HAL
open science

Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels

Freddy Pessel

To cite this version:

Freddy Pessel. Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA112235 . tel-00986261

HAL Id: tel-00986261

https://theses.hal.science/tel-00986261

Submitted on 2 May 2014

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.

UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : ED470

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay

DISCIPLINE : Chimie Organique

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 04/11/2013

par

Freddy PESSEL

Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels

Directrice de thèse :	Marie-Christine SCHERRMANN	Professeur (Université Paris-Sud)
Co-directrice de thèse :	Isabelle BILLAULT	Maître de Conférences HDR (Université Paris-Sud)

Composition du jury :

Président du jury :	Jacques AUGE	Professeur (Université de Cergy-Pontoise)
Rapporteurs :	Thierry BENVEGNU	Professeur (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes)
	Alberto MARRA	Professeur (Université Montpellier 2)
Examinateurs :	Stéphanie BAUMBERGER	Professeur (AgroParisTech)
	Isabelle BILLAULT	Maître de Conférences HDR (Université Paris-Sud)
	Marie-Christine SCHERRMANN	Professeur (Université Paris-Sud)

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mes deux directrices de thèse, Marie-Christine Scherrmann et Isabelle Billault pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce projet et pour toutes les connaissances en chimie verte que j'ai acquises. Je leur suis infiniment reconnaissant pour leur disponibilité et leur patience et pour m'avoir suivi, conseillé et guidé tout au long de ces trois années.

Je remercie le Pr. Cyrille Kouklovsky du LCPSN, le Pr. David Aitken du LSOM et l'ensemble des membres de chaque laboratoire pour leur accueil au sein de leurs équipes de recherche.

Je remercie le Pr. Thierry Benvegnu, le Pr. Alberto Marra, le Pr. Jacques Augé et le Pr. Stéphanie Baumberger d'avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie Christine Le Narvor et Maryline Mace du LCOM qui m'ont accueilli avec beaucoup de gentillesse à chaque fois que j'ai souhaité utiliser le lyophilisateur et la centrifugeuse. De même, je remercie le LSB pour le prêt de leur lyophilisateur.

Je remercie également Amandine et Jean Pierre pour leur aide et le temps qu'ils m'ont consacré afin d'améliorer la qualité de mes spectres RMN.

Je remercie Josiane Eche, Pascale Jegou et René Brennetot pour leur accueil et leur collaboration aux travaux effectués sur le cuivre.

Un grand merci à tous les doctorants et stagiaires du LCPSN et du LSOM aussi bien pour toutes les discussions sur la chimie que nous avons pu avoir que pour leur sympathie et l'ambiance dans lesquelles vous m'avez permis d'évoluer tout au long de mon doctorat.

A ma famille, à mes proches et à Lison : tout simplement merci pour tout.

Remerciements 3
1 Introduction 7
1.1 Contexte 9
1.2 Les métriques de la chimie verte 11
1.3 Solvants alternatifs éco-compatibles 14
1.3.1 Pourquoi en a-t-on besoin ? 14
1.3.2 Le polyéthylène glycol 18
1.3.3 L'eau 22
1.3.4 L'éthanol 24
1.4 Les flavonoïdes 25
1.4.1 Structure chimique et classification 25
1.4.2 Biosynthèse 27
1.4.3 Extraction et disponibilité des flavonoïdes 29
1.5 Flavonoïdes et lutte contre le stress oxydant 33
1.5.1 Les espèces réactives de l'oxygène 33
1.5.2 Les flavonoïdes contre les ERO 34
1.5.2.1 Les flavonoïdes dans la protection des plantes contre les UV 34
1.5.2.2 Les flavonoïdes, inhibiteurs d'enzymes 35
1.5.2.3 Les flavonoïdes, piégeurs d'ions métalliques 35
1.5.2.4 Neutralisation directe et indirecte d'ERO 36
1.5.2.5 Oxydation des flavonols 41
1.6 Exemples de synthèses de glycosylflavonoïdes 45
1.6.1 Synthèse de *O*-glycosylflavonols 45
1.6.2 Synthèse de *C*-glycosylflavones 46
1.7 Objectifs du travail 50
2 Résultats & discussion 53
2.1 Synthèse du motif sucre 55
2.1.1 Réaction de *C*-glycosylation 55
2.1.2 Etude de la réaction de bromation 56
2.2 Synthèse du motif flavonoïde 61
2.2.1 Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone 61
2.2.2 Réaction d'aldolisation 66

2.2.3 Réaction d'Algar-Flynn-Oyamada 74
2.3 Réaction de CuAAC 81
2.3.1 Etude préliminaire de la réaction de CuAAC 81
2.3.1.1 1,2,3-triazole soluble dans les solvants organiques 82
2.3.1.2 1,2,3-triazole soluble dans l'eau 86
2.3.2 Synthèse des glycosylflavonoïdes 92
2.4 Evaluation de l'éco-compatibilité du procédé 96
2.5 Evaluation de l'hydrosolubilité des glycosylflavonoïdes 98
3 Conclusion générale 101
4 Partie expérimentale 105
Références 161

1 Introduction

1.1 Contexte

En 2050, la population mondiale atteindra presque 10 milliards d'habitants. Ce qui représentera une augmentation de plus de 40% en seulement quarante ans. Or, les ressources de la planète sont limitées. Pour éviter un effondrement de nos sociétés dû à la pénurie de matières premières, celles-ci doivent évoluer pour apprendre à économiser les ressources naturelles et à mieux contrôler la pollution et le recyclage.

Depuis son origine, l'industrie chimique est très consommatrice d'énergie et très dépendante des ressources fossiles. Aujourd'hui, elle est un des plus importants secteurs d'activités (3ème en France [1]) avec de nombreuses ramifications dans d'autres secteurs industriels. L'implication de la chimie dans le développement durable permettra aux entreprises chimiques de jouer un rôle central, non seulement dans le développement de nouvelles solutions, mais aussi dans l'atténuation de l'empreinte environnementale de l'industrie en général.

Ce changement vers une meilleure gestion des ressources de la planète et vers une chimie moins polluante a déjà été initié. En 1991, Paul Anastas, alors responsable de la Direction Générale de la Chimie Industrielle à l'Agence pour la Protection de l'Environnement des Etats-Unis, a énoncé le concept de « Green Chemistry ». La chimie verte est l'ensemble des principes et des techniques visant à réduire ou éliminer l'usage ou la formation de substances dangereuses et/ou toxiques dans la conception, la production et l'utilisation des produits chimiques. Cette définition a ensuite été complétée par les 12 principes de la chimie verte énoncés par Paul Anastas et John Warner en 1998 [2] :

1. Prévention : il vaut mieux limiter la production de déchets plutôt qu'investir dans leur élimination.

2. Economie d'atomes : les procédés chimiques doivent être conçus afin d'incorporer le maximum des atomes des produits de départ dans la molécule finale.

3. Synthèses chimiques moins nocives : les méthodes de synthèse doivent être conçues afin de créer et d'utiliser des substances non toxiques pour l'être humain et pour l'environnement.

4. Conception de produits chimiques plus sûrs : les produits chimiques doivent être conçus pour effectuer leur action principale en minimisant leur toxicité.

5. Solvants et auxiliaires plus sûrs : les auxiliaires doivent être éliminés si possible ou, si nécessaires pour la synthèse, ils doivent être inoffensifs.

6. Amélioration du rendement énergétique : la quantité d'énergie utilisée pendant le processus doit être minimisée.

7. Utilisation de matières premières renouvelables lorsque possible.

8. Réduction des dérivés : toutes les réactions non nécessaires (par exemple protection/déprotection) doivent être minimisées car chaque étape nécessite des réactifs supplémentaires et produit des déchets.

9. Catalyse : l'utilisation des catalyseurs, mieux si sélectifs, est préférée à l'utilisation de réactifs stœchiométriques.

10. Conception de substances non persistantes : les produits chimiques doivent être conçus pour se transformer en produits de dégradation inoffensifs après leur utilisation.

11. Analyse en temps réel pour la prévention de la pollution : la réalisation de méthodes d'analyse en temps réel de la production de déchets est nécessaire.

12. Chimie essentiellement sécuritaire afin de prévenir les accidents : les produits utilisés dans un processus et leur forme doivent être étudiés afin de limiter les rejets, les incendies, les explosions et tous les accidents chimiques en général.

Cette approche a été complétée en 2003 par les 12 principes de la « Green Engineering » (Ingénierie verte) [3] définie comme étant : La conception, la commercialisation, et l'utilisation de procédés et de produits, qui sont économiquement réalisables et qui minimisent d'une part la génération de pollution à la source et d'autre part les risques pour la santé humaine et l'environnement.

1. Le concepteur doit veiller à ce que toutes les matières, les énergies et les produits utilisés soient intrinsèquement les moins dangereux possible.

2. Il est préférable d'éviter la production de déchets à la source plutôt que de collecter et de traiter les déchets.

3. Les opérations de séparation et de purification doivent être conçues de façon à minimiser la consommation d'énergie et les quantités de matières utilisées.

4. Les produits, procédés et systèmes doivent être conçus de manière à obtenir la meilleure efficience en termes de quantités de matières, d'énergie, d'espace et de temps.

5. Les procédés doivent être dimensionnés en fonction des quantités à produire (*output pulled* ou flux tiré) et non en fonction des quantités entrantes disponibles (*input pushed* ou flux poussé), tant pour ce qui concerne l'énergie que les matières.

6. La complexité et l'entropie des substances et des systèmes doivent être prises en compte avant tout recyclage, réutilisation ou valorisation.

7. Lors de la conception, la durabilité, et non la pérennité, doit être un objectif.

8. Une capacité superflue est à considérer comme un défaut de conception lors de la conception d'un procédé (le concept « une taille unique suffit pour tout » est à rejeter).

9. La diversité des matières mises en œuvre dans les produits doit être réduite autant que faire se peut afin d'en faciliter la déconstruction et la valorisation.

10. La conception de produits, de procédés et de systèmes doit intégrer et interconnecter les flux d'énergie et de matières disponibles.

11. Les produits, procédés et systèmes doivent être conçus pour en permettre la valorisation après leur cycle normal de vie.

12. Les matières premières et les énergies doivent être renouvelables plutôt qu'épuisables.

C'est dans ce contexte de chimie verte que nous avons souhaité développer un procédé éco-compatible pour la synthèse de flavonoïdes fonctionnalisés par des sucres. Ces sucres, issus de la biomasse, seraient alors valorisés en composés à activité antioxydante et pourraient notamment être utilisés dans le domaine de la cosmétique. Pour être en adéquation avec les différents principes de la chimie verte, ce procédé devra favoriser l'utilisation de solvants éco-compatibles et l'économie d'atomes en impliquant des synthèses sans groupement protecteur et des réactions économes en atomes.

1.2 Les métriques de la chimie verte

L'évaluation de l'éco-compatibilité d'un procédé ne peut se faire de façon subjective, et nécessite l'utilisation d'outils prenant en compte la quantité de réactifs et d'auxiliaires utilisés ainsi que la quantité de déchets produits.

Avant d'évaluer le procédé, il est tout d'abord possible d'évaluer seulement la réaction par le calcul de l'économie d'atomes (*atom economy,* AE) (Équation 1). Ce métrique introduit par Trost [4] mesure le pourcentage d'incorporation (en masse) des atomes des produits de départ dans le produit final.

$$AE = \frac{M_{produit}}{\sum M_{réactifs}}$$

Équation 1

S'il est limité par le fait qu'il ne prenne pas en compte les excès de réactifs et qu'il considère un rendement de 100%, il reste tout de même utile pour la conception d'une stratégie de

synthèse éco-compatible qui devrait se faire en choisissant des réactions dont l'économie d'atomes est maximale.

Afin de réellement évaluer quel pourcentage de masse de réactif est retrouvé dans le produit, il est possible de calculer l'efficacité de masse de la réaction (*reaction mass efficiency*, RME) (Équation 2). Ce métrique tient compte des excès de réactifs ainsi que du rendement de la réaction. [5]

$$RME = \frac{m_{produit}}{\sum m_{réactifs}}$$

Équation 2

Cependant, la synthèse d'un produit nécessite également l'utilisation d'auxiliaires ne rentrant pas dans la composition de celui-ci (solvants, catalyseurs, phases aqueuses, support de chromatographie, etc). Et pour évaluer correctement un procédé, il est indispensable d'en tenir compte. L'intensité de masse (*mass intensity*, MI) (Équation 3) [5] et le facteur environnemental (*E-factor*, E) (Équation 4) défini par Sheldon [6] permettent d'estimer la quantité de substances utilisées au cours du procédé ainsi que la quantité de rejets générés.

$$MI = \frac{masse\ totale\ utilisée\ dans\ le\ procédé}{masse\ de\ produit}$$

Équation 3

$$E = \frac{masse\ totale\ de\ déchets}{masse\ de\ produit}$$

Équation 4

$$MI = E + 1$$

Équation 5

Si le calcul de ces métriques est facilement réalisable pour une étape de synthèse, il devient beaucoup plus compliqué pour un procédé multi étapes pouvant en plus présenter des points de convergence. Augé et Scherrmann ont mis au point des formules mathématiques permettant le calcul de l'efficacité de masse globale de la réaction (*global reaction mass efficiency*, GRME) (Équation 6) ainsi que de l'économie de matière globale (*global material economy*, GME) (Équation 7) pour n'importe quel procédé, et quel que soit le nombre de point de convergence dans la synthèse [7,8]. Ces formules mettent

notamment en évidence l'influence de l'économie d'atomes globale (GAE), des rendements (ε), des excès de réactifs (b) et de la quantité d'auxiliaires (s), ce qui permet d'identifier les points faibles d'un procédé. A partir du calcul du GME, il est possible de déduire l'intensité de masse et le facteur environnemental du procédé (Équation 8).

$$GRME = \frac{GAE \ \prod_{i=1}^{z} \varepsilon_{1,i}}{1 + a_2 + \sum_{i=1}^{z} b_{1,i} + \sum_{j=1}^{m} b_{2,j}}$$

Équation 6 Formule du GRME pour une synthèse avec un point de convergence.

$$GME = \frac{GAE \prod_{i=1}^{z} \varepsilon_{1,i}}{1 + a_2 + \sum_{i=1}^{z} b_{1,i} + \sum_{j=1}^{m} b_{2,j} \ + s}$$

Équation 7 Formule du GME pour une synthèse avec un point de convergence.

$$GME = \frac{masse\ de\ produit}{masse\ totale\ utilisée\ dans\ le\ procédé} = \frac{1}{MI} = \frac{1}{E+1}$$

Équation 8

Etant donné qu'il est encore peu courant de voir l'évaluation d'un procédé par les métriques de la chimie verte, il n'est pas aisé de savoir quelles valeurs sont attendues pour un procédé éco-compatible. C'est pourquoi, il est intéressant de connaître le facteur E des différents types d'industries (Tableau 1).

