mL/mmol) were added the enzyme and reactifs (see below). The mixture was stirred with vibramax at rt and monitored by TLC, then filtered, rinsed with EtOAc and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography.

R=TBS

- diacetal **151a** (25 mg, 0.05 mmol, 1eq)
- CALB hydrosoluble (15 mg)
- Tampon phosphate pH (1.5 mL)
- Acetonitrile (1 mL)

The reaction was stirred for 5 days, at 28 °C.

By TLC starting material was mostly observed.

R=TMS

- diacetal **151b** (60 mg, 0.15 mmol, 1eq)
- CALB (64 mg, 1.06 g/g)
- n-butanol (300 μ L, 2 mL/mmol)
- di-isopropyether (1.5 mL, 10 mL/mmol)

The reaction was stirred for 4 days, at 27 °C.

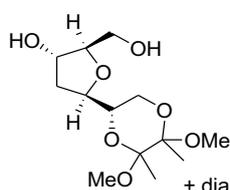
The crude product was purified by flash chromatography (Pentane/EtOAc: 70/30) afforded monoacetylated product **152b** (21 mg, 40%) as an oil.

$R_f = 0.52$ (Cyclohexane/EtOAc: 50/50)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.26-4.20 (m, 1H, CH), 4.20-4.08 (m, 2H, CH, CH_2O), 4.05-3.96 (m, 1H, CH), 3.96-3.86 (m, 1H, CH_2O), 3.86-3.80 (m, 1H, CH), 3.75-3.67 (m, 1H, CH_2O), 3.56-3.47 (m, 1H, CH_2O), 2.34 (br, 1H, OH), 2.10-2.01 (m, 4H, OCH_3 , CH_2), 1.80-1.71 (m, 1H, CH_2), 0.16-0.09 (m, 18H, included (s, 6H, CH_3Si + s, 6H, CH_3Si))

II. 1,2-diol protection

Protection diacetal-butane: 158

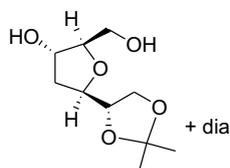


$\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ (3 μL , 0.022 mmol, 0.1 eq) was added to a solution of furanic tetraol 75f (40 mg, 0.22 mmol, 1 eq), butane-2,3-dione (21 μL , 0.25 mmol, 1.1 eq) and trimethyl orthoformate (98 μL , 0.89 mmol, 4 eq) in 1 mL of methanol. The mixture was stirred at rt for 16h and then at 85°C for 5h and then neutralized by addition of a few drop of triethylamine. The reaction was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (DCM/MeOH: 95/5 to 85/15) to yield the diacetal 158 (28 mg, 43%).

R_f = 0.49 (DCM/MeOH: 90/10)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 4.35-4.20 (*diast*, 0.2H, CH), 4.19-4.16 (m, 1H, CH), 4.02 (q, J = 8.4, 6.6, 1H, CH), 3.99-3.92 (*diast*, 0.2H, CH), 3.90-3.79 (*diast*, 0.6H, CH), 3.79-3.72 (m, 2H, CH), 3.57-3.48 (m, 3H, CH_2 + *diast*), 3.48-3.40 (m, 1H, CH_2 + *diast*), 3.16 (s, 6H, CH_3), 2.01-1.20-1.30 (*diast*, 0.2H, CH_2), 1.93 (m, 2H, CH_2 + *diast*), 1.25 (*diast*, 1.7H, CH_3O), 1.19 (s, 6H, CH_3O)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, D_2O) δ 100.9 (1C, Cq), 99.9 (1C, Cq), 87.9 (1C, CH), 87.2 (*diast*, 1C, CH), 79.0 (*diast*, 1C, CH), 78.9 (1C, CH), 73.4 (1C, CH), 73.5 (*diast*, 1C, CH), 70.7 (1C, CH), 70.3 (*diast*, 1C, CH), 63.3 (1C, CH_2), 62.7 (*diast*, 1C, CH_2), 62.0 (*diast*, 1C, CH_2), 61.9 (1C, CH_2), 50.2 (*diast*, 1C, CH_3), 49.3 (*diast*, 1C, CH_3), 49.2 (1C, CH_3), 49.1 (1C, CH_3), 37.2 (1C, CH_2), 36.9 (*diast*, 1C, CH_2), 18.2 (1C, CH_3), 18.0 (1C, CH_3)

Protection acetonide: 157

To a solution of the furanic tetraol **75f** (639 mg, 5.59 mmol, 1 eq) in 30 mL of acetone were added 2,2-dimethoxypropane (490 μ L, 3.95 mmol, 1,1 eq) and *para*-toluenesulfonic acid (68 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq). The mixture was stirred at reflux for 3h. Solid NaHCO₃ was added and the solvent was concentrated under reduced pressure prior to purification by column chromatography (DCM/MeOH: 98/2 to 94/6), to yield the acetonide **157** with its diastereoisomer (614 mg, 79%) as an oil.

R_f = 0.12 (DCM/MeOH: 9.5/0.5)

Mixture of diastereoisomers :

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ 4.45-4.40 (m, 1H, CHOH), 4.38-4.32 (*diast*, m, 0.2H, CHOH), 4.32-4.28 (m, 1H, CH), 4.27-4.16 (m, 1H, CH + *diast*, 0.4H, CH), 4.12-4.06 (m, 1H, CH₂O + *diast*, 0.2H, CH₂O), 4.05-4.00 (*diast*, m, 0.3H, CH), 3.93-3.91 (m, 1H, CH), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.2, 1H, CH₂OH), 3.69 (dd, J = 8.5, 6.0, 1H, CH₂O), 3.65-3.62 (*diast*, m, 0.3H, CH₂O), 3.63-3.59 (m, 1.2H unclued (dd, J = 11.9, 3.5, 1H, CH₂OH + *diast*, m, 0.2H, CH₂OH)), 3.55-3.50 (*diast*, m, 0.2H, CH₂OH), 2.50-2.25 (br, 2H, OH + *diast*, m, 1H, CH₂), 2.20-2.10 (m, 1H, CH₂), 1.99-1.90 (m, 1H, CH₂ + *diast*, 1H, CH₂), 1.47 (*diast*, s, 0.7H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.37 (*diast*, s, 0.7H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ 109.8 (1C, C_q + *diast*), 87.6 (*diast*, 1C, CH), 87.3 (1C, CH), 79.3 (1C, CH), 79.3 (*diast*, 1C, CH), 77.6 (*diast*, 1C, CH), 77.1 (1C, CH), 74.1 (1C, CHOH), 72.9 (*diast*, 1C, CHOH), 66.7 (*diast*, 1C, CH₂), 66.6 (1C, CH₂), 63.3 (1C, CH₂), 63.1 (*diast*, 1C, CH₂), 36.3 (1C, CH₂), 35.3 (*diast*, 1C, CH₂), 26.3 (*diast*, 1C, CH₃), 26.2 (1C, CH₃), 25.1 (1C, CH₃), 25.0 (*diast*, 1C, CH₃)

Single cristal :

To 30 mg of the mixture of diastereoisomeric acetonides was added 3 mL of pentane. The solution was warmed at 40 °C and DCM was added until complete dissolution of the solid. Pentane was added until the solution become turbid (2 drops). The solution was allowed to reach rt and the solvent was slowly evaporated during 2 days. The crystals obtained were washed with cold cyclohexane then cold Et₂O to remove the non crystallized diastereoisomer. The washed crystals were dissolved in Et₂O (1 mL) and the solvent was slowly evaporated in 2 days to give pure crystals of the major acetonide **157** (10 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ Cq is missing, 4.45-4.40 (m, 1H, CHOH), 4.35-4.30 (m, 1H, CH), 4.30-4.20 (m, 1H, CH), 4.10 (dd, *J* = 8.5, 6.9, 1H, CH₂O), 3.98-3.90 (m, 1H, CH), 3.76 (dd, *J* = 12, 3.3, 1H, CH₂OH), 3.69 (dd, *J* = 8.5, 6.1, 1H, CH₂O), 3.59 (dd, *J* = 11.9, 3.4, 1H, CH₂OH), 2.22-2.10 (m, 1H, CH₂), 1.99-1.90 (m, 1H, CH₂), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ 88.6 (1C, CH), 80.6 (1C, CH), 78.3 (1C, CH), 75.3 (1C, CHOH), 67.9 (1C, CH₂), 64.9 (1C, CH₂), 37.5 (1C, CH₂), 27.4 (1C, CH₃), 26.3 (1C, CH₃)

ES+: 241.11 [M+Na]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₁₀H₁₈O₅Na [M+Na]⁺ 241.1052, found 241.1055

IR (ν_{max} cm⁻¹): 3297, 2987, 2904, 2879, 1373, 1207, 1052, 995, 850

[α]_D²⁰(CHCl₃) = + 33.1 (c = 5.23 · 10⁻³)

X-ray diffraction:

Crystal evaluation and data collection were done at the ID29 beamline of the European Synchrotron Radiation Facility in Grenoble, France, with monochromatic X-rays (λ = 0.72932 Å) and a Pilatus-6M detector. Data reduction was performed using the XDS package.²³³ The structure was solved using the *ab initio* iterative charge flipping method with parameters described elsewhere,²³⁴ with use of the SUPERFLIP program.²³⁵ The structure was then refined using full-matrix least-squares procedures as implemented in CRYSTALS²³⁶ on all independent reflections with *I* > 2σ(*I*). The hydrogen atoms were refined with riding

²³³ W. Kabsch, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **2010**, *66*, 125–132.

²³⁴ A. van der Lee, *J. Appl. Crystallogr.*, **2013**, *46*, 1306–1315.

²³⁵ L. Palatinus and G. Chapuis, *J. Appl. Crystallogr.*, **2007**, *40*, 786–790.

²³⁶ P. W. Betteridge, J. R. Carruthers, R. I. Cooper, K. Prout and D. J. Watkin, *J. Appl. Crystallogr.*, **2003**, *36*, 1487–1487.

constraints, except the two hydrogens involved in hydrogen bonding, which were refined with geometric restraints. The absolute configuration of the crystal structure was arbitrarily assigned, since the used wavelength does not permit to refine the Flack parameter for a structure that contains only carbon, hydrogen and oxygen atoms.

Crystal data for acetone **157**: Formula= C₁₀H₁₈O₅, Moiety Formula= C₁₀H₁₈O₅, $T = 100$ K, $M_r = 218.24$ g.mol⁻¹, crystal size = 0.030x0.050x0.110 mm³, monoclinic, space group *C2*, $a = 8.8970(13)$, $b = 6.7680(15)$, $c = 18.304(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90.365(6)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1102.2(3)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.315$ gcm⁻³, $\mu = 0.105$ mm⁻¹, $\theta_{\text{max}} = 31.361^\circ$, 10485 reflections measured, 1593 unique, 1589 with $I > 2\sigma(I)$, $R_{\text{int}} = 0.059$, 143 refined parameters, $R_1(I > 2\sigma(I)) = 0.05210$, $wR_2(I > 2\sigma(I)) = 0.0491$, $R_1(\text{all data}) = 0.0521$, $wR_2(\text{all data}) = 0.0491$, GOF = 1.0434, $\Delta\rho(\text{min/max}) = -0.55/0.42$ eÅ⁻³.

CCDC-1403506 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB21EZ, UK; fax: (+44)1223-336-033; or deposit@ccdc.cam.ac.uk).

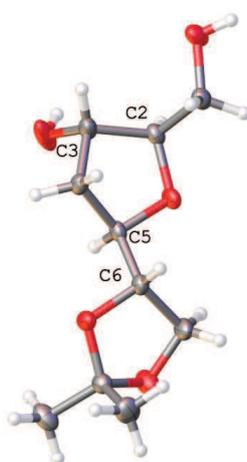


Figure 30 : Ortep representation of the structure of molecule acetone **157** with ellipsoids at the 50% probability level

Partie IV : Synthèse totale de furanoides de stéréochimie cis

Chapitre I : Vers la synthèse totale de la *ent*-4-(*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-Neurofurane

Notre première cible a été la *ent*-4-(*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-NeuroF car au début de ces travaux de thèse, aucune neurofurane n'avait été encore synthétisée. D'un point de vue rétrosynthétique, la chaîne latérale ω serait insérée par réaction de Wittig, à partir de l'aldéhyde **158** obtenu après homologation d'un carbone sur l'alcool **159**. Cet alcool proviendrait de la déprotection de l'alcool primaire après réduction de l'énone **160** obtenu par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Cette dernière permettant d'introduire la chaîne α à partir de l'intermédiaire clé **157**.

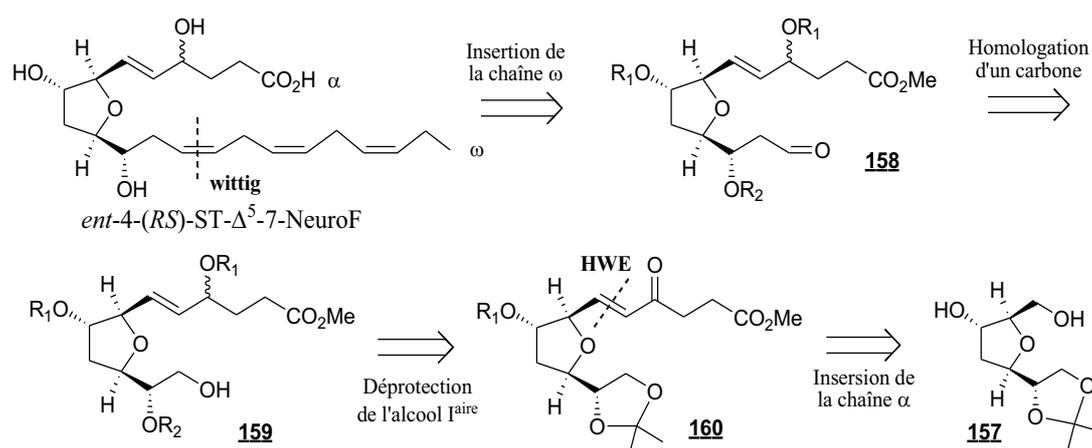


Schéma 128 : Analyse rétrosynthétique de la *ent*-4-(*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-NeuroF

I. Insertion de la chaîne latérale α

La chaîne latérale α doit être introduite par réaction d'HWE. Pour cela, nous avons besoin de synthétiser le β -cétophosphonate **161** correspondant. De plus des modifications structurales de notre composé **157** sont nécessaires. Il faut, en effet, oxyder sélectivement l'alcool primaire. Pour cela trois stratégies s'offrent à nous. La première est une oxydation sélective de l'alcool primaire libre. La seconde est l'oxydation sélective de l'alcool primaire

après protection de l'alcool secondaire. La troisième est de protéger les deux alcools et de déprotéger sélectivement le primaire et de l'oxyder.

1. Synthèse du β -cétophosphonate **161**

Le β -cétophosphonate dit C4 **161** (dont la cétone est portée par le carbone 4) a déjà été synthétisé au sein de notre laboratoire. Il est obtenu par condensation entre l'anhydride succinique et le diméthylméthylphosphonate dans les conditions de Mosset *et al.* avec des rendements avoisinant les 50% (Schéma 129).²³⁷ On peut obtenir jusqu'à 6 g de β -cétophosphonate.

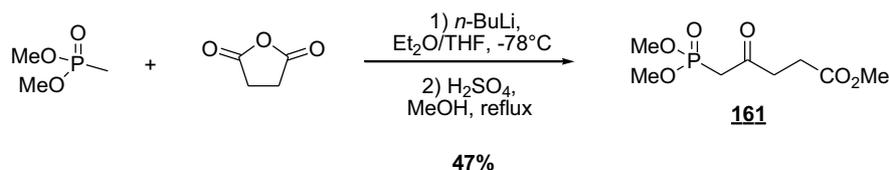


Schéma 129 : Synthèse du β -cétophosphonate

2. Oxydation sélective

2.1. Oxydation sélective de l'alcool libre primaire

Lorsqu'une molécule contient deux fonctions alcools, l'une primaire et l'autre secondaire, il est possible d'oxyder sélectivement l'alcool primaire.²³⁸ Ces oxydations sélectives sont principalement réalisées en présence de quantité catalytique de TEMPO ((2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy) comme agent oxydant.

Nous prévoyons donc d'oxyder sélectivement l'alcool primaire de l'acétonide **157** en aldéhyde **161** avec le TEMPO (Schéma 130).

²³⁷ Delamarche, I.; Mosset, P. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 5453-5457.

²³⁸ Tojo, G.; Fernandez, M. *Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones: a guide to current common practice*, Chap 9, **2006**, Springer Science + Business Media, Inc.

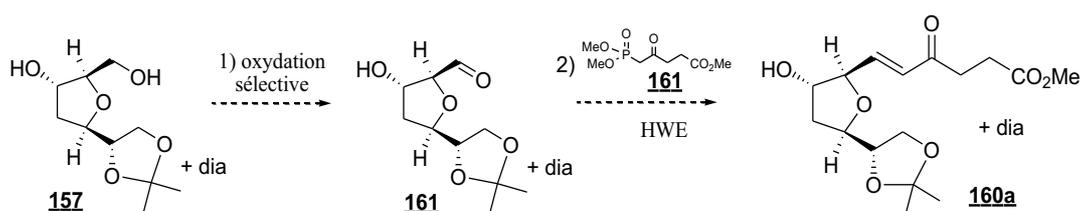


Schéma 130 : Insertion de la chaîne α par oxydation sélective de l'alcool primaire

Les premiers essais ont été réalisés en suivant les conditions de Coste *et al.* en présence de TEMPO, KBr et NaClO.²³⁹ Un début de conversion est observé, mais la réaction est très lente et l'aldéhyde formé semble se dégrader.

D'autres essais ont été réalisés en présence de TEMPO et de di-acétate d'iodobenzène (BAIB) dans le DCM.²⁴⁰ Après 40h de réaction, la conversion de l'alcool **157** n'est pas totale. La RMN du produit brut a mis en évidence la présence de l'aldéhyde **161**. Il a alors été mis en réaction de couplage avec le β -cétophosphonate **161**, mais un mélange de beaucoup de produits, qui n'ont pu être identifiés, est obtenu. Il semble donc nécessaire de protéger l'alcool secondaire.

2.2. Oxydation sélective du -OTES primaire

Dans la littérature, il a été décrit qu'il était possible d'oxyder sélectivement des éthers silylés primaires en présence d'éthers silylés secondaires.²⁴¹ Cette méthode est notamment utilisée dans diverses synthèses totales.²⁴²

Nous proposons donc de protéger les deux fonctions alcools libres de l'acétonide **157** par des groupements triéthylsilyles (TES), puis d'étudier l'oxydation sélective (précédée d'une déprotection *in situ* du TES) de l'éther primaire **162a** directement suivi de la réaction d'HWE car l'aldéhyde ne semble pas très stable (Schéma 131).

²³⁹ Coste, A.; Bayle, A.; Marrot, J.; Evano, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1306-1309.

²⁴⁰ De Mice, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.

²⁴¹ Muzart, J., *Synthesis* **1993**, 11-27.

²⁴² (a) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161-5164.

(b) Yadav, J. S.; Srinivasa Rao, T.; Ravindar, K.; Subba Reddy, B. V. *Synlett* **2009**, *17*, 2828-2830.

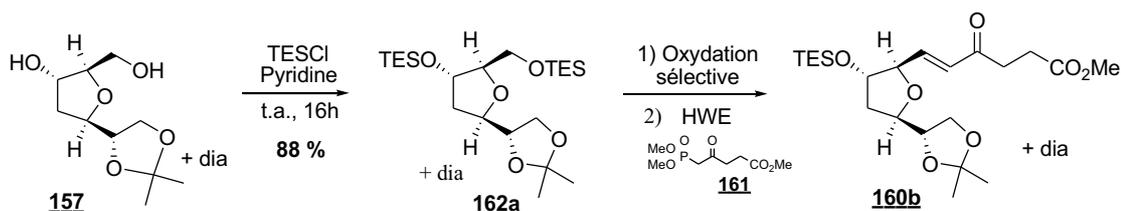


Schéma 131 : Oxydation sélective de TES primaire

Après protection sous forme d'éther de triéthylsilyle, le composé di-protégé **162a**, obtenu avec 88% de rendement, est oxydé sélectivement puis couplé avec le β -cétophosphonate **161** suivant les différentes conditions répertoriées dans le Tableau 19.

Essais	Oxydation	HWE : base	Résultats
1	Swern (a)	NaHMDS (a)	produit de départ
2	Swern (a)	NaHMDS (a)	24%
3	Swern (a)	NaHMDS (a)	produit de départ
4	Swern (a)	NaHMDS (a)	14%
5	Swern (a)	Ba(OH) ₂ (b)	16%
6	IBX (b)	NaHMDS (a)	Bcp de produits
7	Jones (c)	/	dégradation

Oxydation : Condition a : DMSO (10 éq), (COCl)₂ (5 ou 6 éq), DCM, 2h, -78°C à -50°C, puis Et₃N (9,9 éq), 2h, -78°C

Condition b : IBX (1,1 éq), H₂O (5 éq), DMSO, 2h, 50°C

Condition c : CrO₃ (6 éq), pyridine (12 éq), DCM, 0°C à t.a.

HWE : Condition a : NaHMDS (1,75 éq), phosphonate **161** (1,5 éq), THF, 18h, -78°C à t.a.

Condition b : Ba(OH)₂ (0,8 éq), phosphonate **161** (2,3 éq), THF/H₂O, 18h, t.a.

Tableau 19 : Oxydation sélective suivie de la HWE

Les essais réalisés dans les conditions de Swern (Essais 1-5, Tableau 19),²⁴³ montrent que la réaction n'est pas reproductible et permet d'obtenir seulement de faibles rendements (au maximum 24%). Il semble que l'oxydation soit limitante. En effet, après deux heures de réaction, par CCM, peu d'aldéhyde est observé et le produit de départ n'est plus observé. Cependant, dans tous les cas, du produit de départ est récupéré après la réaction de HWE. Il semble que le produit de départ se dégrade dans le capillaire de prélèvement. Les essais réalisés avec de l'IBX²⁴⁴ ou du chrome²⁴⁵ (Essais 6 et 7, Tableau 19) ne sont aussi pas

²⁴³ (a) Himmelbauer, M.; Farcet, J.-B.; Gagnepain, J.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3098-3101.

(b) Tolstikov, G. A.; Miftakhov, M. S.; Adler, M. E.; Komissarova, N. G.; Kuznetsov, O. M.; Vastrikov, N. S.; *Synthesis* **1989**, 940-942.

²⁴⁴ Wu, Y.; Huang, J.-H.; Shen, X.; Hu, Q.; Tang, C.-J.; Li, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2141-2144.

concluants, soit beaucoup de produits différents sont obtenus, soit le milieu réactionnel s'est dégradé. Suite à ces résultats, nous avons donc envisagé une seconde voie.

3. Protection/déprotection sélective de l'alcool primaire

Etant donné que l'oxydation sélective de l'alcool primaire ne donne pas les résultats escomptés, des étapes de protection/déprotection sélectives sont apparemment nécessaires afin d'insérer la chaîne latérale.

3.1. Etude de la déprotection sélective de l'alcool primaire

Les chimistes organiciens préfèrent éviter les étapes de protection/déprotection, mais celles-ci sont généralement inévitables. Afin d'éviter une succession de protections orthogonales, de l'alcool primaire et de l'alcool secondaire, puis d'une déprotection sélective de l'alcool primaire désiré, nous nous sommes intéressés aux groupements protecteurs silylés et plus particulièrement au triéthylsilyle (TES) et au *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS), pouvant être sélectivement déprotégés sur des positions primaires (Schéma 132).

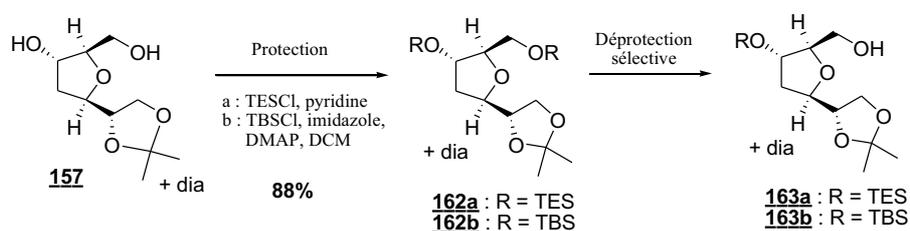


Schéma 132 : Protection/déprotection sélective de l'alcool primaire

Les deux fonctions alcools de l'acétone **157** sont protégées par des groupements TES en présence de TESCl et de pyridine ou par des groupements TBS en présence de TBSCl, imidazole et DMAP. Les composés di-TES **162a** et di-TBS **162b**, sont tous deux obtenus avec

²⁴⁵ Mahrwald, R.; Theil, F.; Schirck, H. J. *Prakt. Chem.* **1986**, 777-783.

des rendements de 88% (Schéma 132). La déprotection sélective de l'alcool primaire de ces deux composés a été étudiée dans diverses conditions, décrites dans le Tableau 20.

Essais	R =	Réactif	éq	Solvant	Conditions	Rdt (*)
1	TES	PPTS ²⁴⁶	0,2	DCM/MeOH	2h30, -25°C	66% (80%)
2	TES	PPTS	0,2	DCM/MeOH	1h30, -20°C	65% (74%)
3	TES	Acide acétique ²⁴⁷	0,8	THF/H ₂ O	1h, 0°C	di-déprotégé
4	TBS	PPTS	0,2	DCM/MeOH	16h, t.a.	50%
5	TBS	PPTS ²⁴⁸	1	EtOH 96%	7h, 0°C à t.a.	52% (87%)
6	TBS	PPTS	1	EtOH 96%	4jrs, 0°C	73% (85%)

* (rdt%) : rendements corrigés par rapport au produit de départ n'ayant pas réagit

Tableau 20 : Essais de déprotection sélective de l'alcool primaire

Chacun de ces essais a été suivi par CCM afin d'arrêter la réaction dès l'apparition de produit di-déprotégé **157**, et ce, même si il restait du produit de départ. Le clivage du TES primaire par 0,2 éq de pyridinium *para*-toluène sulfonate (PPTS) donne accès au produit mono-protégé désiré **163a** avec des rendements proches de 65% (74-80% rendement corrigé) (Essais 1-2, Tableau 20). Cependant, le traitement par de l'acide acétique clive la totalité des groupements TES (Essai 3, Tableau 20). Concernant le produit di-TBS **162b**, celui-ci a été traité avec 0,2 éq ou 1 éq de PPTS dans du DCM/MeOH ou de l'éthanol à 96%, respectivement (Essais 4-6, Tableau 20). Le produit mono-TBS désiré **163b** est alors obtenu avec un bon rendement de 73%, après 4 jours à 0°C, en présence d'1 éq de PPTS dans l'éthanol à 96% (Essai 6, Tableau 20).

Malgré le fait que la déprotection sélective du groupement TBS soit très longue, nous avons opté pour cette dernière méthode. En effet, c'est la voie qui permet d'obtenir le meilleur rendement et le groupement TBS est plus résistant que le groupement TES face à certaines conditions, tout en restant facilement clivable en présence d'ions fluorés.

²⁴⁶ Hwang, M-h.; Han, S-J.; Lee, D-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3318-3321.

²⁴⁷ Paterson, I.; Fink, S. J.; Lee, L. Y. W.; Atkinson, S. J.; Blakey, S. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3118-3121.

²⁴⁸ Gandrath, D.; Durand, T., Balas, L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2657-2665.

3.2. Etude de la séquence oxydation/HWE

L'alcool secondaire étant protégé par un groupement silylé, l'alcool primaire peut alors être oxydé afin de greffer la première chaîne latérale désirée (Schéma 133).

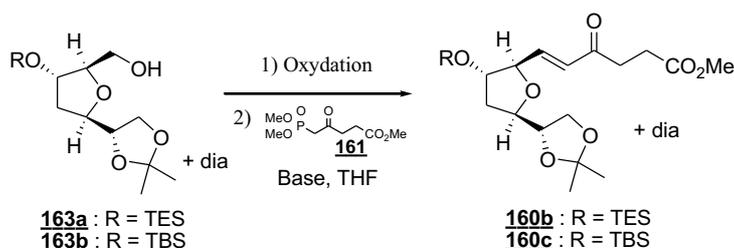


Schéma 133 : Réaction d'oxydation suivie de la HWE

Ces deux étapes, d'oxydation et de HWE, ont été étudiées dans différentes conditions et à partir des composés mono-protégés TES **163a** et ou TBS **163b**, car nous avons les deux produits en notre possession (Tableau 21).

Essais	R =	Oxydation	HWE : base	Rdt
1	TES	TEMPO (a)	NaHMDS (a)	18%
2	TES	DMP (b)	NaHMDS (a)	30%
3	TES	DMP (b)	Ba(OH) ₂ (b)	51%
4	TES	Swern (d)	/	--
5	TBS	DMP (b)	Ba(OH) ₂ (b)	37%
6	TBS	DMP (c)	Ba(OH) ₂ (b)	38%
7	TBS	DMP (c) + H ₂ O	Ba(OH) ₂ (b)	62%

Oxydation : Condition a : TEMPO (0,2 éq), BAIB (1,5 éq), DCM, 16h, 0°C à t.a.

Condition b : DMP à 0,47M/DCM (1,5 éq), DCM, 30 min, t.a.

Condition c : DMP à 0,47M/DCM (3 éq), NaHCO₃ (3 éq), DCM, 5h, t.a.

Condition d : DMSO (10 éq), (COCl)₂ (5 ou 6 éq), DCM, 1h15, puis Et₃N (9,9 éq), 1h, -78°C à -40°C

HWE : Condition a : NaHMDS (2,3 éq), phosphonate (3 éq), THF, 18h, -78°C à t.a.

Condition b : Ba(OH)₂ (0,8 éq), phosphonate (2,3 éq), THF/H₂O, 18h, t.a.

Tableau 21 : Etude de la réaction d'oxydation/HWE

La comparaison des Essais 2 et 3, montre que la réaction de HWE réalisée dans des conditions plus douces, développées par Paterson,²⁴⁹ donne un meilleur rendement, 51% (Essai 3) en composé **160b**, contre 30% (Essai 2, Tableau 21). Cependant, ce rendement reste

²⁴⁹ Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. B. *Synlett*. **1993**, 774-776.

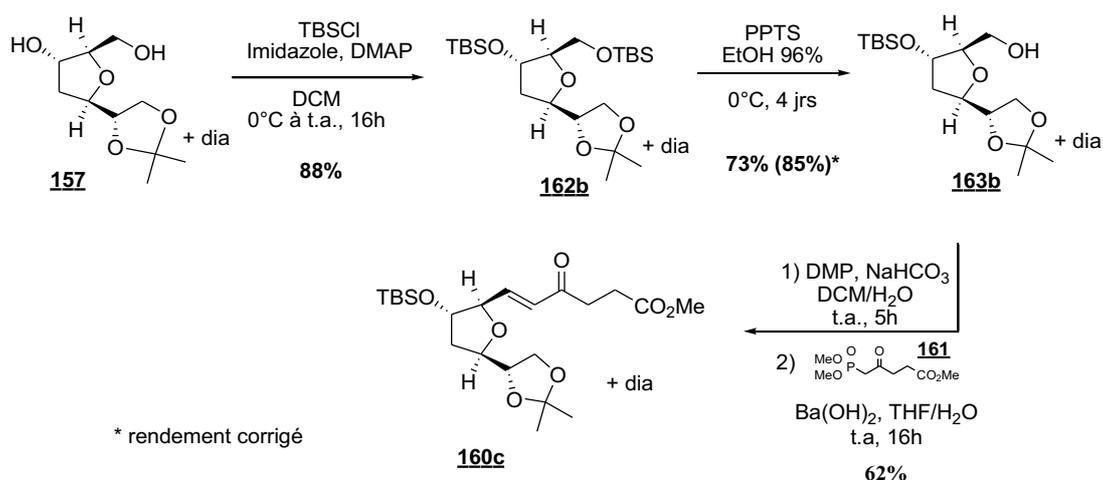
faible. De plus, lorsque ces conditions sont appliquées au composé mono-TBS **163b**, le rendement est de 37% pour le produit **160c** (Essai 5, Tableau 21). Ainsi, il semble que l'étape limitante reste l'oxydation. En effet des produits secondaires de dégradation sont observés par CCM lors de l'oxydation avec le périodine de Dess-Martin. Des conditions oxydatives plus douces (conditions c)²⁵⁰ permettent de pallier à ces dégradations (Essai 6-7, Tableau 21). En effet, l'ajout d'hydrogénocarbonate de sodium en présence d'eau, permet de tamponner le milieu, légèrement acide.

Dans ces conditions, l'oxydation avec le périodine de Dess Martin en présence de NaHCO₃, suivie de la réaction de HWE dans les conditions de Paterson, permet d'insérer la première chaîne latérale avec un rendement de 62% en deux étapes à partir du produit mono-TBS **163b** (Essai 7, Tableau 21).

4. Conclusion

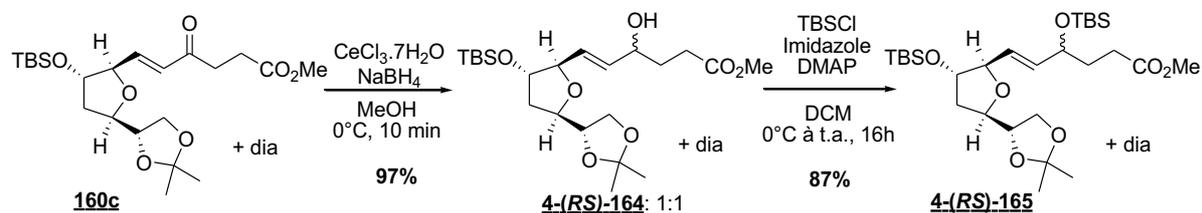
Suite à cette étude, nous pouvons conclure que l'insertion de la première chaîne latérale, réalisée à partir du composé protégé par un groupement TBS (**163b**) permet d'obtenir les meilleurs rendements. En effet, par cette méthode, la chaîne α est insérée en 4 étapes à partir de l'acétonide **157**, avec un rendement global de 40% (Schéma 134). Il faut noter que nous avons un rendement global de 21% en 3 étapes en utilisant la méthode de protection (TES) et oxydation sélective du TES primaire.

²⁵⁰ Brinkmann, Y.; Oger, C.; Guy, A.; Durand, T.; Galano, J.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2411-2414.

Schéma 134 : Insertion de la chaîne latérale α de la *ent*-4- (*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-NeuroF

II. Réduction de l'énone et protection

Avant de réaliser l'insertion de la seconde chaîne latérale, l'énone **160c** est réduite de manière non stéréosélective dans les conditions de Luche,²⁵¹ en présence de chlorure de cérium et de borohydrure de sodium, dans le méthanol, à température ambiante. L'alcool allylique **4-(RS)-164** est obtenu en mélange d'épimères (1/1), non séparables, avec un rendement de 97% (Schéma 135). L'alcool allylique **4-(RS)-164** est protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle pour donner le composé **4-(RS)-165** avec un rendement de 87%.

Schéma 135 : Réduction de Luche puis protection de l'énone **160c**

²⁵¹ (a) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.

(b) Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.

III. Déprotection de l'alcool primaire de l'acétonide

Pour la suite de la synthèse de la NeuroF désirée, il est nécessaire de réaliser une homologation d'un carbone, avant de monter la chaîne latérale ω par oléfination de Wittig. Il faut donc libérer le diol-1,2 **4-(*RS*)-165** de sa protection acétonide. Pour cela nous avons envisagé, tout d'abord, une ouverture sélective de l'acétonide libérant l'alcool primaire tout en gardant l'alcool secondaire protégé.

1. Essai d'ouverture sélective de l'acétonide

En 1991, Rychnovsky a montré qu'il était possible d'ouvrir un acétonide sélectivement tout en conservant une protection sur l'alcool secondaire, sur des diols-1,2 et -1,3, avec de bons rendements, compris entre 73 et 80% (Schéma 136).²⁵² Il a notamment appliqué cette méthode pour la synthèse totale de la (+)-roxaticin.²⁵³ L'alcool primaire "libéré" est immédiatement piégé par un groupement triméthylsilyyle ou triéthylsilyyle. Sans cette protection *in-situ*, l'acétonide se refermerait instantanément. Dans ces travaux, l'éther d'énol intermédiaire **166** n'est pas isolé (Schéma 136) et l'ouverture est directement suivie d'une cyclopropanation de type Simmons-Smith,²⁵⁴ afin de rendre plus stable le groupement protecteur de l'alcool secondaire. Cependant, d'autres travaux, plus récents ont montré qu'il était possible d'isoler l'intermédiaire éther d'énol.²⁵⁵

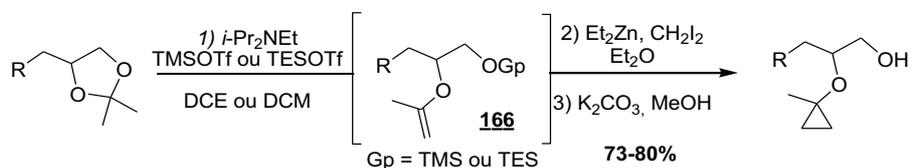


Schéma 136 : Ouverture sélective de l'acétonide par Rychnovsky

Dans un premier temps nous avons souhaité travailler étape par étape et donc isoler l'intermédiaire éther d'énol. L'acétonide **4-(*RS*)-165** est alors mis en réaction en présence de

²⁵² Rychnovsky, S. D.; Kim, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7219-7222.

