



ISOPROSTANOID DERIVATIVES HEMISYNTHESIS PATHWAY FROM *CATALPA BIGNONIOIDES W.* HETEROSIDES

Salim BENMAOUCHE,¹ Thomas GASLONDE,¹ Jean Marie GALANO,² Claire CUYAMENDOUS,¹ Brigitte DEGUIN¹

¹Cibles Thérapeutiques et Conception de Médicaments (CiTCoM), UMR CNRS 8038, Université Paris Cité, Faculté de Pharmacie de Paris, France

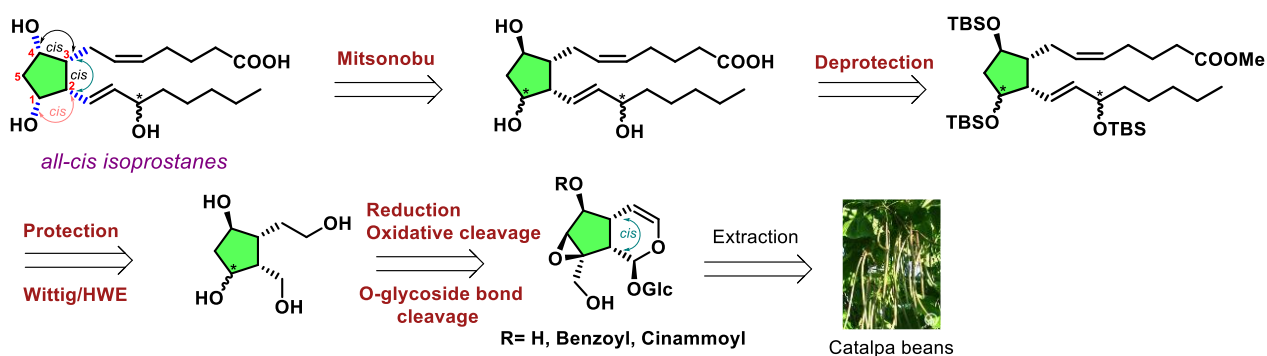
²Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR CNRS 5247, Université de Montpellier, Faculté de Pharmacie, France

Isoprostanoïds sont des métabolites naturels produits par un stress oxydatif sur des acides gras. Certains agissent comme des biomarqueurs du stress oxydatif et présentent des activités biologiques, y compris anti-inflammatoires, neuroprotectrices, et antiarythmiques.¹ Cependant, les dérivés isoprostanoïdes *all-cis* n'ont jamais été isolés et leur synthèse est très complexe en raison de leur structure encombrée.

Avec cela en tête, nous proposons une stratégie hémisynthétique pour accéder à ces dérivés à partir de naturels iridoïdes, catalposide et catalpol, extraits de *Catalpa bignonioides W.* fruits. Catalpol et son dérivé ester; catalposide sont des matériaux de départ idéaux car ils fournissent tous deux un squelette chiral, polyfonctionnel avec une configuration stéréochimique partiellement adaptée pour synthétiser des isoprostanoïdes *all-cis*.²

L'approche synthétique (schéma 1) comprend une inversion stéréochimique aux positions 1 et 4 via Mitsunobu, greffage de la chaîne grasse par Wittig et HWE olefination³ et protection des alcools secondaires dans le polyol dérivé de la coupure de la partie osidique de l'iridoïde.⁴

En raison de la haute fonctionnalisation des structures d'iridoïdes, cette approche est délicate, nécessitant un contrôle simultané de la très haute réactivité du squelette cyclopenta[c]pyran et de ses fonctions.



Scheme 1. Followed retrosynthetic route.

References

¹ Galano, J.-M.; Lee, Y. Y.; Oger, C.; Vigor, C.; Vercauteren, J.; Durand, T.; Giera, M.; Lee, J. C.-Y.; Progress in Lipid Research, **2017**, 68, 83.

² Oh, Y.; Lee, D.; Park, S.; Kim, S. H.; Kang, K. S. *Molecules* **2021**, 26, 362.

³ X. Cachet, B. Deguin, M. Koch, K. Makhlof, F. Tillequin. *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 400.

⁴ Carnevale, G.; Davini, E.; Iavarone, C.; Trogolo, C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5343.