Tableau 1 Les facteurs E des industries chimiques (extrait de la réf.[9]).

Industrie	Tonnage	Facteur E
Raffinerie de pétrole	10^6-10^8	< 0,1
Chimie lourde	10^4-10^6	1-5
Chimie fine	10^2-10^4	5-50
Industrie pharmaceutique	10-10^3	25-100

Ces valeurs mettent bien en évidence que le facteur E augmente avec la complexité des produits et donc des synthèses. Par conséquent, la chimie fine et l'industrie pharmaceutique engendrent des quantités de déchets comparables à celles générées par la chimie lourde, pour des tonnages de produits nettement inférieurs. Il faut cependant noter que ces valeurs de facteur environnemental ne prennent pas en compte l'eau [9].

L'optimisation de ces procédés, pour la diminution du facteur E, nécessite en particulier une meilleure utilisation des solvants.

1.3 Solvants alternatifs éco-compatibles

1.3.1 Pourquoi en a-t-on besoin ?

Le cinquième principe de la chimie verte préconise l'utilisation de solvants plus sûrs. L'existence de ce principe se justifie par les problèmes de sécurité que posent généralement les solvants : inflammabilité, toxicité, biodégradabilité. La plupart sont aussi des composés organiques volatils (COV). Ils ont été définis par une directive de la Communauté Européenne comme des composés organiques dont la pression de vapeur saturante à 20°C est supérieure à 10 Pa. Les COV ont un impact direct sur la santé humaine mais également sur l'environnement en participant à l'effet de serre, à une surproduction d'ozone dans la troposphère ou au contraire à la destruction de la couche d'ozone dans la stratosphère. Les solvants sont d'autant plus problématiques qu'ils sont utilisés en quantités très importantes, notamment au cours de la synthèse d'actifs pharmaceutiques. Par exemple, l'entreprise GlaxoSmithKline (GSK) a évalué que les solvants représentent 56% de la masse des substances utilisées pour la fabrication d'un actif (Figure 1). En ne tenant pas compte de l'eau dans le bilan massique, les solvants représentent alors 80 à 90%. [10]

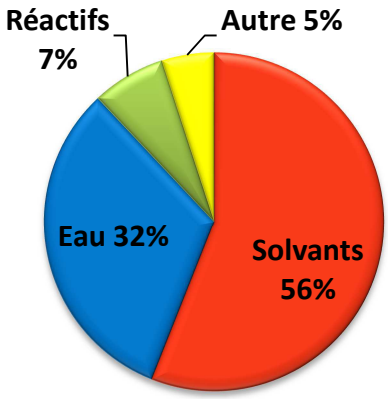


Figure 1 Composition en masse des substances utilisées pour la fabrication d'un actif (extrait de la réf. [10]).

Enfin, en plus des pertes dans l'atmosphère ou dans les phases aqueuses, il est souvent difficile de récupérer les solvants en fin de procédé pour ensuite les réutiliser. Leur recyclage ou leur traitement représentant alors un coût important pour le procédé.

La responsabilité de ce problème est en partie imputée aux chimistes réalisant les premières synthèses des composés permettant la fabrication d'actifs. En effet, s'ils réfléchissent à des méthodes de synthèse robustes permettant l'obtention de produits de

grande pureté avec des rendements élevés, ils n'envisagent pas les solvants comme partie intégrante des réactions et des systèmes de séparation. [11]

Ainsi, les procédés pourraient être rendus plus éco-compatibles si un travail approfondi était réalisé sur la sélection des solvants et les quantités utilisées. Dans l'idéal, ces solvants devraient être : non toxiques, non inflammables, non volatils, biodégradables, issus de ressources renouvelables et bon marché. Cependant, étant donné qu'il n'y a pas de solvant pouvant répondre à toutes les exigences d'éco-compatibilité dans toutes les situations d'utilisation, des choix doivent être faits.

Afin d'aider leurs chercheurs à faire ces choix, les entreprises GSK [10] et Pfizer [12] ont développé des guides de sélection des solvants. Celui mis au point par GSK (Figure 2 et Figure 3) est le plus complet puisqu'il prend en compte 110 solvants notés de 1 (rouge) à 10 (vert) pour 8 paramètres d'évaluation :

- Déchets : regroupe le recyclage, l'incinération, les COVs et les problèmes de bio-traitement.
- Impacts environnementaux : englobe le devenir et les effets des solvants sur l'environnement.
- Santé : regroupe les effets aigus et chroniques sur la santé humaine et les potentiels d'exposition.
- Inflammabilité et explosion : problèmes liés au stockage et à la manipulation des solvants.
- Réactivité et stabilité : regroupe les facteurs ayant une incidence sur la stabilité du solvant.
- Cycle de vie : concerne les impacts du cycle de vie environnemental de la production d'un solvant.
- Point réglementaire : alerte les usagers des impacts potentiels, actuels ou futurs, sur les législations liées à l'environnement, la santé et la sécurité.
- Points de fusion et d'ébullition : les solvants ayant un point d'ébullition trop haut (>120°C) ou trop faible (<40°C) sont marqués en rouge. Les points de fusion permettent également de mettre en évidence les solvants qui peuvent être solides à température ambiante.

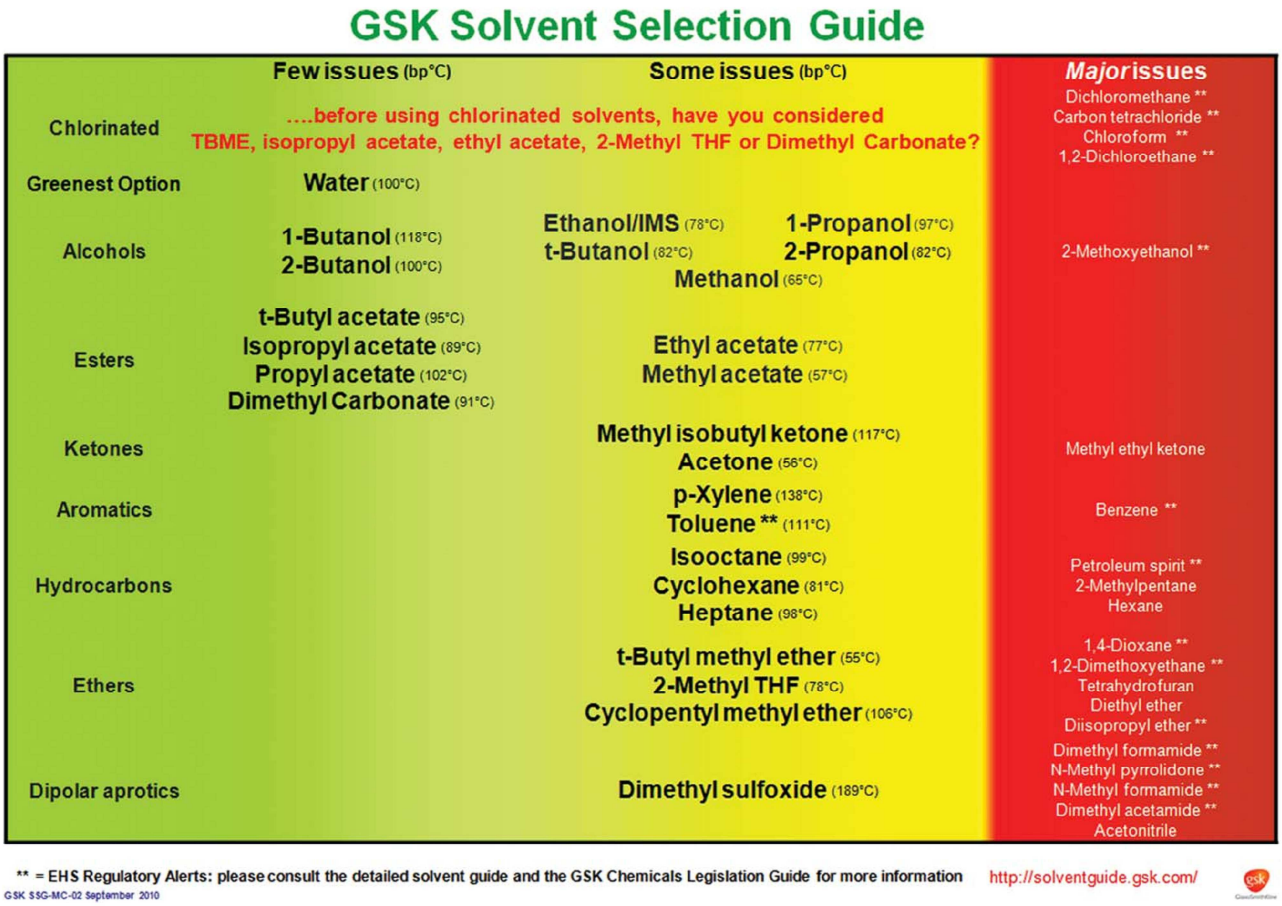


Figure 2 Version simplifiée du guide de sélection des solvants de GSK (extrait de la réf. [10]).

Classification	Solvent	CAS number	Melting point °C	Boiling point °C	Waste recycling, incineration, VOC, and biotreatment issues	Environmental Impact fate and effects on the environment	Health acute and chronic effects on human health and exposure potential	Flammability & Explosion storage and handling	Reactivity/ Stability factors affecting the stability of the solvent	Life Cycle Score Environmental Impacts to produce the solvent	Legislation Flag alerts regulatory restrictions
Greenest	Water	7732-18-5	0	100	4	10	10	10	10	10	
Alcohols	1-Butanol	71-36-3	-89	118	5	7	5	8	9	5	
	2-Butanol	78-92-2	-115	100	4	6	8	7	9	6	
	Ethanol/IMS	64-17-5	-114	78	3	8	8	6	9	9	
	t-Butanol	75-65-0	25	82	3	9	6	6	10	8	
	Methanol	67-56-1	-98	65	4	9	5	5	10	9	
	2-Propanol	67-63-0	-88	82	3	9	8	6	8	4	
	1-Propanol	71-23-8	-127	97	4	7	5	7	10	7	
	2-Methoxyethanol	109-86-4	-85	124	3	8	2	7	6	7	
Ester	t-Butyl acetate	540-88-5	-78	95	6	9	8	6	10	8	
	Isopropyl acetate	108-21-4	-73	89	5	7	7	6	9	7	
	Propyl acetate	109-60-4	-92	102	5	7	8	6	10	4	
	Dimethyl carbonate	616-38-6	-1	91	4	8	7	6	10	8	
	Ethyl acetate	141-78-6	-84	77	4	8	8	4	8	6	
	Methyl acetate	79-20-9	-98	57	3	9	7	4	9	7	
Ketone	Methylisobutyl ketone	108-10-1	-84	117	6	6	6	7	8	2	
	Acetone	67-64-1	-95	56	3	9	8	4	9	7	
	Methylethyl ketone	78-93-3	-87	80	3	7	8	4	8	3	
Organic Acids	Propionic acid	79-09-4	-21	141	4	8	6	8	8	7	
	Acetic acid (glacial)	64-19-7	17	118	4	8	6	8	7	8	
Aromatics	p-Xylene	106-42-3	-13	138	7	2	6	5	10	7	
	Toluene	108-88-3	-95	111	6	3	4	4	10	7	
	Benzene	71-43-2	6	80	5	6	1	3	10	7	
Hydrocarbons	Isooctane	540-84-1	-107	99	6	4	8	3	10	7	
	Cyclohexane	110-82-7	7	81	5	5	7	2	10	7	
	Heptane	142-82-5	-91	98	6	3	8	3	10	7	
	2-Methylpentane	107-83-5	-153	60	5	4	7	2	10	7	
	Hexane	110-54-3	-95	69	5	3	4	2	10	7	
	Petroleum spirit	8032-32-4	-73	55	6	2	2	3	10	7	
Ethers	t-Butyl methyl ether	1634-04-4	-109	55	4	5	5	3	9	8	
	Cyclopentyl methyl ether	5614-37-9	-140	106	6	4	4	5	8	4	
	2-Methyl THF	96-47-9	-137	78	4	5	4	3	6	4	
	Diethyl ether	60-29-7	-116	35	4	4	5	2	4	6	
	Bis(2-methoxyethyl) ether	111-96-6	-68	162	4	5	2	8	4	6	
	1,4-Dioxane	123-91-1	12	102	3	4	4	4	5	6	
	Tetrahydrofuran	109-99-9	-108	65	3	5	6	3	4	4	
	1,2-Dimethoxyethane	110-71-4	-58	85	4	5	2	4	4	7	
	Diisopropyl ether	108-20-3	-86	68	4	3	8	1	1	9	
Dipolar aprotics	Dimethyl sulfoxide	67-68-5	19	189	5	5	7	9	2	6	
	Dimethyl formamide	68-12-2	-61	153	4	6	2	9	9	7	
	N-Methylformamide	123-39-7	-4	200	4	6	2	10	10	7	
	N-Methyl pyrrolidone	872-50-4	-24	202	5	6	3	9	8	4	
	Dimethyl acetamide	127-19-5	-20	165	5	6	2	10	8	2	
	Acetonitrile	75-05-8	-45	82	2	6	6	6	10	3	
Chlorinated	Carbon tetrachloride	56-23-5	-23	77	4	5	3	4	10	7	
	Dichloromethane	75-09-2	-95	40	3	6	4	6	9	7	
	Chloroform	67-66-3	-64	61	3	6	3	6	9	6	
	1,2-Dichloroethane	107-06-2	-36	84	4	4	2	6	10	7	

Legislation Flag	
	Substitution recommended - There are no current restrictions but future regulatory restrictions may apply
	Substitution recommended - existing regulatory restrictions apply
	Must be substituted - A regulatory ban applies

Figure 3 Version simplifiée du guide de sélection des solvants de GSK (suite) (extrait de la réf. [10]).