²⁵³ Rychnovsky, S. D.; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753-1765.

²⁵⁴ Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323-5324.

²⁵⁵ Overman, L. E.; Shin, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 339-341.

diisopropylamine et de triflate de triéthylsilyle au reflux du dichloroéthane (Schéma 137). Cependant, plusieurs essais ont été réalisés sans succès, l'éther d'énol **4-(*RS*)-167** n'a jamais été isolé.

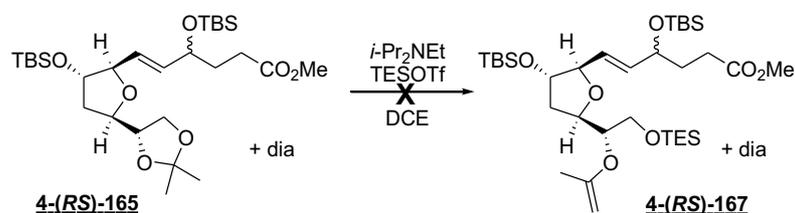


Schéma 137 : Ouverture sélective de l'acétonide **4-(*RS*)-165**

Il semble que l'éther d'énol ne soit pas stable, il serait donc intéressant de réaliser cette ouverture sélective dans les conditions développées par Rychnovsky, ouverture/cyclopropanation/déprotection. Cette suite de réaction sera étudiée lors de la synthèse de la phytofurane que nous verrons dans le chapitre II de cette partie.

Voulant étudier l'étape d'homologation de carbone, nous avons cependant réalisé, en parallèle, un jeu de protection/déprotection sélectives pour obtenir la fonction alcool primaire libre de l'acétonide.

2. Jeu de protection/déprotection

Nous avons travaillé à partir du produit TES **160b** (Schéma 138) obtenu lors des divers essais d'insertion de la première chaîne latérale.

Après réduction de l'énone **160b** dans les conditions de Luche, l'acétonide et le groupement TES du composé **168** sont clivés en présence de PTSA, et le triol **169** est directement protégé par des groupements TBS pour donner le produit **170** avec un rendement de 70% en deux étapes. Lors du traitement acide, il y a lactonisation entre l'alcool allylique et l'ester méthylique de la chaîne latérale. Cependant, cette lactonisation n'est pas gênante car elle permet également de protéger l'alcool allylique. L'alcool primaire **170** est alors déprotégé sélectivement de son groupement TBS dans les conditions précédemment optimisées. Cette suite de déprotection/protection/déprotection sélectives

permet d'obtenir l'alcool primaire **171** en 3 étapes, à partir du composé **168**, avec un rendement global de 38%. Cette voie de synthèse ne sera probablement pas celle utilisée pour la synthèse, mais va nous permettre d'étudier l'étape d'homologation à partir de ce substrat, (**171**), et ce en parallèle de l'étude de l'ouverture sélective de l'acétonide.

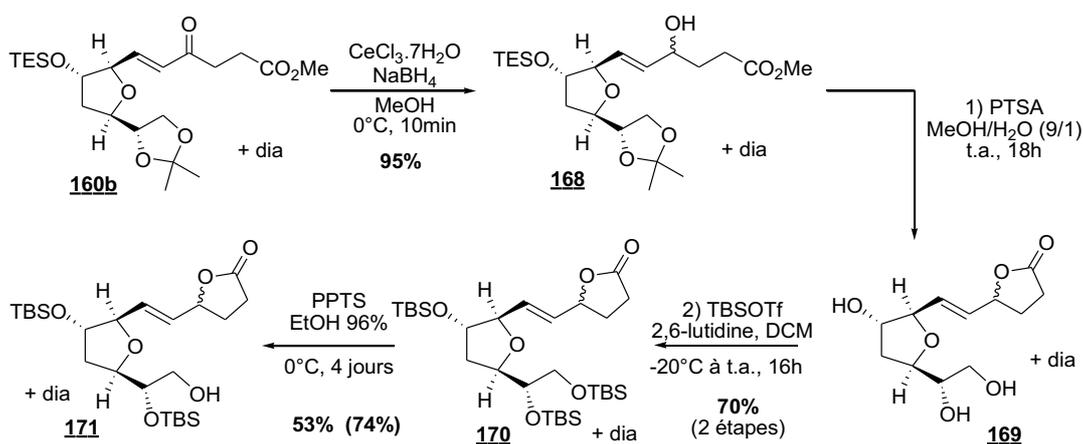


Schéma 138 : Synthèse de l'alcool primaire **171**

IV. Homologation d'un carbone

Dans la littérature, il est rare de trouver des homologations de carbone permettant d'accéder à un alcool ou un aldéhyde à partir d'un alcool. Cependant, il a été décrit qu'il était possible de passer par l'hydrolyse d'un éther d'énol, préparé à partir d'un alcool, par du di-acétate de mercure ($\text{Hg}(\text{OAc})_2$) et ce en présence de groupements TBS (Schéma 139).²⁵⁶

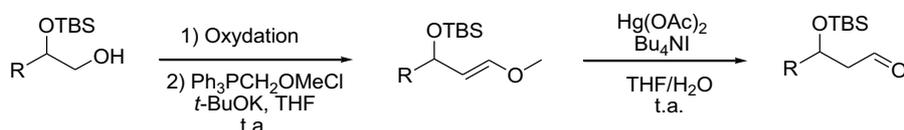


Schéma 139 : Homologation d'un carbone par l'hydrolyse d'un éther d'énol

²⁵⁶ (a) Fan, C.-A.; Tu, Y.-Q.; Song, Z.-L.; Zhang, E.; Shi, L.; Wang, M.; Wang, B.; Zhang, S.-Y. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4691-4694.

(b) Morra, N. A.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8632-8644.

Ces conditions ont été testées sur l'alcool primaire **171**. Après oxydation de l'alcool **171** dans les conditions de Dess-Martin, l'aldéhyde est directement converti en éther d'énol en présence de $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMeCl}$ et de *tert*-butoxylate de potassium dans le THF. L'éther d'énol **172**, obtenu avec un rendement de 26%, est alors hydrolysé en présence de diacétate de mercure ($\text{Hg}(\text{OAc})_2$) et d'iodure de *tétra*-butylammonium (Bu_4NI), donnant l'aldéhyde homologué **173** qui est directement mis en réaction avec le bromure de triphenylméthylphosphine. On obtient alors le composé **174** avec 44% de rendement sur les deux dernières étapes (Schéma 140). A partir de notre alcool primaire **171**, l'homologation de carbone et l'insertion de la chaîne latérale peut donc être réalisée en 4 étapes, avec un rendement global de 11% (non optimisé). Ces étapes n'ont été réalisées qu'une seule fois, sur de très petites quantités de produits et avec un sel de phosphonium simple. Cette voie d'homologation mérite quelques optimisations mais elle est prometteuse.

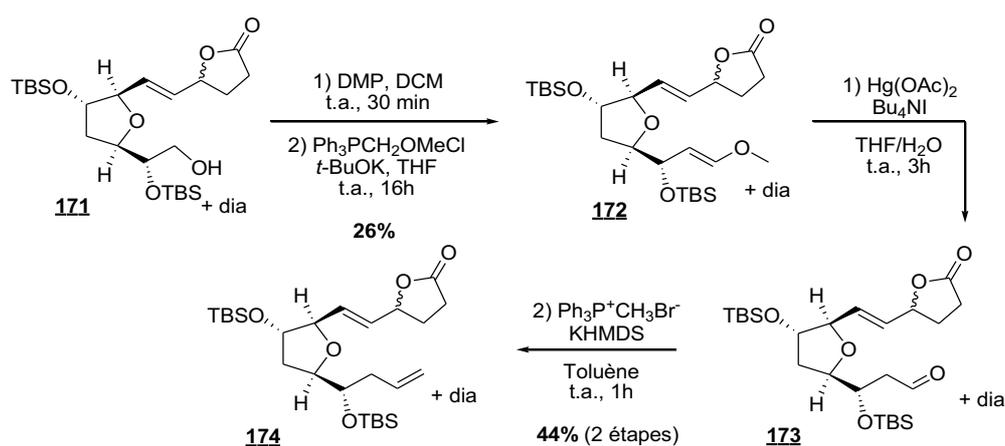


Schéma 140 : Essai d'homologation

En 2005, Lebel a mis en évidence qu'une méthylation, catalysée au rhodium par le complexe de Wilkinson²⁵⁷ ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) suivie d'une hydroboration par le catécholborane permettait de transformer un aldéhyde en un alcool homologué d'un carbone.²⁵⁸ Cette procédure, a été testée sur un aldéhyde test, **175**. L'alcool **176** a été isolé avec un rendement de 22% en 3 étapes. Ce rendement est assez faible mais il faut noter que l'on obtient également le produit en mélange avec du catécholborane résiduel (Schéma 141).

²⁵⁷ Osborn, J.A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 77-79.

²⁵⁸ Ladjel, C.; Lebel, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5198-5205.

Cette méthode reste encore à être optimisée, notamment en préparant le catalyseur et les réactifs comme les auteurs l'ont décrit dans la publication.

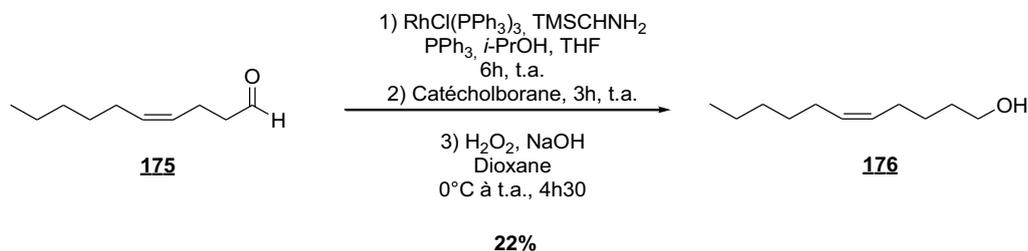


Schéma 141 : Homologation d'un carbone de l'aldéhyde **175** par la méthode de Lebel

Pour conclure, la méthode employant l'hydrolyse de l'éther d'énol paraît plus prometteuse et plus simple à mettre en œuvre. Son optimisation permettra certainement de réaliser l'homologation d'un unique carbone et avec de bons rendements.

V. Conclusion

L'étude de la différenciation des alcools du composé **157**, suivie de l'insertion de la première chaîne latérale a permis d'obtenir un intermédiaire très avancé, **4-(*RS*)-165**, pour la synthèse totale de la *ent*-4-(*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-NeuroF (Schéma 142).

La meilleure voie est la bis-protection du diol **157** par des groupements TBS suivie de la déprotection sélective de l'alcool primaire avec 1 équivalent de PTSA dans l'éthanol à 96%. L'alcool primaire **163b** est par la suite oxydé en présence de DMP et de NaHCO_{3(s)}, afin d'insérer la première chaîne latérale par réaction d'HWE avec le phosphonate **161** (préalablement synthétisé). L'énone obtenue **160c** est alors réduite dans les conditions de Luche et l'alcool **4-(*RS*)-164**, obtenu en mélange d'épimères 50/50, est protégé par un groupement TBS. Le choix d'un groupement identique que celui de la fonction alcool du cycle, permettant de simplifier les déprotections finales. L'intermédiaire **4-(*RS*)-165** est obtenu avec un rendement global de 36% en 6 étapes à partir de l'acétonide **157**.

A partir de cet intermédiaire avancé **4-(*RS*)-165**, la synthèse totale de la *ent*-4-(*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-NeuroF pourrait être achevée après, l'ouverture sélective de l'acétonide suivant les

conditions de Rychnovsky, l'homologation d'un carbone suivie de l'oléfination de Wittig et les déprotections finales des fonctions alcools par des ions fluorures et la saponification de l'ester par la lithine. Seules les étapes d'homologation/Wittig restent à être optimisées.

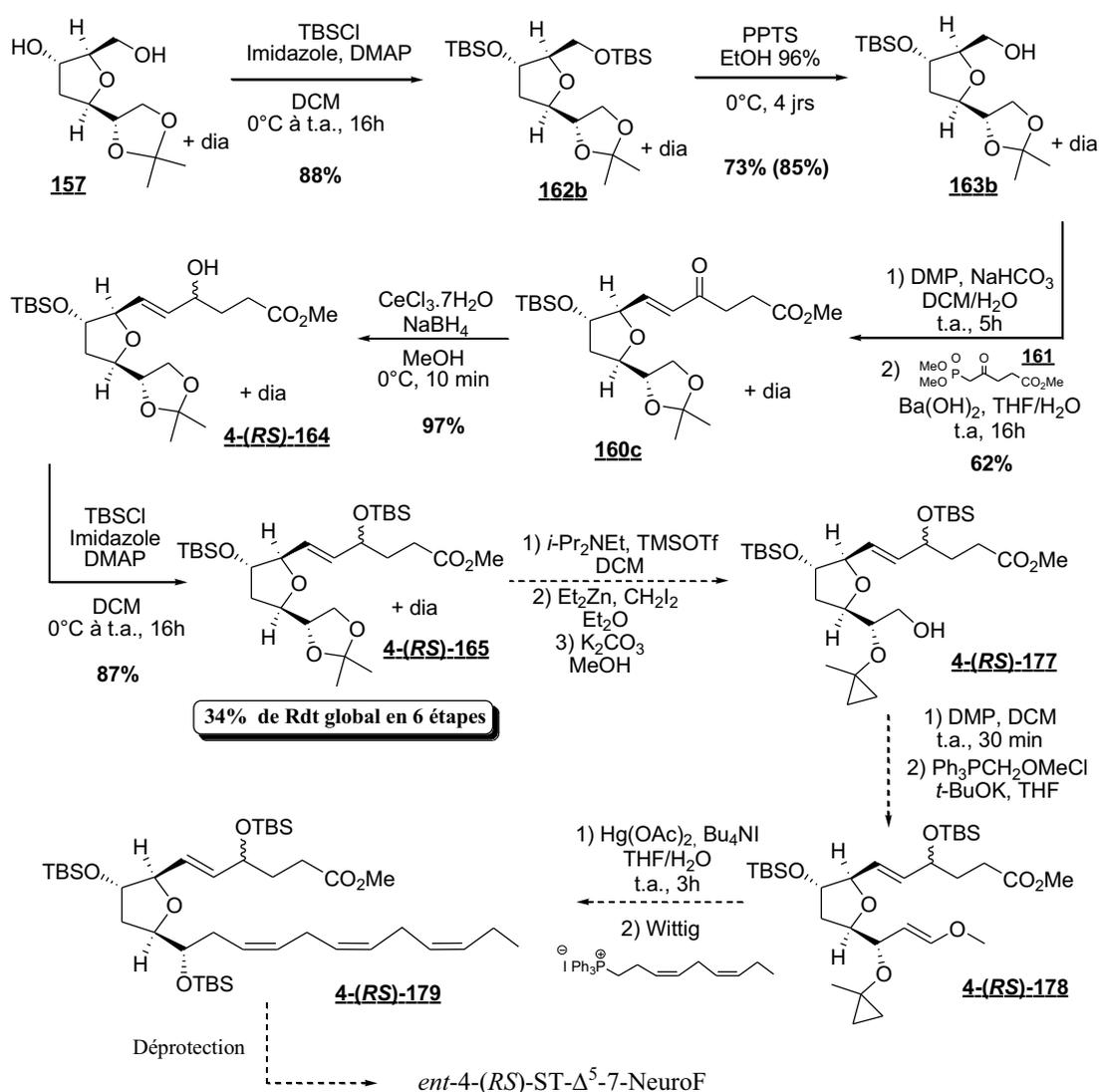


Schéma 142 : Vers la synthèse totale de la *ent*-4- (*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-NeuroF

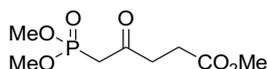
Partie expérimentale

Vers la synthèse totale de la *ent-4- (RS)-ST- Δ^5 -7-NeuroF*

I. α lateral chain insertion

I.1. β -ketophosphonate **161**

Methyl-5-(dimethylphosphoryl)-4-oxopentanoate: 161



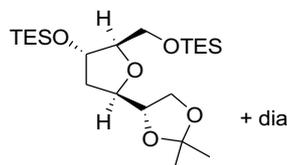
To a solution of the dimethyl methylphosphonate (10.8 mL, 101 moles, 2.0 eq), in 550 mL of Et₂O, at -78°C, was added dropwise the *n*-BuLi (44 mL, 2.5M/hexanes, 110 moles, 2.2 eq). After 20 minutes, the succinic anhydride (5.03 g, 50.3 moles, 1.0 eq), in 50 mL of THF was added dropwise. The white suspension colored in yellow. After 30 minutes at -78°C, the reaction mixture was allowed to reach -5°C. Then, oxalic acid (10.35 g, 115 moles, 2.3 eq) in 50 mL of MeOH was added. After 30 minutes, the suspension was filtered and rinsed with 200 mL of Et₂O. The filtrate was concentrated and 370 mL of MeOH and 500 μ L of H₂SO₄ (cc) were added, and the reaction warmed until reflux overnight. Upon cooling at room temperature, 30 g of Na₂CO₃ were added, stirred for 30 minutes, filtered and rinsed with Et₂O. The solvents were then removed under reduced pressure. The crude of reaction was purified by flash chromatography (7/3: cyclohexane/EtOAc to 100% EtOAc and 9/1: EtOAc/MeOH). The purified mixture containing the β -ketophosphonate **251** and the dimethyl methyl phosphonate was distilled under reduced pressure (0.5 mbar, 100°C (dimethyl methyl phosphonate), 200°C (β -ketophosphonate **251**)). Thus, 5.4 g of the β -ketophosphonate were obtained as yellow oil (47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.50-4.90 (m, 9H), 3.09 (dd, *J*= 22.6, 2.0 Hz, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 200.0 (1C, Cq), 172.7 (1C, Cq), 53.0 (1C, CH₂), 51.7 (1C, CH₃), 42.0 (1C, CH₃), 40.3 (1C, CH₃), 38.5 (1C, CH₂), 27.6 (1C, CH₂)

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃, δ ppm): 22.9

I.2. Selective oxidation of –OTES

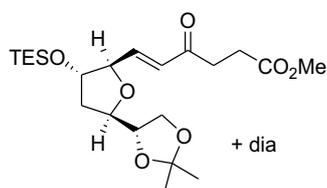
Di-protected TES-ether: **162a**

To a solution of diacetal **157** (230 mg, 1.06 mmol, 1 eq) in pyridine (5.5 mL) was added at 0°C the chlorotriethylsilane (892 μ L, 5.31 mmol, 5 eq). After 16h at rt, the mixture was diluted with Et₂O (10 mL), washed with water (3x5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. A column chromatography (Pentane/EtOAc: 100/0 to 95/5) afforded diprotected diacetal **162a** (420 mg, 88%) as an oil.

R_f = 0.28 (Cyclohexane/ EtOAc: 95/5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.36-4.25 (m, 1H, CH + *diast*, m, 0.2H, CH), 4.16-3.98 (m, 2H, CH₂O, CH + *diast*, 0.3H, CH₂O), 3.97-3.87 (m, 1H, CH + *diast*, 0.3H, CH), 3.87-3.73 (m, 2H, CH, CH₂O + *diast*, 0.3H, CH, CH₂O), 3.66-3.52 (m, 1H, CH₂O + *diast*, 0.2H, CH₂O), 3.51-3.46 (*diast*, m, 0.13H, CH₂O), 3.41 (dd, *J* = 10.7, 7.32, 1H, CH₂O), 2.33-2.17 (*diast*, m, 0.1H, CH₂), 2.04-1.74 (m, 2H, CH₂ + *diast*, 0.1H, CH₂), 1.38 (s, 3H, CH₃ + *diast*, 0.8H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃ + *diast*, 0.8H, CH₃), 0.93 (t, *J* = 7.8, 18H, CH₃(TES)), 0.57 (qd, *J* = 7.7, 2.58, 12H, CH₂Si)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 109.2 (1C, Cq), 87.8 (1C, CH), 87.2 (*diast*, 1C, CH), 80.0 (*diast*, 1C, CH), 79.2 (1C, CH), 78.3 (1C, CH), 78.2 (*diast*, 1C, CH), 73.4 (1C, CH), 73.3 (*diast*, 1C, CH), 67.7 (*diast*, 1C, CH₂O), 67.5 (1C, CH₂O), 63.4 (1C, CH₂O), 63.3 (*diast*, 1C, CH₂O), 38.2 (1C, CH₂O), 38.0 (*diast*, 1C, CH₂O), 26.8 (*diast*, 1C, CH₃), 26.6 (1C, CH₃), 25.3 (1C, CH₃), 6.7 (6C, CH₃(TES) + *diast*, 6C, CH₃(TES)), 4.7 (3C, CH₂Si + *diast*, 3C, CH₂Si), 4.3 (3C, CH₂Si + *diast*, 3C, CH₂Si)

Enone-TES: 160b

Swern oxidation: Under argon atmosphere, dimethylsulfoxide (131 μL , 1.86 mmol, 10 eq) was added dropwise at -78°C to a solution of oxalylchloride (80 μL , 0.93 mmol, 5 eq) in 1.5 mL of DCM. The resulting solution was stirring for 15 min and the solution of acetonide di-TBS 162a (83 mg, 0.19 mmol, 1 eq) in 1.5 mL of DCM was added dropwise *via* cannula at -78°C . The mixture was warmed to -50°C for 2h30. Triethylamine (256 μL , 1.83 mmol, 9.9 eq) was added dropwise at -78°C and the reaction mixture was stirred 2h. The reaction was quenched by adding of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (2 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL), the combined organic layer were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude aldehyde was used in the next step without purification.

HWE with NaHMDS: To a solution of the β -ketophosphonate 161 (66 mg, 0.28 mmol, 1.5 eq) in 1.5 mL of THF, at 0°C , was added dropwise NaHMDS (2M in THF, 92 μL , 0.32 mmol, 1.75 eq). After 1 hours at 0°C , the mixture was cooled at -78°C and the solution of crude aldehyde in 3.5 mL of THF, at -78°C was cannulated. The reaction was allowed to reach room temperature overnight. Then, 5 mL of water and 5 mL of Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous one extracted with Et_2O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with 10 mL of brine and dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude of the reaction was purified by silica gel chromatography (Pentane/ EtOAc : 80/20) to afford the compound 160b (24 mg, 24%, 2 steps) as an oil.

HWE with $\text{Ba}(\text{OH})_2$: To a suspension of $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (56 mg, 0.18 mmol, 0.8 eq) in 2.5 mL of THF was added the β -cetophosphonate 161 (115 mg, 0.52 mmol, 2.3 eq). After 30 min, the

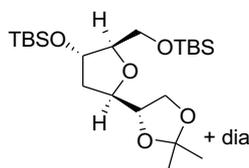
solution of aldehyde in 2.5 mL of THF and 62 μL of water was calculated and the reaction was stirred vigorously during the night. Then 5 mL of saturated NaHCO_3 aqueous solution was added. The layers were separated and the aqueous one extracted with Et_2O (3 x 5 mL). The organic layers were washed with 10 mL of brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude of the reaction was purified by column chromatography (Pentane/ AcOEt : 80/20) to afford the compound **160b** (16 mg, 16%, 2 steps) as an oil.

R_f = 0.56 (Cyclohexane/ EtOAc : 50/50)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.84-6.70 (m, 1.1H, included (dd, J = 15.8, 5.1, 1H, $\text{CH}=\text{}$ + *diast*, m, 0.1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.39-6.27 (m, 1.1H, included (dd, J = 15.8, 1.6, 1H, $\text{CH}=\text{}$ + *diast*, m, 0.1H, $\text{CH}=\text{}$), 4.41-4.26 (m, 1H, CH + *diast*, 0.2H, CH), 4.26-3.97 (m, 4H, CH , CH_2O + *diast*, 0.7H, CH , CH_2O), 4.93-3.78 (m, 1.2H, included (dd, J = 7.9, 5.2, 1H, CH_2O + *diast*, m, 0.2H, CH_2O), 3.68 (s, 3H, OCH_3 + *diast*, 0.42H, OCH_3), 2.89 (t, J = 6.8, 2H, CH_2 + *diast*, 0.2H, CH_2), 2.63 (t, J = 6.6, 2H, CH_2 + *diast*, 0.2H, CH_2), 2.36-2.17 (*diast*, m, 0.1H, CH_2), 2.07-1.84 (m, 2H, CH_2 + *diast*, CH_2), 1.49-1.21 (m, 8.2H, included (s, 3H, CH_3 + s, 3H, CH_3 + *diast*, 2.2H, CH_3), 0.95 (t, J = 8.0, 9H, $\text{CH}_3(\text{TES})$ + *diast*, 1.9H, $\text{CH}_3(\text{TES})$), 0.60 (q, J = 7.8, 6H, CH_2Si + *diast*, 0.74H, CH_2Si)

I.3. Protection/deprotection of primary alcohol

Di-TBS acetonide: **162b**



To a solution of the acetonide **157** and its diastereoisomer (600 mg, 2.77 mmol, 1 eq) in DCM (30 mL) at 0 °C were successively added, TBSCl (1.67 g, 11.09 mmol, 4 eq), imidazole (1.51 g, 22.19 mmol, 8 eq) and DMAP (33 mg, 0.27 mmol, 0.1 eq), and the reaction was allowed to stir at rt overnight. A saturated NH_4Cl aqueous solution (ca. 20 mL) was added, the organic

phase was separated and the aqueous phase extracted with DCM (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with NaCl_(sat) (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (Pentane/EtOAc: 95:5) to afford the intermediate di-TBS-acetonide **162b** (1.09 g, 88%) as a colourless oil.

R_f = 0.45 (Cyclohexane/ EtOAc: 90/10)

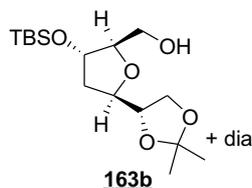
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.35-4.34 (*diast*, m, 0.2H, CH), 4.32-4.30 (m, 1H, CH), 4.17-4.12 (*diast*, m, 0.2H, CH), 4.10-4.04 (m, 2H, CH₂O, CH + *diast*, 0.3H, CH₂O), 3.97-3.93 (m, 1H, CH + *diast*, 0.2H, CH), 3.87-3.83 (m, 1.2H, included (dd, *J* = 7.9, 5.9, 1H, CH₂O + *diast*, m, 0.2H, CH₂O)), 3.83-3.81 (*diast*, m, 0.2H, CH), 3.80-3.77 (m, 1H, CH), 3.62-3.55 (m, 1.2H, included (dd, *J* = 10.8, 4.1, 1H, CH₂O + *diast*, m, 0.2H, CH₂O), 3.52-3.48 (*diast*, m, 0.2H, CH₂O), 3.46 (dd, *J* = 10.8, 5.8, 1H, CH₂O), 2.30-2.20 (*diast*, m, 0.2H, CH₂), 1.96-1.89 (m, 1H, CH₂ + *diast*, 0.2H, CH₂), 1.88-1.83 (m, 1H, CH₂), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.39 (*diast*, s, 0.8H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.33 (*diast*, s, 0.8H, CH₃), 0.90-1.10 (m, 18H, CH₃(TBS) + *diast*, 5H, CH₃(TBS)), 0.10-0.00 (m, 12H, CH₃Si + *diast*, 3H, CH₃Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 109.4 (1C, Cq), 109.2 (*diast*, 1C, Cq), 87.6 (1C, CH), 87.2 (*diast*, 1C, CH), 80.1 (*diast*, 1C, CH), 79.2 (1C, CH), 78.4 (1C, CH), 78.3 (*diast*, 1C, CH), 73.5 (1C, CH), 73.4 (*diast*, 1C, CH), 67.9 (*diast*, 1C, CH₂O), 67.5 (1C, CH₂O), 63.6 (1C, CH₂O), 63.5 (*diast*, 1C, CH₂O), 38.2 (1C, CH₂), 38.0 (*diast*, 1C, CH₂), 26.9 (*diast*, 1C, CH₃), 26.7 (1C, CH₃), 26.1 (3C, CH₃(TBS)), 26.0 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 25.9 (3C, CH₃(TBS)), 25.8 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 25.5 (1C, CH₃), 25.4 (*diast*, 1C, CH₃), 18.5 (1C, Cq + *diast*), 18.1 (1C, Cq + *diast*), -4.5 (1C, CH₃Si + *diast*), -4.6 (1C, CH₃Si + *diast*), -5.2 (1C, CH₃Si + *diast*), -5.3 (1C, CH₃Si + *diast*)

ES⁺: 447.30 [M+H]⁺, 389.25 [M+H-(CH₃)₂CO]⁺

HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₂H₄₇O₅Si₂ [M+H]⁺ 447.2962, found 447.2966

IR (ν_{max} cm⁻¹): 2954, 2930, 2858, 1473, 1463, 1380, 1370, 1252, 1214, 1064, 831, 774

Mono-TBS acetonide : 163b

To a solution of di-TBS-acetonide **162b** (67 mg, 0.15 mmol, 1 eq) in EtOH 96% (3 mL), at 0 °C, was added PPTS (38 mg, 0.15 mmol, 1 eq) and the reaction was stirred at the same temperature for 4 days. At this temperature a saturated NaHCO₃ aqueous solution (ca. 2 mL) was added, the organic phase was separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 2 mL). The combined organic phases were washed with water and NaCl_(sat), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc: 90:10 to 85:15) to afford the mono-TBS acetonide **163b** (36 mg, 73%, 85% brsm) as a colourless oil, as well as starting material (10 mg).

R_f = 0.12 (Cyclohexane/EtOAc: 80:20)

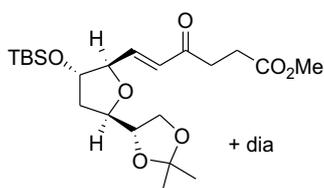
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.35-4.30 (m, 1H, CHO), 4.30-4.10 (m, 2H, CHO + *diast*, 0.5H, CH), 4.10-4.05 (m, 1H, CH₂O + *diast*, 0.4H, CH), 4.05-3.90 (*diast*, 0.2H, CH), 3.90-3.80 (m, 1H, CH + *diast*, 0.3H, CH₂O), 3.82-3.70 (*diast*, m, 0.2H, CH), 3.73-3.72 (m, 1H, CH₂O + *diast*, 0.4H, CH₂O), 3.70-3.68 (m, 1H, CH₂O), 3.56-3.50 (m, 1H, CH₂O + *diast*, 0.2H, CH₂O), 2.33-2.24 (*diast*, m, 0.2H, CH₂), 2.11-2.02 (m, 2H, CH₂, OH + *diast*, 0.2H, CH₂), 1.91-1.84 (m, 1H, CH₂), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.41 (*diast*, s, 0.9H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.34 (*diast*, s, 0.9H, CH₃), 0.95-0.80 (m, 9H, CH_{3(TBS)} + *diast*, 3H, CH_{3(TBS)}), 0.10- -0.10 (m, 6H, CH₃Si + *diast*, 1.6H, CH₃Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 109.7 (1C, Cq), 87.7 (1C, CH), 85.9 (*diast*, 1C, CH), 79.4 (1C, CH), 79.3 (*diast*, 1C, CH), 78.2 (*diast*, 1C, CH), 77.4 (1C, CH), 74.0 (1C, CHOH), 72.6 (*diast*, 1C, CHOH), 67.5 (*diast*, 1C, CH₂), 66.7 (1C, CH₂), 63.4 (1C, CH₂), 62.4 (*diast*, 1C, CH₂), 38.3 (*diast*, 1C, CH₂), 36.8 (1C, CH₂), 26.9 (*diast*, 1C, CH₃), 26.2 (1C, CH₃), 25.9 (3C, CH_{3(TBS)}), 25.8 (*diast*, 3C, CH_{3(TBS)}), 25.4 (*diast*, 1C, CH₃), 25.1 (1C, CH₃), 18.1 (1C, Cq + *diast*), -4.5 (1C, CH₃Si + *diast*), -4.7 (1C, CH₃Si + *diast*)

ES+: 355.19 [M+Na]⁺, 275.17 [M+H-(CH₃)₂CO]⁺

HRMS (ESI⁺): calculated for C₁₆H₃₂O₅NaSi [M+Na]⁺ 355.1917, found 355.1916

IR (ν_{max} cm⁻¹): 3456, 2930, 2859, 1473, 1463, 1371, 1252, 1213, 1104, 1058, 832, 775

Enone-TBS: 160c

To a solution of mono-TBS acetonide **163b** (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq) in DCM (3 mL) and H₂O (3 μ L) were added NaHCO₃ solid (38 mg, 0.45 mmol, 3 eq) and DMP (960 μ L, 0.45 mmol, 0.47 M in DCM, 3 eq) at 0°C and the reaction was warmed to rt for 5h30. The reaction was quenched by adding a 10% NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (3 mL, 1/1, v/v) aqueous solution. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 3 mL), washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was filtered over a silica plug with Pentane/ EtOAc: 50/50 to afford the corresponding aldehyde, which is used for the next step without purification.

To a suspension of Ba(OH)₂ (21 mg, 0.12 mmol, 0.8 eq) in 1.5 mL of THF was added the β -ketophosphonate **161** (77 mg, 0.35 mmol, 2.3 eq). After 1h, the solution of crude aldehyde in 1.5 mL of THF and 37 μ L of water was canulated and the reaction was stirred vigorously over night. The mixture was diluted with 5 mL of DCM, then 5 mL of saturated NaHCO₃ aqueous solution was added. The layers were separated and the aqueous one extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The organic layers were washed with 10 mL of brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude of the reaction was purified by column chromatography (Pentane/ EtOAc: 85/15) to afford the compound **160c** (41 mg, 62% over 2 steps) as an oil.

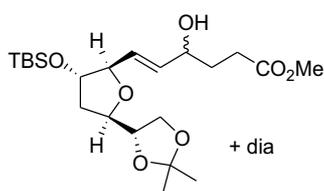
R_f = 0.55 (Cyclohexane/ EtOAc: 50/50)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.83-6.67 (m, 1.1H, included (dd, J = 15.8, 5.2, 1H, CH= + *diast*, m, 0.1H, CH=), 6.39-6.26 (m, 1.1H, included (dd, J = 15.8, 1.6, 1H, CH= + *diast*, m, 0.1H, CH=), 4.40-4.25 (m, 1H, CH + *diast*, 0.2H, CH), 4.40-3.95 (m, 4H, CH, CH₂O + *diast*, 1.2H, CH, CH₂O), 4.94-3.79 (m, 1.4H, included (dd, J = 7.7, 5.0, 1H, CH₂O + *diast*, m, 0.4H, CH₂O), 3.68 (s, 3H, OCH₃ + *diast*, 0.4H, OCH₃), 2.89 (t, J = 6.7, 2H, CH₂ + *diast*, 0.2H, CH₂), 2.63 (t, J = 6.6, 2H, CH₂)

+ *diast*, 0.3H, CH₂), 2.33-2.18 (*diast*, m, 0.1H, CH₂), 2.08-1.77 (m, 2H, CH₂ + *diast*, 0.4H, CH₂), 1.50-1.19 (m, 8.1H, included (s, 3H, CH₃ + s, 3H, CH₃ + *diast*, 2.1H, CH₃), 0.93-0.79 (m, 9H, CH₃(TBS) + *diast*, 2.5H, CH₃(TBS)), 0.15- -0.04 (m, 6H, CH₂Si + *diast*, 1.1H, CH₃Si)

II. Enone reduction and protection

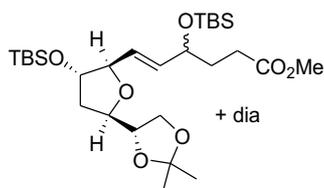
Allylic alcohol: 4-(RS)-164



To a solution of enone-TBS **160c** (60 mg, 0.14 mmol, 1 eq) in MeOH (6 mL) was added CeCl₃·7H₂O (51 mg, 0.14 mmol, 1.01 eq), the reaction was cooled to 0 °C and NaBH₄ (4 mg, 0.09 mmol, 0.7 eq) was added. After 1 h stirring at rt., water (ca. 6 mL) was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford allylic alcohol **4-(RS)-164** (58 mg, 97%) as a colourless oil.