Avec son guide, GSK espère inciter ses chercheurs à ne pas utiliser des solvants présentant des problèmes de sécurité importants (Figure 2 colonne rouge). Ce qui résultera notamment en un potentiel gain de temps, d'efforts et d'argent quand l'équipe de développement se chargera de réaliser le changement d'échelle pour la production commerciale.

Pour Pfizer des résultats encourageant ont déjà été obtenus. Ainsi, l'utilisation de son guide par ses équipes de recherche a permis, durant la période 2004-2006, de réduire de 50% l'utilisation de solvants chlorés dans sa division recherche, mais également de réduire de 97% l'utilisation d'un éther indésirable et de promouvoir l'heptane comme remplaçant de l'hexane (plus toxique) et du pentane (plus inflammable). [12]

Dans notre cas, la transformation de sucres par un procédé vert nécessite l'utilisation de solvants qui sont (i) reconnus comme éco-compatibles, (ii) adaptés aux réactions mises en jeu et (iii) dans lesquels les sucres non protégés sont solubles. Ainsi, notre procédé est basé sur l'utilisation de polyéthylène glycols (PEG), de l'eau et de l'éthanol et vise à réduire l'utilisation de solvants organiques.

1.3.2 Le polyéthylène glycol

Les polyéthylène glycols (Schéma 1) sont aussi parfois appelés polyéthylène oxyde (PEO), polyoxyéthylène (POE) et polyoxirane. Généralement, le terme polyéthylène glycol (PEG) se réfère aux polyéthers ayant une masse inférieure à 20 000 Da, alors que ceux possédant une masse supérieure sont appelés polyéthylène oxyde. Les termes polyoxyéthylène et polyoxirane ne sont pas spécifiques de ce point de vue. Le PEG est un polyéther obtenu par polymérisation anionique de l'oxyde d'éthylène. Selon le type d'initiateur utilisé, des PEG avec des substituants différents peuvent être obtenus (Schéma 1).

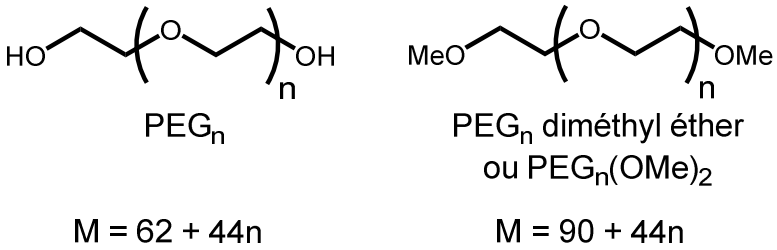


Schéma 1 Formules développées du polyéthylène glycol et du polyéthylène glycol diméthyl éther.

Avec une masse moléculaire inférieure à 1000 Da, les PEG sont des liquides incolores visqueux ; au-dessus, ce sont des solides blancs. Le point de fusion du PEG est proportionnel à sa masse moléculaire, aboutissant à un plateau vers 67°C (Figure 4). [13,14]

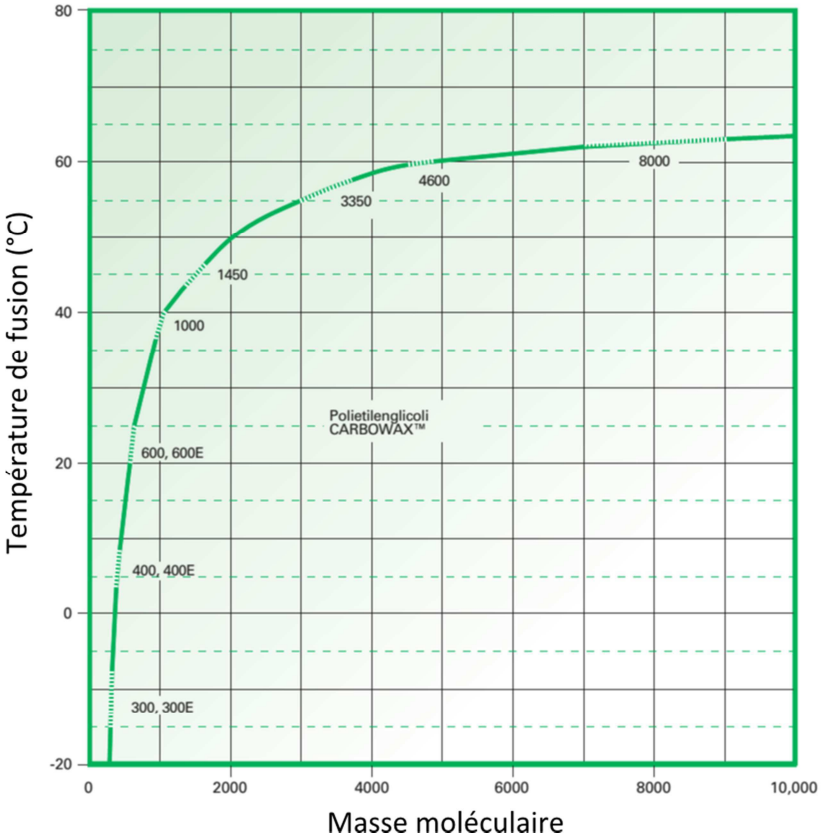


Figure 4 Courbe de température de fusion du polyéthylène glycol en fonction de sa masse moléculaire (extrait de la réf. [14]).

Le PEG est très soluble dans l'eau, mais également dans de nombreux solvants organiques : toluène, dichlorométhane, pyridine, méthanol, acétone, acétonitrile, benzène. Cependant, sa solubilité décroit avec l'augmentation de sa masse moléculaire. Il n'est par contre pas soluble dans l'hexane et les hydrocarbures aliphatiques similaires, dans l'isopropanol, dans l'éther diéthylique et l'éthylène glycol. Enfin, le PEG n'est pas soluble dans l'eau à des températures supérieures à 80°C. Etant soluble dans certains solvants organiques et dans l'eau, il est donc présent dans les deux phases d'un système biphasique. Les constantes de partage n'ont pas été étudiées en détail, mais il est connu qu'elle est en faveur du dichlorométhane dans un système H_2O/CH_2Cl_2, et en faveur de l'eau dans un système H_2O/benzène. [13]

Des études sur la conformation du PEG ont été effectuées et il a été montré, grâce à la diffraction des rayons X, que le PEG cristallisé adopte une structure secondaire hélicoïdale, similaire à celle de certains polypeptides naturels (Figure 5). [15]

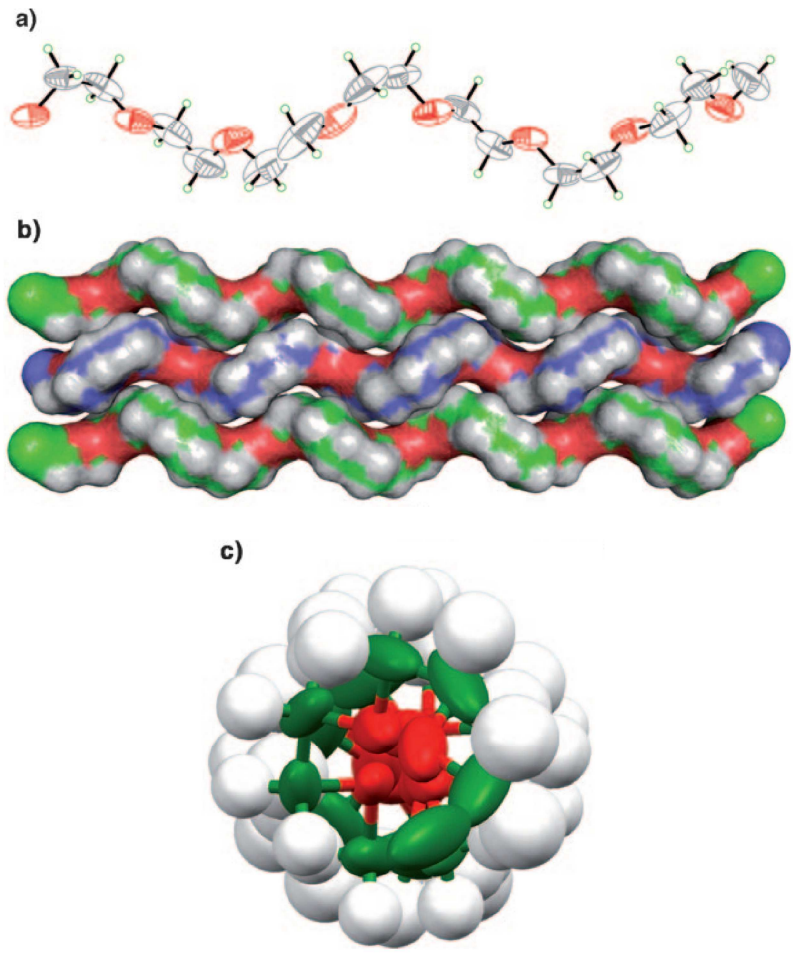


Figure 5 Structure RX du $PEG_{15}(OMe)$. a) Hélice du $PEG_{15}(OMe)$; O : rouge, C : gris, H : vert. b) Trois chaînes de PEG anti-parallèles. c) Vue du $PEG_{15}(OMe)$ montrant le cœur oxygéné entouré par les groupes méthylènes hydrophobes (extrait de la réf. [15]).

Tout comme les éthers couronnes, le PEG a la capacité de former des complexes avec les cations métalliques. En effet, ces derniers peuvent se coordonner avec les oxygènes riches en électrons présents au cœur de l'hélice formée par le PEG. Les éthers couronnes montrent une sélectivité par rapport au cation métallique suivant la taille de leur cavité. Il en est de même avec les PEG, puisqu'ils adoptent des conformations hélicoïdales avec des tailles de cavités préférentielles [13]. Par exemple, l'équipe de Xu propose une conformation d'un complexe de PEG avec le nickel (Figure 6) [16].

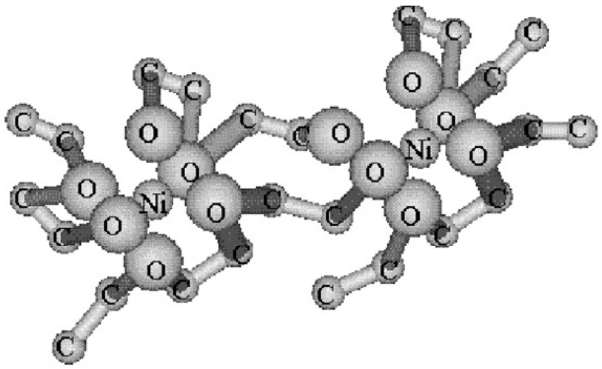


Figure 6 Représentation d'une conformation possible d'un complexe PEG-Ni (extrait de la réf. [16]).

Le PEG a l'avantage d'être non volatil, faiblement inflammable et biodégradable. De plus, contrairement aux liquides ioniques, il est peu couteux et des données complètes sur la toxicité d'une large gamme de PEG sont disponibles. D'ailleurs, beaucoup d'entre eux ont déjà été approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) pour une consommation orale [17].

Le PEG étant stable en condition acide, basique, oxydante ou réductrice, il a pu être utilisé comme solvant ou comme agent de transfert de phase pour de nombreuses réactions [18] : substitutions, oxydations, réductions. De par sa capacité à former des complexes avec les métaux, le PEG a également été employé comme solvant pour des réactions organométalliques [19]. Cependant, comme il est non volatil, la récupération des composés qui y sont dissouts ne peut se faire par évaporation du solvant. Dans le cas où les produits de réaction sont solubles en solvant organique, il est possible d'effectuer une extraction liquide-liquide en choisissant un solvant organique immiscible au PEG (hexane, cyclohexane, diéthyléther). Pour les PEG solides à température ambiante, il est nécessaire d'ajouter de l'eau pour accomplir l'extraction. Sinon, la séparation peut aussi se faire par précipitation du PEG suivie d'une filtration [19]. Si les produits sont au contraire solubles dans l'eau, il est possible de les séparer de PEG de masse moléculaire élevée par dialyse ou par ultrafiltration (Figure 7). Cette dernière a l'avantage d'être plus rapide car une pression est appliquée sur la solution afin de forcer son passage à travers la membrane [20].

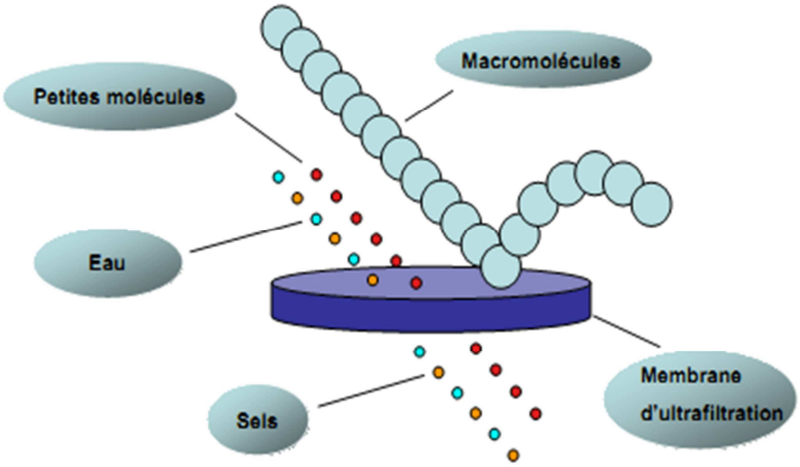


Figure 7 Représentation du principe de l'ultrafiltration.

1.3.3 L'eau

Dans le guide de sélection des solvants de GSK [11], l'eau obtient le meilleur score dans 6 catégories sur 7, ce qui en fait le solvant le plus éco-compatible. En effet, l'eau a l'avantage d'être très disponible, donc bon marché, mais également non toxique et ininflammable. Le seul inconvénient reste le traitement de l'eau après réaction qui peut parfois être difficile.

Malgré ces avantages, l'eau est encore peu utilisée comme solvant de réaction. D'ailleurs, les chimistes organiciens cherchent souvent à travailler dans des conditions anhydres. Cela s'explique par la faible solubilité ou l'insolubilité de la plupart des composés organiques dans l'eau ainsi que la sensibilité de certains catalyseurs et réactifs à l'eau. Pourtant, ces causes ne sont pas toutes des problèmes.