R_f = 0.41 (Cyclohexane/ EtOAc: 50/50)

Allylique TBS-ether: 4-(RS)-165



To a solution of the allylic alcohol **4-(RS)-164** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in DCM (1 mL) at 0 °C were successively added, imidazole (31 mg, 0.45 mmol, 4 eq), DMAP (2 mg, 0.01 mmol, 0.1

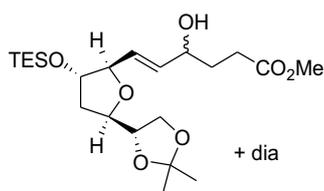
eq) and TBSCl (34 mg, 0.22 mmol, 2 eq) , and the reaction was allowed to stir at rt overnight. A saturated NH₄Cl aqueous solution (ca. 1 mL) was added, the organic phase was separated and the aqueous phase extracted with DCM (3 x 1 mL). The combined organic phases were washed with NaCl_(sat) (2 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (Pentane/EtOAc: 90/10) to afford the intermediate di-TBS-acetonide **4-(RS)-165** (54 mg, 87%) as a colourless oil.

$R_f = 0.58$ (Cyclohexane/ EtOAc: 50/50)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.74-5.45 (m, 2H, CH=), 4.39-3.92 (m, 6H, CH, CH₂ + *diast*, 0.9H, CH, CH₂), 3.92-3.77 (m, 1H, CH₂O + *diast*, 0.16H, CH₂O), 3.66 (s, 3H, OCH₃ + *diast*, 0.14H, OCH₃), 2.35 (t, $J = 8$, 2H, CH₂), 2.30-2.17 (*diast*, m, 0.2H, CH₂), 2.06-1.66 (m, 4H, CH₂ + *diast*, CH₂), 1.50-1.17 (m, 8.3H, included (s, 3H, CH₃ + s, 3H, CH₃ + *diast*, 2.3H, CH₃), 1.04-0.70 (m, 18H, CH₃(TBS) + *diast*, 2.7H, CH₃(TBS)), 0.21- -0.12 (m, 12H, CH₂Si + *diast*, 0.5H, CH₃Si)

III. Deprotection of primary alcohol of the acetonide

Alcohol allylic-TES: **168**



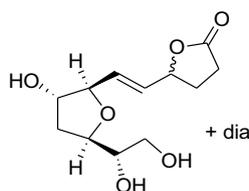
To a solution of enone-TES **160b** (153 mg, 0.30 mmol, 1 eq) in MeOH (15 mL) was added CeCl₃.7H₂O (113 mg, 0.30 mmol, 1.01 eq), the reaction was cooled to 0 °C and NaBH₄ (8 mg, 0.21 mmol, 0.7 eq) was added. After 10 min stirring at rt., water (ca. 10 mL) and Et₂O (ca. 10 mL) were added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 7 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford allylic alcohol-TES **168** in mixture of epimeres (127 mg, 95%).

$R_f = 0.40$ (Cyclohexane/ EtOAc: 50/50)

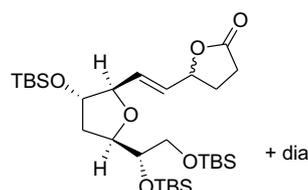
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.78-5.69 (m, 1H, CH=), 5.66-5.57 (m, 1H, CH=), 4.20-4.12 (m, 2H, CH + *diast*, 0.4H, CH), 4.12-4.05 (m, 2H, CH, CH₂O + *diast*, 0.4H, CH, CH₂O), 4.05-3.95 (m, 2H, CH + *diast*, 0.4H, CH), 3.87-3.83 (*diast*, m, 0.2H, CH₂O), 3.83-3.79 (m, 1H, CH₂O), 3.65 (s, 3H, CH₃), 2.55-2.48 (*diast*, m, 0.4H, CH₂), 2.42 (td, *J* = 7.4, 1.65, 2H, CH₂), 2.30-2.21 (*diast*, m, 0.24H, CH₂), 1.95-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.82 (m, 1H, CH₂ + *diast*, 0.2H, CH₂), 1.82-1.73 (m, 1H, CH₂ + *diast*, 0.2H, CH₂), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.39 (*diast*, s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.32 (*diast*, s, 3H, CH₃), 0.92 (td, *J* = 7.9, 0.8, 9H, CH₃(TES)), 0.56 (qd, *J* = 7.8, 1.55, 6H, CH₂Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 175.7 (1C, Cq), 136.0 (1C, CH=), 135.9 (*epi*, 1C, CH=), 135.8 (*diast*, 1C, CH=), 131.1 (1C, 1H, CH=), 130.8 (*epi*, 1C, CH=), 130.5 (*diast*, 1C, CH=), 109, 8 (1C, Cq), 86.9 (1C, CH), 85.9 (*diast*, 1C, CH), 79.4 (1C, CH), 79.4 (*epi*, 1C, CH), 79.1 (*diast*, 1C, CH), 79.1 (*diast*, *epi*, 1C, CH), 78.4 (*diast*, 1C, CH), 78.4 (*diast*, *epi*, 1C, CH), 78.2 (1C, CH), 78.2 (*epi*, 1C, CH), 76.8 (1C, CH), 76.8 (*epi*, 1C, CH), 71.4 (1C, CH₃), 71.1 (*epi*, 1C, CH₃), 67.7 (*diast*, 1C, CH₂), 67.7 (*diast*, *epi*, 1C, CH₂), 67.6 (1C, CH₂), 67.6 (*epi*, 1C, CH₂), 53.1 (1C, CH), 37.8 (1C, CH₂), 37.7 (*epi*, 1C, CH₂), 37.7 (*diast*, 1C, CH₂), 37.7 (*diast*, *epi*, 1C, CH₂), 31.9 (1C, CH₂), 31.8 (*epi*, 1C, CH₂), 30.2 (1C, CH₂), 30.1 (*epi*, 1C, CH₂), 26.9 (*diast*, 1C, CH₃), 26.7 (1C, CH₃), 26.4 (*diast*, 1C, CH₃), 25.4 (1C, CH₃), 6.9 (3C, CH₃(TES)), 6.9 (*epi*, 3C, CH₃(TES)), 4.8 (3C, CH₂(TES)), 4.8 (*epi*, 3C, CH₂(TES))

Tri-ol lactone: **169**



To the solution of acetonide **168** (85 mg, 0.19 mmol, 1 eq) in 1 mL of MeOH/H₂O (9/1) was added PTSA. After 2 days at rt, NaHCO₃ solid was added and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in 1 mL of DCM and filtered through a pad of silica to afford the triol-lactone **169**, which is directly used in the next step.

Tri-TBS lactone: 170

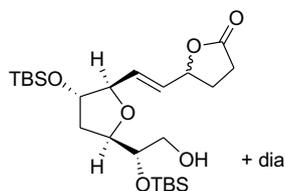
To a solution of the the tri-ol lactone **169** (53 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in mixture of DCM (3.5 mL) and DMF (1 mL) at -20 °C were successively and slowly added, the lutidine (297 μ L, 2.55 mmol, 14 eq) and TBSOTf (251 μ L, 1.10 mmol, 6 eq). The reaction was warmed to rt overnight. A solution of 0.5 M HCl (ca. 10 mL) was added, the organic phase was separated and the aqueous phase extracted with DCM (3 x 7 mL). The combined organic phases were washed with with water and NaCl_(Sat) (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (Pentane/EtOAc: 95/5 to 90/10) to afford the tri-TBS-lactone **170** (80 mg, 70% in two steps) as a colourless oil.

R_f = 0.35 (Cyclohexane/ EtOAc: 80/20)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ 5.84-5.73 (m, 2H, CH=), 4.99-9.90 (m, 1H, CH), 4.33-4.22 (m, 1H, CH), 4.04-3.98 (m, 1H, CH), 3.98-3.90 (m, 1H, CH), 3.87-3.78 (m, 1H, CH), 3.56-3.42 (m, 2H, CH₂), 2.60-2.46 (m, 2H, CH₂), 2.45-2.34 (m, 1H, CH₂), 2.21-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.03-1.94 (m, 1H, CH₂), 1.79-1.66 (m, 1H, CH₂), 0.92-0.84 (m, 27H, CH₃(TBS)), 0.10-0.01 (m, 18H, CH₃Si)

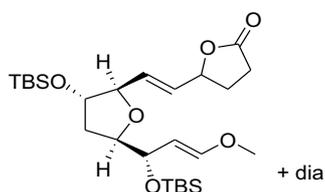
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ 176.7 (1C, Cq)*, 132.7 (1C, CH=), 132.2 (*epi*, 1C, CH=), 129.6 (1C, 1H, CH=), 129.3 (*epi*, 1C, CH=), 85.4 (1C, CH), 85.9 (*epi*, 1C, CH), 80.2 (1C, CH), 80.0 (*epi*, 1C, CH), 79.2 (1C, CH), 79.1 (*epi*, 1C, CH), 76.8 (1C, CH), 76.8 (*epi*, 1C, CH), 74.1 (1C, CH), 74.0 (*epi*, 1C, CH), 65.5 (1C, CH₂), 34.6 (1C, CH₂), 34.6 (*epi*, 1C, CH₂), 28.7 (1C, CH₂), 28.5 (1C, CH₂), 28.5 (*epi*, 1C, CH₂), 26.1 (9C, CH₃(TBS)), 25.9 (*epi*, 9C, CH₃(TBS)), 18.1 (3C, Cq)*, -4.15 (3C, CH₃Si)*, -4.49 (3C, CH₃Si)*, -5.24 (3C, CH₃Si)*

*Determination with 2D RMN

Mono-TBS lactone: 171

To a solution of tri-TBS-lactone 170 (4 mg, 0.7 mmol, 1 eq) in EtOH 96% (1.5 mL), at 0 °C, was added PPTS (16 mg, 0.07 mmol, 1 eq) and the reaction was stirred at the same temperature for 5 days. At this temperature, a saturated NaHCO₃ aqueous solution (ca. 1.5 mL) was added, the organic phase was separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 2 mL). The combined organic phases were washed with water and NaCl_(sat), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (Pentane/EtOAc: 90:10 to 80:20) to afford the di-TBS lactone 171 (17 mg, 53%, 74% brsm) as a colourless oil, as well as starting material (12 mg).

R_f = 0.35 (Cyclohexane/ EtOAc: 65/35)

IV. Carbon homologation**Enol ether: 172**

To a solution of mono-TBS lactone 171 (25 mg, 0.05 mmol, 1 eq) in DCM (2 mL) was added DMP (164 μL, 0.08 mmol, 0.47 M in DCM, 1.5 eq) at rt. After 30 min, the reaction was quenched by adding a 10% NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (2 mL, 1/1, v/v) aqueous solution. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 2 mL), washed with water, dried over MgSO₄ and

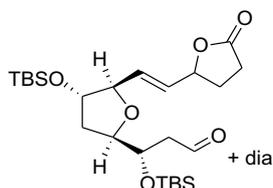
concentrated under vacuum to afford the corresponding aldehyde, which is used for the next step without purification.

To a solution of *t*-BuOK (113 μ L, 0.10 mmol, 1M in THF, 2 eq) was added Ph₃PCH₂OMeCl (38 mg, 0.11 mmol, 2.2eq) and the red solution was stirred at rt for 1h. To the red solution was added crude aldehyde in THF (0.5 mL). After 16h the reaction was quenched with NH₄Cl (1mL), the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 1 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography neutralised by 10% of Et₃N (Pentane/EtOAc: 80:20) to afford the enol ether **172** (7 mg, 26%).

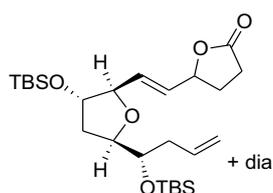
R_f = 0.45 (Cyclohexane/ EtOAc: 65/35)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.47 (d, *J* = 12.7, 1H, CH=), 5.82-5.73 (m, 2H, CH=), 4.99-4.91 (m, 1H, CH), 4.70-4.61 (m, 1H, CH=), 4.40-4.32 (m, 1H, CH), 4.14-3.93 (m, 3H, CH), 3.53 (s, 3H, CH₃), 2.59-2.49 (m, 2H, CH₂), 2.44-2.34 (m, 1H, CH₂), 2.12-2.04 (m, 1H, CH₂), 2.04-1.93 (m, 1H, CH₂), 1.92-1.74 (m, 1H, CH₂), 0.96-0.79 (m, 18H, CH₃(TBS)), 0.13-0.00 (m, 12H, CH₃Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 149.5 (1C, CH=), 132.7 (1C, CH=), 132.4 (*epi*, 1C, CH=), 129.4 (1C, CH=), 129.2 (*epi*, 1C, CH=), 103.6 (1C, CH=), 85.8 (1C, CH), 85.6 (*epi*, 1C, CH), 82.8 (1C, CH), 82.7 (*epi*, 1C, CH), 80.1 (1C, CH), 80.0 (*epi*, 1C, CH), 76.7 (1C, CH), 76.6 (*epi*, 1C, CH), 72.9 (1C, CH), 72.8 (*epi*, 1C, CH), 56.1 (1C, CH₃), 35.5 (1C, CH₂), 35.3 (*epi*, 1C, CH₂), 28.7 (1C, CH₂), 28.7 (*epi*, 1C, CH₂), 28.6 (1C, CH₂), 28.5 (*epi*, 1C, CH₂), 26.1 (6C, CH₃(TBS)), 25.9 (*epi*, 6C, CH₃(TBS)), -4.26 (3C, CH₃Si), -4.45 (3C, CH₃Si)

aldehyde: 173

To a solution of enol ether 172 (7 mg, 0.01 mmol, 1 eq) in THF (150 μ L) and water (15 μ L) was added $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (7 mg, 0.02 mmol, 1.5 eq). After disappearance of the enol ether by TLC (2h at rt), Bu_4NI (14 mg, 0.04 mmol, 3 eq) was added and the mixture was stirred for 1h at rt. The solution of half-saturated iodure de potassium (40 μ L) and half-saturated sodium thiosulfate (80 μ L) was added. After dilution in DCM/water (1mL/1mL), the aqueous phase extracted with DCM (3 x 1 mL). The combined organic phases were washed with $\text{NaCl}_{(\text{Sat})}$, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in DCM (2 mL) and the mixture was filtered through a thin pad of Celite[®]. Solvent was removed to give the crude aldehyde 173.

Alkene-lactone: 174

To a suspension of the triphenylmethylphosphonium bromide (29 mg, 0.08 mmol, 6 eq) in toluene (0.7 mL) was added dropwise KHMDs (152 μ L, 0.08 mmol, 0.5 M in toluene, 5.6 eq). After 30 min stirring at rt, a solution of the previously prepared aldehyde 173 in toluene (0.5 mL) was slowly added at rt. After 1h, the reaction was quenched by addition of NaH_4Cl (1 mL), the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 1 mL), and the combined organic layers were washed with brine (2 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum.

The crude product was purified by chromatography column (Pentane/EtOAc: 90/10) to afford the corresponding alkene THF derivative **174** (3 mg, 44%) as an oil.

$R_f = 0.53$ (Cyclohexane/ EtOAc: 70/30)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.85-5.73 (m, 3H, CH=), 5.08-5.01 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 4.98-4.91 (m, 1H, CH), 4.10-4.04 (m, 1H, CH), 4.04-3.99 (m, 1H, CH), 3.99-3.90 (m, 1H, CH), 3.99-3.77 (m, 1H, CH), 2.57-2.50 (m, 2H, CH_2), 2.44-2.31 (m, 1H, CH_2), 2.30-2.15 (m, 2H, CH_2), 2.15-2.06 (m, 1H, CH_2), 2.02-1.94 (m, 1H, CH_2), 1.77-1.67 (m, 1H, CH_2), 0.92-0.83 (m, 18H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 0.10-0.00 (m, 12H, CH_3Si)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 176.7 (1C, Cq)*, 134.6 (1C, CH=), 132.6 (1C, CH=), 132.1 (*epi*, 1C, CH=), 129.6 (1C, CH=), 129.4 (*epi*, 1C, CH=), 117.4 (1C, $\text{CH}_2=$), 85.6 (1C, CH), 85.4 (*epi*, 1C, CH), 80.7 (1C, CH), 80.76 (*epi*, 1C, CH), 80.1 (1C, CH), 80.0 (*epi*, 1C, CH), 76.8 (1C, CH), 76.7 (*epi*, 1C, CH), 73.1 (1C, CH), 73.0 (*epi*, 1C, CH), 39.9 (1C, CH_2), 39.8 (*epi*, 1C, CH_2), 35.2 (1C, CH_2), 35.1 (*epi*, 1C, CH_2), 28.7 (1C, CH_2), 28.7 (*epi*, 1C, CH_2), 28.6 (1C, CH_2), 28.5 (*epi*, 1C, CH_2), 26.1 (6C, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 25.9 (*epi*, 6C, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), -4.12 (2C, CH_3Si)*, -4.53 (2C, CH_3Si)*

*Determination with 2D RMN

Chapitre II : Synthèse totale de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF

La mise en évidence de l'existence des phytofuranes nécessite d'obtenir un échantillon et donc de les synthétiser. Pour cela, nous nous sommes intéressés, en premier lieu, à la synthèse totale d'une PhytoF de type ènediol, la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF (Figure 31).

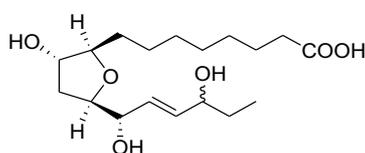


Figure 31 : Structure de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF

L'analyse rétrosynthétique de cette première PhytoF ressemble à celle de la *ent*-4-(*RS*)-ST- Δ^5 -7-NeuroF que nous venons de voir (Schéma 143). En effet, avant la réduction de l'énone **180** et les déprotections finales, la chaîne latérale ω serait introduite par réaction de Wittig à partir du phosphorane correspondant et de l'aldéhyde provenant de l'alcool primaire **181**. Celui-ci proviendrait de la déprotection de l'acétonide **182**, lui-même obtenu après hydrogénation de l'insaturation résultant de la réaction de Wittig sur l'intermédiaire commun **163b**. Cet intermédiaire, est le même intermédiaire que pour la synthèse de la *ent*-4-(*RS*)-ST- Δ^5 -7-NeuroF.

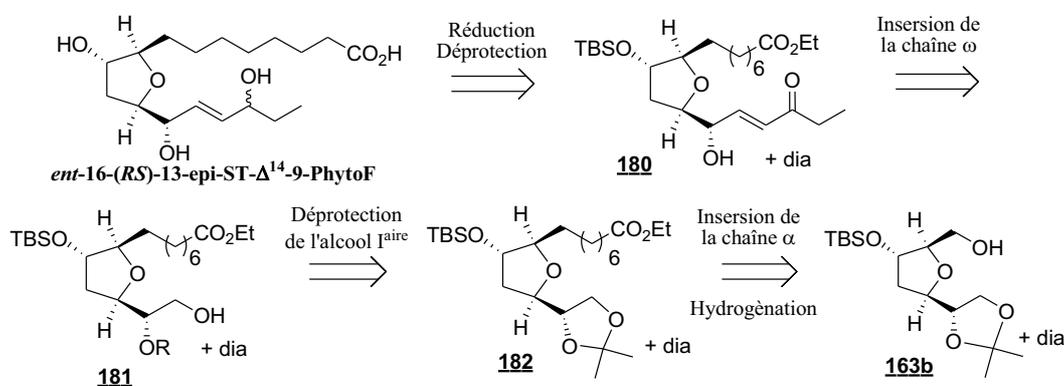


Schéma 143 : Analyse rétrosynthétique de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF

I. Insertion de la chaîne latérale α

1. Synthèse du sel de phosphonium : chaîne latérale α

Le sel de phosphonium **184** est synthétisé en une seule étape, par réaction entre le éthyl-7-bromoheptanoate **183** et la triphénylphosphine en présence de quantité catalytique de carbonate de potassium au reflux de l'acétonitrile. Le sel de phosphonium **184** est obtenu avec 87% de rendement (Schéma 146).

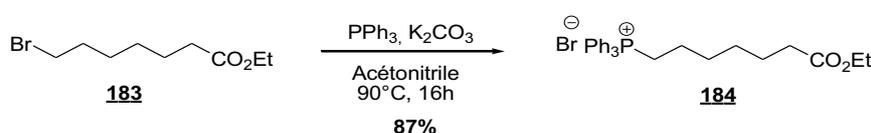


Schéma 144 : Synthèse du sel de phosphonium **184**

2. Oléfination de Wittig - Hydrogénation

La première chaîne latérale, la chaîne α , est introduite par réaction de Wittig. L'alcool primaire de l'intermédiaire commun **163b** est oxydé en aldéhyde par le périodinate de Dess-Martin en présence d'hydrogencarbonate de sodium et d'eau dans le dichlorométhane (Schéma 145). L'aldéhyde ainsi formé, réagit avec l'ylure, formé par déprotonation du sel de phosphonium **184** par le NaHMDS, et donne accès à l'oléfine **185** de stéréochimie Z avec un rendement de 75% en 2 étapes. L'oléfine **185** est hydrogénée en présence de palladium sur charbon à 5% dans l'éthanol, afin d'obtenir le composé **182** avec un rendement de 87%.

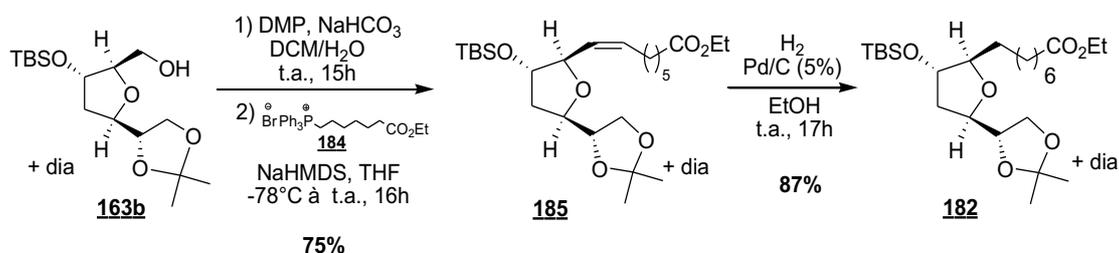


Schéma 145 : Insertion de la première chaîne latérale et hydrogénation

II. Synthèse de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF

Afin d'insérer la seconde chaîne latérale, l'alcool primaire de l'acétonide **182** doit être libre. Nous avons envisagé et exploré deux voies différentes (Schéma 146) :

- La déprotection totale de l'acétonide suivie d'une réaction one-pot d'oxydation sélective et d'oléfination de Wittig.
- L'ouverture sélective de l'acétonide libérant l'alcool primaire suivie d'une oxydation, du couplage de Wittig et de la déprotection de l'alcool secondaire.

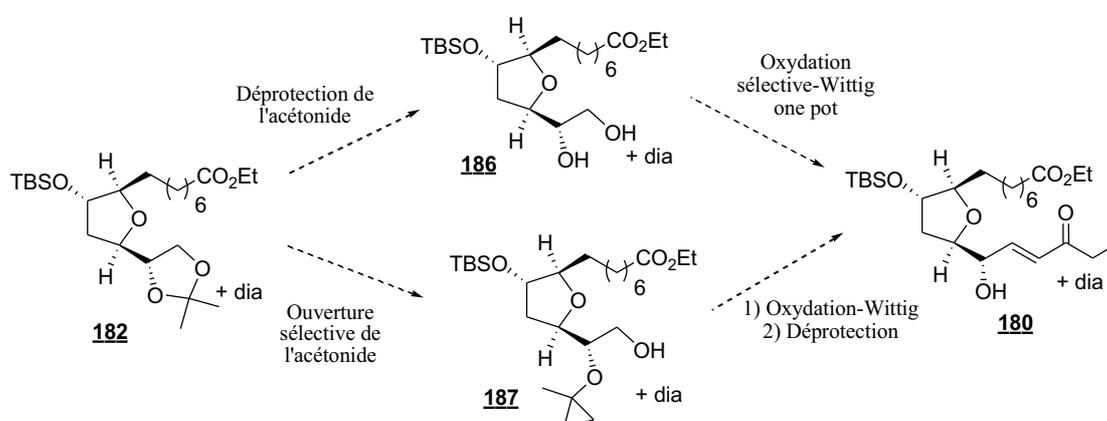


Schéma 146 : Stratégie d'insertion de la seconde chaîne latérale

Dans un premier temps, nous avons décidé d'étudier la déprotection de l'acétonide suivi de la réaction one-pot d'oxydation sélective-Wittig. En effet cette voie de synthèse est composée de seulement 2 étapes contre 5-6 étapes pour la seconde.

1. Synthèse du phosphorane : chaîne latérale ω

Selon la première approche, la chaîne latérale ω pourrait être introduite par couplage entre l'aldéhyde préparé *in situ* et le phosphorane **190**. Le phosphorane **190** est préparé en 2 étapes à partir du 1-bromo-2-butanone commercial **188** (Schéma 147).²⁵⁹ La première étape

²⁵⁹ Manley, D. W. McBurney, R. T.; Miller, P.; Walton, J. C.; Mills, A.; O'Rourke, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1386-1398.

est la formation du sel de phosphonium **189** par traitement du produit bromé **188** avec la triphénylphosphine. La seconde étape est la déprotonation en position α du phosphore pour accéder au phosphorane **190** avec un rendement de 85% en 2 étapes.

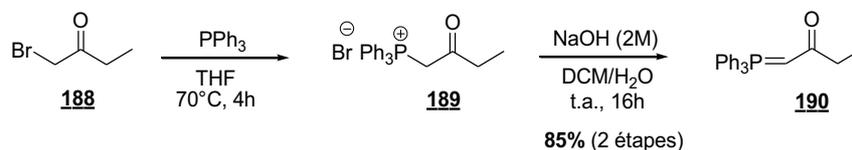


Schéma 147 : Synthèse du phosphorane **190**

2. Première approche : déprotection de l'acétonide et séquence one-pot oxydation/Wittig

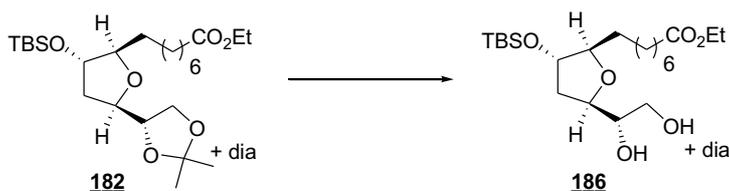
2.1. Déprotection de l'acétonide

La déprotection totale de l'acétonide **182** a été testée en présence de tétrabromométhane (CBr_4) avec radiation UV,²⁶⁰ d'un complexe de dichlorure de cuivre dihydraté ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$),²⁶¹ et d'un complexe de nitrate de zinc hexahydraté ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)²⁶² (Tableau 22). Ces conditions permettent de déprotéger l'acétonide sans toucher au TBS.

²⁶⁰ Chen, M.-Y.; Patkar, L. N.; Jan, M.-D.; Lee, A. S.-Y.; Lin, C.-C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 635-639.

²⁶¹ (a) Saravanan, P.; Chandrasekhar, M.; Vijaya A., R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3091-3092.
(b) Rodriguez, A. R.; Spur, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6011-6015.

²⁶² (a) Vijayasradhi, S.; Singh, J.; Singh Aidhen, I. *Synlett.* **2000**, *1*, 110-112.
(b) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590.



Essais	Réactifs	Solvant	Conditions	Temps	Rdt (*)
1	CBr ₄ (0,05éq)	MeOH	t.a. sous UV (254nm)	1h15	--
2	CuCl ₂ .2H ₂ O (0,2)	CH ₃ CN	0°C à t.a	16h	40%
3	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O (5éq)	CH ₃ CN	t.a + 30°C	4h30+ 4h30	36% (78%)
4	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O (5éq)	CH ₃ CN	50°C	2h	51%
5	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O (5éq)	CH ₃ CN	50°C	1h	73% (80%)

* (rdt%) : rendements corrigés par rapport au produit de départ n'ayant pas réagi

Tableau 22 : Déprotection sélective de l'acétone 182

La réaction a été arrêtée dès l'apparition du produit déprotégé de son groupement TBS. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le complexe de nitrate de zinc hexahydraté. Dans les conditions de l'Essai 5, le diol-1,2 186 est obtenu avec un rendement de 73% et un rendement corrigé de 80% (Tableau 22).

2.2. Séquence one-pot : oxydation et Wittig

En 2005, Martín *et al.*²⁶³ ont décrit qu'il était possible d'oxyder sélectivement l'alcool primaire d'un diol-1,2 et de réaliser un couplage de Wittig avec un phosphorane, one-pot, avec des rendements allant de 25 à 100%. L'alcool primaire est alors oxydé par le complexe pyridine–trioxyde de soufre (condition de Parikh-doering) et l'aldéhyde formé réagit immédiatement avec le phosphorane présent dans le milieu.

Dans ces conditions, l'insertion de la seconde chaîne latérale est réalisée avec seulement 20% de rendement, à partir du diol-1,2 186 (Schéma 148).

²⁶³ Pinacho C. F. R.; Carrillo, R.; Martin, T.; Garcia-Tellado, F.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10099-10101.

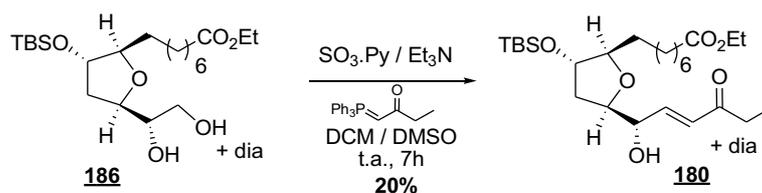


Schéma 148 : Insertion de la seconde chaîne latérale par une séquence one-pot : oxydation/Wittig

L'oxydation sélective, semble être l'étape limitante. Celle-ci a alors été testée en présence de TEMPO et de BAIB dans le DCM.²⁶⁴ Lorsque le produit de départ **186** a totalement réagi avec le système oxydant, le phosphorane est ajouté dans le milieu réactionnel. Après 48h à température ambiante seule l'énone **191**, résultant d'une coupure oxydante du diol-1,2 et du couplage avec le phosphorane a été isolée avec un rendement de 65%. En effet, dans la littérature,²⁶⁵ il est décrit qu'en milieu TEMPO/BAIB, les diols-1,2 sont sujets à une coupure oxydante.

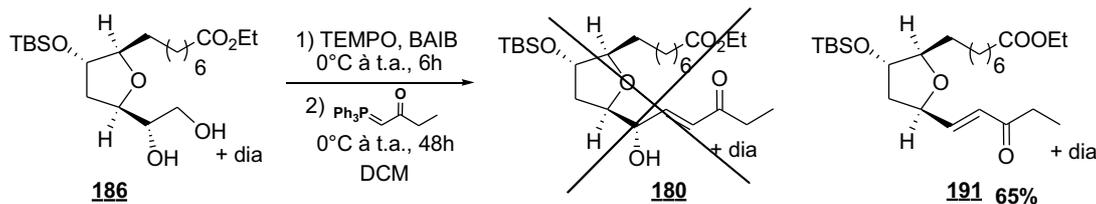


Schéma 149 : Oxydation sélective par TEMPO/BAIB : coupure oxydante

Nous avons donc poursuivi la synthèse avec le produit **180**, obtenu précédemment.

2.3. Réduction de l'énone et déprotections finales

Afin d'accéder à la première PhytoF, l'énone **180** est réduite dans les conditions de Luche. L'alcool **16-(*RS*)-192** est obtenu en mélange d'épimères 50/50, avec un rendement de 92%. L'alcool secondaire et l'ester sont respectivement déprotégé et saponifié en présence d'HCl (1M) et de lithine, pour conduire à la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF avec un rendement de 13% (Schéma 150, spectre RMN ¹H et JMOD p284).

²⁶⁴ Vatèle, J-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 715-718.

²⁶⁵ (a) Shibuya, M.; Doi, R.; Shibuta, T.; Uesugi, S-I.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5006-5009.

(b) Schmidt, A-K. C.; Stark, C. B. W. *Synthesis* **2014**, 46, 3283-3308.

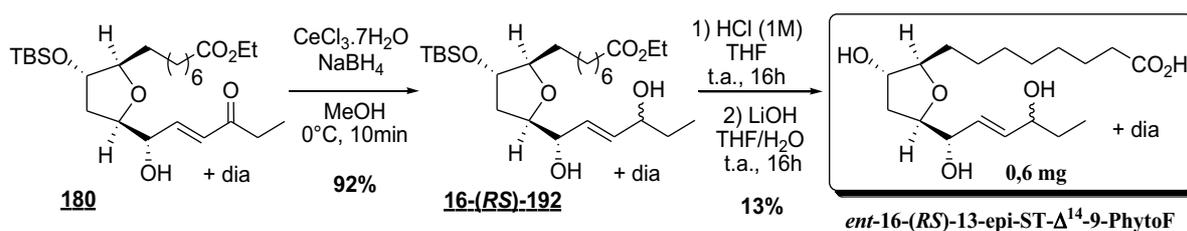


Schéma 150 : Réduction et déprotections finales pour l'obtention de la PhytoF désirée

Ainsi, la première synthèse totale de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF avec son diastéréoisomère, a été achevée en 16 étapes, avec un rendement global de 0,06 %.

3. Seconde approche : ouverture sélective de l'acétone sur l'alcool primaire

3.1. Ouverture sélective de l'acétone sur l'alcool primaire et réaction de Wittig

Nous avons vu précédemment, que Rychnovsky *et al.*²⁵² avaient développé une méthode permettant d'ouvrir sélectivement l'acétone en gardant l'alcool secondaire protégé en 3 étapes : ouverture sélective, cyclopropanation et déprotection du TMS (Partie IV, Chap I, § III. 1.). Afin de mettre au point ces étapes délicates, celles-ci ont été optimisées à partir d'un substrat test **193**.

Les deux premières étapes, l'ouverture de l'acétone et la cyclopropanation, ont été délicates à mettre en place. En effet, pour ces étapes, il est très important que le milieu soit anhydre. Lors d'une discussion avec les auteurs, ils nous ont confirmé que ce point est important. Pour cela les différents réactifs (le TMSOTf, l'*i*-Pr₂NEt et le CH₂I₂) doivent être distillés avant la mise en réaction, et les solvants conservés sur tamis moléculaire. Le suivi CCM de l'avancement de ces 2 étapes, en particulier la réaction de cyclopropanation, n'est pas évident. En effet, l'acétone **193** et l'éther d'énol **194** ont des R_f très proches et ceux des intermédiaires **194** et **195** sont identiques. Ainsi, afin d'être sûr que chaque étape soit terminée, des temps de réaction, peut-être plus long que nécessaire, ont été utilisés. De plus, il est important de noter que lors du traitement de l'acétone **193** avec la diisopropylamine et le triflate de triéthylsilyl, le montage à reflux doit être équipé d'un

rodage en téflon afin d'éviter des pertes de solvant. En effet, la réaction est laissée à reflux pendant la nuit, et lorsque le milieu réactionnel se retrouve sans solvant, des produits de dégradation ont été observés.

En suivant toutes ces recommandations, l'enchaînement de ces 3 étapes a permis d'obtenir le composé **196** avec un rendement très satisfaisant de 79% (Schéma 151).

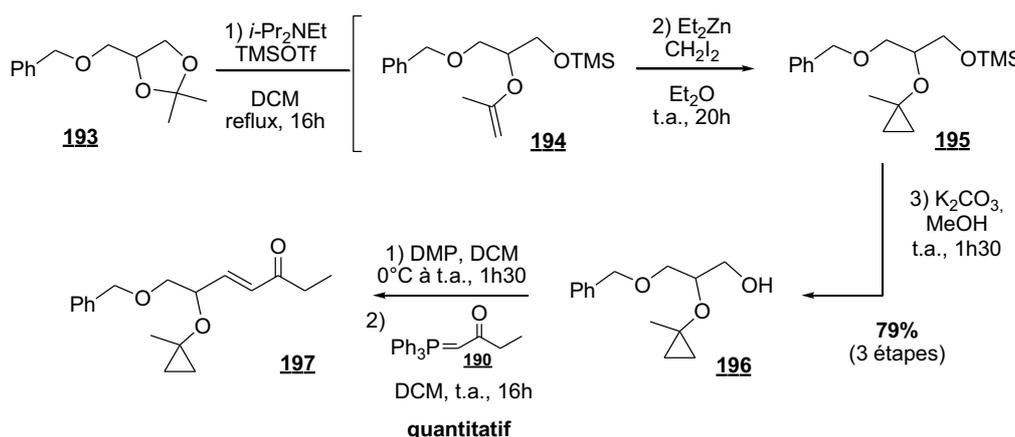


Schéma 151 : Ouverture sélective de l'acétonide sur un substrat test

Afin de s'assurer que le groupement méthylcyclopropane résiste aux conditions d'oxydation et d'oléfination, l'alcool **196** est oxydé en présence de DMP et le phosphorane **190**, nécessaire à notre synthèse, a été couplé sur l'aldéhyde. Ce couplage a été réalisé dans les conditions d'HWE et de Wittig. La réaction d'HWE réalisée avec le diethyl-(2-oxobutyl)phosphonate, en présence de $\text{Ba}(\text{OH})_2$, a permis d'obtenir l'énone **197** avec un rendement de 62%. La réaction de Wittig, entre le phosphorane **190**, préalablement synthétisé a permis d'obtenir l'énone **199** avec un rendement quantitatif (Schéma 151).