Par exemple, en 1980 Rideout et Breslow étudièrent la réaction de Diels-Alder entre des composés non polaires [21]. Ils observèrent une considérable accélération de la réaction lorsque celle-ci était menée en solution aqueuse homogène par rapport à la même expérience menée sans solvant ou en solvants organiques. Néanmoins, en raison de la faible concentration des réactifs dans l'eau (mM ou inférieure) nécessaire pour obtenir une solution homogène, ces conditions ne sont pas applicables à de la chimie de synthèse préparative.

En montrant que la solubilité des substrats dans l'eau n'est pas nécessaire pour réaliser les réactions avec ce solvant, Sharpless et son équipe développèrent le concept de chimie « sur l'eau » (*on water*) [22]. Dans ce cas, les réactifs et l'eau, qui sont immiscibles, sont fortement agités afin de former une émulsion. Ils obtinrent dans ces conditions et pour différentes réactions des temps de réaction bien plus courts qu'en solvants organiques ou

qu'en solution aqueuse homogène ou qu'en absence de solvant. Ce phénomène a été expliqué par la facilité qu'ont les molécules d'eau, situées à l'interface et non impliquées dans des liaisons hydrogène avec d'autres molécules d'eau, à former des liaisons hydrogène avec les groupements accepteurs de l'état de transition plutôt qu'avec les réactifs. Cela induit une diminution de la barrière d'activation et augmente la vitesse de réaction (Figure 8) [23]. Ces conditions peuvent également impliquer des réactifs solides, du moment qu'au moins un des réactifs soit liquide et que le milieu soit vigoureusement agité [24].

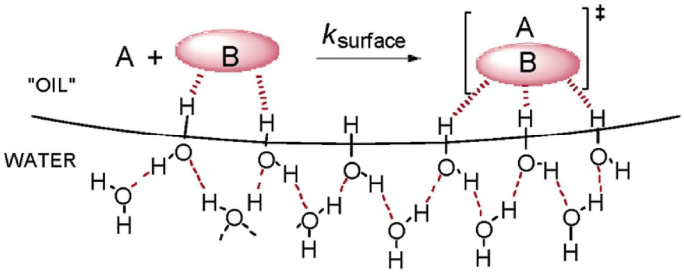


Figure 8 Représentation de la catalyse « sur l'eau » (extrait de la réf. [23]).

Si à ses débuts la chimie organométallique imposa des conditions anhydres, elle connaît aujourd'hui un essor important dans le domaine de la chimie dans l'eau. Ainsi, différentes réactions ont été développées en utilisant soit des particules métalliques [25], soit des complexes préparés avec des ligands hydrosolubles [26]. Ces réactions peuvent être réalisées en milieu biphasique, ce qui facilite la récupération des produits et le recyclage des catalyseurs.

La chimie dans l'eau ne se limite pas au laboratoire, elle s'applique également à l'échelle industrielle. Par exemple, en s'appuyant sur les travaux de l'équipe de Lubineau [27,28], l'Oréal développa la synthèse dans l'eau d'un composé anti-âge [29-31]. Elle consiste en une réaction de Knoevenagel entre le D-xylose et une β-dicétone, puis en une réduction de la fonction cétone (Schéma 2). En améliorant l'étape de réduction ainsi que l'utilisation des solvants, le facteur E du procédé a pu être abaissé à 4,9 début 2011 [32,33].

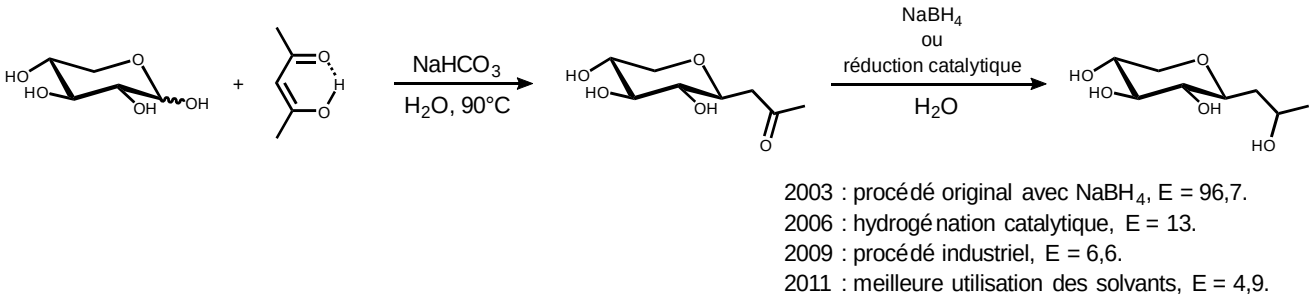


Schéma 2 Synthèse du Pro-Xylane et facteurs E.

Le procédé d'hydroformylation développé par Ruhrchemie/Rhône-Poulenc est un autre exemple d'application de la chimie dans l'eau à une échelle industrielle. Celui-ci permet la

transformation du propène en *n*-butanal avec un rendement de 99 % et une sélectivité *n*/*iso* de 98:2, en utilisant dans l'eau un catalyseur préparé à partir de rhodium et de triphénylphosphine trisulfonatée. A la fin de la réaction, une simple décantation permet de récupérer le produit et de laisser la solution de catalyseur dans le réacteur (Figure 9). Ainsi, le facteur E de ce procédé a été évalué à 0,1, alors que celui des procédés conventionnels monophasiques est entre 0,6 et 0,9. [34]

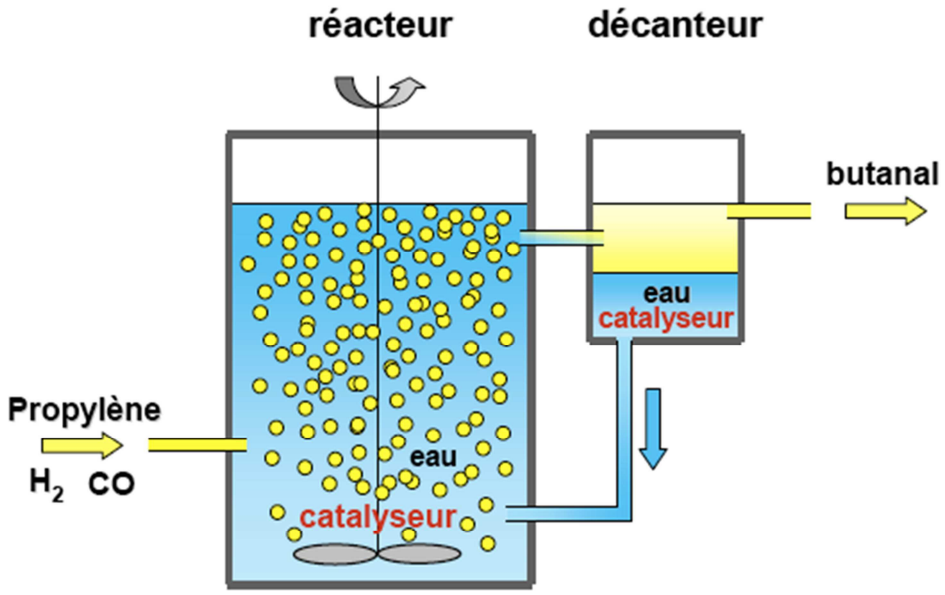


Figure 9 Représentation du réacteur d'hydroformylation du procédé Ruhrchemie/Rhône-Poulenc.

1.3.4 L'éthanol

L'éthanol est un solvant couramment employé dans les laboratoires. En raison de sa fonction hydroxyle, il peut participer à des liaisons hydrogène et dissoudre de nombreux composés ioniques. De plus, grâce à sa courte chaîne carbonée, il peut également solubiliser des substances non polaires telles que des huiles essentielles. Il est miscible avec énormément de solvants aussi bien apolaires que polaires protiques ou aprotiques.

L'éthanol est un solvant généralement produit à partir de ressources renouvelables, par fermentation soit de l'amidon, soit de la cellulose qui peut provenir de déchets végétaux. De ce fait, il est considéré comme un solvant vert. De plus, il est moins toxique que le méthanol. Cependant, l'éthanol présente aussi des problèmes pour la sécurité et l'environnement puisque c'est un COV (P_{sat} = 58 mbar à 20°C) qui est facilement inflammable. [35]

1.4 Les flavonoïdes

1.4.1 Structure chimique et classification

Les flavonoïdes (de *flavus*, jaune en latin) représentent une classe de composés polyphénoliques largement répandue dans le règne végétal dont plusieurs milliers de composés ont déjà été recensés. Ils sont présents dans les fruits, les graines, les écorces, les racines et les fleurs. Ils contribuent entre autres aux différentes nuances de bleu, rouge et jaune qu'arborent les fleurs, les feuilles et les fruits.

La structure des flavonoïdes s'organise autour d'un squelette 1,3-diphénylpropanoïde C6-C3-C6, dans lequel deux cycles aromatiques C6 (nommés A et B) sont reliés par l'intermédiaire d'un chaînon propanoïde C3. Celui-ci est souvent engagé dans un lien éther avec un des cycles aromatiques C6, conduisant à la formation d'un hétérocycle nommé C. Selon la position relative des deux cycles aromatiques C6 sur le chaînon propanoïde, trois familles d'isomères naturels ont été définies : les flavonoïdes, les isoflavonoïdes et les néoflavonoïdes (Schéma 3). [36]

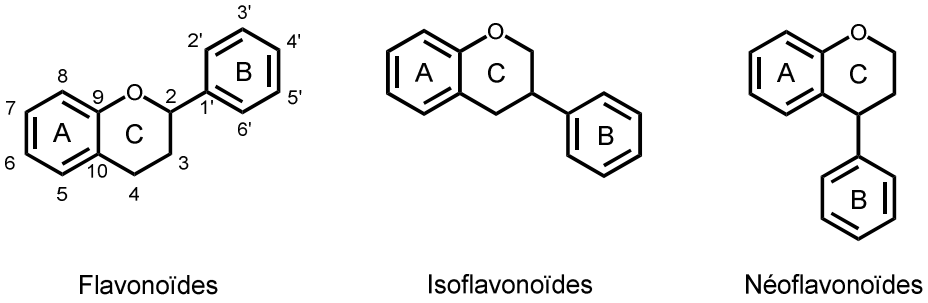


Schéma 3 Les trois principales familles de flavonoïdes.

D'autres composés naturels possédant une structure C6-C3-C6 sont considérés comme des flavonoïdes mineurs. Ce sont les différentes chalcones et aurones (Schéma 4). [36]

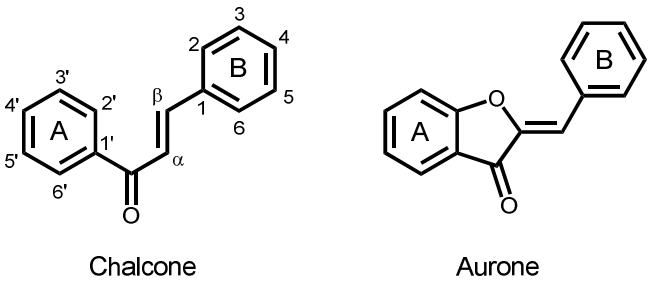
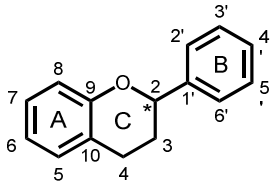
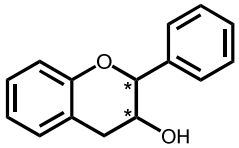


Schéma 4 Les flavonoïdes mineurs.

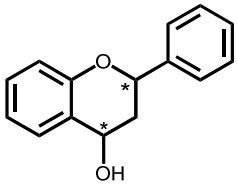
Dans la famille des flavonoïdes, les classes (Schéma 5) se distinguent suivant les degrés d'oxydation et de saturation du cycle C, alors qu'au sein de chaque classe, les composés se différencient suivant les substituants présents sur les cycles A et B.



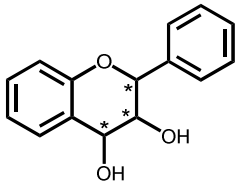
Flavane



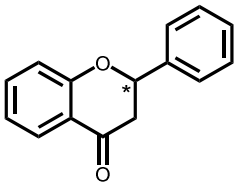
Flavan-3-ol



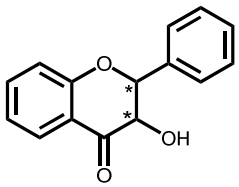
Flavan-4-ol



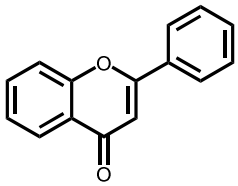
Flavane-3,4-diol



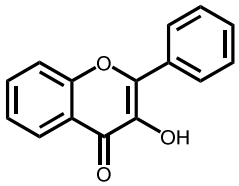
Flavanone



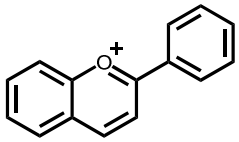
Flavanonol



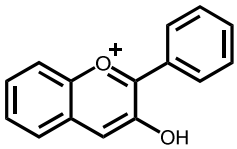
Flavone



Flavonol



Flavylium



Anthocyanidine

Schéma 5 Les différentes classes de flavonoïdes.