Une fois optimisée, cette suite réactionnelle a été réalisée dans les mêmes conditions, sur notre substrat **182** (Schéma 152). Après ouverture sélective de l'acétonide, cyclopropanation et clivage du groupement TMS, l'alcool primaire **187** a été obtenu avec un rendement de 62% sur 3 étapes. Pour notre plus grande satisfaction, à cette étape de la synthèse, il a été possible de séparer le diastéréoisomère minoritaire par simple colonne chromatographique. L'aldéhyde, obtenu suite à l'oxydation de Dess-Martin de l'alcool primaire **187**, a été couplé avec le phosphorane **190** suivant les conditions de Wittig pour donner accès à l'énone **199** avec un rendement de 51% en 2 étapes.

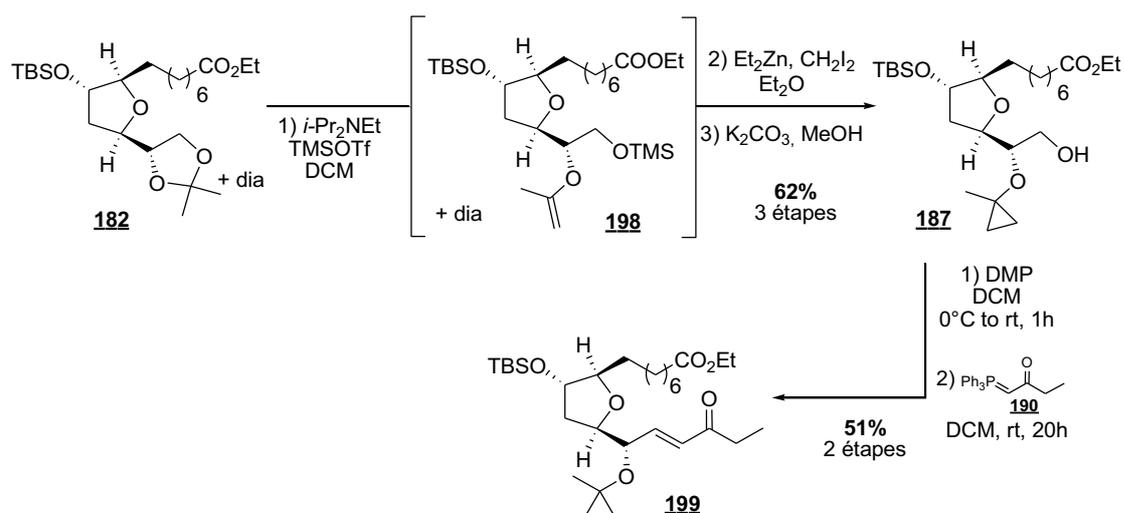


Schéma 152 : Insertion de la seconde chaîne latérale par ouverture sélective de l'acétonide et oléfination de Wittig

3.2. Réduction de l'énone – clivage du cyclopropane

Arrivant en fin de synthèse, le clivage du groupement méthylcyclopropane a été effectué sur le composé test **197** avant d'être réalisé sur notre substrat.

La fonction énone étant une fonction réactive, sa réduction, suivant les conditions Luche, avant de déprotéger l'alcool secondaire du groupement méthylcyclopropane semblait judicieuse. Cependant, cette déprotection se faisant en présence de N-bromosuccinimide (NBS), un agent oxydant, nous obtenons un mélange de produit déprotégé **200** et de produit oxydé **201** (Schéma 153).

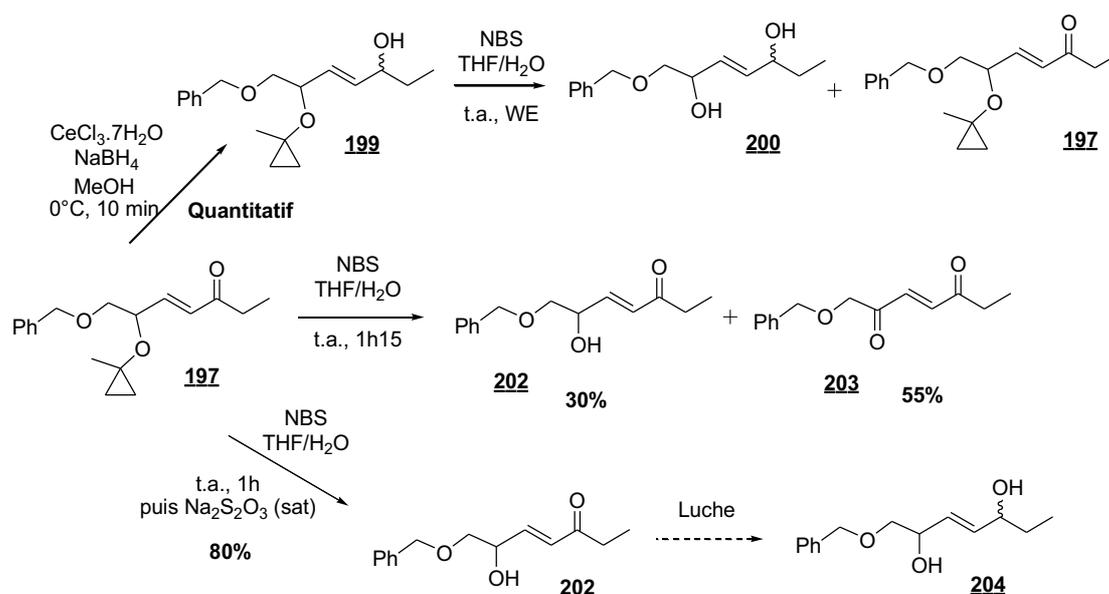


Schéma 153 : Clivage du cyclopropane sur le substrat test

Le cyclopropane doit être alors clivé avant de réduire l'énone pour éviter cette oxydation. L'énone **197**, mise en réaction avec 1,2 éq de NBS, donne après traitement, un mélange d'énone déprotégée **202** (à 30%) et de di-énone **203** (à 55%) (Schéma 153). De façon intéressante, la di-énone **203** n'est pas observée par CCM en fin de réaction, elle se forme lors de l'évaporation du solvant. La réaction étant simplement quenchée avec de l'eau, le NBS reste présent dans la phase organique et lors de l'évaporation du solvant sous l'effet de la chaleur, celui-ci oxyde l'alcool allylique pour former un système conjugué plus stable. Afin d'éviter cette réaction secondaire, il est nécessaire de réduire le NBS par une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Dans ces conditions, seule l'énone **202** est obtenue avec 80% de rendement.

Il est intéressant de noter qu'il est possible de déprotéger et d'oxyder en une étape cette position. L'obtention d'une di-énone peut être intéressante. La réduction énantiosélective permettrait en effet d'obtenir différentes stéréochimies des alcools de la fonction énediol.

La déprotection de l'alcool secondaire et la réduction de l'énone peut être maintenant réalisée sur notre composé **199** (Schéma 154). Le cyclopropane est clivé par le NBS, et après traitement avec du thiosulfate de sodium, l'énone **180** est obtenue avec un rendement de 85%. L'énone **180** est réduite dans les conditions de Luche pour donner le

composé ènediol **16-(*RS*)-192** sous forme d'un mélange de deux épimères (50/50) avec un rendement de 89%.

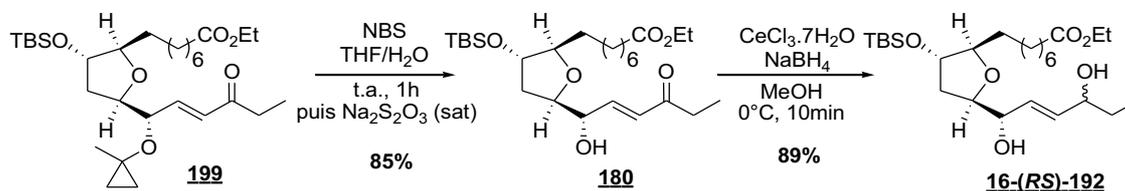


Schéma 154 : Déprotection – réduction de Luche de l'énone **199**

3.3. Déprotections finales

L'éther silylé est clivé en présence de fluorure de tétrabutylammonium (1M), puis l'ester éthylique est saponifié en présence de lithine, avec un rendement de 76% pour ces deux étapes (Schéma 155, spectre RMN ^1H et JMOD p284).

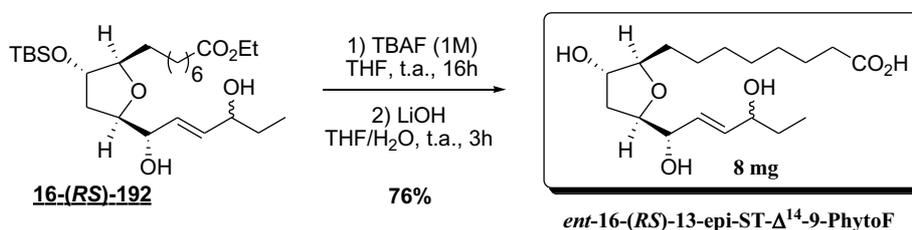


Schéma 155 : Déprotections finales

La deuxième synthèse totale de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF a été réalisée en 20 étapes, avec un rendement global de 0,8 %.²⁶⁶ Elle a permis d'obtenir 8 mg de cette PhytoF. Cette deuxième voie de synthèse comporte quatre étapes supplémentaires par rapport à la première voie, mais permet d'obtenir un meilleur rendement global. En effet, la première synthèse réalisée par déprotection totale de l'acétonide, a permis d'accéder à la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF avec seulement 0,06% de rendement global.

²⁶⁶ Cuyamendous, C. ; Leung, K. S. ; Oger, C. ; Durand, T. ; Lee, J. C-Y. ; Galano, J-M. *Chem. Commun.* accepté.

III. Découverte et quantification des phytofuranes

La synthèse totale de la première PhytoF, la *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF*, a permis de mettre en évidence l'existence des PhytoFs dans certaines noix et graines, en utilisant cette PhytoF en tant qu'étalon interne primaire.²⁶⁶ Dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Jetty C.-Y. Lee de l'université de Hong kong, la *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* synthétisée a été utilisée pour quantifier ce diastéréoisomère (et son énantiomère) ainsi que les autres stéréoisomères potentiels (si leurs fragmentations est identique à la *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF*), par LC-MS/MS, selon les mêmes méthodes établies pour le dosage des isoprostanoïdes et des furanoïdes, dans les pignons de pin, les noix et les graines de lin et de chia (sauge mexicaine) après extraction (Figure 32).

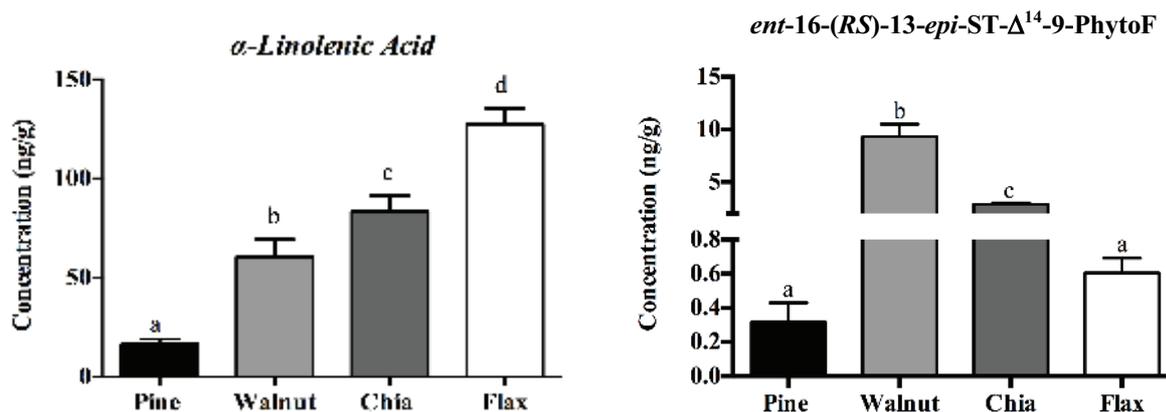


Figure 32 : Concentration d'ALA et de *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* dans les pignons de pin, les noix et les graines de chia et de lin après extraction²⁶⁶

Le dosage de l'ALA dans ces différentes noix et graines a montré une grande différence de concentration d'ALA entre les noix et les graines. Étonnamment, les graines de lin qui comportent le niveau d'ALA le plus élevé, ont un taux plus bas d'*ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* que les graines de chia et les noix, qui ont une concentration inférieure en ALA. Soit l'ordre de concentration en *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* est inversé par rapport à celui de concentration d'ALA, excepté pour les pignons de pin. En effet, ces derniers ont le taux d'ALA, ainsi que de *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF*, le plus bas. Il est aussi important de noter que les taux de *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* chez les noix et les graines de chia sont beaucoup plus élevés, 10 à 20 supérieurs, que celui des pignons de

pin et de graine de lin. Ces observations indiquent que la concentration d'*ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* ne dépend donc pas de la concentration d'ALA.

Il est intéressant de noter que la concentration en *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* dans les noix et graines est comparable à la concentration de PhytoPs.⁸²

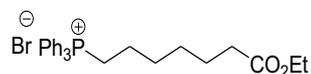
IV. Conclusion

A partir de l'intermédiaire **182**, obtenu après introduction et hydrogénation de la première chaîne latérale sur l'intermédiaire **163b**, commun aux PhytoFs de type ènediol, deux synthèses totales de la *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* ont été réalisées. La première, a été effectuée avec un rendement de 0,06% en 16 étapes, par déprotection de l'acétonide **163b** suivie d'une réaction one-pot d'oxydation sélective et d'oléfination de Wittig. La deuxième synthèse, employant la méthode d'ouverture sélective de l'acétonide **163b** sur l'alcool primaire, a permis d'obtenir la *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* avec un rendement de 0,8% en 20 étapes. Cette deuxième voie, est certes plus longue, de 4 étapes, mais permet d'obtenir un meilleur rendement global. De plus, elle permet de séparer les diastéréoisomères par simple chromatographie sur colonne de silice après ouverture de l'acétonide.

De plus, la première synthèse de PhytoF a permis de mettre en évidence l'existence de ces métabolites de l'ALA, à travers leur quantification dans des noix et graines.

Partie expérimentale

Synthèse totale de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF

I. α lateral chain insertion**Phosponium salt: 184**

To a solution of the ethyl 7-bromo heptanoate **183** (5.0 g, 21.1 mol, 1.0 eq), in 100 mL of CH₃CN, was added the triphenylphosphine (11.1 g, 42.2 mol, 1.5 eq) and a catalytic amount of K₂CO₃. The reaction was heated to reflux overnight and the solvent was removed under reduced pressure. The crude of the reaction was purified by column chromatography (Solid SiO₂ deposit, 9/1: CH₂Cl₂/MeOH) and 21.0 g of the phosphonium salt **184** were obtained as a white powder (87% yield).

R_f = 0.33 (EtOAc/MeOH: 9/1)

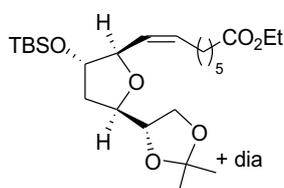
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.50 (m, 15H, CH_{Ph}), 4.07 (q, J = 7.14, 2H, CH₂O), 3.90-3.65 (m, 2H, CH₂P), 2.24 (t, J = 7.27, 2H, CH₂CO), 1.85-1.45 (m, 6H, CH₂), 1.40-1.25 (m, 2H, CH₂), 1.22 (t, J = 7.13, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.0 (3C, CH), 134.0 (3C, Cq), 133.3 (6C, CH), 130.4 (6C, CH), 124.9 (1C, CH), 124.7 (1C, CH), 116.9-118.0 (d, J_{C-P} = 1.14, 1C, CH₂), 23.4-22 (d, J_{C-P} = 0.65, 1C, CH₂), 20.3-19.9 (d, J_{C-P} = 0.4, 1C, CH₂), 13.7 (1C, CH₃)

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃) δ 24.5

IR (ν_{\max} cm⁻¹): 3254, 2875, 1706, 1471, 1253, 1051

M_p = 130°C

Alkene THF derivative: 185

To a solution of mono-TBS acetonide **163b** (200 mg, 0.60 mmol, 1 eq) in DCM (12 mL) and H₂O (24 μ L) were added NaHCO₃ solid (152mg, 1.80 mmol, 3 eq) DMP (5.12 mL, 2.4 mmol, 0.47 M in DCM, 4 eq) and the reaction was stirred at rt overnight. The reaction was quenched by adding a 10% NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (10 mL, 1/1, v/v) aqueous solution, and stirred for 2 h. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL), washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the corresponding aldehyde, which is used for the next step without purification.

To a -78 °C cold suspension of the phosphonium salt **184** (1.2 g, 2.4 mmol, 4 eq) in THF (30 mL) was slowly added NaHMDS (1.11 μ L, 2.2 mmol, 2 M in THF, 3.7 eq). The solution coloured in orange. After 1 h stirring, a solution of the previously prepared aldehyde in THF (20 mL) was slowly added at -78 °C by cannulation, and the reaction was allowed to reach rt, then left to stir for 24 h. The reaction was quenched by addition of water (20 mL) and Et₂O (20 mL), extracted with Et₂O (3 x 10 mL), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography column (Pentane/EtOAc: 90/10) to afford the corresponding alkene THF derivative **185** (211 mg, 75%) as a colourless oil.

R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc: 5/5)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.60-5.51 (m, 1H, CH=), 5.29-5.22 (m, 1H, CH=), 4.49-4.39 (*diast*, m, 0.03H, CH + dd, *J* = 9.6, 4.3, 1H, CH), 4.15-4.02 (m, 4H, CH₂O, CH + *diast*, 0.6H, CH₂O, CH), 4.01-3.97 (m, 2H, CH + *diast*, 0.3H, CH), 3.89-3.79 (m, 1.15H, included (*diast*, dd, *J* = 8.1, 5.3, 0.15H, CH₂O + dd, *J* = 8.3, 5.6, 1H, CH₂O)), 2.31-2.24 (m, 2.5H, included (t, *J* = 7.5, 2H, CH₂CO + *diast*, m, 0.5H, CH₂)), 2.18-2.11 (m, 1H, CH₂ + *diast*, 0.3H, CH₂), 2.11-1.92 (m, 3H, CH₂ + *diast*, 0.3H, CH₂), 1.68-1.57 (m, 2H, CH₂ + *diast*, 0.3H, CH₂), 1.43-1.27 (m, 10H, CH₃, CH₂ + *diast*, 1.5H, CH₃, CH₂), 1.25 (t, *J* = 7.1, 3H, CH₃ + *diast*, 0.6H, CH₃), 0.90-0.84 (m, 9H, CH_{3(TBS)} + *diast*, 1.7H, CH_{3(TBS)}), 0.10- -0.05 (m, 6H, CH₃Si + *diast*, 1H, CH₃Si)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (1C, C_q + *diast*), 134.3 (*diast*, 1C, CH=), 134.2 (1C, CH=), 128.5 (1C, CH=), 129.3 (*diast*, 1C, CH=), 109.5 (1C, C_q + *diast*), 82.2 (1C, CH), 81.2 (*diast*, 1C, CH), 78.9 (1C, CH), 78.6 (*diast*, 1C, CH), 78.5 (*diast*, 1C, CH), 78.4 (1C, CH), 77.7 (*diast*, 1C, CH), 77.5 (1C, CH), 67.9 (*diast*, 1C, CH₂O), 67.6 (1C, CH₂O), 60.5 (*diast*, 1C, CH₂O), 60.3 (1C,

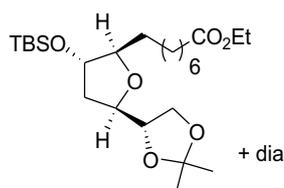
CH₂O), 38.3 (*diast*, 1C, CH₂), 38.2 (1C, CH₂), 34.4 (1C, CH₂COO), 29.5 (1C, CH₂), 29.5 (*diast*, 1C, CH₂), 29.0 (1C, CH₂), 28.9 (*diast*, 1C, CH₂), 27.9 (1C, CH₂), 27.8 (*diast*, 1C, CH₂), 26.9 (*diast*, 1C, CH₃), 26.7 (1C, CH₃), 25.9 (3C, CH₃(TBS)), 25.8 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 25.4 (1C, CH₃), 25.4 (*diast*, 1C, CH₃), 25.0 (*diast*, 1C, CH₂), 25.0 (1C, CH₂), 18.2 (1C, Cq (TBS) + *diast*), 14.4 (1C, CH₃), 14.3 (*diast*, 1C, CH₃), -4.6 (1C, CH₃Si + *diast*), -4.7 (1C, CH₃Si + *diast*)

ES+: 471.31 [M+H]⁺, 488.34 [M+NH₄]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₂₅H₄₇O₆Si [M+H]⁺ 471.3142, found 471.3141

IR (ν_{max} cm⁻¹): 2931, 2858, 1736, 1463, 1370, 1252, 1211, 1150, 1110, 1061, 834, 776

Ester-acetonide: **182**



To a solution of the previously synthesized alkene THF derivative **185** (200 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in 20 mL of EtOH was added Pd/C 5% (50 mg, 120 mg/mmol). Under H₂ atmosphere, the suspension was stirred at rt overnight. The mixture was filtered over a Celite[®] pad and rinsed with EtOH. The solvents were removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Pentane/EtOAc: 90/10) to obtain ester **182** as a colourless oil (175 mg, 87%).

R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.15-4.09 (m, 2.4H, included (q, *J* = 7.2, 2H, CH₂O + *diast*, 0.4H, CH₂O)), 4.09-4.04 (m, 1.1H, included (dd, *J* = 8.3, 6.4, 1H, CH₂O + *diast*, m, 0.1H, CH₂O)), 4.04-3.98 (m, 1H, CH + *diast*, 0.3H, CH), 3.98-3.90 (m, 2H, CH + *diast*, 1H, CH), 3.90-3.87 (*diast*, m, 0.17H, CH), 3.86-3.79 (m, 1.17H, included (dd, *J* = 8.3, 5.9, 1H, CH₂O + *diast*, m, 0.17H, CH₂O)), 3.77-3.71 (*diast*, m, 0.3H, CH), 3.70-3.63 (*diast*, m, 0.16H, CH), 3.63-3.58 (m, 1H, CH), 2.29-2.23 (m, 2.6H, included (t, *J* = 7.5, 2H, CH₂CO + *diast*, m, 0.6H, CH₂CO)), 1.89

(dd, $J = 7.2, 5.0$, 2H, CH₂) 1.87-1.81 (*diast*, m, 0.4H, CH₂), 1.65-1.55 (m, 2H, CH₂ + *diast*, 0.6H, CH₂), 1.45-1.18 (m, 22.9H included (s, 3H, CH₃ + s, 3H, CH₃ + m, 10H, CH₂ + *diast*, 3.9H, CH₃, CH₂ + t, $J = 7.2$, 3H, CH₃)), 1.00-0.80 (m, 9H, CH₃(TBS) + *diast*, 1.8H, CH₃(TBS)), 0.10- -0.10 (m, 6H, CH₃Si + *diast*, 1.1H, CH₃Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (1C, Cq + *diast*), 109.4 (1C, Cq + *diast*), 86.6 (1C, CH), 85.7 (*diast*, 1C, CH), 78.6 (1C, CH), 78.5 (1C, CH), 78.4 (*diast*, 1C, CH), 78.4 (*diast*, 1C, CH), 76.6 (*diast*, 1C, CH), 76.4 (1C, CH), 67.8 (*diast*, 1C, CH₂O), 67.5 (1C, CH₂O), 65.9 (*diast*, 1C, CH₂O), 60.3 (1C, CH₂O), 38.1 (1C, CH₂), 38.1 (*diast*, 1C, CH₂), 34.6 (1C, CH₂COO), 34.0 (1C, CH₂), 33.6 (*diast*, 1C, CH₂), 29.6 (*diast*, 1C, CH₂), 29.5 (1C, CH₂), 29.3 (1C, CH₂), 29.2 (*diast*, 1C, CH₂), 29.2 (1C, CH₂), 26.9 (*diast*, 1C, CH₃), 26.7 (1C, CH₃), 26.1 (1C, CH₂), 26.0 (*diast*, 1C, CH₂), 25.9 (1C, CH₃), 25.8 (*diast*, 1C, CH₃), 25.5 (3C, CH₃(TBS)), 25.1 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 25.0 (1C, CH₂ + *diast*), 18.1 (1C, Cq (TBS) + *diast*), 14.4 (1C, CH₃ + *diast*), -4.4 (1C, CH₃Si + *diast*), -4.6 (1C, CH₃Si + *diast*)

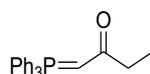
ES+: 473.33 [M+H]⁺, 490.36 [M+NH₄]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₂₅H₄₉O₆Si [M+H]⁺ 473.3298, found 473.3299

IR (ν_{\max} cm⁻¹): 2930, 2858, 1737, 1464, 1370, 1251, 10212, 1179, 1156, 1108, 1062, 834, 775

II. ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ ¹⁴-9-PhytoF synthesis

II.1. Phosphorane 190



To a solution of 1-bromo-2-butanone **188** (200 mg, 1.19 mmol, 1 eq) in 10 mL of THF was added PPh₃ (313 mg, 1.19 mmol, 1 eq). After stirring at reflux for 4h, the suspension was filtered on frit and rinsed with Et₂O (3 x 5 mL).

The crude salt was dissolved in 5 mL of DCM and 3.6 mL of water. After adding of solution of 2M NaOH (1.8 mL, 3.14 mmol, 3.16 eq), the mixture was vigorously stirred at room temperature overnight. Aqueous layer was speared and extracted with DCM (3 x 2 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried, and concentrated under reduced

pressure to afford a white powder of 1-(triphenylphosphoranylidene)butan-2-one **190** (372 mg, 85%).

$R_f = 0.47$ (DCM/MeOH: 90/10)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.60 (m, 6H, $\text{CH}_{(\text{Ph})}$), 7.56-7.49 (m, 3H, $\text{CH}_{(\text{Ph})}$), 7.47-7.40 (m, 6H, $\text{CH}_{(\text{Ph})}$), 2.32 (q, $J = 7.5$, 2H, CH_2), 1.17 (t, $J = 7.6$, 3H, CH_3)

NB: $\text{CH}=\text{P}$ not observable

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 195.1 (1C, Cq), 133.1-133.0 (6C, $\text{CH}_{(\text{Ph})}$), 132.0-131.9 (3C, $\text{CH}_{(\text{Ph})}$), 128.9-128.8 (6C, $\text{CH}_{(\text{Ph})}$), 50.4-49.5 (1C, CH), 34.7-34.6 (1C, CH_2), 11.6 (1C, CH_3)

$^{31}\text{P NMR}$ (120 MHz, CDCl_3) δ 14.82

ES^+ : 333.14 $[\text{M}+\text{H}]^{+\text{f}}$

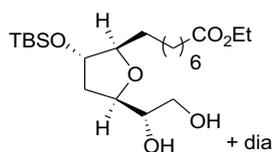
HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{OP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.1408, found 333.1409

IR (ν_{max} cm^{-1}): 3047, 1537, 1479, 1435, 1395, 1296, 1106, 994, 869, 763, 750, 717, 694

$\text{M}_p = 208.6\text{-}209\text{-}2$ °C

II.2. First approach: acetonide cleavage and oxidation-wittig

1,2-diol: **186**



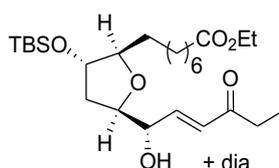
To a solution of acetonide **182** (98 mg, 0.2 mmol, 1 eq) in 1 ml of CH_3CN was added $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (308 mg, 1.03 mmol, 5 eq). After stirring at 50°C for 1h, the mixture was diluted in EtOAc, washed with water, extracted with EtOAc (3 x 1 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Pentane/ EtOAc: 90/10 to 70/30) to afford the 1,2-diol **186** (65 mg, 73%, 80% corrected) as a colourless oil and the starting material **182** (9 mg).

$R_f = 0.16$ (Cyclohexane/ EtOAc: 70/30)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.13-4.07 (q, $J = 7.2$, 2H, CH_2OCO + m, 1H, CH + *diast*, 2H, CH_2OCO), 4.05-4.0 (*diast*, m, 2H, CH), 3.95-3.93 (m, 1H, CH), 3.85-3.82 (*diast*, m, 1H, CH), 3.77-3.74 (m, 1H, CH + *diast*, 1H, CH), 3.71-3.67 (dd, $J = 11.4$, 3.6, 1H, CH_2O + *diast*, m, 1H, CH_2O), 3.67-3.64 (m, 1H, CH), 3.62-5.58 (dd, $J = 11.3$, 6.4, 1H, CH_2O + *diast*, m, 1H, CH_2O), 2.36 (br, 2H, OH), 2.29-2.26 (t, $J = 7.5$, 2H, CH_2CO + *diast*, m, 2H, CH_2CO), 2.21-2.14 (*diast*, m, 2H, CH_2), 1.96-1.90 (m, 1H, CH_2 + *diast*, 1H, CH_2), 1.77-1.73 (m, 1H, CH_2), 1.62-1.57 (m, 2H, CH_2 + *diast*, 2H, CH_2), 1.45-1.29 (br, 10H, CH_2), 1.25-1.23 (t, $J = 7.2$, 3H, CH_3), 0.88 (*diast*, s, 9H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 0.87 (s, 9H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 0.07 (*diast*, s, 6H, CH_3Si), 0.04 (s, 6H, CH_3Si)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 174.1 (1C, Cq), 86.7 (1C, CH), 86.0 (*diast*, 1C, CH), 79.1 (1C, CH), 78.7 (*diast*, 1C, CH), 76.6 (1C, CH), 76.4 (*diast*, 1C, CH), 73..2 (*diast*, 1C, CH), 73.4 (1C, CH), 64.3 (*diast*, 1C, CH_2O), 63.9 (1C, CH_2O), 60.3 (1C, CH_2O)
36.4 (1C, CH_2), 35.2 (*diast*, 1C, CH_2), 34.5 (1C, CH_2COO), 34.1 (1C, CH_2), 29.5 (1C, CH_2), 29.2 (1C, CH_2), 29.1 (1C, CH_2), 26.1 (1C, CH_2), 25.9 (3C, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 25.0 (1C, CH_2), 18.1 (1C, Cq (TBS)), 14.4 (1C, CH_3), -4.4 (1C, CH_3Si), -4.6 (1C, CH_3Si)

Enone: **180**



To a solution of 1,2-diol **186** (31 mg, 0.07 mmol, 1 eq) in 330 μL of DCM were added DMSO (60 μL , 0.8 mL/mmol), distilled Et_3N (60 μL , 0.43 mmol, 6 eq), 1-(triphenylphosphoranylidene) butan-2-one (36 mg, 0.11 mmol, 1.5 eq) and $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (34 mg, 0.22 mmol, 3 eq). After stirring at room temperature for 7h, the mixture was quenched with 0.5 mL of HCl 1M, extracted with DCM (3 x 0.5 mL), washed with water and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography column (Pentane/ EtOAc: 90/10 to 80/20) to afford the enone **180** (7 mg, 20%) as a colourless oil.

$R_f = 0.26$ (Cyclohexane/EtOAc: 80/20)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (dd, $J = 15.9, 4.1$, 1H, CH=), 6.42 (dd, $J = 15.9, 1.9$, 1H, CH=), 4.60-4.50 (m, 1H, CH), 4.27-4.17 (m, 1H, CH), 4.11 (q, $J = 7.1$, 2H, CH_2OCO), 3.95-3.87 (m, 1H, CH), 3.73-3.67 (m, 1H, CH), 2.58 (q, $J = 7.3$, 2H, CH_2CO), 2.35 (d, $J = 2.2$, 1H, OH), 2.28 (t, $J = 7.4$, 2H, CH_2CO_2), 1.97-1.86 (m, 1H, CH_2), 1.65-1.49 (m, 2H, $\text{CH}_2 + 1\text{H}$, CH_2), 1.49-1.20 (m, 13H, included (10H, $\text{CH}_2 + \text{t}$, $J = 7.1$, 3H, CH_3)), 1.10 (t, $J = 7.3$, 3H, CH_3), 0.90-0.80 (m, 9H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 0.10- -0.10 (m, 6H, CH_3Si)

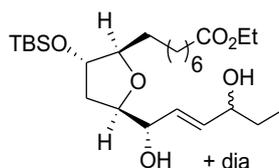
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 200.7 (1C, Cq), 174.0 (1C, Cq), 145.3 (1C, CH=), 129.1 (1C, CH=), 87.0 (1C, CH), 79.9 (1C, CH), 76.6 (1C, CH), 71.1 (1C, CH), 60.3 (1C, CH_2OCO), 34.5 (1C, CH_2), 34.4 (1C, CH_2CO), 34.2 (1C, CH_2), 34.0 (1C, CH_2CO), 29.5 (1C, CH_2), 29.3 (1C, CH_2), 29.2 (1C, CH_2), 26.1 (1C, CH_2), 25.9 (3C, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 25.1 (1C, CH_2), 18.1 (1C, Cq(TBS)), 14.4 (1C, CH_3), 8.1 (1C, CH_3), -4.4 (1C, CH_3Si), -4.6 (1C, CH_3Si)

ES+ : 485.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 507.31 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.3298, found 485.3304

IR (ν_{max} cm^{-1}): 3443, 2932, 2855, 2361, 1737, 1676, 1460, 1371, 1256, 1194, 1113, 1059, 836, 777

Enediol: **16-(RS)-192**



To a solution of enone **180** (7 mg, 0.014 mmol, 1 eq) in MeOH (1 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5 mg, 0.015 mmol, 1.01 eq), the reaction was cooled to 0°C and NaBH_4 (0.37 mg, 0.01 mmol, 0.7 eq) was added. After 15 min stirring at RT, the TLC showed no more starting material. Water (ca. 1 mL) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 1 mL), the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product **16-(RS)-192** was directly used in the next reaction.

$R_f = 0.35$ (Cyclohexane/ EtOAc: 50/50)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (ddd, $J = 17.1, 11.3, 6.3$, 1H, CH= in addition with a shift of 1.4Hz linked to the *epimer*), 5.60 (ddd, $J = 15.6, 5.7, 3.6$, 1H, CH= in addition with a shift of 1.2Hz linked to the *epimer*), 4.37-4.30 (m, 1H, CH), 4.16-4.09 (m, 1H, CH + q, $J = 7.5$, 2H, CH_2OCO), 4.09-4.02 (m, 1H, CH), 3.93-3.87 (m, 1H, CH), 3.71-3.64 (m, 1H, CH), 2.27 (t, $J = 7.50$, 2H, CH_2CO_2), 2.21 (br, 1H, OH), 2.00-1.92 (m, 1H, CH_2), 1.64-1.50 (m, 5H, CH_2), 1.50-1.30 (m, 10H, CH_2 + t, $J = 7.15$, 3H, CH_3), 0.93-0.90 (td, $J = 7.45, 3.15$, 3H, CH_3), 0.90-0.80 (m, 9H, CH_3), 0.10- -0.10 (m, 6H, CH_3Si)

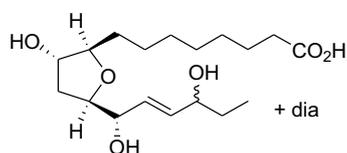
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 174.0 (1C, Cq), 135.2 (1C, CH=), 135.1 (*epi*, 1C, CH=), 128.6 (1C, CH=), 128.5 (*epi*, 1C, CH=), 86.8 (1C, CH), 80.7 (1C, CH), 80.6 (*epi*, 1C, CH), 76.6 (1C, CH), 76.6 (*epi*, 1C, CH), 73.8 (1C, CH), 73.8 (*epi*, 1C, CH), 71.8 (1C, CH), 71.7 (*epi*, 1C, CH), 60.3 (1C, CH_2OCO), 34.5 (1C, CH_2CO), 34.2 (1C, CH_2), 34.1 (*epi*, 1C, CH_2), 34.0 (1C, CH_2), 34.0 (*epi*, 1C, CH_2), 30.2 (1C, CH_2), 30.1 (*epi*, 1C, CH_2), 29.5 (1C, CH_2), 29.3 (1C, CH_2), 29.2 (1C, CH_2), 26.1 (1C, CH_2), 25.9 (3C, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 25.1 (1C, CH_2), 18.1 (1C, Cq(TBS)), 14.4 (1C, CH_3), 9.8 (1C, CH_3), -4.4 (1C, CH_3Si), -4.6 (1C, CH_3Si)

ES^+ : 509.33 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 504.34 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 509.3274, found 509.3275

IR (ν_{max} cm^{-1}): 3416, 2931, 1737, 1463, 1250, 1112, 1056, 969, 837, 776

***ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF**



To a solution of previously enediol **16-(*RS*)-192** in THF (0.5 mL) was added 239 μL of HCl 1M. After stirring at room temperature overnight, brine was added, the mixture was extracted with EtOAc (3 x 0.5 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum.

To a residue solubilised in 0.5 mL of THF and 0.5 mL of water was added $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 mg, 0.08 mmol, 6 eq) and the reaction was allowed to stir at room temperature overnight. At

0°C, the reaction was quenched by slow addition of an aqueous solution of HCl (1M), until acidic pH, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (4 x 1 mL), washed with brine, dried over The crude product **73** was directly used in the next reaction.. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/MeOH: 96/4) to afford *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF **1** (0.6 mg, 12% for 3 steps) as a colourless oil.

R_f = 0.12 (DCM/MeOH: 9/1)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 5.79-5.60 (m, 2H, CH=), 4.18-4.00 (m, 2H, CHO), 4.00-3.91 (m, 2H, CHO), 3.69-3.62 (m, 1H, CHO), 2.28 (t, J = 7.4, 2H, CH₂CO), 2.03-1.95 (m, 1H, CH₂), 1.83-1.76 (m, 1H, CH₂), 1.65-1.41 (m, 7H, CH₂), 1.35 (br, 7H, CH₂), 0.92 (td, J = 7.4, 2.1, 3H, CH₃)

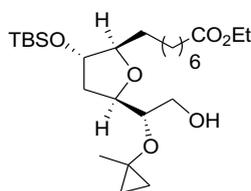
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) δ 177.8 (1C, Cq), 136.0 (1C, CH=), 135.8 (*epi*, CH=), 131.1 (1C, CH=), 131.1 (*epi*, CH=), 87.8 (*epi*, CH), 87.7 (1C, CH), 82.3 (*epi*, CH), 82.3 (1C, CH), 76.6 (1C, CH), 74.7 (*epi*, CHOH), 74.6 (1C, CHOH), 74.5 (*epi*, CHOH), 74.4 (1C, CHOH), 36.6 (1C, CH₂), 36.4 (*epi*, CH₂), 35.1 (1C, CH₂), 35.0 (1C, CH₂), 31.1 (1C, CH₂), 31.1 (*epi*, CH₂), 30.6 (1C, CH₂), 30.4 (1C, CH₂), 30.4 (*epi*, CH₂), 30.2 (1C, CH₂), 27.1 (1C, CH₂), 26.1 (1C, CH₂), 10.2 (1C, CH₃), 10.2 (*epi*, CH₃)

ES^- : 343.21 [M-H]⁻

HRMS (ESI⁻): calculated for C₁₈H₃₁O₆ [M-H]⁻ 343.2121, found 343.2117

II.3. Second approach: selective opening of acetonide

1-methyl-1-cyclopropyl hydroxyl derivative: **187**



To a solution of acetonide **182** (85 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in 3 mL of DCM was added freshly distilled *i*-Pr₂NEt (61 μ L, 0.36 mmol, 1 eq) and was cooled to 0 °C. Then, freshly distilled TMSOTf (55 μ L, 0.31mmol, 1.7 eq) was added dropwise and the mixture was warmed to rt and heated over reflux overnight Then, the mixture was diluted with hexanes, filtered

through a plug of neutral alumina (activity III; 6% of water), rinsed with hexane/EtOAc: 90/10, and concentrated under reduced pressure.

To the resulting enol ether, in 2 mL of Et₂O, was added Et₂Zn (539 μL, 0.54 mmol, 1 M in decane, 3 eq) and distilled CH₂I₂ (73 μL, 0.90 mmol, 5 eq) over 10 min. The mixture was stirred overnight at rt. The reaction mixture was diluted with 10 mL of 1 N NaOH, extracted with Et₂O (3 x 7 mL), dried, and concentrated under reduced pressure.

The crude oil was treated with 2 mL of MeOH and 7 mg of K₂CO₃ for 15 min at rt to remove the remaining TMS group. The mixture was quenched with saturated NH₄Cl, extracted with Et₂O (3 x 2 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Pentane/EtOAc: 90/10) gave 1-methyl-1-cyclopropyl (MCP) hydroxyl derivative **187** free from its diastereoisomer (54 mg, 62%) as a colorless oil.

R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.17-4.00 (m, 3H, included (1H, CH + q, *J* = 7.1, 2H, CH₂OCO)), 3.94-3.86 (m, 1H, CH), 3.71-3.66 (m, 2H, CH₂OH), 3.66-3.55 (m, 2H, CH), 2.40 (br, 1H, OH), 2.27 (t, *J* = 7.1, 2H, CH₂CO₂), 1.87-1.79 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.54 (m, 3H, CH₂), 1.45-1.20 (m, 15H, included (s, 3H, CH₃ + m, 9H, CH₂ + t, *J* = 7.1, 3H, CH₃)), 0.90-0.83 (m, 11H, included (s, 9H, CH₃(TBS) + m, 2H, CH₂(MCP))), 0.47-0.36 (m, 2H, CH₂(MCP)), 0.10- -0.03 (m, 6H, CH₃Si)

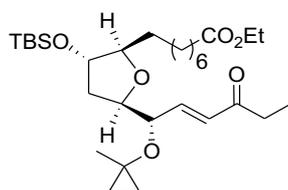
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (1C, Cq), 86.8 (1C, CH), 79.5 (1C, CH), 78.6 (1C, CH), 76.4 (1C, CH), 63.8 (1C, CH₂OH), 60.3 (1C, CH₂OCO), 58.4 (1C, Cq(MCP)), 38.2 (1C, CH₂), 34.5 (1C, CH₂), 34.2 (1C, CH₂), 29.6 (1C, CH₂), 29.3 (1C, CH₂), 29.2 (1C, CH₂), 26.2 (1C, CH₂), 25.0 (3C, CH₃(TBS)), 25.1 (1C, CH₂), 22.7 (1C, CH₃(MCP)), 18.1 (1C, Cq(TBS)), 14.5 (1C, CH₂(MCP)), 14.4 (1C, CH₃), 13.5 (1C, CH₂(MCP)), -4.4 (1C, CH₃Si), -4.6 (1C, CH₃Si)

ES+ : 509.33 [M+Na]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₂₆H₅₀O₆SiNa [M+Na]⁺ 509.3274, found 509.3275

IR (ν_{max} cm⁻¹): 3446, 2929, 2857, 1737, 1464, 1384, 1255, 1179, 1109, 1047, 834, 775

[α]_D²⁰(CHCl₃) = +26.4 (c=1.10⁻²)

MCP-enone: 199

To a solution of alcohol 8 (54 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in DCM (2 mL) and 2 drops of water was added, at 0 °C, the DMP (353 μ L, 0.17 mmol, 0.47 M in DCM, 1.5 eq). After stirring for 1.5 h, the reaction was quenched by adding a 10% NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (2 mL, 1/1, v/v) aqueous solution, and stirred for 30 min. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 1 mL), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude aldehyde.

To a solution of the crude aldehyde in 1 mL of DCM was added the 1-(triphenylphosphoranylidene)-butan-2-one (96 mg, 0.28 mmol, 2.6 eq). After stirring at rt for 64 h, the reaction was quenched by addition of water (1 mL), extracted with DCM (3 x 1 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography column (Pentane/EtOAc: 90/10) to afford MCP-enone 199 (30 mg, 51%) as a colourless oil.

R_f = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (dd, *J* = 16.1, 5.6, 1H, CH=), 6.30 (dd, *J* = 16.1, 1.5, 1H, CH=), 4.23-4.19 (m, 1H, CH), 4.11 (q, *J* = 7.2, 2H, CH₂OCO), 4.09-4.02 (m, 1H, CH), 3.87-3.82 (m, 1H, CH), 3.63-3.53 (m, 1H, CH), 2.58 (q, *J* = 7.3, 2H, CH₂CO), 2.27 (t, *J* = 7.5, 2H, CH₂CO₂), 1.86-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.64-1.54 (m, 3H, CH₂ + 1H, CH₂), 1.40-1.28 (m, 9H, CH₂ + s, 3H, CH₃), 1.24 (t, *J* = 7.2, 3H, CH₃), 1.09 (t, *J* = 7.3, 3H, CH₃), 0.95-0.90 (m, 1H, CH₂(MCP)), 0.85 (s, 9H, CH₃(TBS)), 0.83-0.76 (m, 1H, CH₂(MCP)), 0.42-0.31 (m, 2H, CH₂(MCP)), 0.02 (m, 6H, CH₃Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 200.9 (1C, Cq), 174.0 (1C, Cq), 145.3 (1C, CH=), 130.0 (1C, CH=), 86.6 (1C, CH), 79.4 (1C, CH), 78.8 (1C, CH), 76.2 (1C, CH), 60.3 (1C, CH₂OCO), 59.7 (1C, Cq(MCP)), 35.5 (1C, CH₂), 34.5 (1C, CH₂CO), 34.0 (1C, CH₂), 33.9 (1C, CH₂CO), 29.6 (1C, CH₂), 29.3 (1C, CH₂), 29.2 (1C, CH₂), 26.2 (1C, CH₂), 25.9 (3C, CH₃(TBS)), 25.1 (1C, CH₂), 22.6 (1C,

$\text{CH}_{3(\text{MCP})}$, 18.1 (1C, $\text{C}_{\text{q}(\text{TBS})}$), 14.4 (1C, $\text{CH}_{2(\text{MCP})}$), 14.4 (1C, CH_3), 13.4 (1C, $\text{CH}_{2(\text{MCP})}$), 8.1 (1C, CH_3), -4.4 (1C, CH_3Si), -4.6 (1C, CH_3Si)

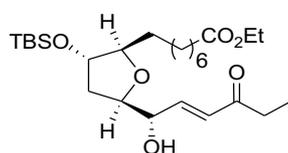
ES+ : 539.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 556.40 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 467.32 $[(\text{M}+\text{H})-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}]^+$

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{55}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539.3768, found 539.3769

IR (ν_{max} cm^{-1}): 2931, 2857, 1735, 1702, 1679, 1463, 1374, 1254, 1190, 1108, 1041, 834, 775

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{CHCl}_3) = +26.9$ ($c = 1.10^{-2}$)

Allylic alcohol-enone: **180**



To a solution of the methylcyclopropyl protected alcohol **199** (30 mg, 0.06 mmol, 1 eq) in 0.5 mL of THF and 50 μL of water was added NBS. After stirring 1h at rt, the mixture was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, extracted with Et_2O (3 x 0.5 mL) washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography column (Pentane/ EtOAc : 80/20) to afford the allylic alcohol-enone **180** (23 mg, 85%) as a colourless oil.

$R_f = 0.26$ (Cyclohexane/ EtOAc : 80/20)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (dd, $J = 15.9, 4.1$, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.42 (dd, $J = 15.9, 1.9$, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 4.60-4.50 (m, 1H, CH), 4.27-4.17 (m, 1H, CH), 4.11 (q, $J = 7.1$, 2H, CH_2OCO), 3.95-3.87 (m, 1H, CH), 3.73-3.67 (m, 1H, CH), 2.58 (q, $J = 7.3$, 2H, CH_2CO), 2.35 (d, $J = 2.2$, 1H, OH), 2.28 (t, $J = 7.4$, 2H, CH_2CO_2), 1.97-1.86 (m, 1H, CH_2), 1.65-1.49 (m, 2H, $\text{CH}_2 + 1\text{H}$, CH_2), 1.49-1.20 (m, 13H, included (10H, $\text{CH}_2 + \text{t}$, $J = 7.1$, 3H, CH_3)), 1.10 (t, $J = 7.3$, 3H, CH_3), 0.90-0.80 (m, 9H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 0.10- -0.10 (m, 6H, CH_3Si)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 200.7 (1C, Cq), 174.0 (1C, Cq), 145.3 (1C, $\text{CH}=\text{}$), 129.1 (1C, $\text{CH}=\text{}$), 87.0 (1C, CH), 79.9 (1C, CH), 76.6 (1C, CH), 71.1 (1C, CH), 60.3 (1C, CH_2OCO), 34.5 (1C, CH_2), 34.4 (1C, CH_2CO), 34.2 (1C, CH_2), 34.0 (1C, CH_2CO), 29.5 (1C, CH_2), 29.3 (1C, CH_2), 29.2 (1C,

CH₂), 26.1 (1C, CH₂), 25.9 (3C, CH₃(TBS)), 25.1 (1C, CH₂), 18.1 (1C, Cq(TBS)), 14.4 (1C, CH₃), 8.1 (1C, CH₃), -4.4 (1C, CH₃Si), -4.6 (1C, CH₃Si)

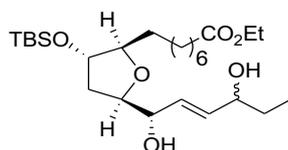
ES+ : 485.33 [M+H]⁺, 507.31 [M+Na]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₂₆H₄₉O₆Si [M+H]⁺ 485.3298, found 485.3304

IR (ν_{max} cm⁻¹): 3443, 2932, 2855, 2361, 1737, 1676, 1460, 1371, 1256, 1194, 1113, 1059, 836, 777

[α]_D²⁰(CHCl₃)= +30.1 (c = 9.10⁻³)

Enediol: **16-(RS)-192**



To a solution of allylic alcohol-enone **180** (18 mg, 0.04 mmol, 1 eq) in MeOH (1.8 mL) was added CeCl₃·7H₂O (14 mg, 0.04 mmol, 1.01 eq), the reaction was cooled to 0 °C and NaBH₄ (1 mg, 0.03 mmol, 0.7 eq) was added. After 1 h stirring at rt., water (ca. 1 mL) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 1 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Pentane/ EtOAc: 80/20) to give the enediol **16-(RS)-192** (16 mg, 89%) as a colourless oil.

R_f = 0.35 (Cyclohexane/ EtOAc: 50/50)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (ddd, *J* = 17.1, 11.3, 6.3, 1H, CH= in addition with a shift of 1.4Hz linked to the *epimer*), 5.60 (ddd, *J* = 15.6, 5.7, 3.6, 1H, CH= in addition with a shift of 1.2Hz linked to the *epimer*), 4.37-4.30 (m, 1H, CH), 4.16-4.09 (m, 1H, CH + q, *J* = 7.5, 2H, CH₂OCO), 4.09-4.02 (m, 1H, CH), 3.93-3.87 (m, 1H, CH), 3.71-3.64 (m, 1H, CH), 2.27 (t, *J* = 7.50, 2H, CH₂CO₂), 2.21 (br, 1H, OH), 2.00-1.92 (m, 1H, CH₂), 1.64-1.50 (m, 5H, CH₂), 1.50-1.30 (m, 10H, CH₂ + t, *J* = 7.15, 3H, CH₃), 0.93-0.90 (td, *J* = 7.45, 3.15, 3H, CH₃), 0.90-0.80 (m, 9H, CH₃), 0.10- -0.10 (m, 6H, CH₃Si)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.0 (1C, Cq), 135.2 (1C, CH=), 135.1 (*epi*, 1C, CH=), 128.6 (1C, CH=), 128.5 (*epi*, 1C, CH=), 86.8 (1C, CH), 80.7 (1C, CH), 80.6 (*epi*, 1C, CH), 76.6 (1C, CH), 76.6 (*epi*, 1C, CH), 73.8 (1C, CH), 73.8 (*epi*, 1C, CH), 71.8 (1C, CH), 71.7 (*epi*, 1C, CH), 60.3 (1C, CH_2OCO), 34.5 (1C, CH_2CO), 34.2 (1C, CH_2), 34.1 (*epi*, 1C, CH_2), 34.0 (1C, CH_2), 34.0 (*epi*, 1C, CH_2), 30.2 (1C, CH_2), 30.1 (*epi*, 1C, CH_2), 29.5 (1C, CH_2), 29.3 (1C, CH_2), 29.2 (1C, CH_2), 26.1 (1C, CH_2), 25.9 (3C, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 25.1 (1C, CH_2), 18.1 (1C, $\text{Cq}(\text{TBS})$), 14.4 (1C, CH_3), 9.8 (1C, CH_3), -4.4 (1C, CH_3Si), -4.6 (1C, CH_3Si)

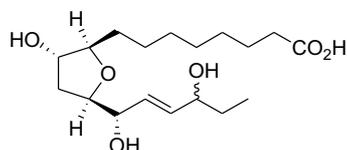
ES+: 509.33 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 504.34 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 509.3274, found 509.3275

IR (ν_{max} cm^{-1}): 3416, 2931, 1737, 1463, 1250, 1112, 1056, 969, 837, 776

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{CHCl}_3) = +30.6$ ($c = 7.85 \cdot 10^{-3}$)

***ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF**



A solution of TBAF (1 M/THF, 241 μL , 0.24 mmol, 7.6 eq) was added to the solution of enediol **16-(*RS*)-192** (15.5 mg, 0.03 mmol) in 0.5 mL of THF. The reaction was allowed to stir at rt for 3 h. CaCO_3 (46 mg), DOWEX-50W resin (16 mg) and MeOH (1 mL) were added, the mixture was allowed to stir at rt for 1 h and was filtrated through a pad of Celite® and concentrated under vacuum. The crude product was obtained and the triol, in mixture with transesterified methylated product (7/3 Ethyl/Methyl ratio) (11.3 mg) was directly put in the next step.

$R_f = 0.47$ (DCM/MeOH: 9/1)

To a solution the triol in THF (1 mL) and water (1 mL) was added $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (7 mg, 0.17 mmol, 6 eq) and the reaction was allowed to stir at rt overnight. At 0 °C, the reaction was quenched

by slow addition of an aqueous solution of HCl (1 M), until acidic pH and the aqueous phase was extracted with EtOAc (4 x 2 mL), washed with brine, dried and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc/MeOH: 97/3) to afford the *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF (8 mg, 76% in 2 steps) as a colourless oil.

R_f = 0.12 (DCM/MeOH: 9/1)

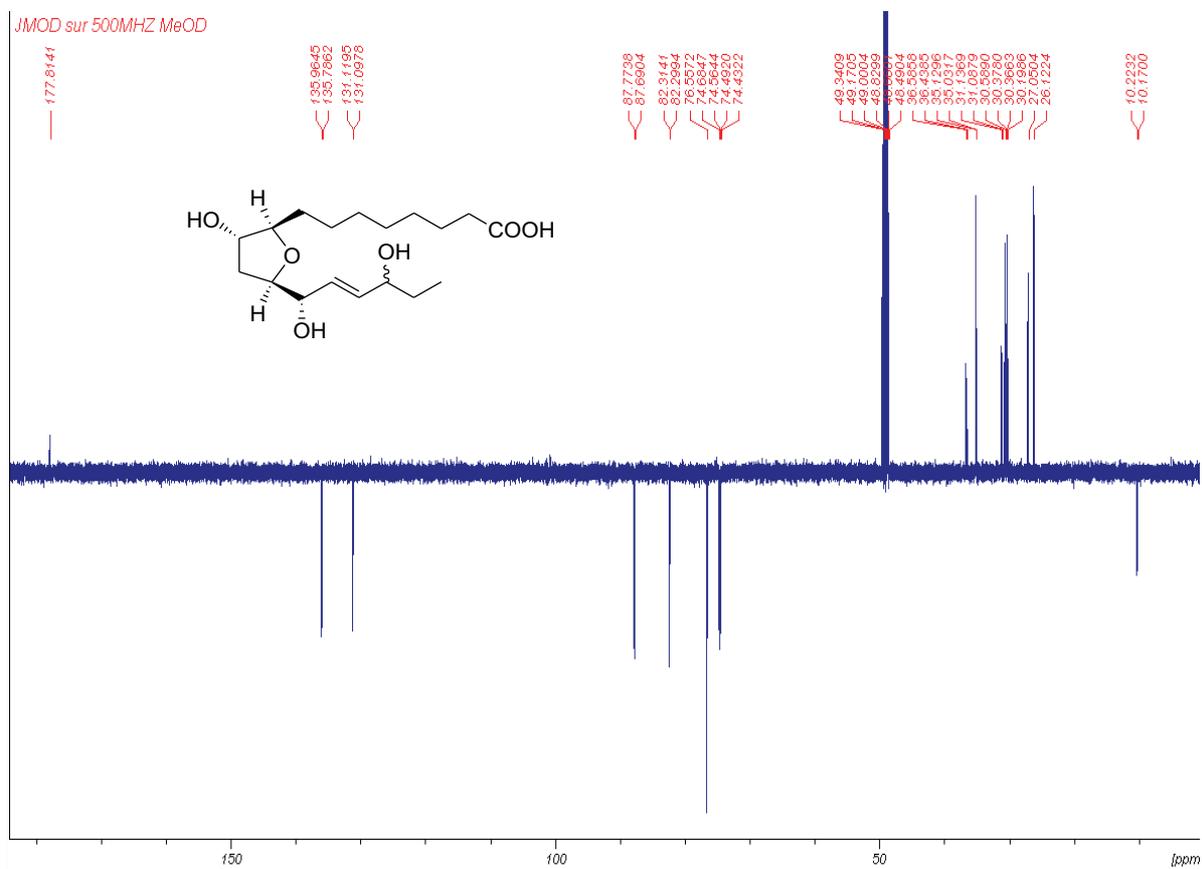
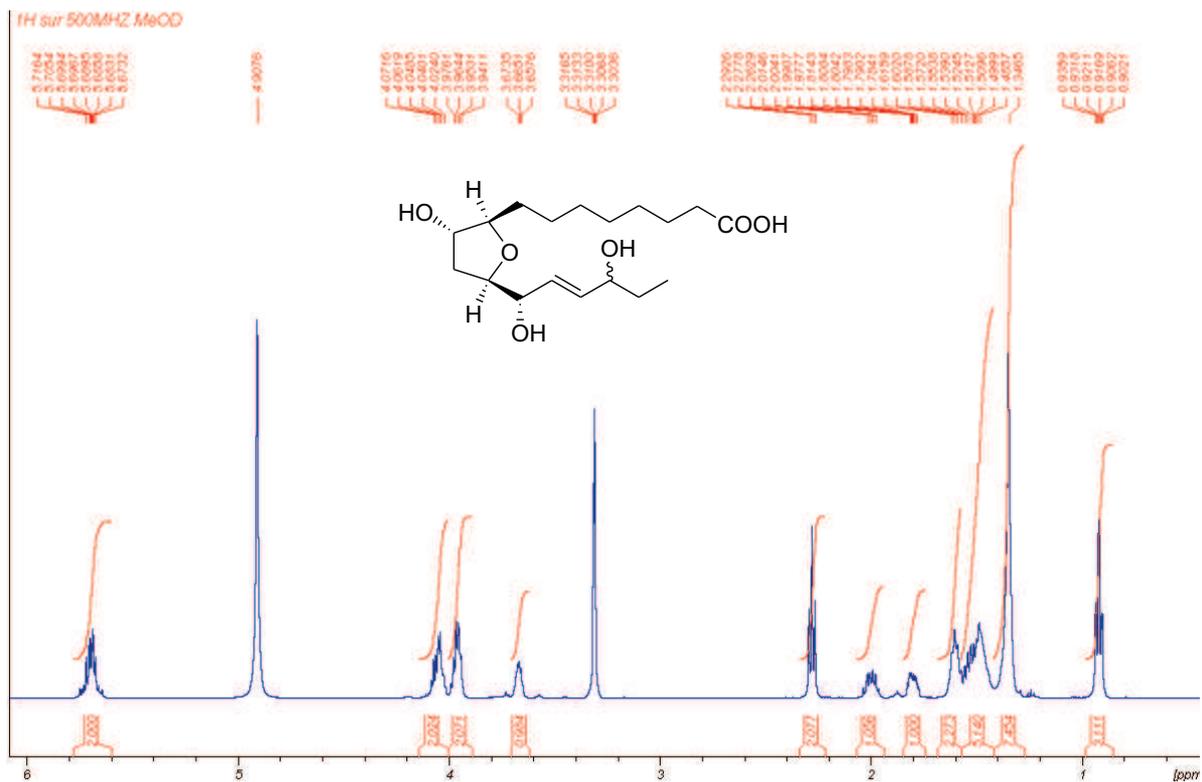
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 5.79-5.60 (m, 2H, CH=), 4.18-4.00 (m, 2H, CHO), 4.00-3.91 (m, 2H, CHO), 3.69-3.62 (m, 1H, CHO), 2.28 (t, J = 7.4, 2H, CH₂CO), 2.03-1.95 (m, 1H, CH₂), 1.83-1.76 (m, 1H, CH₂), 1.65-1.41 (m, 7H, CH₂), 1.35 (br, 7H, CH₂), 0.92 (td, J = 7.4, 2.1, 3H, CH₃)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) δ 177.8 (1C, Cq), 136.0 (1C, CH=), 135.8 (*epi*, CH=), 131.1 (1C, CH=), 131.1 (*epi*, CH=), 87.8 (*epi*, CH), 87.7 (1C, CH), 82.3 (*epi*, CH), 82.3 (1C, CH), 76.6 (1C, CH), 74.7 (*epi*, CHOH), 74.6 (1C, CHOH), 74.5 (*epi*, CHOH), 74.4 (1C, CHOH), 36.6 (1C, CH₂), 36.4 (*epi*, CH₂), 35.1 (1C, CH₂), 35.0 (1C, CH₂), 31.1 (1C, CH₂), 31.1 (*epi*, CH₂), 30.6 (1C, CH₂), 30.4 (1C, CH₂), 30.4 (*epi*, CH₂), 30.2 (1C, CH₂), 27.1 (1C, CH₂), 26.1 (1C, CH₂), 10.2 (1C, CH₃), 10.2 (*epi*, CH₃)

ES- : 343.21 [M-H]⁻

HRMS (ESI-): calculated for C₁₈H₃₁O₆ [M-H]⁻ 343.2121, found 343.2117

$[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = + 16.5 (c = 4.10⁻³)



III. Quantitation: work carried out at Hong Kong University by K. S. Leung, student in the laboratory of Dr. Jetty C.-Y. Lee

Extraction of lipids from nut or seed samples

Oil seeds or nuts samples (4 g), purchased from local food market were finely grounded using electronic grinder (Kenwood AT320A). The ground sample was then extracted in a Soxhlet extractor with 100 mL n-hexane/ diethyl ether (80:20, v/v) for 6 hours.²⁶⁷ The extracted oil was dried completely and purged using nitrogen gas and stored at -80°C until analysis.

Sample preparation for LC-MS/MS analysis

The prepared samples (n=7) were thawed at room temperature. The lipid component of the samples was extracted by Folch method with slight modifications.^{268,269} Briefly, 20 mL of ice-cold chloroform/ methanol (2:1, v/v) was added into each samples and agitated at room temperature for 15 min by an orbital shaker. Phase separation was introduced into the samples by adding 4 mL of 0.9% NaCl solution. Samples were mixed for 10-30 seconds and then centrifuged at 3,000 x g for 10 min at 4°C. The lower organic phase was collected into a glass vial and dried under a stream of nitrogen gas. The dried Folch extract was hydrolyzed with potassium hydroxide in methanol (1:1) with heavy labeled isotopic isoprostane (derived from arachidonic acid) internal standard, 15-F_{2t}-IsoP-d₄ and α-linolenic acid-d₁₄ (Cayman Chemicals, MI, USA). After overnight hydrolysis in room temperature and neutralized by the addition of hydrochloric acid, equal volume of formic acid (pH 4.5) was further added and the samples were purified by solid phase extraction (SPE) using 60 mg mixed anionic exchange cartridges (MAX Oasis, Waters, USA).²⁷⁰ In brief, the cartridges were washed and preconditioned with 2 mL methanol and formic acid (pH 4.5) respectively. After loading the sample, it was further cleaned with 2 mL 2% ammonium hydroxide and then 2 mL hexane. The analytes were eluted with 2 mL hexane/ethanol/acetic acid mix (70/29.95/0.05), immediately dried under nitrogen and reconstituted in methanol for liquid chromatography

²⁶⁷ Mangold, H. K. *Fresenius Z. Für Anal. Chem.* **1988**, 332, 679–684.

²⁶⁸ Girisha, S. T.; Ravikumar, K.; Mrunalini B. R.; Girish, V. *Asian J. Plant Sci. Res.* **2014**, 4, 28–35.

²⁶⁹ Leung, K. S.; Chen, X.; Zhong, W.; Yu, A. C. H.; Lee, C.-Y. *J. Chem. Phys. Lipids* **2014**, 180, 53–60.

²⁷⁰ Lee, C.-Y. J.; Seet, R. C. S.; Huang, S. H.; Long, L. H.; Halliwell, B. *Antioxid. Redox Signal.* **2009**, 11, 407–420.

tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysis. To a part of the samples (n=3) prepared, 5 ng of *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* was added to evaluate the relative retention time of the chromatogram with the pure standard. All solvents used in the analysis were high performance liquid chromatography (HPLC) grade.

Liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis

The α -linolenic acid and *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* were analyzed using LC-MS/MS system, 1290 Infinity LC (Agilent, USA) with Hillic C₁₈ column (2.6 mm particle size, 150 x 3.0 mm, Phenomenex, CA USA) maintained at 30°C. The mobile phase consisted of 5 mM ammonium formate in 90 v/v % acetonitrile (A) and 5 mM ammonium formate in 50 v/v % acetonitrile (B) and set at a gradient elution from 100 % A for 2.5 min, followed by an increase to 100 % B from 2.5 to 10 min and then kept constant for 3 min. The flow rate was constant at 100 μ l/min throughout the analysis. The triple quad mass spectrometer (Sciex Applied Biosystems, MA USA) was operated in a negative atmospheric pressure chemical ionization (APCI) mode. The spray voltage was set to -4200 V and nitrogen gas was used as the curtain gas. The analytes were detected by MS/MS using multiple reaction monitoring (MRM) and the transitions were determined as shown in Table 1. A dwell time of 800 ms was used for each ion transition for a total scan time of 3.0 s. Quantitation of the compounds was achieved by relating the peak area with its corresponding deuterated internal standard peak ALA-d₁₄, and 15-F_{2t}-IsoP-d₄ was used to quantitate *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF*. The response ratio of 15-F_{2t}-IsoP-d₄ to *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* (1:0.07) was adjusted accordingly in the calculation. The chromatogram and fragmentations of ALA and *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* are depicted in Figure 1. The relative retention time for the chromatogram of spiked samples and pure standard of *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* was 0.98 to 1.05. Concentrations of the *ent-16-(RS)-13-epi-ST- Δ^{14} -9-PhytoF* are expressed per gram of powdered nuts or seeds.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by GraphPad Prism version 6.0 for Macintosh (GraphPad Software, CA USA). All values are annotated as mean \pm SD. One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's multiple comparison tests were performed between the

compounds measured in the nuts and seeds. Only significant level of $p < 0.05$ was noted in the results.

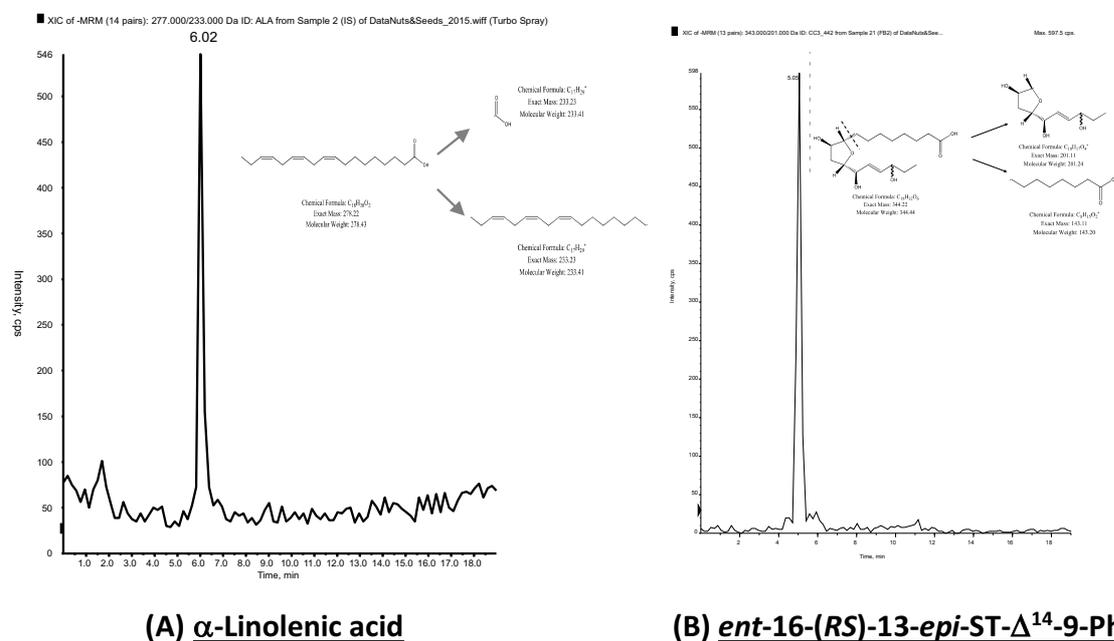


Figure 1. Mass ion transition of pure (A) α -Linolenic acid (m/z 277 \rightarrow 233) and synthesized (B) *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ ¹⁴-9-PhytoF (m/z 343 \rightarrow 201) standard. The precursor and fragmentation ions were used to detect and quantify α -Linolenic acid (ALA) and *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ ¹⁴-9-PhytoF by the LC-MS/MS in lipid extract of nuts and seeds. Typical chromatograms of ALA and *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ ¹⁴-9-PhytoF elucidated in lipid extract of flaxseed are depicted.

Table 1. Multiple reaction monitoring transition measured by the LC-MS/MS of the internal standards commercially available (α -Linolenic acid, α -Linolenic acid-d₁₄, 15-F_{2t}-IsoP-d₄) and 16(*R,S*)-13-*epi*-ST- Δ ¹⁴-9-PhytoF synthesized in the study.

Analyte	Q1 m/z	Q3 m/z	CE	DP
α -Linolenic acid	277	233	-50	-16
α -Linolenic acid-d ₁₄	291	247	-50	-26
15-F _{2t} -IsoP-d ₄	357	197	-50	-25
16(<i>R,S</i>)-13- <i>epi</i> -ST- Δ ¹⁴ -9-PhytoF	343	201	-55	-28

Q1 m/z : precursor ion; Q3 m/z : fragmented ion; DP: declustering potential; CE: collision energy

Chapitre III : Accès à d'autres phytofuranes

Notre stratégie de synthèse, impliquant un réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet* a été validée par la première synthèse totale de PhytoF de type ènediol, la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF. Cette stratégie étant divergente, et flexible, différentes chaînes latérales peuvent être introduites en suivant un ordre différent afin d'obtenir toutes les PhytoFs de type ènediol et de type alkènyle.

La possibilité d'introduire différentes chaînes latérales sera illustrée par la synthèse d'une seconde PhytoF de type ènediol, la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF (Figure 33). La même suite réactionnelle sera réalisée, seule la structure des chaînes latérales changera. La synthèse d'une PhytoF de type alkènyle, la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF (Figure 33), sera réalisée en changeant uniquement l'ordre de déprotection des fonctions alcools (Schéma 156).