Les flavonoïdes sont souvent hydroxylés en position 3, 5, 7, 3’, 4’ et 5’. Un ou plusieurs de ces groupes hydroxyles sont fréquemment méthylés, acétylés, prénylés ou sulfatés. Dans les plantes, les flavonoïdes sont généralement glycosylés. Les *O*-glycosides sont les plus courants. Ils sont souvent liés aux flavonoïdes sur la position 3, moins fréquemment sur la position 7 et rarement sur les positions 4’, 3’ et 5. Les *C*-glycosides sont principalement des flavones et sont liés aux carbones en position 6 ou 8. En général, les sucres se présentent sous forme pyranose et sont liés par une liaison glycosidique β pour ceux de la configuration D et par une liaison glycosidique α pour ceux de la configuration L. En 2003, il a été recensé 135 sucres liés aux flavonoïdes issus de plantes. Parmi les monosaccharides (15 espèces), le D-glucose et le L-rhamnose sont les plus courants, suivis du L-arabinose, du D-xylose et de l’acide D-glucuronique. Des disaccharides (58 espèces, dont le rutinose et le néohespéridose), des trisaccharides (53 espèces) et des tétrasaccharides (9 espèces) sont également rencontrés. [37]

1.4.2 Biosynthèse

Les flavonoïdes possèdent le même squelette car ils dérivent d'une origine biosynthétique commune. Le cycle A est formé à partir de trois molécules de malonyl-coenzyme A, alors que le cycle B provient de la *p*-coumaroyl-coenzyme A issue de la phénylalanine. Ainsi, deux chalcones sont obtenues. Celles-ci permettront ensuite, via différentes réactions enzymatiques, la synthèse des différentes classes de flavonoïdes (Schéma 6). Enfin, des enzymes réalisant des réactions de substitution, telles que les méthylases, les acétyltransférases, et les glycosyltransférases, permettent de différencier les flavonoïdes au sein de chaque classe, ce qui détermine leurs propriétés chimiques et biologiques. [36,38]

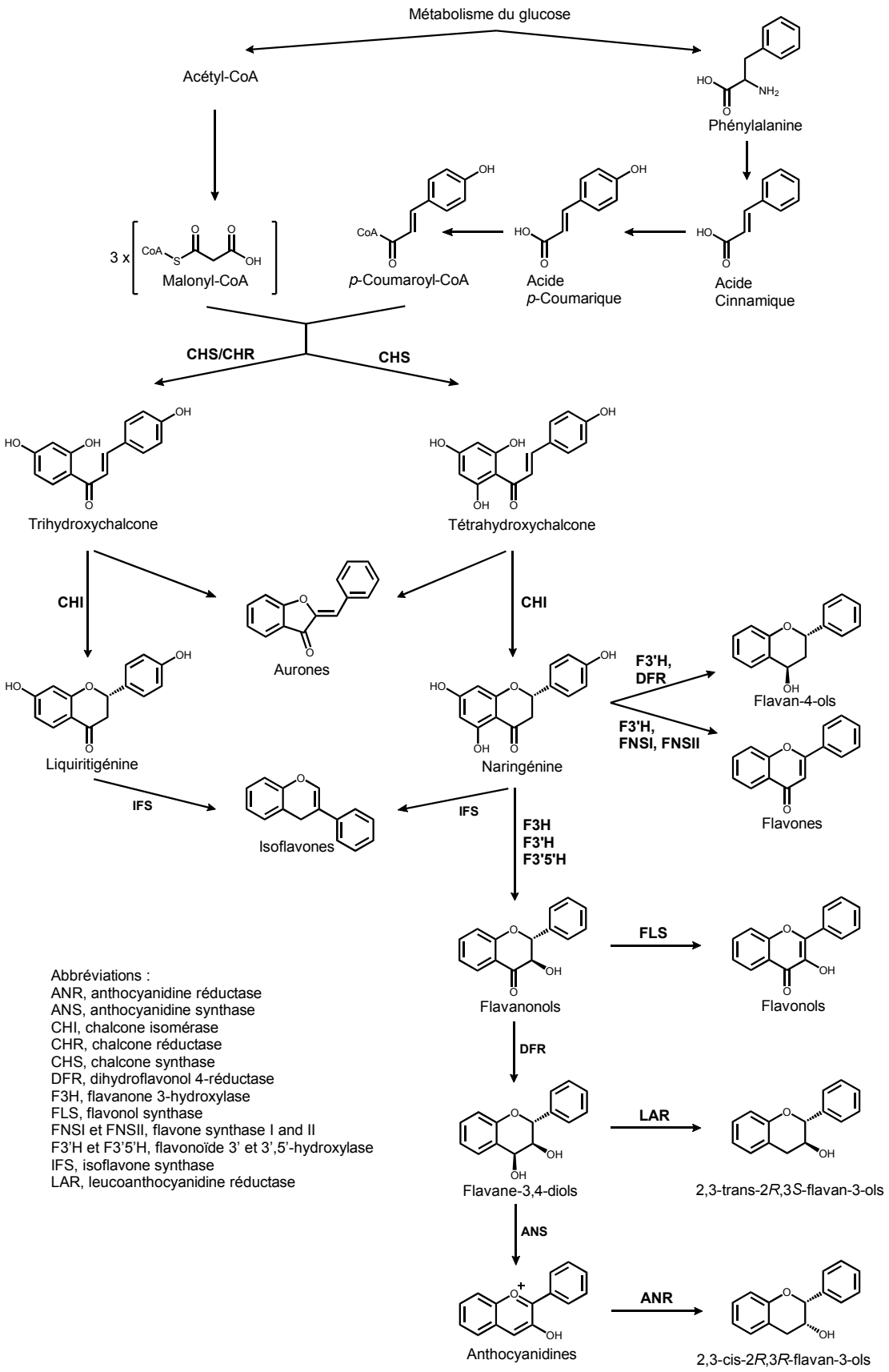


Schéma 6 Voie de biosynthèse des flavonoïdes (extrait des réf. [36,38]).

1.4.3 Extraction et disponibilité des flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent l'un des groupes de composés naturels les plus importants et les plus diversifiés. De plus, ils sont largement répandus dans les différents organes d'un grand nombre d'espèces végétales. L'isolement à partir de plantes de flavonoïdes en tant que composés uniques est particulièrement délicate en raison du grand nombre d'isomères et de motifs glycosidiques. Par exemple, la quercétine (Schéma 7), qui est l'un des flavonoïdes les plus abondants, a déjà été isolée sous 279 formes glycosylées différentes [37].

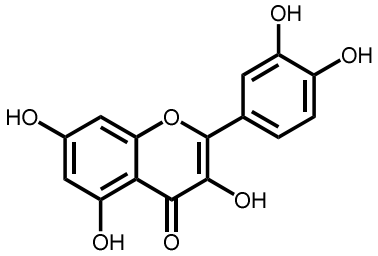
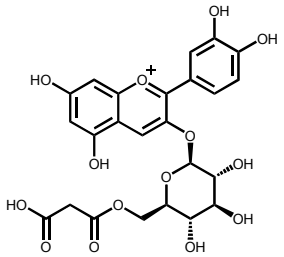


Schéma 7 Structure de la quercétine.

Les flavonoïdes (particulièrement les glycosides) peuvent être dégradés par l'action d'enzymes lorsque la matière végétale recueillie est fraiche ou non séchée. Il est donc conseillé d'utiliser des échantillons secs, lyophilisés ou congelés. Lorsque la matière végétale est utilisée sèche, elle est généralement broyée en poudre. Il s'en suit une extraction par solvant effectuée par simple agitation ou par agitation magnétique. La polarité du solvant est choisie en fonction du type de flavonoïde recherché. Les moins polaires (par exemple, les isoflavones, les flavanones, les flavones méthylées et les flavonols) sont extraits au chloroforme, au dichlorométhane, à l'éther éthylique ou à l'acétate d'éthyle, tandis que les flavonoïdes les plus polaires et ceux glycosylés sont extraits avec des alcools ou des mélanges alcool-eau. D'autres méthodes ont récemment été utilisées pour améliorer l'efficacité et la vitesse d'extraction (extraction par liquide pressurisé, par fluide supercritique, extraction assistée par ultrasons ou par micro-ondes). Les plantes réduites en poudre peuvent également être extraites en utilisant un extracteur de Soxhlet, avec d'abord par exemple de l'hexane pour éliminer les lipides et ensuite avec de l'acétate d'éthyle ou de l'éthanol pour obtenir des composés phénoliques. Cependant, cette méthode n'est pas appropriée pour les composés sensibles à la chaleur. Enfin, pour isoler chaque composé contenu dans les extraits, différentes techniques peuvent être utilisées : chromatographie en colonne ouverte, HPLC, chromatographie de partage centrifuge. [39]

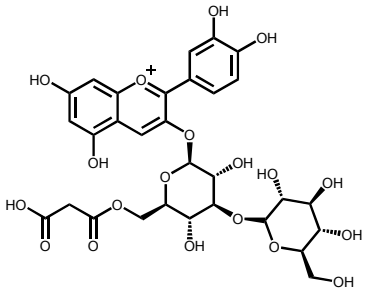
En raison de la difficulté à séparer les composés lors des procédures précédemment décrites, une hydrolyse acide est parfois réalisée avant ou pendant l'extraction. Celle-ci permet de rompre notamment les liaisons *O*-glycosidiques et d'obtenir les flavonoïdes sous forme d'aglycone.

Afin d'illustrer les quantités de flavonoïdes que peuvent contenir les plantes, le Schéma 8 et le Schéma 9 présentent respectivement la composition en flavonoïdes de l'oignon rouge et de l'olive noire. L'oignon rouge est l'un des aliments les plus riches en flavonoïdes alors que l'olive noire a l'originalité de contenir une flavone *C*-glycosylée. Les valeurs présentées sont extraites de la base de données Phenol-Explorer [40-42], dont les données sont issues de nombreuses publications scientifiques. Dans le cas où un composé a été quantifié dans plusieurs échantillons, des valeurs minimales, maximales et moyennes différentes sont présentées.



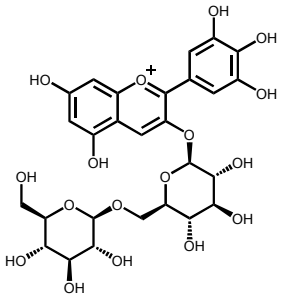
Cyanidine 3-*O*-(6''-malonyl-glucoside)

Moy. : 1,50 Min. : 1,50 Max. : 1,50



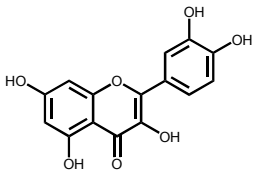
Cyanidine 3-*O*-(6''-malonyl-laminaribiose)

Moy. : 1,00 Min. : 1,00 Max. : 1,00



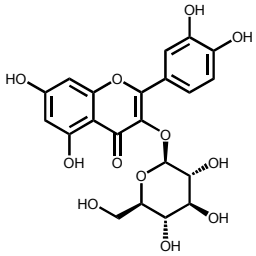
Delphinidine 3-*O*-gentiobiose

Moy. : 6,50 Min. : 6,50 Max. : 6,50



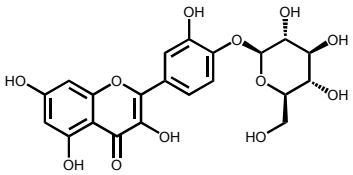
Quercétine

Moy. : 1,29 Min. : 0,00 Max. : 55,78



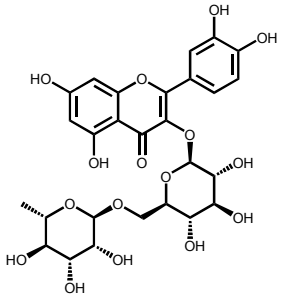
Quercétine 3-*O*-glucoside

Moy. : 1,80 Min. : 0,00 Max. : 3,60



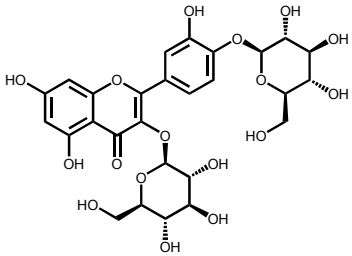
Quercétine 4'-*O*-glucoside

Moy. : 43,71 Min. : 30,01 Max. : 114,30



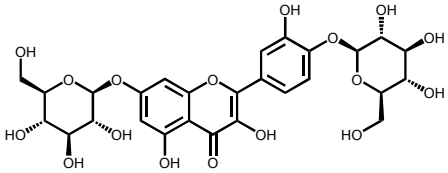
Quercétine 3-*O*-rutinoside

Moy. : 0,21 Min. : 0,17 Max. : 0,27



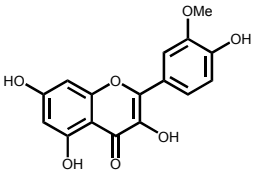
Quercétine 3,4'-*O*-diglucoside

Moy. : 101,26 Min. : 20,22 Max. : 207,49



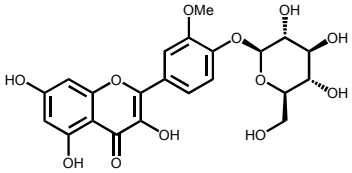
Quercétine 7,4'-*O*-diglucoside

Moy. : 1,80 Min. : 1,80 Max. : 1,80



Isorhamnétine

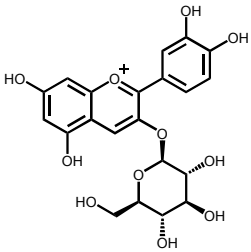
Moy. : 1,51 Min. : 0,00 Max. : 5,04



Isorhamnétine 4'-*O*-glucoside

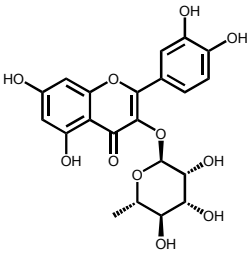
Moy. : 6,00 Min. : 6,00 Max. : 6,00

Schéma 8 Composition en flavonoïdes de l'oignon rouge [40].
Les teneurs sont données en mg/100 g d'oignon frais.



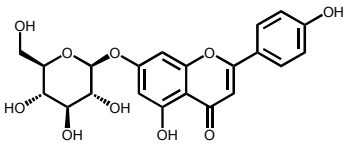
Cyanidine 3-*O*-glucoside

Moy. : 10,62 Min. : 0,00 Max. : 88,17



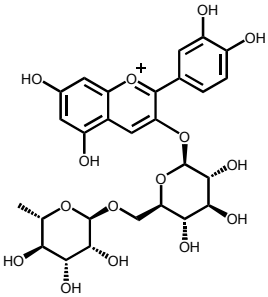
Quercétine 3-*O*-rhamnoside

Moy. : 4,07 Min. : 2,30 Max. : 7,40



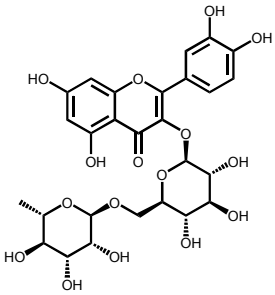
Apigénine 7-*O*-glucoside

Moy. : 8,18 Min. : 0,62 Max. : 18,40



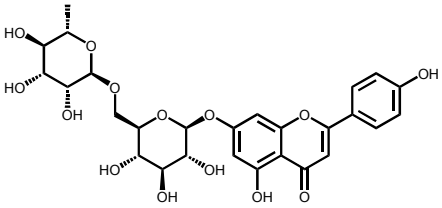
Cyanidine 3-*O*-rutinoside

Moy. : 72,35 Min. : 0,00 Max. : 320,57



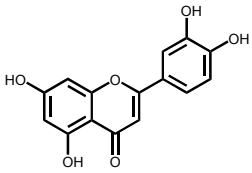
Quercétine 3-*O*-rutinoside

Moy. : 45,36 Min. : 11,12 Max. : 78,70



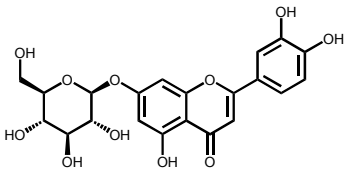
Apigénine 7-*O*-rutinoside

Moy. : 1,10 Min. : 0,39 Max. : 1,76



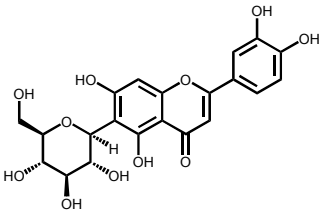
Lutéoline

Moy. : 3,43 Min. : 0,10 Max; : 7,40



Lutéoline 7-*O*-glucoside

Moy. : 14,50 Min. : 0,47 Max. : 29,20



Lutéoline 6-*C*-glucoside

Moy. : 0,22 Min. : 0,03 Max. : 0,56

Schéma 9 Composition en flavonoïdes de l'olive noire [40].
Les teneurs sont données en mg/100 g d'olive noire fraîche.

L'extraction d'environ 1 gramme d'un mélange de flavonoïdes nécessite donc le traitement d'une quantité de matière végétale fraiche de l'ordre du kilogramme et implique l'utilisation d'une quantité importante de solvant, d'autant plus si l'on cherche à isoler un composé en particulier. C'est ce qui explique que généralement leur utilisation ne se fait que sous forme d'extraits enrichis en ces composés.

1.5 Flavonoïdes et lutte contre le stress oxydant

1.5.1 Les espèces réactives de l'oxygène

Le stress oxydant (ou oxydatif) correspond à une surproduction dans l'organisme d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces espèces peuvent être classées en deux catégories : des molécules, comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou l'acide hypochloreux (HOCl), et des radicaux libres tels que l'oxygène singulet ($^1O_2$), l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$), l'hydroxyle ($HO^{\cdot}$), les peroxyles ($ROO^{\cdot}$) et les alkoxyles ($RO^{\cdot}$). Les radicaux peuvent réagir avec les autres molécules de différentes manières : en leur cédant un électron (radicaux réducteurs), en leur retirant un électron (radicaux oxydants) ou en s'associant avec elles. Dans les trois cas, la molécule non radicalaire devient un nouveau radical et ce phénomène peut devenir le point de départ d'une réaction en chaîne. Les ERO ne sont pas toutes aussi réactives et dangereuses. Les espèces H_2O_2 et $O_2^{\cdot -}$ sont peu réactives, tandis que le radical hydroxyle $HO^{\cdot}$ est la plus réactive de toutes. [43]

Les ERO sont essentielles au fonctionnement de l'organisme, mais sont présentes en faible quantité. Par exemple, dans le système immunitaire humain, les phagocytes – une catégorie de globules blancs – éliminent les souches bactériennes qu'ils engloutissent en produisant des ERO : $O_2^{\cdot -}$, $HO^{\cdot}$, H_2O_2 et HOCl. En revanche, une quantité trop importante d'ERO (stress oxydant) peut avoir des effets néfastes. En effet, le radical hydroxyle ($HO^{\cdot}$) peut endommager rapidement des biomolécules telles que l'ADN, les lipides, les glucides et les protéines. Les conséquences sont multiples : accélération du vieillissement cellulaire, développement de cancers ou de maladies cardiovasculaires, entre autres. L'organisme doit alors diminuer toute surproduction d'ERO en utilisant des antioxydants.

Les antioxydants peuvent intervenir de trois manières différentes :

- en prévenant la formation d'ERO ;
- en neutralisant les ERO ;
- en réparant les dommages causés par les ERO.

L'organisme produit ses propres antioxydants comme la vitamine E (α-tocophérol) et certaines enzymes ; on parle d'antioxydants endogènes. Il existe, par exemple, deux enzymes (la superoxyde dismutase et la catalase) dont l'action successive aboutit à l'élimination de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$). La première catalyse la transformation d'$O_2^{\cdot -}$ en H_2O_2, puis la seconde catalyse la transformation de H_2O_2 en eau et en oxygène (Schéma 10). Ces enzymes permettent donc de neutraliser les ERO $O_2^{\cdot -}$ et H_2O_2.

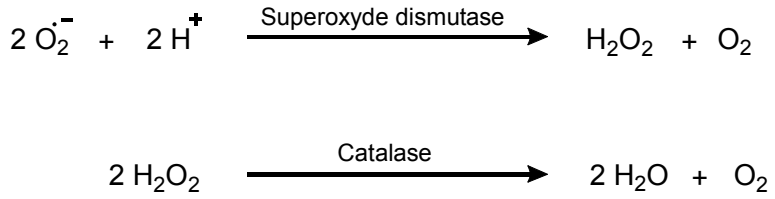


Schéma 10 Neutralisation de l'anion superoxyde par la superoxyde dismutase et du peroxyde d'hydrogène par la catalase.

D'autres antioxydants, qualifiés d'exogènes, sont apportés par l'alimentation. C'est le cas de la vitamine C, de la vitamine E (qui est à la fois endogène et exogène), des caroténoïdes et des flavonoïdes. Ces derniers étant présents en grande quantité chez les végétaux, leur apport par la nourriture varie de 50 à 800 mg/jour. A titre indicatif, l'apport en vitamine C est de 70 mg/jour, en vitamine E de 7 à 10 mg/jour et en β-carotène de 2 à 3 mg/jour. L'apport en flavonoïdes dépend des fruits et légumes consommés, ainsi que de certaines boissons telles que le vin rouge (83 mg/100 mL [40]), le thé (thé noir : 83 mg/100 mL [40]) et la bière (0,76 mg/100 mL [40]). [44]

1.5.2 Les flavonoïdes contre les ERO

1.5.2.1 Les flavonoïdes dans la protection des plantes contre les UV

Une des causes exogènes de la formation d'ERO est l'exposition aux ultraviolets (UV). Ceux-ci peuvent pénétrer dans la cellule et endommager les protéines, les membranes lipidiques et l'ADN, provoquant ainsi le développement de cancer. La couche d'ozone constitue une première barrière protectrice aux UV. En effet, elle absorbe totalement les UV-C ($100 < \lambda < 280$ nm) qui sont les UV de plus haute énergie donc les plus dangereux. Cependant, elle n'absorbe qu'une partie des UV-B ($280 < \lambda < 320$ nm) et aucunement les UV-A ($320 < \lambda < 390$ nm). Pour se protéger des UV-B restant et des UV-A, qui représentent plus de 90% des rayons UV qui atteignent la surface de la Terre, les plantes synthétisent des molécules afin de les absorber. Les flavonoïdes font partie de cette catégorie de molécules. Ils absorbent la lumière dans le domaine de longueur d'onde 220-380 nm et sont présents dans les cellules les plus externes des feuilles afin de réduire la pénétration des rayonnements. L'intensité du rayonnement UV pouvant varier, notamment avec l'altitude, les plantes s'adaptent en accumulant plus ou moins de flavonoïdes dans leurs feuilles. [45]

1.5.2.2 Les flavonoïdes, inhibiteurs d'enzymes

De multiples systèmes enzymatiques sont responsables de la production d'ERO. Ces enzymes incluent la xanthine oxydase (notées XO), les cyclo-oxygénases (notées COX), les lipoxygénases (notées LOX). Or, les flavonoïdes ont été décrits comme des inhibiteurs efficaces de ces enzymes. Ainsi, ils permettent de combattre le stress oxydant en régulant la quantité d'ERO. [44]

1.5.2.3 Les flavonoïdes, piégeurs d'ions métalliques

Certains ions métalliques sont présents naturellement dans l'organisme et contribuent à différentes fonctions physiologiques. Toutefois, dans certains cas, ils se révèlent potentiellement dangereux. Par exemple, l'ion ferreux (Fe^{2+}) ou l'ion cuivreux (Cu^{+}) peuvent favoriser la transformation de l'eau oxygénée (H_2O_2) et aboutir à la formation du radical hydroxyle ($HO^{\cdot}$) qui est très réactif (Schéma 11).

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \text{ (ou } Cu^{+}\text{)} \longrightarrow HO^{\cdot} + HO^{-} + Fe^{3+} \text{ (ou } Cu^{2+}\text{)}$$

Schéma 11 Réaction de Fenton.

Grâce aux doublets non-liants de leurs atomes d'oxygène, les flavonoïdes sont capables de chélater les ions métalliques. Chaque site susceptible de piéger un ion métallique doit comporter deux atomes d'oxygène voisins. Lorsque l'ion est piégé par le site, l'ensemble forme une structure annulaire stable à cinq ou six chaînons (Schéma 12). Par ce biais, les ions métalliques sont inactivés et ne peuvent plus réagir avec d'autres composés, tel H_2O_2. Les flavonoïdes empêchent ainsi la formation du radical hydroxyle $HO^{\cdot}$.

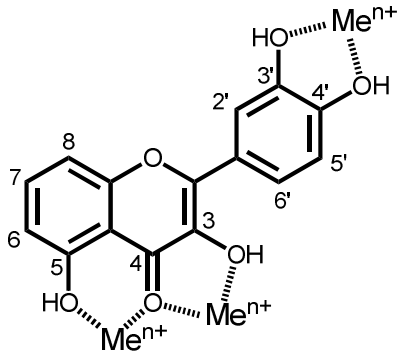


Schéma 12 Principaux sites de chélation des ions métalliques (Me^{n+}) des flavonoïdes.

Les flavonoïdes possèdent un nombre variable de sites avec deux atomes d'oxygène voisins et n'ont donc pas tous la même capacité de piégeage. Différentes études sur la relation entre la structure des flavonoïdes et leur capacité à chélater les ions métalliques ont

été menées. Cependant, suivant les méthodes et les conditions opératoires utilisées, des résultats contradictoires sur l'importance du pouvoir de chélation des motifs catéchol, 3-OH 4-céto et 5-OH 4-céto ont été obtenus [46-50]. Par exemple, l'équipe de Kaxiras étudia par des calculs DFT (*density functional theory*) le mécanisme de complexation de plusieurs flavonoïdes avec le fer. Leurs calculs indiquent que les énergies de liaison les plus élevées identifient le groupe 3-OH 4-céto comme le site de chélation le plus probable, suivi du groupe 5-OH 4-céto et enfin du motif catéchol. Pour l'équipe de Mladenka, qui réalisa une étude *in vitro* de l'activité de chélation du fer par les flavonoïdes, le groupe 5-OH 4-céto est moins efficace que le groupe 3-OH 4-céto et la fonction catéchol. Parmi ces études, certaines d'entre elles montrent également que des complexes impliquant 2 ou 3 flavonoïdes pour un seul ion métallique existent.

1.5.2.4 Neutralisation directe et indirecte d'ERO

Les ERO peuvent endommager les biomolécules. Par exemple, si le radical hydroxyle $HO^{\cdot}$ réagit avec l'ADN, il peut l'altérer et induire des modifications de l'information génétique ou arrêter sa réplication. S'il attaque des protéines, il peut les rendre non fonctionnelles et s'il altère des lipides, il peut détériorer les membranes cellulaires. Dans ce dernier cas, le mécanisme réactionnel étant relativement simple, nous allons le détailler pour mettre en évidence la capacité des flavonoïdes à neutraliser les ERO de manière directe et indirecte.

Le radical hydroxyle $HO^{\cdot}$ est responsable de l'attaque des acides gras polyinsaturés. Cette attaque entraîne une réaction en chaîne de radicaux libres appelée peroxydation lipidique (Schéma 13). Le radical $HO^{\cdot}$, réagit avec un acide gras polyinsaturé en lui arrachant un atome d'hydrogène. Les liaisons C-H aux positions bisallylique étant les liaisons C-H les plus faibles des acides gras polyinsaturés, les atomes d'hydrogène de ces positions sont donc préférentiellement arrachés par le radical hydroxyle. Une molécule d'eau est alors formée et le lipide devient un radical très délocalisé (Schéma 13, étape 1). Ce dernier peut ensuite réagir de deux manières : soit avec un autre lipide radicalaire pour constituer un dimère et stopper la réaction en chaine (Schéma 13, étape de terminaison, cas de figure occasionnel), soit avec du dioxygène pour former un nouveau radical, un lipide peroxyle (Schéma 13, étape 2, cas de figure le plus fréquent). Etant donné que l'addition de l'oxygène sur le lipide radicalaire est réversible, il en résulte une distribution de produits de configuration *Z*,*E* et *E*,*E*. Ces radicaux peroxyles peuvent enfin réagir avec un lipide, donnant différents lipides hydroperoxydes et un nouveau lipide radicalaire – la réaction en chaîne se poursuivant (Schéma 13, étape 3). Les lipides hydroperoxydes s'accumulent alors dans la membrane cellulaire. Ils peuvent perturber son fonctionnement, voire la détruire et, par ailleurs, se décomposer en produits très cytotoxiques tels que l'aldéhyde malonique et le 4-hydroxynonenal. [43,51]