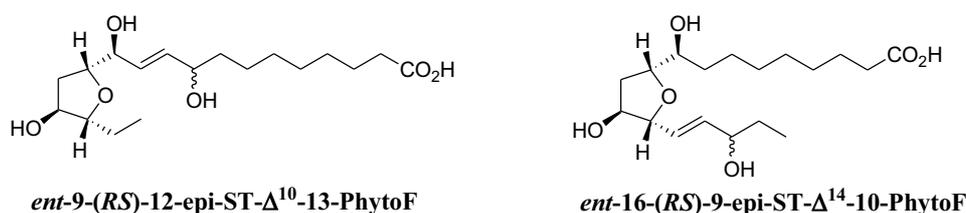


Figure 33 : Structures de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF et de la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF

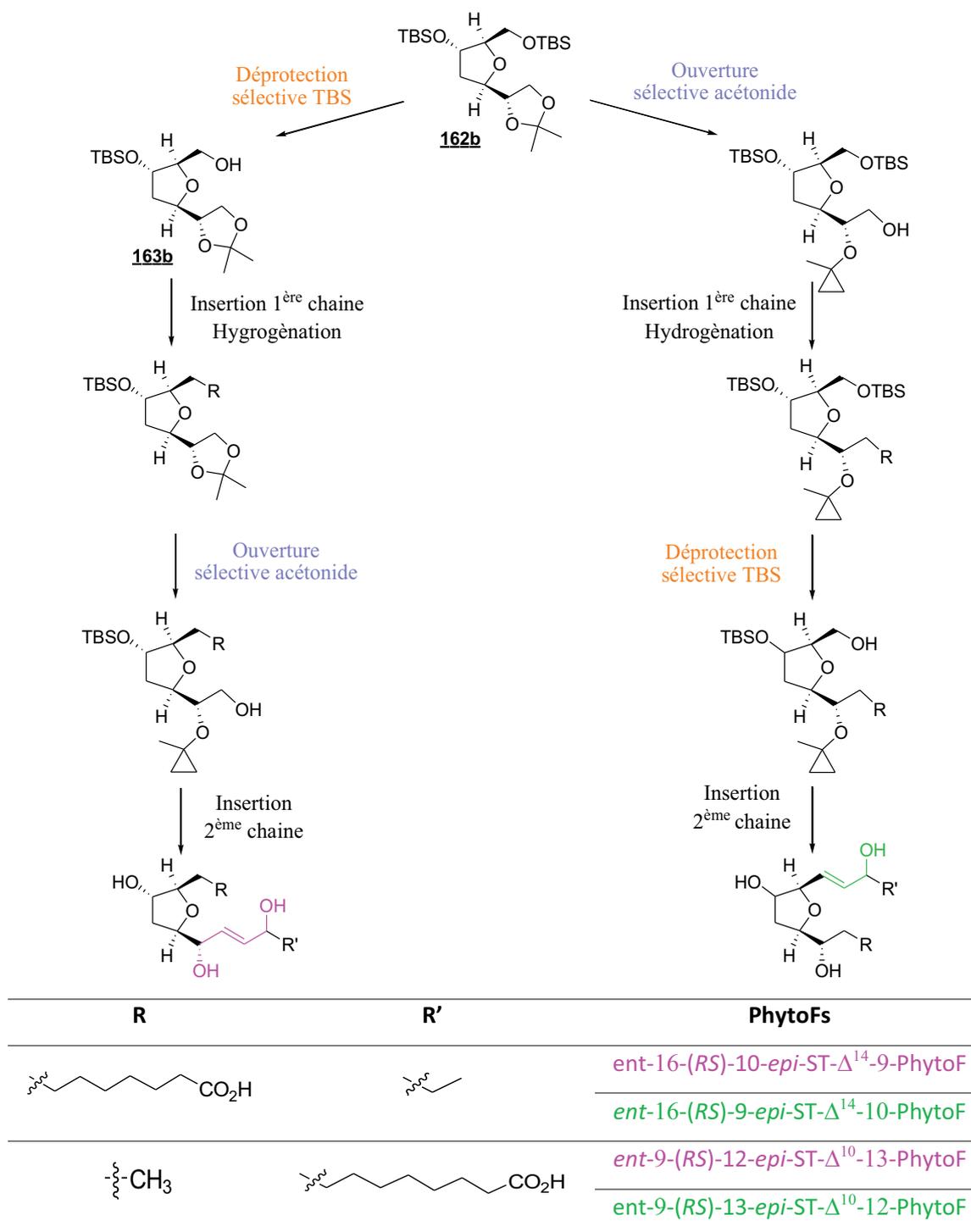


Schéma 156 : Ordre de déprotection pour accéder aux PhytoFs de type alkényle et énediol

I. Vers la synthèse de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF

Pour la synthèse de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF, une PhytoF de type ènediol, l'alcool primaire **163b** est oxydé en présence du réactif de Dess-Martin et de NaHCO₃ (Schéma 157). L'aldéhyde ainsi obtenu est couplé avec l'ylure, préalablement préparé par déprotonation du sel de bromure de méthyltriphenylphosphonium, pour accéder à l'alcène **205** avec un rendement de 77% en 2 étapes. L'alcène **205** est par la suite, hydrogéné en présence de Pd/C (10%) dans le méthanol, afin d'obtenir l'intermédiaire **206** avec 91% de rendement.

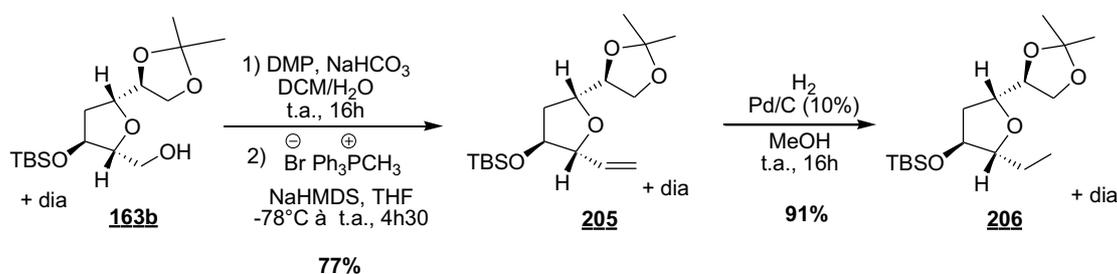
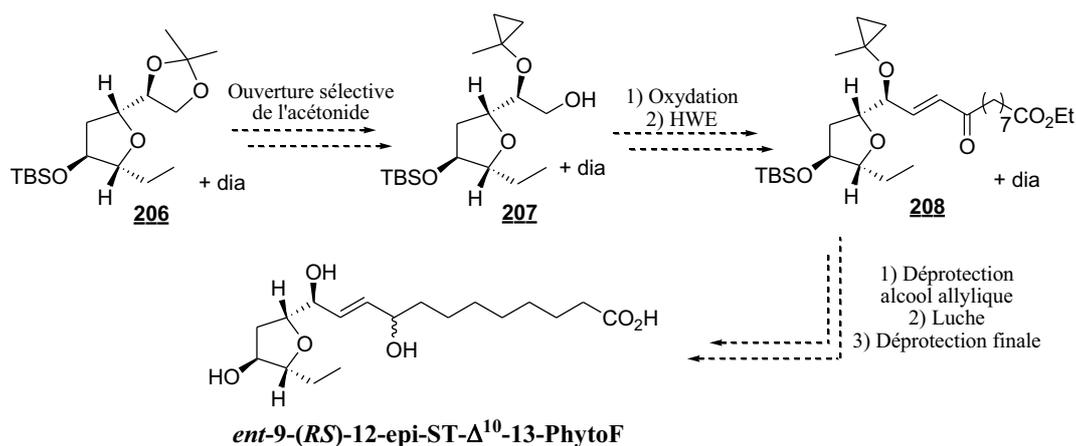


Schéma 157 : Insertion de la première chaîne latérale de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF

La synthèse de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF se poursuivra par l'ouverture sélective de l'acétonide sur l'alcool primaire (Schéma 158). L'insertion de la seconde chaîne latérale sera alors réalisée par couplage de HWE, entre l'aldéhyde obtenu par oxydation de l'alcool **207** et le β -cétophosfonate avec la cétone en C₉ correspondant. Le clivage du groupement méthylcyclopropane suivi de la réduction de l'ènone et des déprotections finales de l'alcool cyclique et de l'acide mènera à la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF.

Schéma 158 : Vers la synthèse totale de la *ent-9-(RS)-12-epi-ST- Δ^{10} -13-PhytoF*

II. Vers la synthèse de la *ent-16-(RS)-9-epi-ST- Δ^{14} -10-PhytoF*

La synthèse des PhytoFs de type alkényle peut être réalisée à partir de l'intermédiaire acétonide di-TBS **162b**. L'ordre de déprotection des alcools primaires doit être inversé par rapport à la synthèse de PhytoFs de type ènediol. Ce qui signifie que l'ouverture de l'acétonide doit avoir lieu en premier, afin d'insérer la première chaîne latérale et de l'hydrogéner (Schéma 156). La seconde chaîne latérale, porteuse de la fonction cétone α,β -insaturée, pourra alors être introduite suite à la déprotection sélective de l'alcool primaire de son groupement TBS. Afin d'illustrer la possibilité d'invertir l'ordre de déprotection, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la *ent-16-(RS)-9-epi-ST- Δ^{14} -10-PhytoF*.

L'acétonide di-TBS **162b** est ouvert sélectivement selon la méthode de Rychnovsky (Schéma 159). Malheureusement, contrairement à précédemment, les deux diastéréoisomères ne sont pas séparables par chromatographie. L'alcool **209**, obtenu avec un rendement de 80% en 3 étapes est oxydé dans les conditions de Dess-Martin et la chaîne latérale α est introduite par réaction de Wittig entre l'aldéhyde correspondant et l'ylure du sel de phosphonium **184**. L'alcène **210** a été synthétisé avec un rendement de seulement 40%. Il est important de noter que lors de l'oxydation, le milieu réactionnel doit être dégazé, par bullage de $N_{2(g)}$, avant l'ajout du DMP. En effet, en absence de dégazage, l'oxydation ne sera pas complète, même après l'ajout de plusieurs équivalents de periodinane de Dess

Martin et plusieurs heures d'agitation. L'alcène **210** a ensuite été réduit en alcane **211** par le dihydrogène en présence de Pd/C, avec un rendement de 91%.

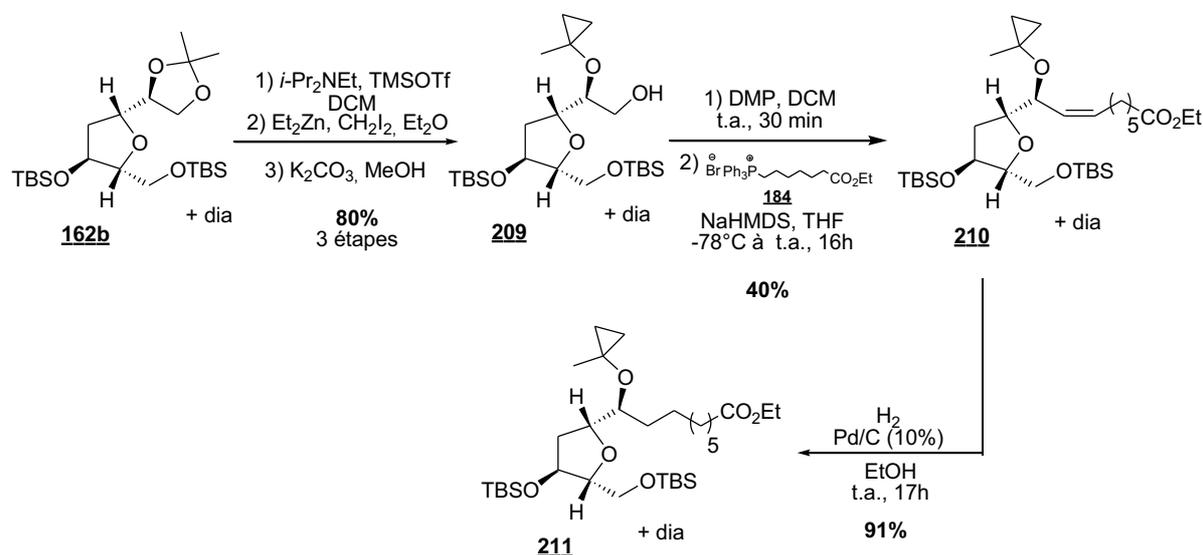
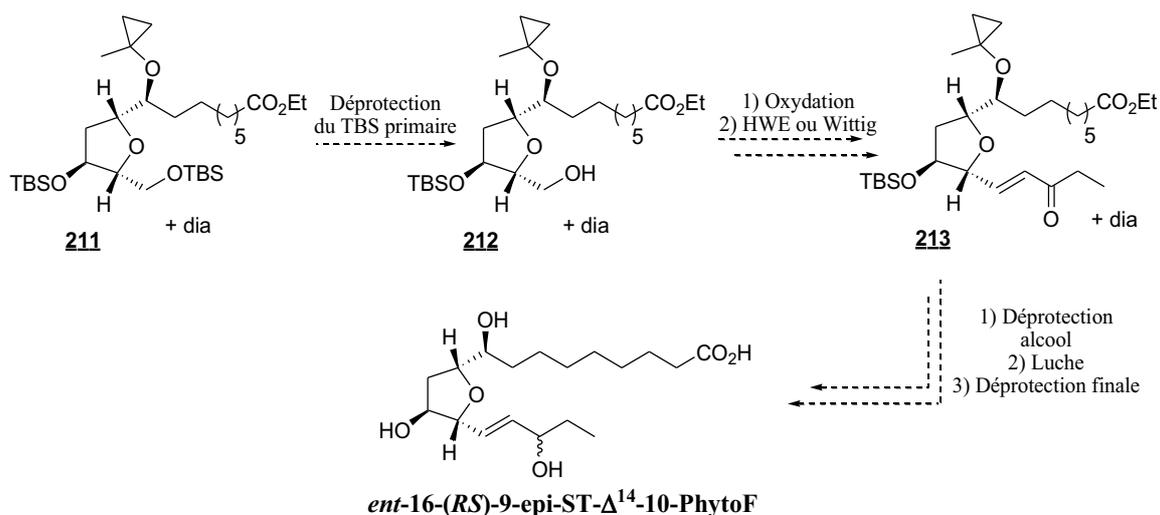


Schéma 159 : Synthèse de l'alcène **208** par ouverture sélective de l'acétonide et réaction d'oléfination de Wittig

Pour la suite de la synthèse, l'alcool primaire du composé di-TBS **211** sera déprotégé sélectivement en suivant les conditions optimisées précédemment (1 éq de PTSA dans l'éthanol à 0°C) (Schéma 160). La chaîne ω pourra alors être introduite par couplage de Wittig avec le phosphorane **190** ou par couplage de HWE avec le phosphonate correspondant (commercial), après oxydation de l'alcool primaire **211**. La synthèse de la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF pourra être achevée après clivage du méthylcyclopropane par le NBS, réduction de l'ènone dans les conditions de Luche, et de la séquence déprotection de l'alcool porté par le cycle - saponification de l'ester éthylique.

Schéma 160 : Vers la synthèse totale de la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF

Ces dernières synthèses sont en cours.

III. Conclusion

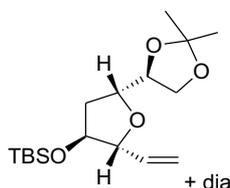
Une fois les synthèses de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF et de la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF achevées, notre stratégie de synthèse inédite et innovante nous aura permis de réaliser la synthèse de deux PhytoFs de type ènediol et d'une PhytoF de type alkènyle. La flexibilité et la divergence de cette stratégie, permet d'obtenir toutes les structures de PhytoFs mais aussi toutes les structures des furanoïdes (IsoFs, dihom-IsoFs et NeuroFs) comme nous l'avons illustré dans le chapitre I de cette partie.

Partie expérimentale

Une stratégie de synthèse divergente et flexible

I. Toward the synthesis of *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF

Alkene: 205



To a solution of mono-TBS acetonide **163b** (290 mg, 0.65 mmol, 1 eq) in DCM (6.5 mL) and water (24 μ L) were added, at 0 °C, NaHCO₃ solid (202 mg, 2.41 mmol, 4 eq) and DMP (5.12 mL, 2.40 mmol, 0.47 M in DCM, 4 eq). After stirring for 1.5 h, the reaction was quenched by adding a 10% NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (10 mL, 1/1, v/v) aqueous solution, and stirred for 2h. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude aldehyde.

To a 0°C cold suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (472 mg, 1.32 mmol, 2.2 eq) in THF (6 mL) was added dropwise NaHMDS (602 μ L, 1.20 mmol, 2 M in THF, 2 eq). The solution coloured in yellow was stirred 1 h at 0°C. At -78°C, this mixture was added by cannulation at a solution of the previously prepared aldehyde in THF (3 mL). The reaction was allowed to reach rt for 4h30. The reaction was quenched by addition of NH₄Cl (6 mL), extracted with Et₂O (3 x 5 mL), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (Pentane/EtOAc: 90/10) to afford the corresponding alkene **205** (151 mg, 77%) as a colourless oil.

R_f = 0.53 (Cyclohexane/ EtOAc: 80/20)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.81-5.70 (m, 1H, CH= + *diast*, 0.1H, CH=), 5.31-5.25 (m, 1.1H, included (td, *J* = 17.2, 1.4, 1H, CH₂= + *diast*, m, 0.1H, CH₂=), 5.16-5.12 (m, 1.1H, included (td, *J* = 10.5, 1.4, 1H, CH₂= + *diast*, m, 0.1H, CH₂=), 4.19-4.13 (*diast*, m, 0.3H, CHO), 4.13-4.08 (m, 3H, CH₂O, CHO + *diast*, 0.1H, CH₂O), 4.08-4.04 (m, 1H, CHO + *diast*, 0.3H, CHO), 4.04-3.98 (m, 1H, CHO + *diast*, 0.17H, CHO), 3.91-3.83 (m, 1.2H, included (dd, *J* = 8.3, 5.7, 1H, CH₂O + *diast*, m, 0.2H, CH₂O), 2.32-2.24 (*diast*, m, 0.2H, CH₂), 1.98-1.93 (m, 2H, CH₂), 1.93-1.88 (*diast*, m, 0.2H, CH₂), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.41 (*diast*, s, 0.6H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.34 (*diast*, s, 0.7H,

CH₃), 0.89-0.87 (m, 9H, CH₃(TBS) + *diast*, 2.5H, CH₃(TBS)), 0.06-0.03 (m, 6H, CH₃Si + *diast*, 1.2H, CH₃Si)

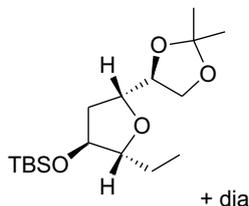
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (1C, CH=), 136.7 (*diast*, 1C, CH=), 116.7 (1C, CH₂=), 116.6 (*diast*, 1C, CH₂=), 109.5 (1C, Cq), 87.8 (1C, CH), 86.8 (*diast*, 1C, CH), 79.3 (1C, CH), 79.2 (*diast*, 1C, CH), 78.4 (*diast*, 1C, CH), 78.4 (1C, CH), 77.0 (*diast*, 1C, CH), 76.9 (1C, CH), 67.9 (*diast*, 1C, CH₂O), 67.6 (1C, CH₂O), 37.6 (1C, CH₂), 37.8 (*diast*, 1C, CH₂), 26.9 (*diast*, 1C, CH₃), 26.7 (1C, CH₃), 25.9 (3C, CH₃(TBS)), 25.8 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 25.4 (1C, CH₃), 25.3 (*diast*, 1C, CH₃), 18.2 (1C, Cq + *diast*), -4.5 (1C, CH₃Si + *diast*), -4.6 (1C, CH₃Si + *diast*)

ES+: 351.20 [M+Na]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₁₇H₃₂O₄SiNa [M+Na]⁺ 351.1965, found 351.1970

IR (ν_{max} cm⁻¹): 2954, 2931, 2859, 1472, 1370, 1253, 1121, 1062, 833, 775

Acetonide: **206**



To a solution of the previously synthesized alkene **205** (77 mg, 0.23 mmol, 1 eq) in 15 mL of MeOH was added Pd/C 10% (28 mg, 120 mg/mmol). Under H₂ atmosphere, the suspension was stirred at rt overnight. The mixture was filtered over a Celite® pad and rinsed with MeOH. The solvents were removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Pentane/EtOAc: 90/10) to obtain the acetonide **206** as a colourless oil (70 mg, 91%).

R_f = 0.62 (Cyclohexane/ EtOAc: 70/30)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.17-4.10 (*diast*, m, 0.16H, CH₂O), 4.10-4.06 (m, 1H, CH₂O + *diast*, 0.2H, CHO), 4.06-4.00 (m, 1H, CHO), 4.00-3.94 (m, 2H, CHO + *diast*, 0.16H, CHO), 3.94-

3.88 (*diast*, m, 0.16H, CH₂O), 3.88-3.79 (m, 1H, CH₂O + *diast*, 0.2H, CH₂O), 3.66-3.62 (*diast*, m, 0.14H, CHO), 3.62-3.3.56 (m, 1H, CHO), 2.29-2.21 (*diast*, m, 0.13H, CH₂), 1.95-1.82 (m, 2H, CH₂ + *diast*, m, 0.2H, CH₂), 1.55-1.45 (m, 1H, CH₂ + *diast*, 0.2H, CH₂), 1.45-1.38 (m, 4H, CH₂, CH₃ + *diast*, 0.7H, CH₂, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.34 (*diast*, s, 0.6H, CH₃), 0.93 (t, *J* = 7.5, 3H, CH₃), 0.93 (*diast*, t, *J* = 7.4, 0.56H, CH₃), 0.88-0.86 (m, 9H, CH₃(TBS) + *diast*, 1.9H, CH₃(TBS)), 0.06-0.03 (m, 6H, CH₃Si + *diast*, 1.2H, CH₃Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 109.4 (1C, Cq), 88.0 (1C, CH), 87.1 (*diast*, 1C, CH), 78.6 (1C, CH), 78.6 (*diast*, 1C, CH), 78.5 (1C, CH), 78.4 (*diast*, 1C, CH), 76.2 (*diast*, 1C, CH), 76.0 (1C, CH), 67.8 (*diast*, 1C, CH₂O), 67.5 (1C, CH₂O), 38.2 (1C, CH₂), 38.1 (*diast*, 1C, CH₂), 26.9 (1C, CH₂), 26.7 (1C, CH₃), 26.6 (*diast*, 1C, CH₃), 26.4 (*diast*, 1C, CH₂), 25.9 (3C, CH₃(TBS)), 25.8 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 25.5 (1C, CH₃), 25.5 (*diast*, 1C, CH₃), 18.1 (1C, Cq + *diast*), 10.4 (1C, CH₃), 10.3 (*diast*, 1C, CH₃), -4.4 (1C, CH₃Si + *diast*), -4.6 (1C, CH₃Si + *diast*)

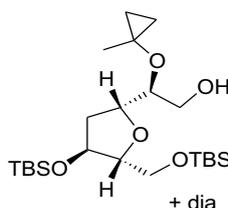
ES+: 353.21 [M+Na]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₁₇H₃₄O₄SiNa [M+Na]⁺ 353.2124, found 353.2126

IR (ν_{max} cm⁻¹): 2957, 2930, 2859, 1463, 1370, 1252, 1214, 1110, 1065, 1046, 834, 775

II. Toward the synthesis of *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST-Δ¹⁴-10-PhytoF

MCP-alcohol: 209



To a solution of di-TBS-acetonide **162b** (85 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in 3 mL of DCM was added the freshly distilled *i*-Pr₂NEt (221 μL, 1.30 mmol, 2 eq) and the solution was cooled to 0 °C. Then, freshly distilled TMSOTf (200 μL, 1.10 mmol, 1.7 eq) was added dropwise and the mixture was warmed to rt and heated to reflux overnight. Then, the mixture was diluted with hexanes, filtered through a plug of neutral alumina (activity III; 6% of water), rinsed with hexane/EtOAc: 90/10, and concentrated under reduced pressure.

To the resulting enol ether, in 6.5 mL of Et₂O, was added, Et₂Zn (1.95 mL, 1.95 mmol, 1 M in decane, 3 eq), and distilled CH₂I₂ (283 μL, 3.25 mmol, 5 eq) was added over 15 min. The mixture was stirred overnight at rt. The reaction mixture was diluted with 20 mL of 1 N NaOH, extracted with Et₂O (3 x 15 mL), dried, and concentrated under reduced pressure.

The crude oil was treated with 7 mL of MeOH and 25 mg of K₂CO₃ for 15 min at rt to remove the remaining TMS group. The mixture was quenched with saturated NH₄Cl (ca. 5 mL), extracted with Et₂O (3 x 5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Pentane/EtOAc: 90/10) gave MCP-alcohol **209** (238 mg, 80%) as a colorless oil.

R_f = 0.43 (Cyclohexane/ EtOAc: 80/20)

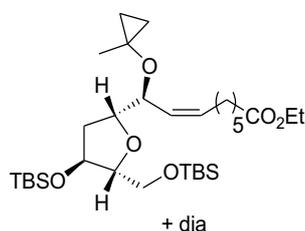
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.35-4.31 (*diast*, m, 0.17H, CH), 4.29-4.24 (m, 1H, CH), 4.2-4.13 (m, 1H, CH), 4.09-4.03 (*diast*, m, 0.16H, CH), 4.85-4.82 (*diast*, 0.18H, CH), 3.82-3.77 (m, 1H, CH), 3.77-3.68 (m, 2H, CH₂O + *diast*, m, 0.5H, CH₂O), 3.63-3.56 (m, 2H, CH, CH₂O + *diast*, 0.23H, CH, CH₂O), 3.56-3.51 (*diast*, m, 0.17H, CH₂O), 3.46 (dd, *J* = 10.7, 5.7, 1H, CH₂O), 2.66 (*diast*, br, 0.12H, OH), 2.47 (br, 1H, OH), 2.26-2.18 (*diast*, m, 0.15H, CH₂), 1.93-1.77 (m, 2H, CH₂ + *diast*, 0.2H, CH₂), 1.41 (*diast*, s, 0.7H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 0.92-0.84 (m, 20H, CH₂(MCP), CH₃(TBS) + *diast*, 4.3H, CH₂(MCP), CH₃(TBS)), 0.47-0.35 (m, 2H, CH₂(MCP) + *diast*, 0.34H, CH₂(MCP)), 0.09-0.01 (m, 12H, CH₃Si + *diast*, 2.5H, CH₃Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 87.6 (1C, CH), 87.0 (*diast*, 1C, CH), 80.1 (1C, CH), 80.1 (*diast*, 1C, CH), 78.3 (1C, CH), 78.1 (*diast*, 1C, CH), 73.4 (*diast*, 1C, CH), 73.3 (1C, CH), 63.6 (1C, CH₂O), 63.5 (1C, CH₂O), 63.5 (*diast*, 1C, CH₂O), 63.2 (*diast*, 1C, CH₂O), 58.3 (1C, Cq(MCP)), 38.3 (1C, CH₂), 38.6 (*diast*, 1C, CH₂), 26.1 (3C, CH₃(TBS)), 26.0 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 26.0 (3C, CH₃(TBS)), 25.9 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 22.6 (1C, CH₃), 18.5 (1C, Cq(TBS) + *diast*), 18.1 (1C, Cq(TBS) + *diast*), 14.4 (1C, CH₂), 14.4 (*diast*, 1C, CH₂), 13.4 (1C, CH₂), 13.4 (*diast*, 1C, CH₂), -4.5 (1C, CH₃Si + *diast*), -4.6 (1C, CH₃Si + *diast*), -5.3 (1C, CH₃Si + *diast*), -5.3 (1C, CH₃Si + *diast*)

ES⁺: 483.29 [M+Na]⁺

HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₃H₄₈O₅Si₂Na [M+Na]⁺ 483.2938, found 483.2933

IR (ν_{max} cm⁻¹): 3465, 2954, 2858, 1472, 1463, 1386, 1254, 1082, 1041, 1006, 832, 774

MCP-alkene: 210

To a degassed solution of MCP-alcohol **209** (263 mg, 0.57 mmol, 1 eq) in DCM (11 mL) was added DMP (3 mL, 1.42 mmol, 0.47 M in DCM, 2.5 eq) and the reaction was stirred 30 min at rt. The reaction was quenched by adding a 10% NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (10 mL, 1/1: v/v) aqueous solution, and stirred for 1 h. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL), washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the corresponding aldehyde, which is used for the next step without purification.

To a -78 °C cold suspension of the phosphonium salt **184** (1.1 g, 2.28 mmol, 4 eq) in THF (10 mL) was added dropwise NaHMDS (1 μL, 2.17 mmol, 2 M in THF, 3.8 eq). After 1h stirring, this mixture was added by cannulation to the solution of the previously prepared aldehyde, in THF (5 mL) at -78 °C. The reaction was warmed to rt for 16 h. The reaction was quenched by addition of NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography column (Pentane/EtOAc: 95/5) to afford the corresponding MCP-alkene derivative **210** (135 mg, 40%) as a colourless oil.

R_f = 0.54 (Cyclohexane/ EtOAc: 85/15)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.56-5.49 (*diast*, m, 0.12H, CH=), 5.49-5.42 (m, 1H, CH=), 5.38-5.28 (m, 1H, CH= + *diast*, 0.2H, CH=), 4.47-4.41 (*diast*, m, 0.13H, CH), 4.33 (dd, *J* = 9, 3.4, 1H, CH), 4.27-4.19 (m, 1H, CH + *diast*, 0.2H, CH), 4.15-4.08 (m, 2.5H, included (q, *J* = 7.2, 2H, CH₂OCO + *diast*, m, 0.5H, CH, CH₂OCO), 4.05-3.99 (m, 1H, CH), 3.82-3.71 (m, 1H, CH + *diast*, m, 0.33H, CH, CH₂O), 3.60-3.45 (m, 1.36H, included (dd, *J* = 10.5, 4.6, 1H, CH₂O + *diast*, m, 0.36H, CH₂O)), 3.30 (dd, *J* = 10.4, 7.6, 1H, CH₂O), 2.32-2.24 (m, 2.52H, included (t, *J* = 7.4, 2H, CH₂CO + *diast*, m, 0.52H, CH₂CO), 2.22-1.97 (m, 2H, CH₂ + *diast*, 0.69H, CH₂), 1.94-1.87 (*diast*, m, 0.15H, CH₂), 1.83-1.74 (m, 1H, CH₂), 1.69-1.55 (m, 3H, CH₂ + *diast*, 1H, CH₂), 1.46-1.30 (m,

9H, included (m, 6H, CH₂ + s, 3H, CH_{3(MCP)}), 1.23 (t, $J = 7.2$, 3H, CH₃), 0.92-0.78 (m, 20H, CH_{3(TBS)}, CH_{2(MCP)} + *diast*, 4.8H, CH_{3(TBS)}, CH_{2(MCP)}), 0.39-0.28 (m, 1H, CH_{2(MCP)} + *diast*, 0.39H, CH_{2(MCP)}), 0.10-0.00 (m, 12H, CH_{3Si} + *diast*, 2.9H, CH_{3Si})

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (1C, Cq), 131.7 (1C, CH=), 130.2 (1C, CH=), 87.4 (1C, CH), 80.9 (1C, CH), 75.0 (1C, CH), 74.0 (1C, CH), 64.1 (1C, CH₂O), 60.3 (1C, OCH₂), 58.5 (1C, Cq(MCP)), 35.2 (1C, CH₂), 34.4 (1C, CH₂), 29.3 (1C, CH₂), 29.1 (1C, CH₂), 28.0 (1C, CH₂), 26.1 (3C, CH_{3(TBS)}), 25.9 (3C, CH_{3(TBS)}), 25.0 (1C, CH₂), 22.4 (1C, CH_{3(MCP)}), 18.5 (1C, Cq(TBS)), 18.1 (1C, Cq(TBS)), 14.6 (1C, CH_{2(MCP)}), 14.4 (1C, CH₃), 13.2 (1C, CH_{2(MCP)}), -4.6 (2C, CH_{3Si}), -5.3 (2C, CH_{3Si})

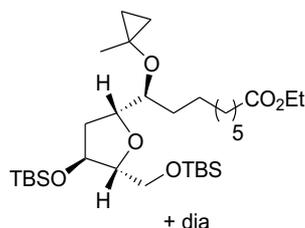
**The resolution of the ¹³C spectrum does not allow identifying peaks corresponding to the minor diastereomer*

ES+: 621.40 [M+Na]⁺

HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₂H₆₂O₆Si₂Na [M+Na]⁺ 621.3983, found 621.3981

IR (ν_{max} cm⁻¹): 2955, 2929, 2858, 1738, 1464, 1384, 1384, 1256, 1087, 1036, 1007, 833, 774

MCP-diTBS: **211**



To a solution of the previously synthesized MCP-alkene **210** (245 mg, 0.41 mmol, 1 eq) in 15 mL of EtOH was added Pd/C (10%, 49 mg, 120 mg/mmol). Under H₂ atmosphere, the suspension was stirred at rt overnight. The mixture was filtered over a Celite® pad and rinsed with EtOH. The solvents were removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Pentane/EtOAc: 95/5) to obtain MCP-diTBS **211** as a colourless oil (223 mg, 91%).

R_f = 0.62 (Cyclohexane/ EtOAc: 85/15)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.28-4.21 (*diast*, m, 0.17H, CH), 4.21-4.16 (m, 1H, CH), 4.16-4.05 (m, 3.5H, included (q, *J* = 7.2, 2H, CH₂OCO + m, 1H, CH + *diast*, m, 0.5H, CH, CH₂OCO), 3.98-3.90 (*diast*, m, 0.1H, CH), 3.77-3.72 (m, 1H, CH), 3.72-3.65 (*diast*, m, 0.33H, CH, CH₂O), 3.65-3.59 (m, 1H, CH + *diast*, 0.15H, CH), 3.59-3.53 (m, 1.22H, included (dd, *J* = 10.5, 4.8, 1H, CH₂O + *diast*, m, 0.22H, CH₂O), 3.35 (dd, *J* = 10.5, 6.9, 1H, CH₂O), 2.30-2.24 (m, 2.56H, included (t, *J* = 7.5, 2H, CH₂CO + *diast*, m, 0.56H, CH₂CO), 2.07-2.0 (*diast*, m, 0.14H, CH₂), 1.87-1.75 (m, 1H, CH₂ + *diast*, 0.14H, CH₂), 1.70-1.48 (m, 5H, CH₂ + *diast*, 0.46H, CH₂), 1.48-1.18 (m, 18H, CH₃, CH₂, CH₃(MCP) + *diast*, 2.1H, CH₃, CH₂, CH₃(MCP)), 0.97-0.91 (m, 1H, CH₂(MCP) + *diast*, 0.3H, CH₂(MCP)), 0.91-0.84 (m, 18H, CH₃(TBS) + *diast*, 5.4H, CH₃(TBS)), 0.78-0.71 (m, 1H, CH₂(MCP) + *diast*, 0.14H, CH₂(MCP)), 0.42-0.28 (m, 2H, CH₂(MCP) + *diast*, 0.21H, CH₂(MCP)), 0.10-0.00 (m, 12H, CH₃Si + *diast*, 3H, CH₃Si)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (1C, Cq), 87.2 (1C, CH), 85.7 (*diast*, 1C, CH), 79.5 (1C, CH), 78.9 (*diast*, 1C, CH), 78.6 (*diast*, 1C, CH), 77.9 (1C, CH), 73.7 (1C, CH), 72.7 (*diast*, 1C, CH), 63.9 (1C, CH₂O), 63.6 (*diast*, 1C, CH₂O), 60.3 (1C, OCH₂), 58.4 (1C, Cq(MCP)), 58.4 (*diast*, 1C, Cq(MCP)), 36.1 (*diast*, 1C, CH₂), 35.1 (1C, CH₂), 34.5 (1C, CH₂), 33.2 (1C, CH₂), 32.3 (*diast*, 1C, CH₂), 30.0 (*diast*, 1C, CH₂), 29.9 (1C, CH₂), 29.4 (*diast*, 1C, CH₂), 29.3 (1C, CH₂), 29.3 (*diast*, 1C, CH₂), 29.2 (1C, CH₂), 26.1 (3C, CH₃(TBS)), 26.1 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 26.0 (3C, CH₃(TBS)), 25.9 (*diast*, 3C, CH₃(TBS)), 25.6 (1C, CH₂), 25.1 (*diast*, 1C, CH₂), 25.1 (1C, CH₂), 23.2 (1C, CH₃(MCP)), 23.01 (*diast*, 1C, CH₃(MCP)), 18.5 (1C, Cq(TBS) + *diast*), 18.1 (1C, Cq(TBS) + *diast*), 14.5 (1C, CH₂(MCP)), 14.4 (*diast*, 1C, CH₂(MCP)), 14.4 (1C, CH₃), 13.7 (*diast*, 1C, CH₂(MCP)), 13.6 (1C, CH₂(MCP)), -4.5 (1C, CH₃Si + *diast*), -4.6 (1C, CH₃Si + *diast*), -5.3 (2C, CH₃Si + *diast*)

ES+: 623.41 [M+Na]⁺

HRMS (ESI+): calculated for C₃₂H₆₄O₆Si₂Na [M+Na]⁺ 623.4139, found 623.4136

IR (ν_{max} cm⁻¹): 2929, 2857, 1738, 1464, 1382, 1255, 1092, 1039, 1006, 833, 774

**Partie V : Vers la synthèse du
cycle tétrahydrofuranique trans**

La synthèse des furanoïdes comportant un centre tétrahydrofuranique *trans* est envisagée suivant la même stratégie de synthèse que les centres tétrahydrofuraniques *cis* (Schéma 161). Cependant, l'intermédiaire commun, le diyne **77**, sera réduit stéréosélectivement par une hydrogénation *syn*. En effet, l'obtention du diène-diol **80** de stéréochimie *Z,Z* permettra d'inverser la configuration des deux centres stéréogènes, obtenus après la double époxydation.