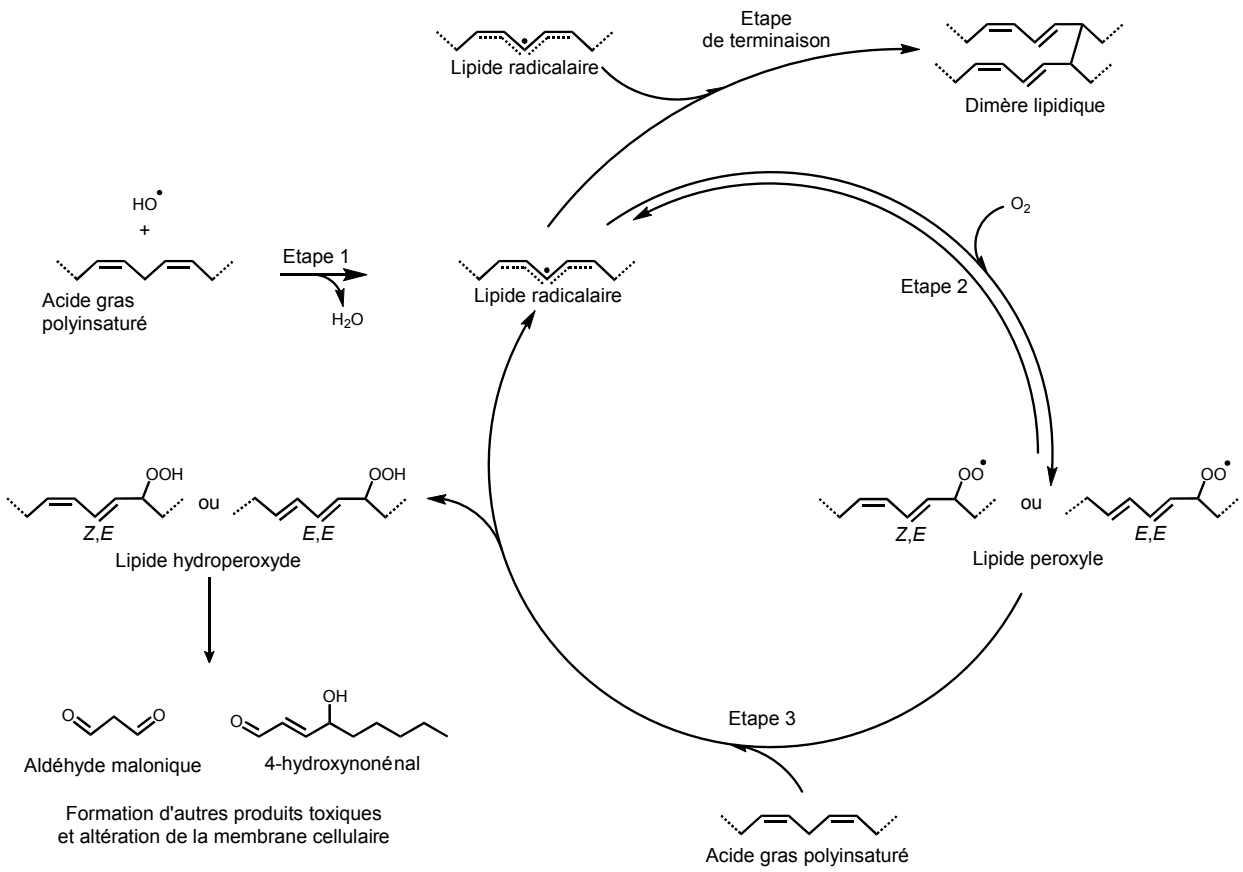


Schéma 13 Représentation de la peroxidation lipidique.

Les flavonoïdes peuvent neutraliser directement les radicaux. En effet, en raison de leurs faibles potentiels redox ($0,23 < E_7 < 0,75$ V), ils sont capables de réduire les radicaux libres ayant des potentiels redox compris entre 1,0 et 2,3 V, tels que les radicaux superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), hydroxyle ($HO^{\cdot}$), peroxyles ($ROO^{\cdot}$) et alkoxyles ($RO^{\cdot}$), en leur cédant un atome d'hydrogène. [44]

Ainsi, dans le cas de la peroxydation lipidique, étant donné que les atomes d'hydrogène des hydroxyles présents sur les flavonoïdes sont plus réactifs que les atomes d'hydrogène présents sur les biomolécules, le radical hydroxyle et les lipides peroxyles réagissent préférentiellement avec les flavonoïdes (Schéma 14). De ce fait, les biomolécules sont protégées, les radicaux sont neutralisés et la réaction radicalaire en chaîne est stoppée.

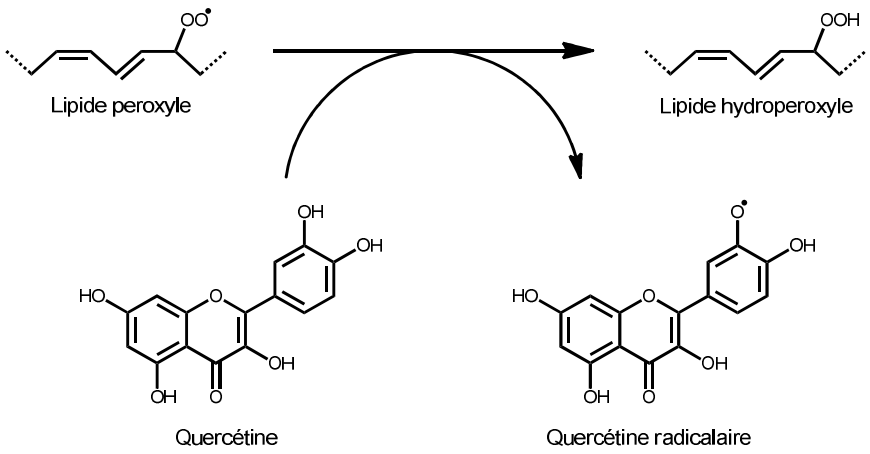


Schéma 14 Neutralisation d'un lipide peroxyle par la quercétine.

Les flavonoïdes sont capables de neutraliser les ERO également de manière indirecte en régénérant la vitamine E (α-tocophérol, E_7 = 0,5 V) qui est le principal antioxydant endogène, connu pour son rôle dans la protection oxydative des membranes lipidiques. Elle stoppe la réaction radicalaire en chaîne en transformant les radicaux en espèces non radicalaires et en devenant elle-même un nouveau radical faiblement réactif appelé α-tocophéryle (Schéma 15, étape 1). Les flavonoïdes interviennent à ce niveau en cédant un atome d'hydrogène et son électron à la vitamine E qui pourra participer de nouveau à la neutralisation des ERO (Schéma 15, étape 2). [43,44]

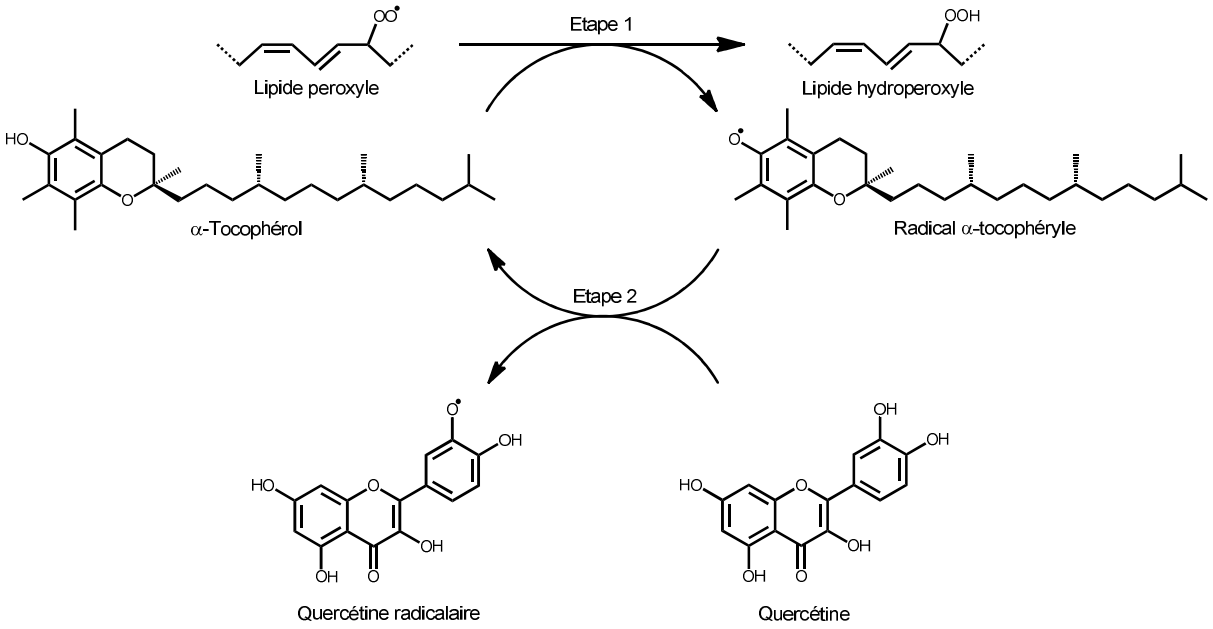


Schéma 15 Neutralisation d'un lipide peroxyle par l'α-tocophérol et régénération de ce dernier par la quercétine.

Les flavonoïdes contribuent donc, par ces processus direct et indirect, à la protection des membranes cellulaires et des biomolécules.

La capacité des flavonoïdes à neutraliser les radicaux nuisibles et à régénérer la vitamine E dépend de leur structure [52]. Celle-ci doit présenter des fonctions hydroxyles pouvant céder facilement un atome d'hydrogène aux radicaux. De plus, elle doit permettre la délocalisation de l'électron afin de stabiliser le flavonoïde radicalaire et éviter qu'il n'attaque les biomolécules. Ainsi, les critères structurels permettant un piégeage de radicaux efficace sont (Schéma 16) :

- Une fonction catéchol. Cette structure est la meilleure donneuse d'hydrogène et elle participe à la délocalisation des électrons.
- La double liaison C2-C3 dans le cycle C conjuguée à la fonction carbonyle en position 4. Elle permet la délocalisation des électrons à partir du cycle B.
- Enfin, les deux fonctions hydroxyles en position 3 et 5 associées à la fonction carbonyle en 4 induisent une efficacité maximale.

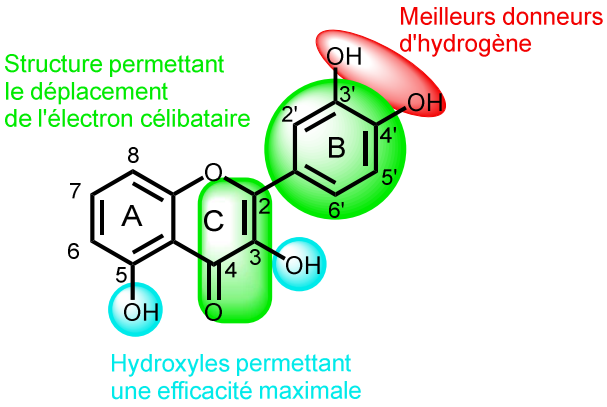


Schéma 16 Représentation des éléments structuraux des flavonoïdes importants pour la neutralisation des radicaux.

L'amélioration de l'activité antioxydante apportée par la fonction hydroxyle en position 3 a été attribuée par modélisation, dans le cas de la comparaison entre les flavonols et les flavones, à la liaison hydrogène entre le H-6' du cycle B et l'oxygène de la fonction 3-OH. Celle-ci a pour effet de fixer l'angle de torsion du cycle B avec le reste de la molécule à une valeur proche de 0°. Cela implique que les flavonols sont complètement plans, alors que pour les flavones l'angle de torsion est d'environ 20° (Figure 10). Les flavonols sont donc complètement conjugués, ce qui augmente leur capacité de piégeage des radicaux. [53]

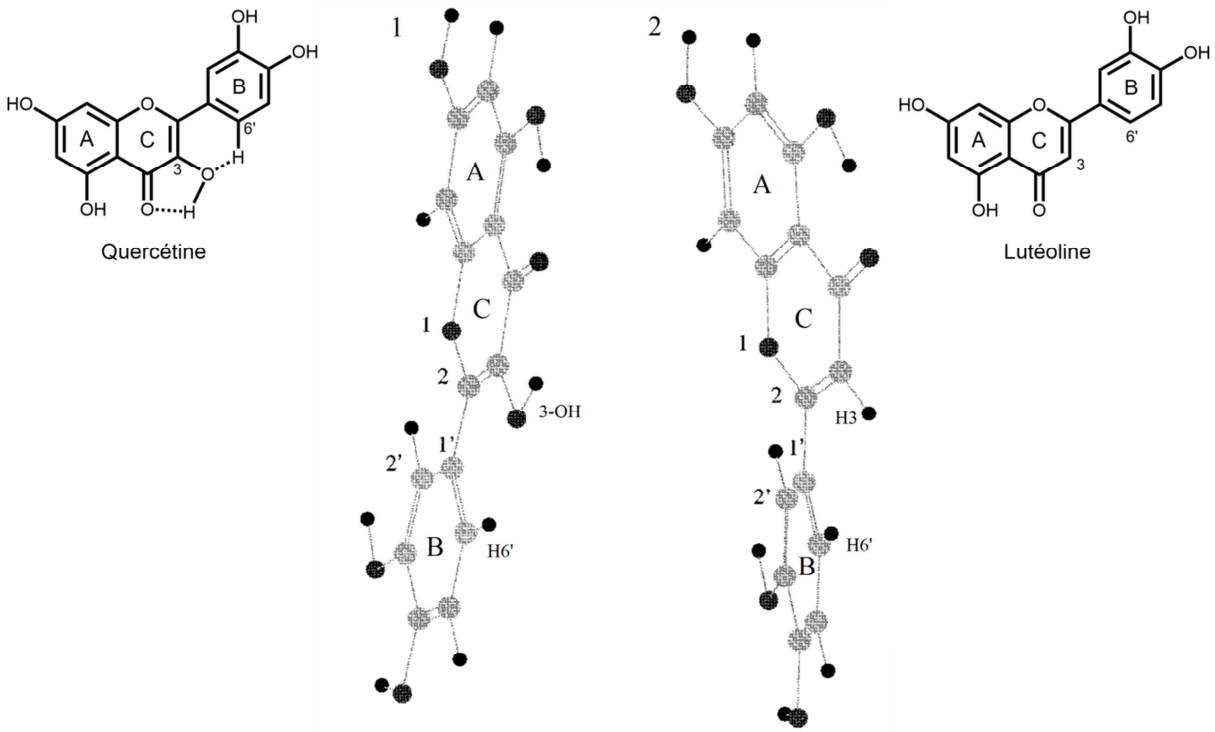


Figure 10 Structure 3D du flavonol quercétine (1) et de la flavone lutéoline (2) après optimisation avec GAMESS (extrait de la réf.[53]).

Or, comme indiqué précédemment, les flavonoïdes sont le plus souvent *O*-glycosylés en position 3. Cela a pour conséquence de bloquer la fonction hydroxyle en position 3 et de réduire l'activité antioxydante. Au contraire, la glycosylation en position 7 est moins préjudiciable puisque la fonction 7-OH est peu impliquée dans l'activité antioxydante des flavonoïdes. L'équipe de Yokozawa le vérifia expérimentalement en mesurant l'activité antioxydante de différents flavonoïdes en utilisant le test au 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (Figure 11) [54].