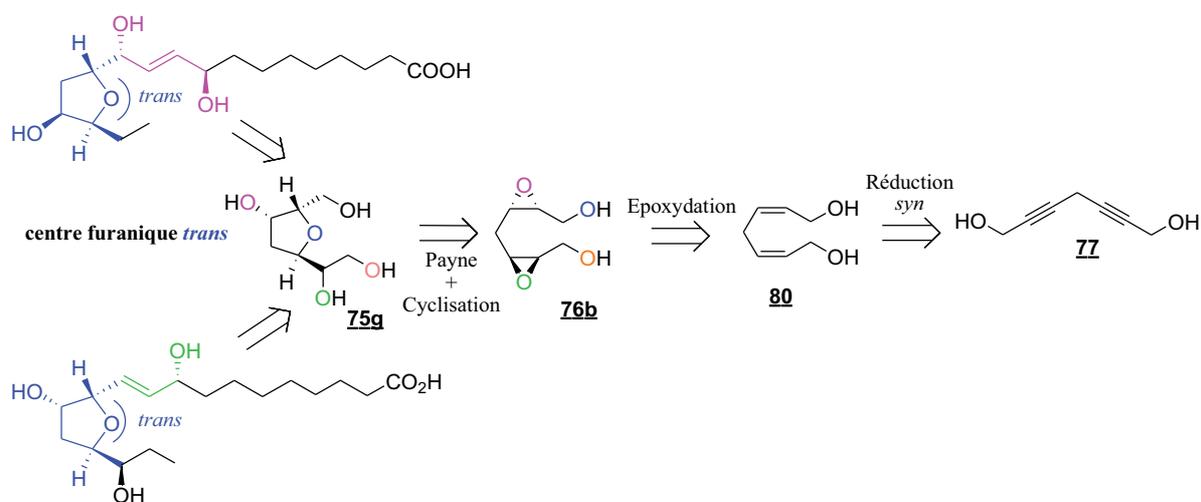


Schéma 161 : Stratégie de synthèse de furanoïdes dont le cycle tétrahydrofuranique de stéréochimie *trans*

Le composé tétrahydrofuranique **75g** pourra alors être obtenu à partir du bis-époxyde **76b**, suivant l'étape clé du réarrangement de Payne, suivie de l'ouverture de l'époxyde terminal et d'une cyclisation 5-*exo-tet* (Schéma 162). Cette étape sera réalisée en utilisant les mêmes conditions optimisées, en présence de KOH dans l'eau.

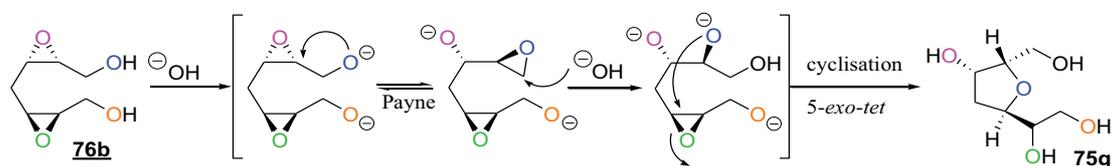


Schéma 162 : Obtention du cycle tétrahydrofuranique de stéréochimie *trans*

I. Synthèse du (Z,Z)-diène diol par réduction *syn*

L'hydrogénation *syn* de triples liaisons en doubles liaisons de stéréochimie Z,Z est décrite en présence de différents catalyseurs à base de métaux, comme le palladium, le ruthénium, le nickel et le cuivre, mais aussi de dérivés borés.²⁷¹ Le réactif de Lindlar²⁷² (Pd/CaCO₃ empoisonné avec du plomb) et le réactif de Brown²⁷³ (Ni-P₂²⁷⁴ empoisonné avec de l'éthylène diamine) sont les deux systèmes les plus employés. Nous avons décidé d'utiliser ce dernier car il donne de meilleurs rendements et une meilleure reproductibilité

Le diyne **77** a été traité par le Ni-P₂ sous dihydrogène, dans l'éthanol à pression atmosphérique et température ambiante. Le diène-diol **80** de configuration Z/Z est obtenu avec un rendement de 59% (Schéma 163).

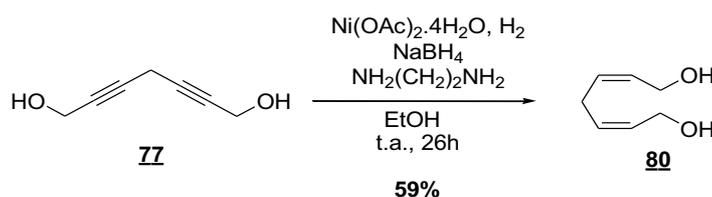


Schéma 163 : Réduction *syn* de l'alcyne **77**

II. Double époxydation du (Z,Z)-diène diol

Des travaux préliminaires de double époxydation du (Z,Z)-diène-diol **80**, ont été réalisés en utilisant les conditions de Sharpless, mises au point pour le (E,E)-diène-diol **79** (Schéma 164).¹⁰⁹

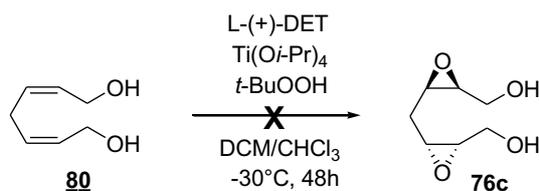
²⁷¹ Oger, C.; Balas, L.; Durand, T.; Galano, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1313-1350.

²⁷² Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta.* **1952**, *35*, 446-450.

²⁷³ (a) Wetherrill, R. B.; Brown, C. A.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1003-1005.

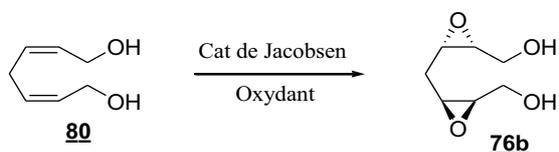
(b) Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. C. S. Chem. Commun.* **1973**, 553-554.

²⁷⁴ Le Ni-P₂ est préparé *in situ* à partir du Ni(OAc)₂ et du NaBH₄

Schéma 164 : Double époxydation de Sharpless du diène-diol **80**

Dans ces conditions, le bis-époxyde **76c** n'a jamais été obtenu. Un mélange de divers produits, contenant en petite quantité du mono-époxyde (identification par RMN du brut), est obtenu. La réaction de Sharpless sur des alcènes de stéréochimie *Z* est connue pour être moins énantiosélective et donner des rendements inférieurs que sur des alcènes de configuration *E*.²⁰⁹ Dans notre cas, la double époxydation n'a pas lieu et la mono-époxydation est quasi inexistante. Nous avons supposé que l'orientation spatiale des deux doubles liaisons provoque une gêne stérique empêchant l'approche des complexes de titane sur les doubles liaisons.

Nous nous sommes donc intéressés à d'autres méthodes d'époxydations énantiosélectives, décrites dans la littérature.²⁷⁵ Les plus courantes sont les époxydations de Shi²⁷⁶ et de Jacobsen.²⁷⁷ Contrairement à l'époxydation de Shi, l'époxydation de Jacobsen est spécifique des alcènes *Z*. C'est pour cette raison que nous avons choisi dans un premier temps de tester d'époxyder le diène-diol **80** en présence d'un catalyseur mangano-salen et d'un oxydant (Schéma 165).

Schéma 165 : double époxydation du diène-diol **80**

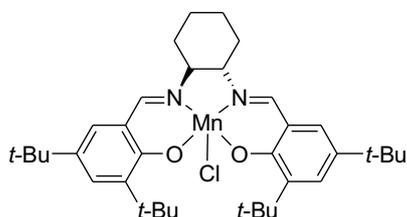
²⁷⁵ (a) De Faveri, G.; Ilyashenka, G.; Watkinson, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1722-1760.

(b) Davis, R. L.; Stiller, J.; Naicker, T.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7406-7426.

²⁷⁶ Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 1979-2000.

²⁷⁷ Katsuki, T. *Synlett* **2003**, 281-297.

Afin d'obtenir la stéréochimie souhaitée du bis-époxyde **76b**, le salen de manganèse **(S,S)-214**²⁷⁸ va être utilisé (Figure 34).



(S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)

Figure 34 : Structure du salen de manganèse **(S,S)-214**

Les premiers essais réalisés en présence de **(S,S)-214**, de NaOCl et de Na₂HPO₄ (pour tamponner le milieu à pH=11,3) dans le dichlorométhane²⁷⁹ n'ont pas été concluants. Seul le produit de départ est obtenu. Le même résultat est observé lors du traitement avec le **(S,S)-214**, PhIO et N-oxide pyridine dans l'acétonitrile.²⁸⁰ A partir de ces résultats, nous avons émis l'hypothèse que la présence des deux fonctions alcools provoque des gênes électroniques.

Afin de vérifier cette hypothèse, les deux fonctions alcools ont été protégées par des groupements TBS. Le diène-diTBS **215** est époxydé dans les mêmes conditions que précédemment. Cependant, encore une fois, seul le produit de départ est obtenu (Schéma 166).

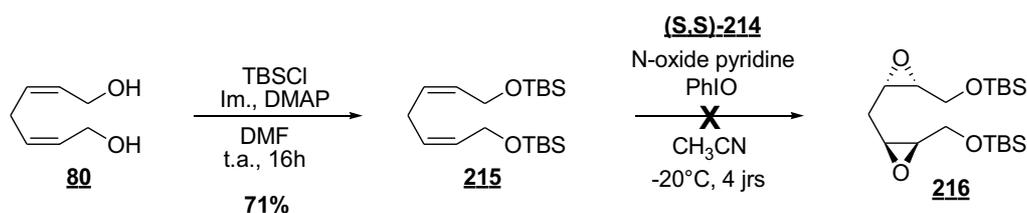


Schéma 166 : Protection TBS et double époxydation du composé diène-diTBS

Ces différents essais ne permettent donc pas de réaliser la double époxydation du **(Z,Z)**-diène-diol **80**. D'autres essais vont devoir être réalisés.

²⁷⁸ Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.

²⁷⁹ Micoine, K.; Persich, P.; Lloveria, J.; Lam, M.-H.; Maderna, A.; Loganzo, F.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7370-7383.

²⁸⁰ Sasaki, H.; Irie, R.; Hamada, T.; Suzuki, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11827-11838.

La deuxième génération de mangano-salen (les catalyseurs de Jacobsen-Katsuki),²⁸¹ et les divers métallo-salen²⁸² qui ont été récemment développés pourraient être testés. Cependant, ces catalyseurs spécifiques des alcènes de configuration *Z*, ne sont malheureusement pas utilisés sur des alcools allyliques. Depuis 1999, Yamamoto *et coll.* ont développé des catalyseurs au vanadium,²⁸³ zirconium, hafnium²⁸⁴ et tungstène²⁸⁵ ligantés avec différents acides hydroxamiques.²⁸⁶ Ce nouveau type de catalyseur est quant à lui plus spécifique des alcools allyliques et donne de bons excès énantiomériques avec les alcènes *Z*. Ainsi, les prochains essais seront réalisés en présence de ces catalyseurs.

III. Conclusion

Jusqu'à aujourd'hui, le cycle tétrahydrofuranique de stéréochimie *trans*, n'a pas pu être synthétisé. Nous avons vu que l'hydrogénation *syn* du diyne commun **77**, en présence de Ni-P₂ permettait d'obtenir le (*Z,Z*)-diène-diol **80** avec un rendement de 59%. La double époxydation de ce (*Z,Z*)-diène-diol **80** semble être compliquée. En effet, les essais préliminaires réalisés suivant les conditions de Sharpless et de Jacobsen n'ont pas permis d'obtenir le bis-époxyde attendu. Dans le futur, d'autres essais, utilisant différents catalyseurs, seront réalisés.

Une fois le bis-époxyde **76b** obtenu, le cycle tétrahydrofuranique **75g** pourra être obtenu par réarrangement de Payne, ouverture d'époxyde et cyclisation 5-*exo-tet* (Schéma 167). Les chaînes latérales seront alors introduites suivant les mêmes suites réactionnelles réalisées pour la synthèse de PhytoFs comportant un centre tétrahydrofuranique *cis*.

²⁸¹ Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 603-619.

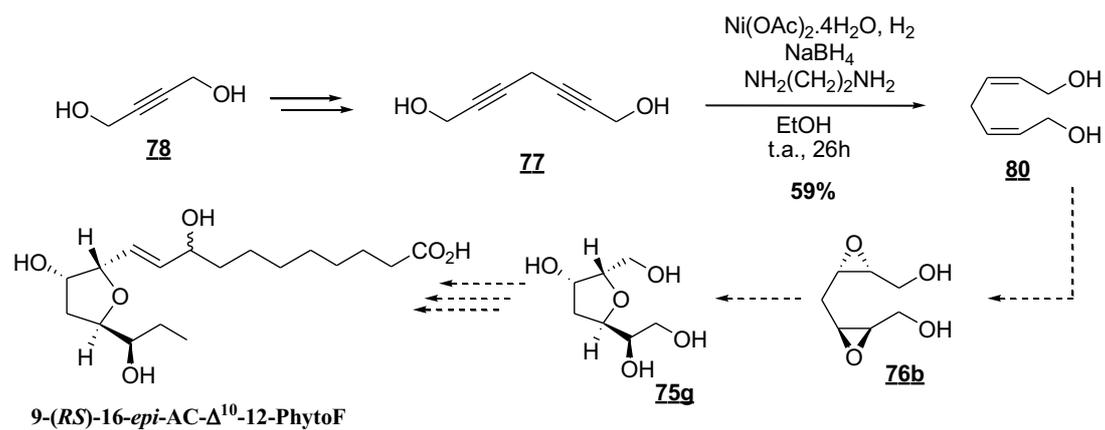
²⁸² Venkataramanan, N. S.; Kuppuraj, G.; Rajagopal, S. *Coordination Chemistry Reviews* **2005**, *249*, 1249-1268.

²⁸³ Murase, N.; Hoshimo, Y.; Oisshi, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 338-339.

²⁸⁴ Li, Z.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7878-7880.

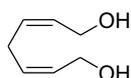
²⁸⁵ Wang, C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1222-1225.

²⁸⁶ Li, Z.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 506-518.

Schéma 167 : Vers la synthèse de PhytoFs comportant un cycle tétrahydrofuranique de stéréochimie *trans*

Partie expérimentale

Vers la synthèse du cycle tétrahydrofurannique *trans*

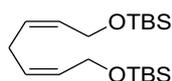
(Z,Z)-diene-diol: 80

To a suspension of $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (583 mg, 2.35 mmol, 0.32 eq), in 15 mL of ethanol with 0.01% of BHT was added under H_2 atmosphere, NaBH_4 , in ethanol (1M, 5.6 mL, 5.65 mmol, 0.77 eq) and three cycles vacuum/ H_2 were done. After 10 minutes, was added to the black suspension, the ethylenediamine in solution in ethanol, (1M, 26 mL, 26.06 mmol, 3.55 eq) and three cycles vacuum/ H_2 were done. After 15 minutes, diyne 77 (910 mg, 7.34 mmol, 1.0 eq) in solution in 1 mL of ethanol with 0.01% of BHT was added and and three cycles vacuum/ H_2 were done. The reaction was then stirred during 26h under H_2 atmosphere. The mixture was then filtered over a Celite[®] pad, and rinsed with EtOAc. The solvents were removed under pressure and the crude product purified by flash chromatography (EtOAc: 100%). The (Z,Z)-diene-diol 80 was obtained as a yellow oil (555 mg, 59%).

$R_f = 0.25$ (DCM/MeOH: 95/5)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 5.62-5.52 (m, 2H, CH=), 5.52-5.42 (m, 2H, CH=), 4.15 (d, $J = 6.7$, 4H, CH_2OH), 2.88 (t, $J = 7.4$, 2H, CH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) δ 130.5 (4C, CH=), 58.5 (2C, CH_2OH), 26.8 (1C, CH_2)

(Z,Z)-diene-diTBS: 215

To a solution of Z,Z-diene-diol 80 (448 mg, 3.50 mmol, 1 eq) in DMF (35 mL) at 0 °C were successively added, TBSCl (2.11 g, 14.00 mmol, 4 eq), imidazole (1.90 g, 28.00 mmol, 8 eq) and DMAP (42 mg, 0.35 mmol, 0.1 eq), and the reaction was allowed to stir at rt overnight. A saturated NH_4Cl aqueous solution (ca. 20 mL) was added, the organic phase was separated

and the aqueous phase extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with water (3 x 30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (Pentane/Et₂O: 95/5) to afford the *Z,Z*-diene-diTBS **80** (887 mg, 71%) as a colourless oil.

R_f = 0.69 (Cyclohexane/ Et₂O: 90/10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.63-5.47 (m, 2H, CH=), 5.47-5.32 (m, 2H, CH=), 4.30-4.17 (dd, *J* = 6.1, 0.7, 4H, CH₂O), 2.87-2.74 (td, *J* = 7.2, 0.6, 2H, CH₂), 0.9 (s, 18H, CH₃(TBS)), 0.08 (s, 12H, CH₃Si)

Conclusion générale

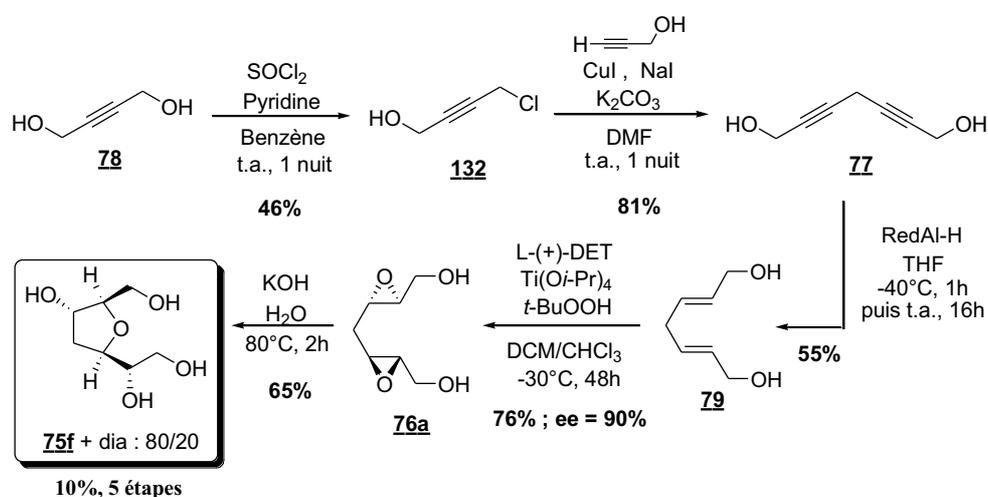
Le stress oxydant entraîne un phénomène de peroxydation lipidique. Les métabolites oxygénés, produits lors de ce phénomène à partir d'acides gras polyinsaturés, peuvent avoir des effets aussi bien bénéfiques que délétères. La synthèse de ces différents métabolites des AGPI est importante afin de montrer leurs propriétés en tant que biomarqueurs du stress oxydant et également d'en étudier leurs éventuelles activités biologiques.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés aux furanoïdes et plus particulièrement à la nouvelle famille des phytofuranes. Il a été démontré que l'AA, l'AdA et le DHA sont respectivement métabolisés, suivant un mécanisme radicalaire non-enzymatique, en IsoFs, diholmo-IsoFs et NeuroFs. Nous nous sommes donc demandés si l'ALA ne pouvait pas être, lui aussi, métabolisé suivant ce même mécanisme, en Phytofuranes (PhytoFs) au sein du règne végétal. La mise en évidence de ces nouveaux métabolites oxygénés, par des techniques de LC/MS-MS ou GC/MS-MS, nécessite alors de les synthétiser.

Les furanoïdes sont composés d'un même centre tétrahydrofuranique tri-substitué : deux chaînes latérales, qui seront différentes selon l'AGPI dont provient le furanoïde, et un hydroxyle de configuration *S* ou *R*. Chacune des familles (IsoF, NeuroF, diholmo-IsoF ou PhytoF) est composée d'une multitude d'isomères, c'est pourquoi, il est important d'établir une stratégie de synthèse divergente et flexible permettant d'accéder à la majorité d'entre eux. Les trois stratégies de synthèse déjà développées ne sont pas suffisamment flexibles et divergentes pour accéder à toutes les familles, toutes les stéréochimies et les deux types, alkényle et ènediol, de ces furanoïdes. C'est pourquoi, nous avons développé une nouvelle stratégie plus divergente et plus flexible. Elle repose sur l'obtention originale et innovante du cycle tétrahydrofuranique comportant déjà 4 centres asymétriques, par un réarrangement de Payne et une cyclisation 5-*exo-tet* à partir d'un bis-époxyde de symétrie C₂.

Synthèse du centre tétrahydrofuranique *cis*

Le centre tétrahydrofuranique de stéréochimie *cis* **75f** a été synthétisé à partir du butyne-diol **78** en 5 étapes avec un rendement de 10% (Schéma 168). Le contrôle des 4 centres asymétriques est réalisé en une seule étape énantiosélective, une double époxydation de Sharpless.

Schéma 168 : Synthèse du centre tétrahydrofuranique *cis* **75f**

Lors de l'étape clé d'obtention du cycle tétrahydrofuranique, nous pensions pouvoir réaliser un double réarrangement de Payne suivi d'une cyclisation 5-*exo-tet* donnant accès au composé **75a** (Schéma 169). Cependant ce composé n'a jamais été observé. En effet, le traitement du bis-époxyde **76a** de symétrie C_2 en milieu basique mène à un mélange de diastéréoisomères (80/20). La stéréochimie du produit majoritaire, le tétraol **75f**, a été identifiée par analyse aux rayons-X des cristaux de l'acétonide **157**, obtenu par protection du diol-1,2 lors l'étape suivante. Le tétraol **75f**, a donc été obtenu par un mono-réarrangement de Payne suivi d'une ouverture de l'époxyde terminal par des ions hydroxydes et d'une cyclisation 5-*exo-tet* (Schéma 169).

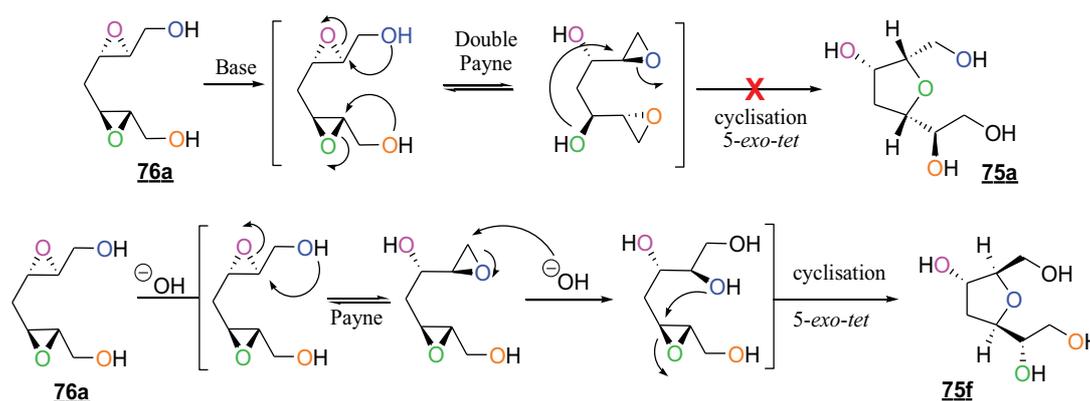


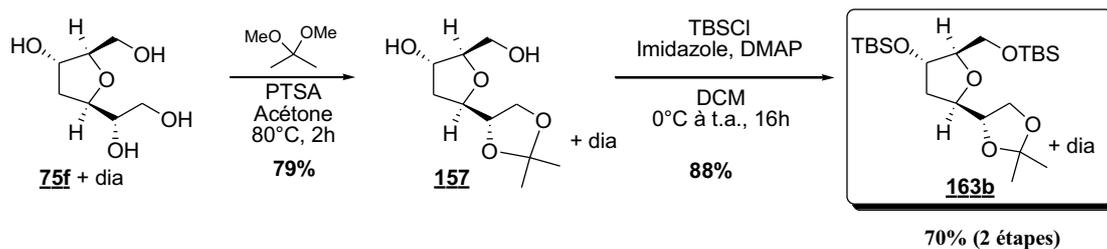
Schéma 169 : Double réarrangement de Payne-cyclisation 5-*exo-tet* Vs mono-réarrangement de Payne-ouverture de l'époxyde-cyclisation 5-*exo-tet*

L'étude de cette étape clé en milieu organique, liquide ionique et sans solvant, n'a pas permis de réaliser le double réarrangement de Payne, mais a mis en évidence que le bis-époxyde **139** résultant du double réarrangement de Payne a des difficultés à cycliser.

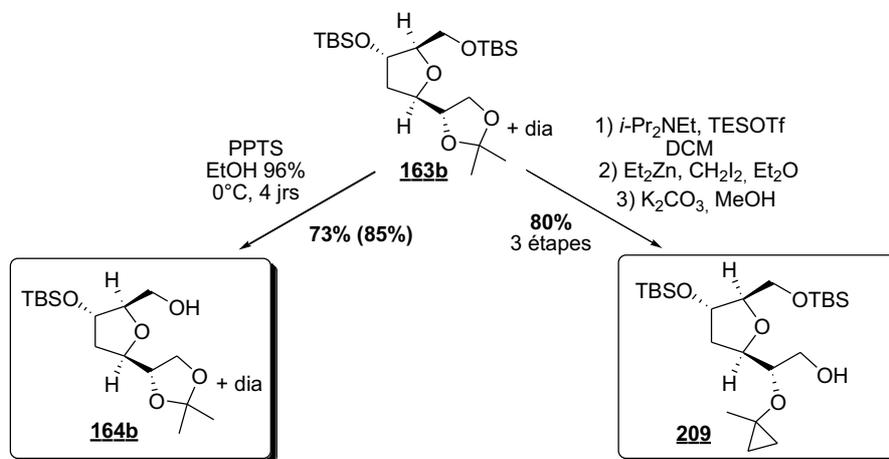
L'étude en milieu liquide ionique *méso*-tartrate, réalisée en collaboration avec le Dr. Yves Génisson du Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (LSPCMIB) de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, a permis d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction. Cependant, la montée en échelle reste limitée à 200 mg de bis-époxyde.

Intermédiaire commun à tous les furanoïdes : flexibilité d'ordre d'insertion des chaînes latérales

Le tétraol **75f** étant difficilement soluble en milieu organique, la différenciation des fonctions alcools n'a pas été évidente. Cependant, le diol-1,2 a été protégé par un acétonide (**157**) et les dernières fonctions alcools libres du composé **157** ont été protégées par des groupements TBS (Schéma 170). L'intermédiaire **163b** commun à la synthèse de tous les furanoïdes a alors été obtenu avec un rendement de 70% sur les 2 dernières étapes, et 7% de rendement à partir du butyndiol **78** (7étapes).

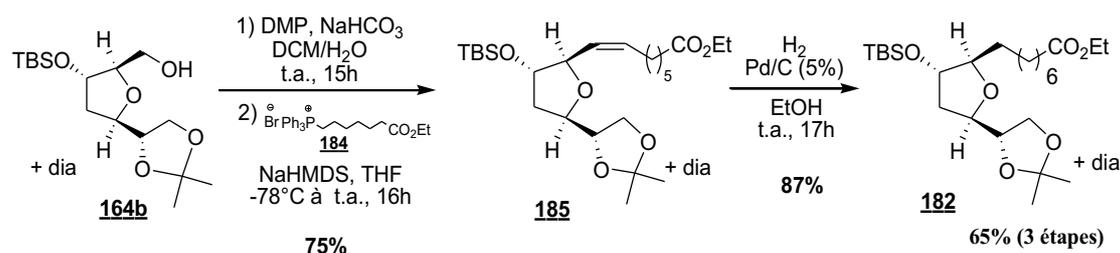


A partir de cet acétonide di-TBS 163b, l'ordre d'insertion des chaînes latérales est flexible. En effet, chaque alcool primaire peut être sélectivement déprotégé. Le clivage sélectif du groupement TBS primaire par le PTSA permet de libérer l'alcool primaire porté par la plus courte chaîne carbonée, alors que l'ouverture sélective de l'acétonide sur l'alcool primaire suivant la méthode de Rychnovsky permet de libérer l'alcool primaire porté par la plus longue chaîne carbonée (Schéma 171). Cette flexibilité offre l'avantage d'insérer les chaînes demandant une hydrogénation, en premier, et d'insérer les chaînes comportant des systèmes bis-allyliques sensibles, en fin de synthèse.

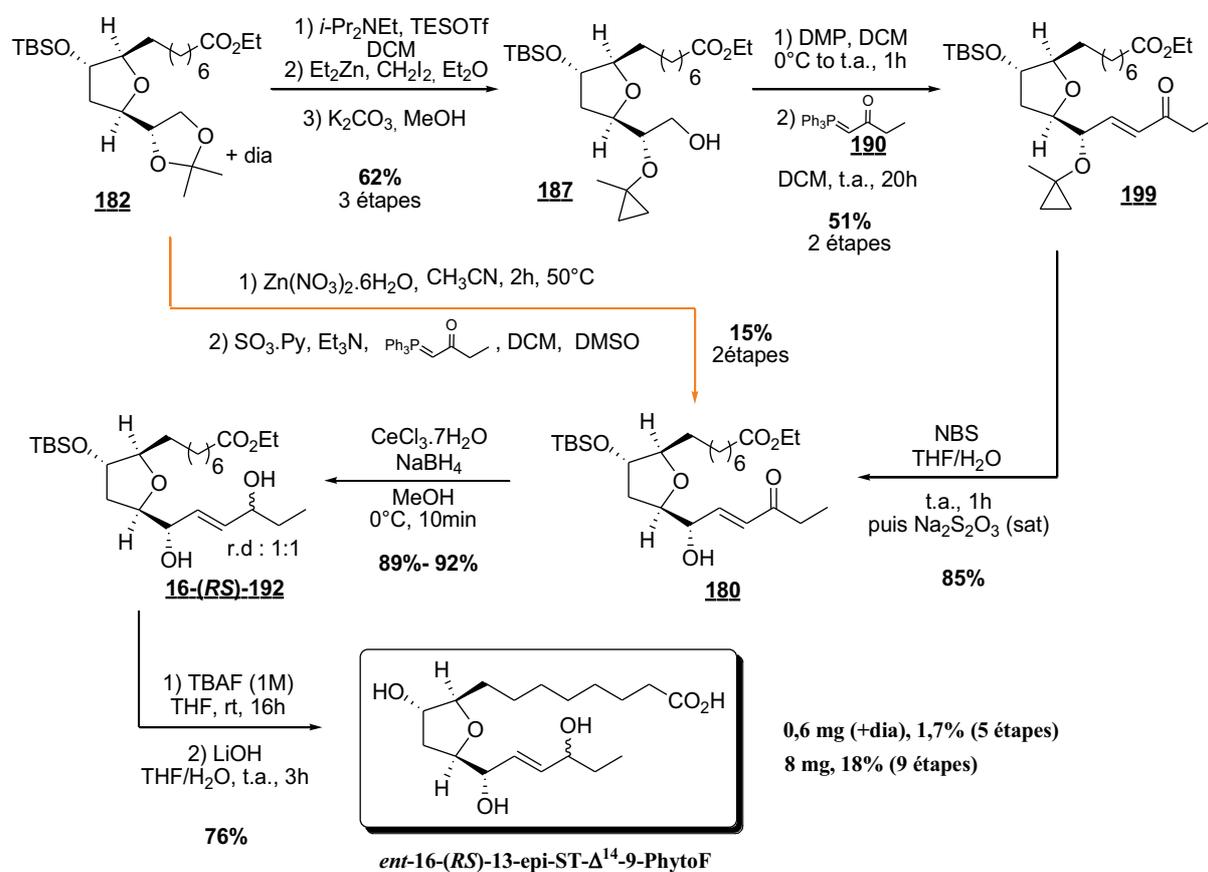


Synthèse de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF

La première chaîne latérale de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF a été introduite en 3 étapes à partir de l'intermédiaire 164b, avec un rendement de 65% (Schéma 172).

Schéma 172 : Synthèse de l'intermédiaire **182**

La synthèse de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF, PhytoF de type ènediol, a été achevée suivant 2 voies (Schéma 173). La première, employant la déprotection totale de l'acétonide en milieu acide, suivie d'une séquence oxydation-oléfination de Wittig one-pot, a été réalisée en 5 étapes avec un rendement de 1,7%. La seconde, employant l'ouverture sélective de l'acétonide, a été réalisée en 9 étapes avec un rendement de 18%. En plus d'avoir un meilleur rendement, cette dernière permet de séparer les diastéréoisomères par chromatographie sur colonne lors de l'étape d'ouverture de l'acétonide.

Schéma 173 : Synthèse de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF

Dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Jetty C.-Y. Lee de l'Université de Hong Kong, la synthèse de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF a permis de mettre en évidence l'existence des PhytoFs, par quantification en LC/MS-MS dans les noix, les pignons de pin, les graines de Chia et de lin. Cette étude a également mis en évidence que l'on retrouve principalement ces métabolites de l'ALA dans les noix.

Vers la synthèse de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF

La synthèse de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF a été envisagée suivant la même suite réactionnelle que nous venons de décrire, seules les structures des chaînes latérales sont différentes. La première chaîne latérale a été insérée et hydrogénée en 3 étapes à partir de l'intermédiaire **164b** avec un rendement de 70% (Schéma 174). La synthèse de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF n'a pas encore été achevée. Il reste 9 étapes, dont la déprotection sélective de l'acétonide déjà réalisée précédemment, l'introduction de la chaîne latérale α par réaction de HWE déjà étudiée au laboratoire et les étapes de déprotection.

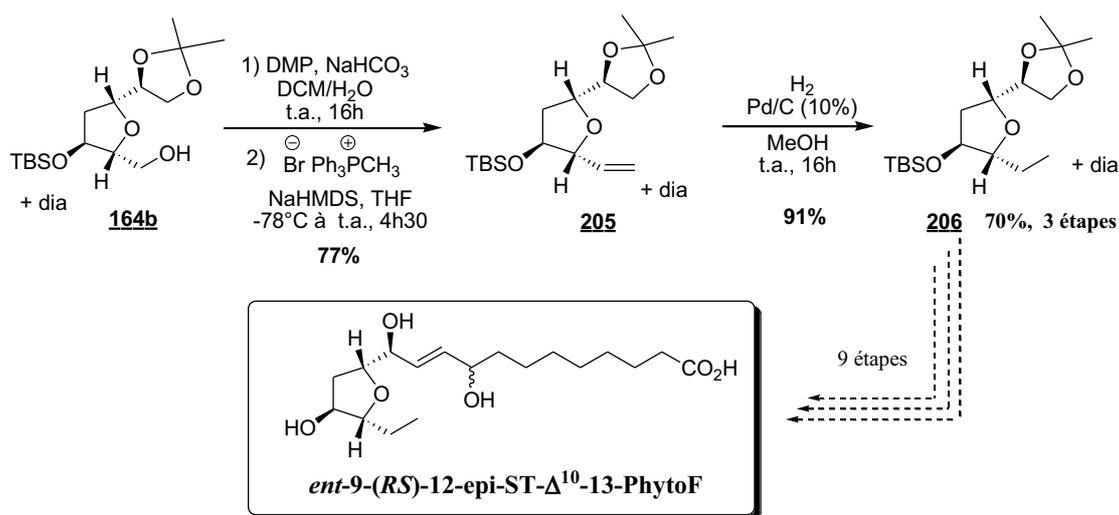


Schéma 174 : Vers la synthèse de la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF

Vers la synthèse de la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF

Une inversion dans l'ordre de déprotection des alcools primaires de l'intermédiaire clé permet d'accéder aux PhytoFs de type alkényle. A partir de l'intermédiaire **209**, obtenu par déprotection sélective de l'acétonide, la chaîne α de la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF a été introduite et la double liaison résiduelle réduite, en 3 étapes, avec un rendement de 36%. La *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF sera obtenue après une suite réactionnelle de 7 étapes dont la déprotection sélective de l'alcool primaire, l'introduction de la chaîne latérale ω par réaction de Wittig, toutes deux déjà réalisées précédemment et les étapes de déprotection.

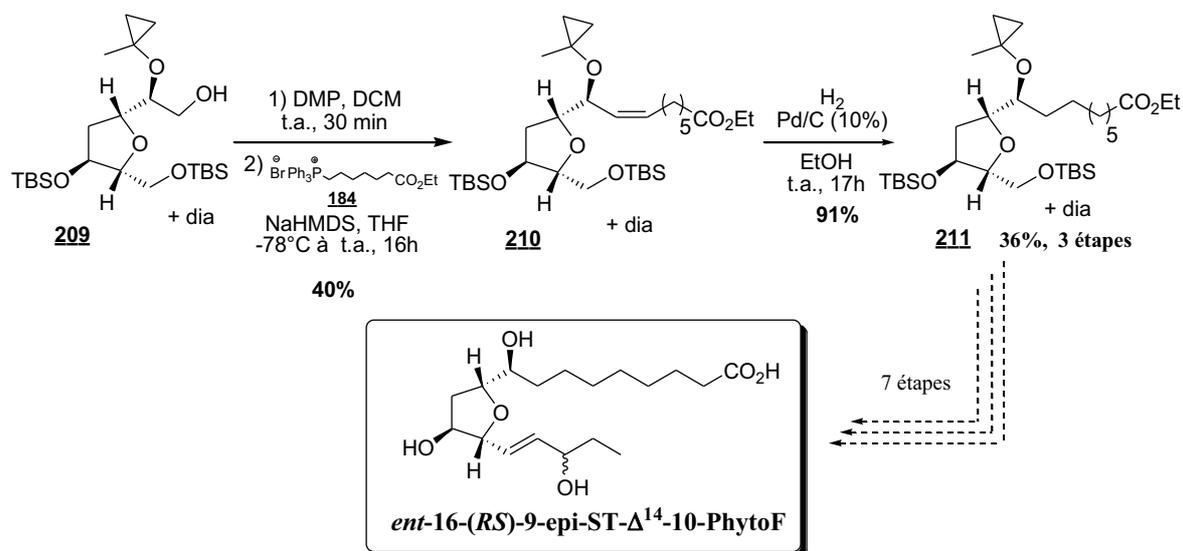


Schéma 175 : Vers la synthèse de la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF

Vers la synthèse de la *ent*-4-(*RS*)-ST- Δ^5 -7-NeuroF

Afin d'illustrer la divergence de notre stratégie, à partir de l'intermédiaire **164b**, nous avons envisagé de synthétiser une NeuroF, la *ent*-4-(*RS*)-ST- Δ^5 -7-NeuroF. Après insertion de la chaîne α , réduction de l'énone et protection TBS, le composé **4-(*RS*)-166** est obtenu en 4 étapes avec un rendement de 52% (Schéma 176). A partir de cet intermédiaire avancé, la chaîne latérale ω pourra être introduite après l'ouverture sélective de l'acétonide et

l'homologation d'un carbone. Ayant déjà réalisé des essais très prometteurs d'homologation d'un carbone, cette étape sera réalisée suivant une hydrolyse d'éther d'énol par le di-acétate de mercure. La synthèse totale de la *ent*-4-(*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-NeuroF pourra donc être achevée en 9 étapes à partir du composé **4-(*RS*)-166** après différentes étapes classiquement menées au laboratoire.

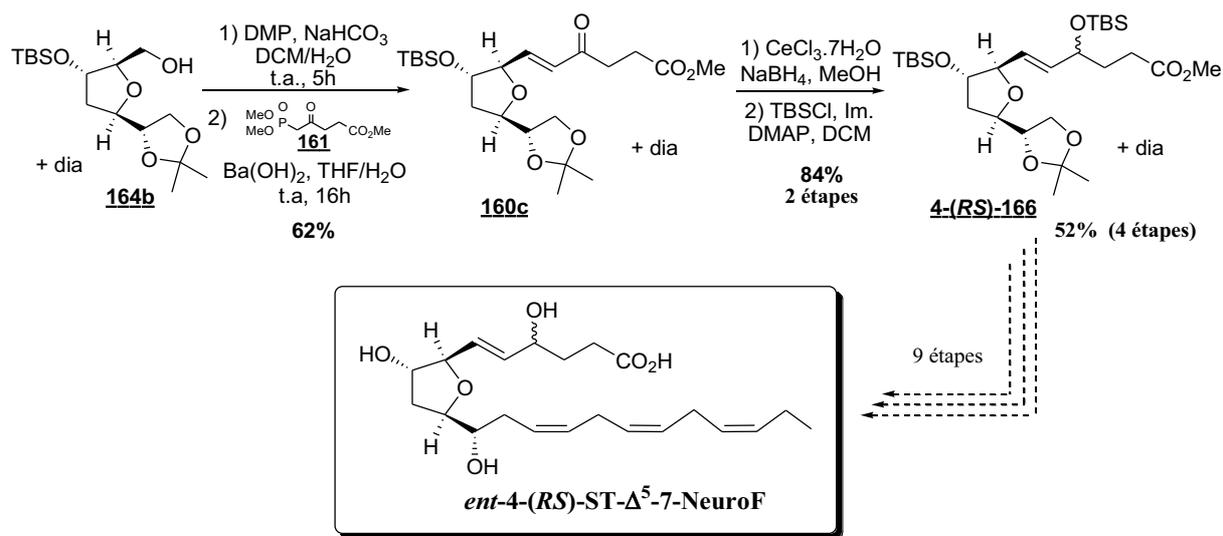


Schéma 176 : Vers la synthèse de *ent*-4-(*RS*)-*ST*- Δ^5 -7-NeuroF

Vers la synthèse du cycle tétrahydrofuranique *trans*

La possibilité de réduire le diyne **77** en diène-diol **80** de stéréochimie *Z,Z* par une hydrogénation sétréosélective *syn*, permettrait d'obtenir les furanoïdes, composés d'un cycle tétrahydrofuranique *trans*. En effet, cette réduction permet d'inverser la stéréochimie de deux centres asymétriques en position α des fonctions alcools, obtenus après double époxydation. Dans cet esprit, le (*Z,Z*)-diène-diol **80** a été obtenu par hydrogénation catalysée au Ni-P₂ avec un rendement de 59% (Schéma 177). Jusqu'à présent, les différents essais de double époxydation du diène-diol **80**, réalisés dans les conditions de Sharpless et de Jacobsen, non pas permis d'obtenir le bis-époxyde de stéréochimie C₂, mais d'autres catalyseurs vont être étudiés.

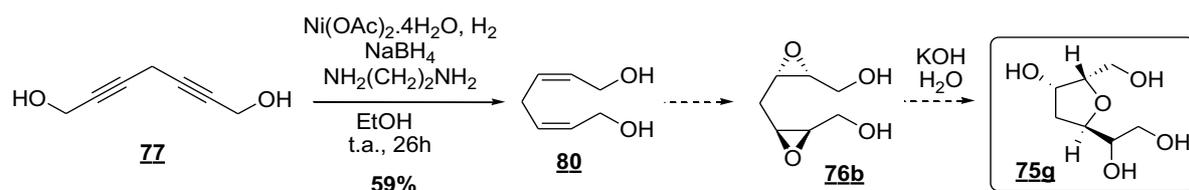
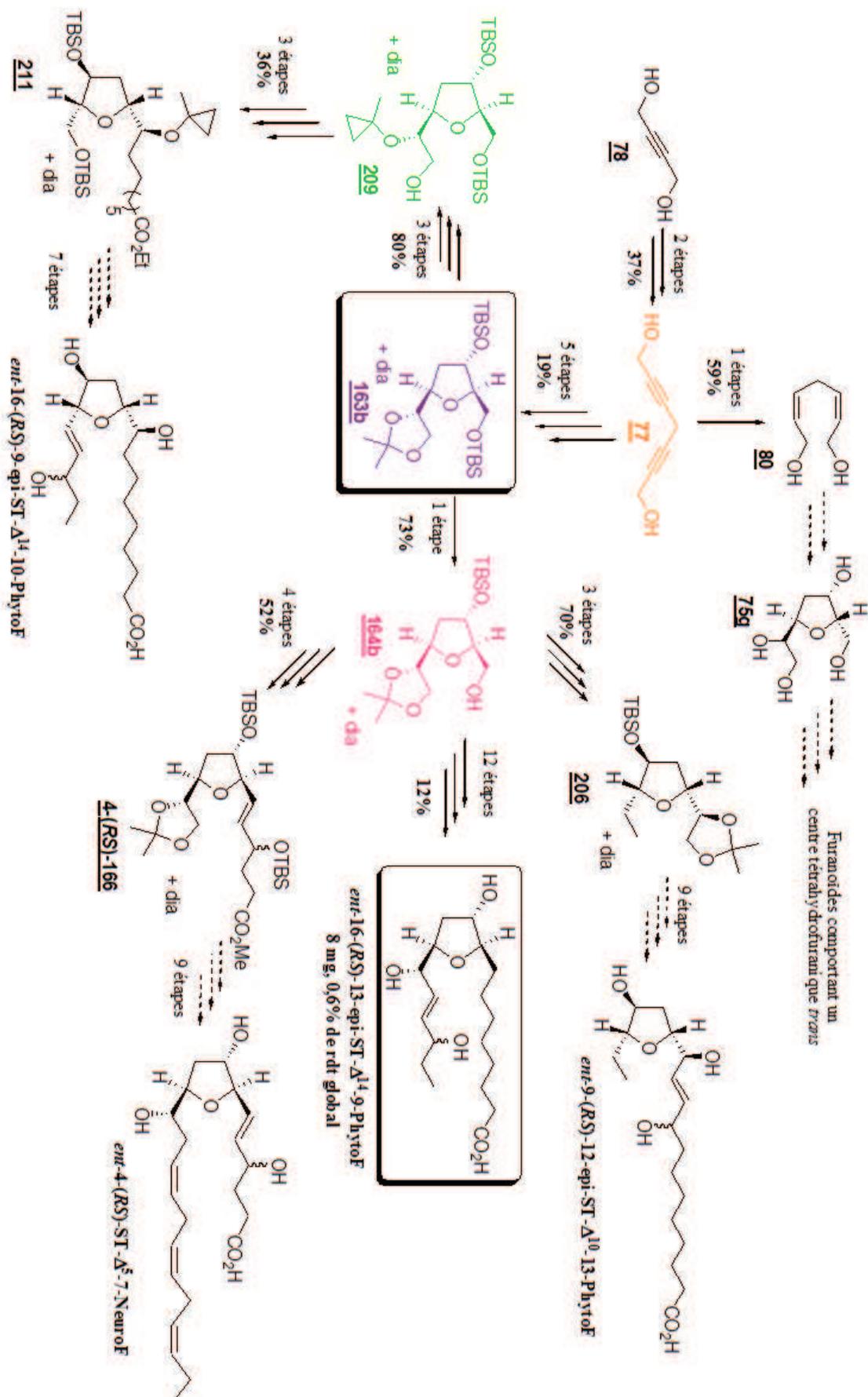


Schéma 177 : Vers la synthèse du cycle tétrahydrofuranique *trans*

En conclusion, au cours de ces travaux de thèse, la synthèse totale de la première PhytoF, la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF, a été réalisée, en 20 étapes et avec un rendement global de 0,8%. Ceci a permis de valider la première partie de notre stratégie de synthèse innovante. Cette première synthèse a surtout permis de mettre en évidence l'existence des PhytoFs. De plus, des études sur les potentielles activités biologiques de la *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF sont en cours. La divergence et la flexibilité de notre stratégie, seront prochainement illustrées par la synthèse totale de deux autres PhytoFs, la *ent*-9-(*RS*)-12-*epi*-ST- Δ^{10} -13-PhytoF et la *ent*-16-(*RS*)-9-*epi*-ST- Δ^{14} -10-PhytoF.



Annexe

Synthesis and Discovery of Phytofurans: Metabolites of α -Linolenic Acid Peroxidation

Received 00th January 20xx,
Accepted 00th January 20xx

C. Cuyamendous^a, K. S. Leung^b, T. Durand^a, J. C.-Y. Lee^{*b}, C. Oger^{*a}, J.-M. Galano^{*a}

DOI: 10.1039/x0xx00000x

www.rsc.org/

Phytofurans are novel metabolites produced by non-enzymatic peroxidation of α -linolenic acid. An unprecedented Payne rearrangement-cyclization of a C2-symmetric bisepoxide permitted construction of the core 3-hydroxy-2,5-disubstituted tetrahydrofuran. LC-MS/MS investigation provided evidence for the presence of phytofurans in nuts and seeds for the first time.

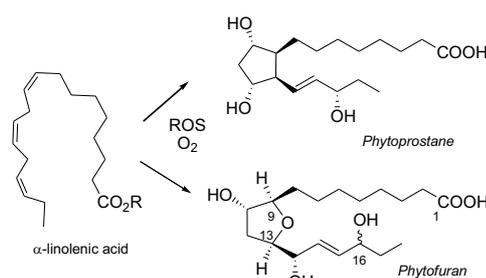
Omega 3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) such as α -linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are well known for their cardioprotective properties.¹ Under oxidative stress conditions these PUFAs are easily peroxidized to give oxygenated metabolites by reactive oxygen species (ROS),² and we recently showed that some oxygenated metabolites of DHA provide cardioprotection by exerting antiarrhythmic properties.³ In 1998, Muller and co-workers highlighted the formation of ALA enzyme-independent cyclic oxygenated metabolites in plants and expressed them as phytoprostanes (PhytoPs) (Scheme 1).⁴ Currently, PhytoPs stand as biomarkers of oxidative stress in biological systems, but also as protective defence molecules in plants and neurons.⁵ The presence of PhytoPs in plant oil from nuts and seeds is also pertinent in human diet and health.⁶ More recently, a novel non-enzymatic pathway of PUFA was uncovered leading to 3-hydroxy-2,5-disubstituted tetrahydrofuran structures, named Isofurans (IsoFs) from arachidonic acid (AA), Neurofurans (NeuroFs) from DHA and dihomo-IsoFs from adrenic acid (AdA). Our explorations in this field prompted us to investigate the occurrence of such mechanism pathways in plants and we successfully identified production of the phytofurans (PhytoFs) (named by analogy to

phytoprostanes and isofurans) from ALA for the first time.

Three strategies have been reported for the synthesis of this family of natural products by the group of Taber (IsoFs),^{7–9} Zanoni-Vidari (NeuroFs)¹⁰ and our group (dihomo-IsoFs and NeuroFs).^{11,12} We report herein on the development of a novel and powerful strategy for the synthesis of all members of this family of targets and their derivatives. We have applied this strategy to the synthesis of PhytoF and to our first target, *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF (**1**) from the enediol family.¹³ The Phytofuranic biosynthetic pathway from ALA can generate two classes of PhytoFs (alkenyl and enediol) each comprising two families, giving a potential total of 128 phytofuran isomers.¹⁴ We made the arbitrary choice to target the enediol metabolite *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF (**1**), knowing that LC-MS/MS analysis will not allow separation of the various stereoisomers in each family of PhytoFs.

Scheme 1. Representative structures of phytoprostane and phytofuran from ALA peroxidation. ROS = reactive oxygen species, R = monogalactosylacylglycerol.

As depicted in Scheme 2, in our synthetic plan for *ent*-16-(*RS*)-



13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF **1** we sought to target tetraol-furanic compound **2** with intrinsic orthogonal protection of the four hydroxyl groups to allow access to alkenyl or enediol PhytoF derivatives at a late stage. While the side chains of **1** could be introduced by Wittig and Horner-Wadsworth-Emmons reactions, the synthesis of enantio-enriched THF **2** would be accomplished via an unprecedented Payne rearrangement-cyclization sequence from C2-symmetric bis-epoxide **3**.¹⁵ Such a bis-epoxide could be accessed in 2 steps from hepta-2,5-diyne-1,7-diol intermediate **4**. These diyne intermediate would

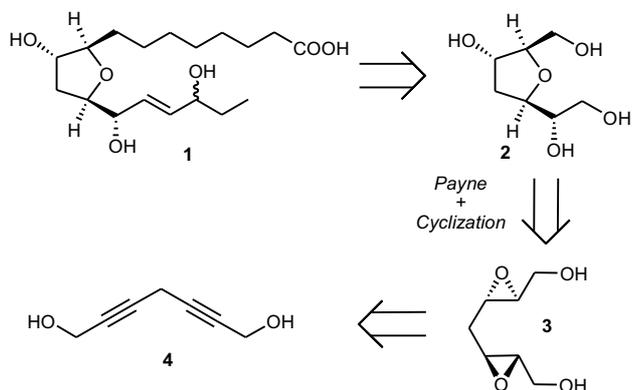
^a. Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) UMR CNRS 5247 - Université de Montpellier – ENSCM Faculté de Pharmacie 15 avenue Charles Flahault, 34093 Montpellier cedex 05, France E-mail: camille.oger@umontpellier.fr; jean-marie.galano@umontpellier.fr

^b. School of Biological Sciences, The University of Hong-Kong, Pokfulam Road, Hong Kong SAR (China) E-mail: jettylee@hku.hk

† Footnotes relating to the title and/or authors should appear here.

Electronic Supplementary Information (ESI) available: [details of any supplementary information available should be included here]. See DOI: 10.1039/x0xx00000x

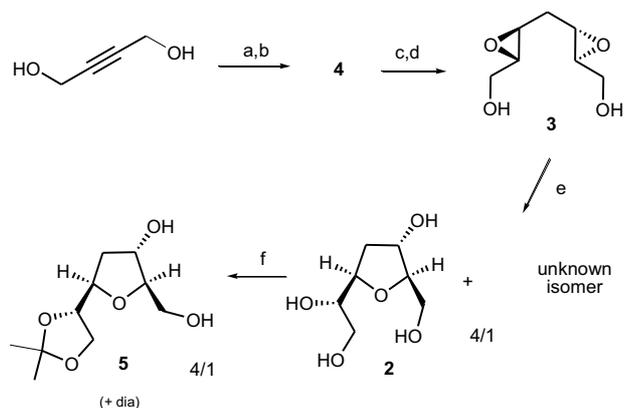
also permit access to various diastereoisomers of **2** by variation of the original alkene stereochemistry (*E* or *Z* configurations) before bisepoxide synthesis.



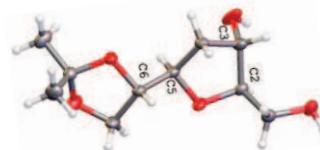
Scheme 2. Retrosynthetic analysis of phytofuran derivatives using an inedit Payne cyclisation sequence of C2-symmetric precursor.

The synthesis of bisepoxide **3** was performed according to the work of Hoffmann et al.,¹⁶ but with slight modification of the literature procedure. It started from the known 4-chlorobut-2-yn-1-ol after SOCl₂/pyridine chlorination of commercially available but-2-yne-1,4-diol in 46% yield (Scheme 3). A cross coupling reaction between chlorinated alkyne and prop-2-yn-1-ol was performed following Ivanov's procedure,¹⁷ yielding desired hepta-2,5-diyne-1,7-diol in 81% yield. Partial reduction of diyne **4** to give the *E/E*-diene using freshly prepared Red-Al reagent produced desired hepta-2,5-diene-1,7-diol in 55% yield on a multigram scale. Finally, double Sharpless asymmetric epoxidation (SAE) of the bis-allylic alcohol **3** using L-(+)-diethyl tartrate afforded the desired C2-symmetric (2*S*,2'*S*,3*S*,3'*S*)-bis-epoxide **3** in 76% yield and with 90% ee on a gram scale quantity and only 4 steps.

In our original plan, the epoxydiol THF **C** was to be obtained via two consecutive Payne epoxide rearrangement reactions (**A** to **B**) of **3** followed by cyclization (Scheme 4). However, it soon became apparent that the poor solubility of **3** in almost any organic solvent compatible with a Payne rearrangement reaction tempered this design process (a non-nucleophilic base in an aprotic media was necessary to avoid hydrolysis of the newly formed terminal epoxides from the Payne reactions).¹⁸ Switching to water or MeOH as the solvent resulted in complete dissolution of **3**, and a screening of bases (NaOH, LiOH, KOH, MeONa) and temperature conditions (rt, 80 °C)

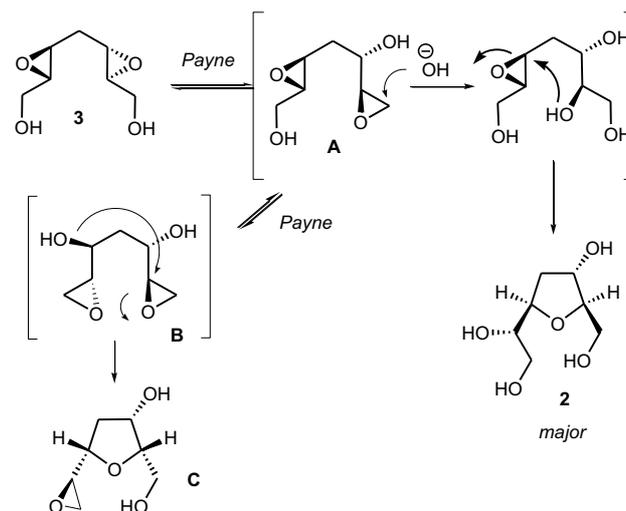


was performed to focus on the formation of the THF derivatives. Indeed, treating **3** with KOH (5 eq.) in water at 80 °C for 2 h furnished a 4/1 mixture of inseparable tetraol THF derivatives such as **2** in 65% yield (Scheme 3).



Scheme 3. Reagents and conditions: a) SOCl₂, Pyridine, Benzene, RT, 46%; b) prop-2-yn-1-ol, K₂CO₃, CuI, NaI, DMF, RT, 81%; c) LiAlH₄, 2-methoxyethanol, THF, -40 °C to RT, 55%; d) L-(+)-DET, Ti(Oi-Pr)₄, *t*-BuOOH, CH₂Cl₂/CHCl₃, -30 °C, 76%; 90% ee; e) KOH, H₂O, 80 °C, 65%; f) 2,2-dimethoxypropane, PTSA, acetone, reflux, 79%. DET = diethyltartrate, PTSA = *para*-toluenesulfonic acid.

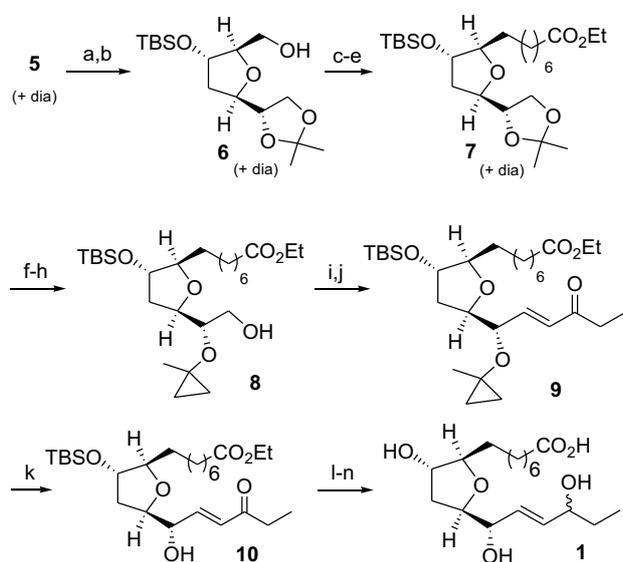
The other alkaline bases also furnished **2** but with lower yields, and reaction at rt required more than 4 days to proceed to completion with lower yields. Intensive NMR investigations did not secure the relative configuration of the two THF compounds recovered. Gratifyingly, treatment of that mixture of THF derivatives with 2,2-dimethoxypropane and a catalytic amount of PTSA in boiling acetone gave the corresponding protected inseparable diols in 79% yield. The crystalline nature of major diastereoisomer **5** meant that it could be crystallised to give crystals suitable for X-ray diffraction, therefore allowing its configuration to be assigned.¹⁴



Scheme 4. Proposed mechanisms for the major diastereomer **2** and double Payne sequence.

With regard to the stereochemistry observed for **2**, it became evident that the expected double Payne rearrangement/cyclization process (from **A** to **C**) did not occur but and that a single Payne rearrangement/ bimolecular epoxide-opening/ cyclization cascade was likely (Scheme 4). Such a conclusion also resulted from the isolation of a small amount of compound **B** from the reaction with KOH showing the feasibility of a double Payne reaction. Interestingly treatment of **B** under the same Payne conditions did not produce compound **C** and only starting material and unidentified polar compounds were isolated from the reaction. Finally, a greater mechanistic understanding of the reaction sequence was obtained by treatment of **3** with MeONa in

MeOH at 80 °C. This reaction afforded a mixture of THF compounds (7:3 ratio) bearing a methoxy substituent (the major compound having the MeO group in place of the nucleophilic hydroxide following scheme 4).¹⁴ Following the discovery of a reliable and easy route to supply the functionalized THF core of PhytoFs, we continued our synthetic venture. The poor solubility and handling of **2** meant that acetone THF **5** (together with minor unknown diastereoisomer) was used for the synthesis of the monoprotected TBS-ether **6** via a bisprotection-regioselective deprotection sequence in an overall 64% yield (Scheme 5). The primary alcohol **6** was oxidized using Dess-Martin periodinane followed by Wittig reaction with previously described $\text{BrPh}_3\text{P}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{Et}$ and NaHMDS in THF at -78°C in 75% overall yield. The Z-double bond formed was then subjected to catalytic hydrogenation with palladium over charcoal to complete the first side chain of compound **7** in 87% yield. To introduce the lipidic second side chain, functionalization of the acetone moiety was required.



Scheme 5. Reagents and conditions: a) TBSCl, imidazole, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 88%; b) PPTS, EtOH, 0°C, 73%; c) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT; d) $\text{BrPh}_3\text{P}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{Et}$, NaHMDS, THF, -78°C to RT, 75% over 2 steps; e) H_2 , Pd/C, EtOH, RT, 87%; f) i -PrNEt, TMSOTf, CH_2Cl_2 , 0°C to RT; g) Et_2Zn , CH_2Cl_2 , Et_2O , RT; h) K_2CO_3 , MeOH, RT, 62% over 3 steps; i) DMP, CH_2Cl_2 , 0°C to RT; j) 1-(triphenylphosphoranylidene)butan-2-one, CH_2Cl_2 , -51% over 2 steps; k) NBS, THF/ H_2O , RT, 85%; l) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH, 0°C RT; m) TBAF, THF, RT; n) LiOH, THF/ H_2O , RT, 67% over 3 steps. TES = triethylsilyl, Tf = trifluoromethanesulfonyl, NBS = *N*-bromosuccinimide, TBAF = tetrabutylammonium fluoride, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl, DMAP = 4-(*N*,*N*-dimethylamino)pyridine, PPTS = pyridinium *para*-toluenesulfonate, DMP = Dess Martin Periodinane, NaHMDS = sodium *bis*(trimethylsilyl)amide.

The best compromise was a three-step sequence developed by Rychnovsky and co-workers¹⁹ which permitted transformation of the acetone **7**, through an enol intermediate, into the free primary alcohol 1-methyl-1-cyclopropyl hydroxyl derivative **8** in 62% yield. Interestingly, flash chromatography purification of **8** permitted removal of the minor isomer obtained from the Payne sequence. Oxidation of the alcohol with Dess-Martin periodinane followed by the coupling with 1-(triphenylphosphoranylidene)butan-2-one gave enone **9** in

51% over 2 steps. The cyclopropyl group of **9** was removed thereafter using *N*-bromosuccinimide to give **10** in 85% yield.¹⁹ Luche reduction of the enone function gave a 1:1 mixture of epimers at C16 (epimers were chosen for mass spectrometry identification), followed by TBS deprotection, before hydrolysis using LiOH to give the first synthesis of PhytoF, *ent*-16-(*R,S*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF **1**. Eight milligrams of **1** was obtained using this 20-step sequence with an overall yield of 0.8%. Identification of the mass fragmentations from the MS/MS of the synthesized PhytoFs and evaluation by LC-MS/MS in plant foodstuffs will corroborate its presence without ambiguity.

For the first time, we established the presence of the natural PhytoFs in nuts and seeds, the progenitors of plants. The consumption of nuts and seeds has increased in recent years due to the popularity of the vegetarian and Mediterranean diets. ALA found in these nuts and seeds is the precursor of essential fatty acids, mainly EPA and DHA for the vegetarians, which are important components for the brain development and central nervous system, as well as in prevention of metabolic disorders. However, the conversion of dietary plant ALA to EPA and DHA *in vivo* is poor. Nevertheless, there are reports concerning the benefits of dietary nuts and seeds in prevention of cognitive dysfunction and cardiovascular diseases.^{20,21} When all facts are considered, it is possible that the beneficial *in vivo* effect of ALA from plants is due to other bioactive components. PhytoFs from ALA peroxidation have emerged as potential active components in plants and humans, and several isomers have been identified previously in plant oils.^{22,23} In human cells, some PhytoFs were found to display anti-inflammatory properties, and protect against oxidant-induced neuronal injuries.⁶

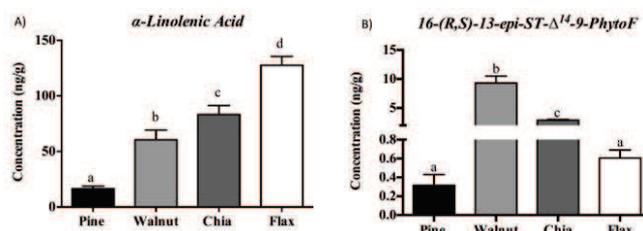


Figure 1. Concentration of α -linolenic acid and *ent*-16-(*R,S*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF in nuts and seeds. The lipid component was isolated by Soxhlet extraction and cleaned by SPE prior to LC-MS/MS measurement (refer to SI). Values of the column in graphical display is annotated as mean \pm SD, $n=4$. Columns sharing different alphabetical superscripts in each graph are significantly different at $p < 0.05$.

As depicted in Figure 1, we quantified the levels of ALA in nuts (pine nuts and walnuts) and seeds (flaxseeds and chia seeds) using the LC-MS/MS.¹⁴ We also identified and quantified one particular family of PhytoF for the first time with the help of our synthetic *ent*-16-(*R,S*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF **1** and the use of MS/MS.¹⁴ It should be noted that such analyses quantify the overall sum of all possible stereoisomers of 16-(*R,S*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF (because secondary MS fragmentation is likely to be similar for all isomers) which can be formed following the biosynthetic pathways. Surprisingly, large variations in ALA levels were observed in various samples (Figure 1A), and seeds generally had higher concentrations than the nuts. In addition,

the *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF concentration was successfully quantified in the same samples (Figure 1B). Notably, flaxseeds showed the highest ALA level but had a relatively low *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF level compared to walnuts and chia seeds, that contained less ALA. However, pine nuts had the lowest ALA level and the lowest *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF level, and the concentration of *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF in walnuts and chia seeds was approximately 10- to 20-fold higher than in flaxseeds and pine nuts.¹⁴ Our observations also indicate that the relative concentrations of the *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF do not necessarily mirror the relative ALA concentrations in the nuts and seeds.

Nuts and seeds consumed whole or in the form of an oil extract are known to have health benefits; to date, some of this bioactivity has been attributed to oxygenated ALA and potentially to phytoprostanes. However, the concentrations of *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF found in the nuts and seeds are comparable to those of phytoprostanes reported previously²³ and so could also have a functional role in human health. Currently our group is conducting *in vivo* studies to validate the potency of *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF in biological systems.

In conclusion, the total synthesis of a phytofuran natural product, *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF (**1**) was accomplished using an innovative synthetic strategy involving a Payne rearrangement-cyclization sequence of a C2-symmetric intermediate. We also quantified levels of *ent*-16-(*RS*)-13-*epi*-ST- Δ^{14} -9-PhytoF in plant foodstuffs for the first time. Further studies are on-going to achieve the synthesis of the three remaining types of PhytoFs using our novel and flexible approach and to further establish their presence in dietary plants and their role in human health.

We would like to thank to University of Montpellier (UM) for the doctoral fellowship of CC and the PIVERT project N° 2014/GENESYS/WP6P4-linoprostanes. We also thank Dr. Arie Van der Lee for performing X-ray analysis.

Notes and references

‡ Relative concentration of ALA and PhytoF in seeds and nuts can be subject to variation depending on the source and storage conditions.

- 1 P. L. McLennan, *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2014, 1–24.
- 2 U. Jahn, J.-M. Galano and T. Durand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 5894–5955.
- 3 J. Roy, C. Oger, J. Thireau, J. Roussel, O. Mercier-Touzé, D. Faure, E. Pinot, C. Farah, D. F. Taber, J.-P. Cristol, J. C. Y. Lee, A. Lacampagne, J.-M. Galano, T. Durand and J.-Y. Le Guennec, *Free Radic. Biol. Med.*, 2015, in press, 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.014
- 4 S. Parchmann and M. J. Mueller, *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 32650–5.

- 5 T. Durand, V. Bultel-Poncé, A. Guy, S. Berger, M. J. Mueller and J.-M. Galano, *Lipids*, 2009, **44**, 875–888.
- 6 L. Minghetti, R. Salvi, M. Lavinia Salvatori, M. Antonietta Ajmone-Cat, C. De Nuccio, S. Visentin, V. Bultel-Poncé, C. Oger, A. Guy, J.-M. Galano, A. Greco, A. Bernardo and T. Durand, *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, **73**, 41–50.
- 7 D. F. Taber and Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 926–933.
- 8 D. F. Taber, P. G. Reddy and K. O. Arneson, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3467–74.
- 9 D. F. Taber, P. Gu and R. Li, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 5516–22.
- 10 M. Valli, P. Bruno, D. Sbarbada, A. Porta, G. Vidari and G. Zanoni, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 5556–5567.
- 11 A. De La Torre, Y. Y. Lee, C. Oger, P. T. Sangild, T. Durand, J. C.-Y. Lee and J.-M. Galano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 6249–6252.
- 12 A. de la Torre, Y. Y. Lee, A. Mazzoni, A. Guy, V. Bultel-Poncé, T. Durand, C. Oger, J. C.-Y. Lee and J.-M. Galano, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 2442–2446.
- 13 For an understanding about nomenclature see: D. F. Taber, J. P. Fessel and L. J. Roberts II, *Prostag. Oth. Lipid M.*, 2004, **73**, 47–50.
- 14 For more details see supporting information.
- 15 For a C2-symmetric Payne rearrangement-cyclization sequence leading to a meso THF derivative see: T. R. Hoye and S. A. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 6196–6198.
- 16 R. W. Hoffmann, B. C. Kahrs, J. Schiffer and J. Fleischhauer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1996, 2407–2414.
- 17 I. V. Ivanov, N. V. Groza, S. G. Romanov, H. Kühn and G. I. Myagkova, *Synthesis*, 2000, 691–694.
- 18 R. M. Hanson, in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- 19 S. D. Rychnovsky and J. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7219–7222.
- 20 A. Trichopoulou, A. Kyrozis, M. Rossi, M. Katsoulis, D. Trichopoulos, C. L. Vecchia and P. Lagiou, *Eur. J. Nutr.*, 2014, 1–11.
- 21 K. Lane, E. Derbyshire, W. Li and C. Brennan, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2014, **54**, 572–579.
- 22 J. Collado-González, S. Medina, T. Durand, A. Guy, J.-M. Galano, A. Torrecillas, F. Ferreres and A. Gil-Izquierdo, *Food Chem.*, 2015, **178**, 212–220.
- 23 K. Karg, V. M. Dirsch, A. M. Vollmar, J. L. Cracowski, F. Laporte and M. J. Mueller, *Free Radic. Res.*, 2007, **41**, 25–37.

RESUME en français

L'acide alpha-linolénique (ALA, C18:3 n-3) est présent dans les membranes lipidiques des végétaux. Lors d'un stress oxydant, l'oxydation radicalaire non-enzymatique de cet acide gras polyinsaturé pourrait conduire à la formation de métabolites tétrahydrofuraniques nommés phytofuranés (PhytoFs). Souhaitant mettre en évidence leur existence et étudier leurs potentielles activités biologiques, nous avons développé une stratégie de synthèse divergente et flexible permettant d'accéder à ces métabolites de type PhytoFs.

TITRE en anglais

Total Synthesis of Phytofuranans: Novels metabolites of α -Linolenic acid

RESUME en anglais

Alpha-linolenic acid (ALA, C18:3 n-3) is the major polyunsaturated acid in plant membranes. During an oxidative stress, the non-enzymatic radical peroxidation of this acid would lead to tetrahydrofuran metabolites called phytofuranans (PhytoFs). In order to bring into light their existence and to study their biological activities, we develop a divergent and flexible strategy to access to these metabolites.

DISCIPLINE

Chimie Organique

MOTS-CLES

Stress oxydant, Biomarqueurs, Acides gras polyinsaturés, Synthèse totale, Phytofuranés

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) : Equipe de Synthèse de Lipides Bioactifs, UMR 5247 CNRS - Université Montpellier, Faculté de Pharmacie, 15 avenue Charles Flahault, BP 14491, F-34093 Montpellier cedex 05.