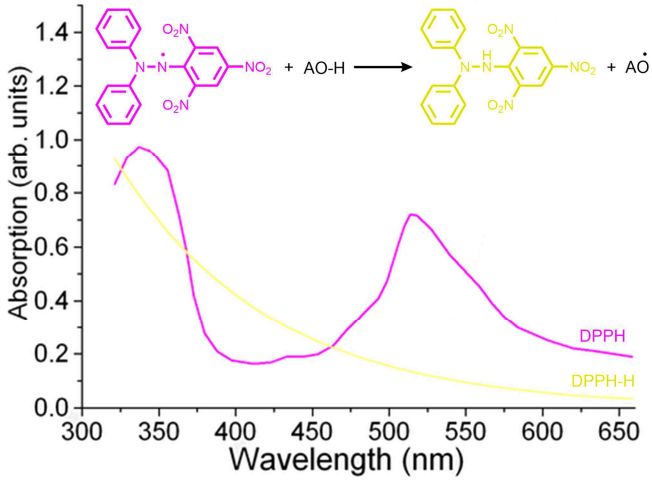


Figure 11 Spectre d'absorption du DPPH et du DPPH-H (extrait de la réf. [55]).

Le DPPH est un radical stable de couleur violette avec une absorption maximale à 517 nm. En présence d'antioxydants (AO-H), le DPPH est réduit en un composé de couleur jaune pâle. La méthode se base donc sur la mesure de l'absorbance à 517 nm. L'activité antioxydante de chaque composé est exprimée en terme d'IC50 (concentration nécessaire pour inhiber 50% du DPPH).

Ainsi, les mesures de l'équipe de Yokozawa indiquent des valeurs d'IC50 comparables pour la quercétine et la quercétine 7-*O*-glucoside, alors que la quercétine 3-*O*-glucoside présente une IC50 plus élevée (Schéma 17).

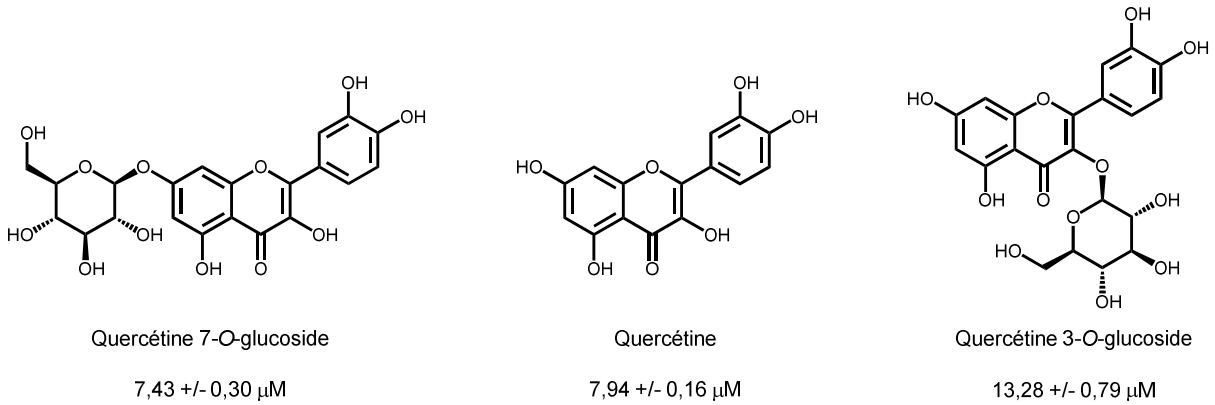


Schéma 17 Valeurs d'IC50 à 30 min de trois flavonoïdes testés dans les mêmes conditions contre le DPPH.

1.5.2.5 Oxydation des flavonols

L'identification des produits d'oxydation et l'étude du mécanisme d'oxydation des flavonoïdes permettent une meilleure compréhension de l'activité antioxydante. L'équipe de Dangles s'intéressa à l'oxydation de flavonols car ces composés présentent les éléments structuraux nécessaires à une forte activité antioxydante. Elle étudia en particulier l'oxydation de la quercétine et de la quercétine 3-*O*-rutinoside par le DPPH en milieu protique [56]. Le mécanisme réactionnel proposé fait intervenir les étapes redox suivantes (Schéma 18) : l'oxydation mono-électronique de la quercétine en un intermédiaire radicalaire phénoxyle (QH_3) ; la dismutation rapide de QH_3 en sa forme réduite quercétine et sa forme oxydée quinonique ; l'addition nucléophile rapide de deux molécules de solvants (ROH) en positon 2 et 3 conduisant à la formation de l'adduit QH_2 ; l'oxydation mono-électronique de QH_2 en radical phénoxyle (QH) ; la dismutation rapide de QH en sa forme réduite QH_2 et sa forme oxydée quinonique Q ; enfin la dégradation oxydative de Q en 2,4,6-trihydroxybenzaldéhyde et en acide 3,4-dihydroxybenzoïque.

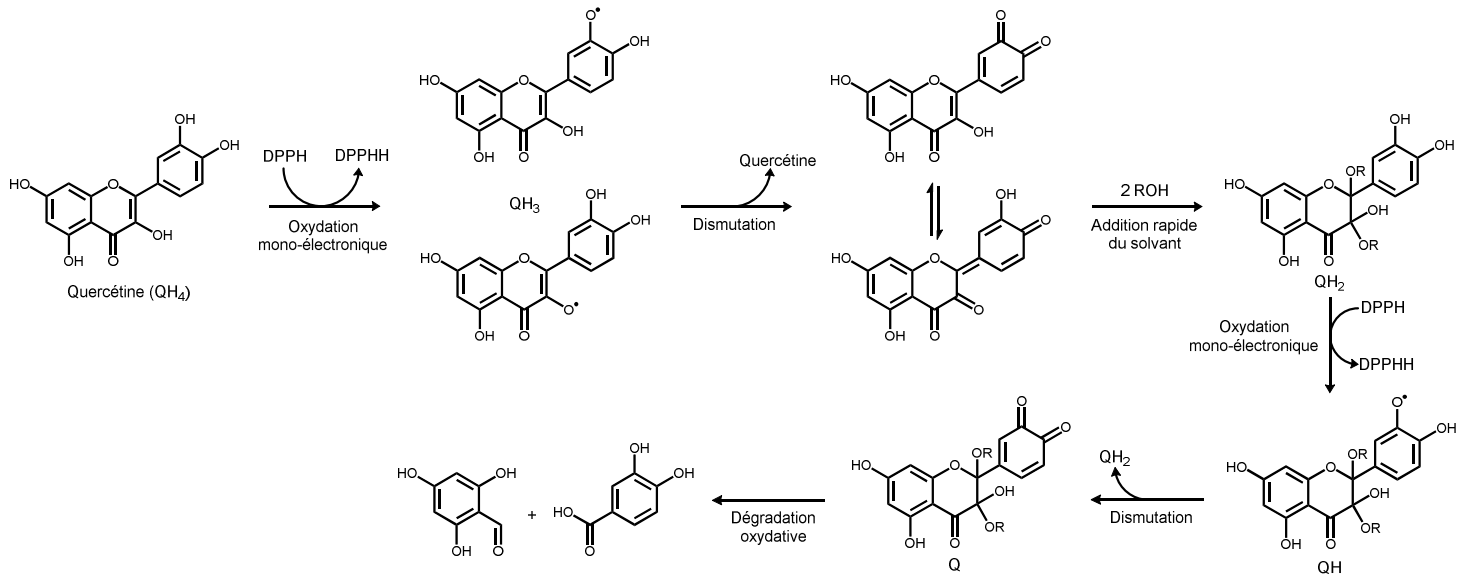


Schéma 18 Mécanisme d'oxydation des flavonols.

Ce mécanisme contribue à expliquer la meilleure activité antioxydante en milieu protique de la quercétine par rapport aux quercétines substituées en position 3. En effet, pour la quercétine, l'addition de deux molécules de solvant sur le cycle C de la quinone permet de régénérer le groupe catéchol qui peut ensuite être oxydé et donc prolonger l'activité antioxydante de la quercétine. Dans le cas de la quercétine 3-*O*-rutinoside, la présence du sucre en position 3 empêche l'équilibre tautomérique de la quinone. La structure *o*-quinone étant la seule possible, il ne peut y avoir addition de solvant et donc régénération du groupe catéchol, ce qui limite l'activité antioxydante de la quercétine 3-*O*-rutinoside. Dangles et son équipe ont cependant pu observer que la forme quinonique de la quercétine 3-*O*-rutinoside n'est pas stable. Ils supposent qu'elle réagit selon un procédé d'oligomérisation.

L'équipe de Dangles chercha également à étudier l'oxydation de la quercétine par le DPPH en milieu aprotique. Dans ce cas, un mélange complexe de produits d'oxydation fut obtenu dont notamment un dimère de quercétine. L'équipe de Krishnamachari continua l'exploration du mécanisme d'oxydation en milieu aprotique de différents modèles de flavonols [57]. Elle découvrit que la formation de dimère nécessite une fonction hydroxyle libre en position 3 ainsi qu'une fonction catéchol (Schéma 19).

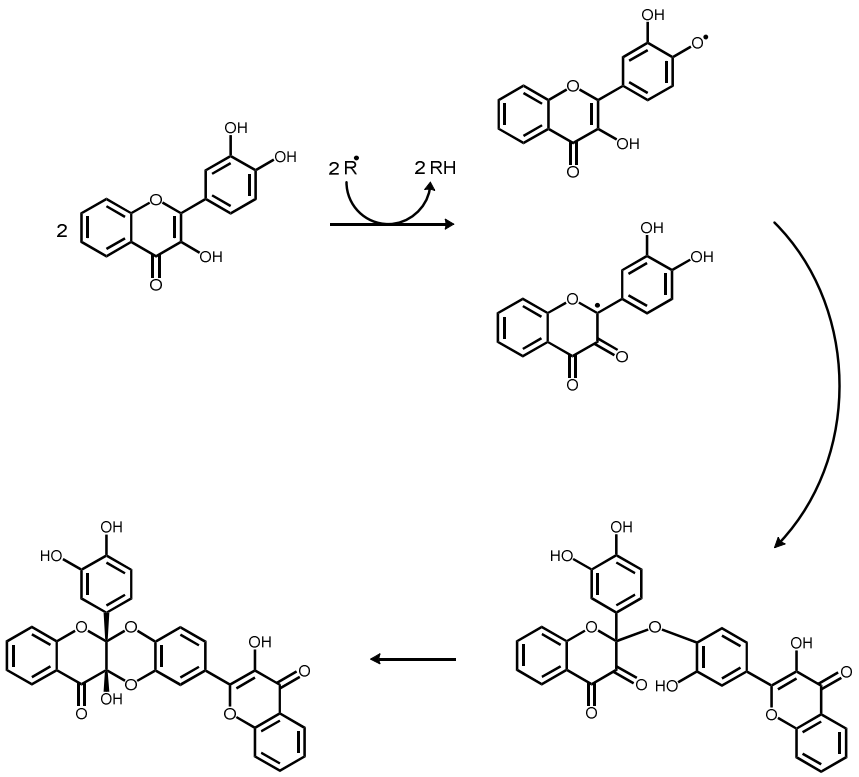


Schéma 19 Mécanisme proposé pour la formation du dimère.

Deux autres produits d'oxydation majoritaires ont également été identifiés : une benzofuranone et un depside (Schéma 20).

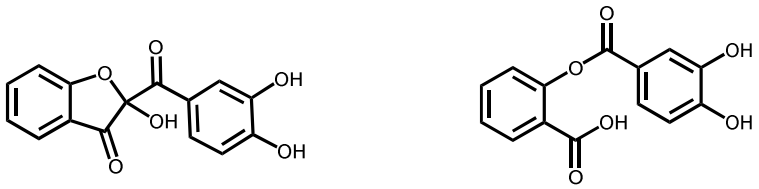


Schéma 20 Structure de la benzofuranone et du depside isolés.

Des mécanismes pour la formation de chaque composé ont été proposés (Schéma 21 et Schéma 22). Le flavonol pourrait tout d'abord être oxydé par des radicaux pour donner une forme quinonique qui par équilibre aboutirait à la formation d'un carbocation centré en C-2. Après réaction de ce carbocation avec un hydroxyle, l'ouverture de l'hétérocycle suivie de sa fermeture donnerait la benzofuranone.

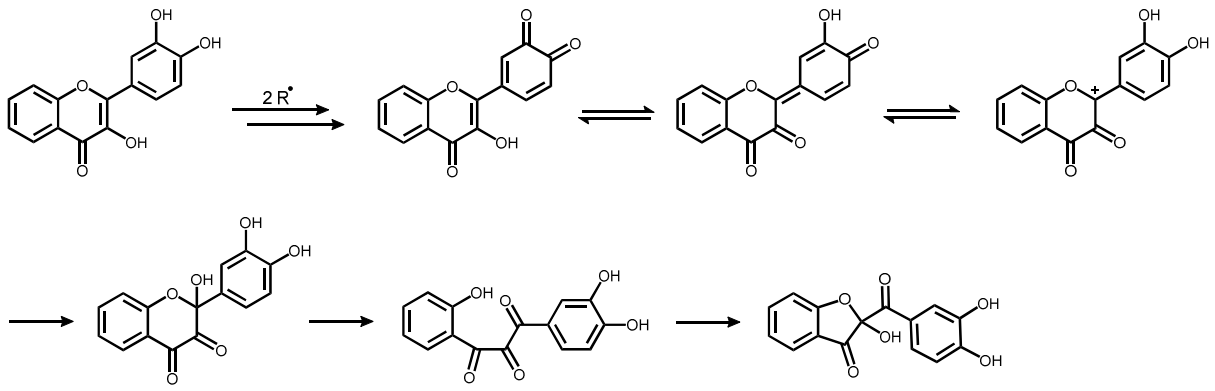


Schéma 21 Mécanisme proposé pour la formation de la benzofuranone.

Le deuxième mécanisme propose de passer par un intermédiaire radicalaire centré en C-2 obtenu par la réaction du flavonol avec un radical. L'intermédiaire pourrait réagir avec le dioxygène pour former un radical peroxyde. Deux réactions intramoléculaires sont alors possibles. Si les auteurs proposent que les deux cyclisations permettent d'aboutir au depside qu'ils ont isolé, il semble plutôt qu'il n'y ait que la voie a qui soit envisageable. En effet, la voie b aboutirait plutôt à un depside présentant une fonction aldéhyde et non une fonction acide carboxylique.

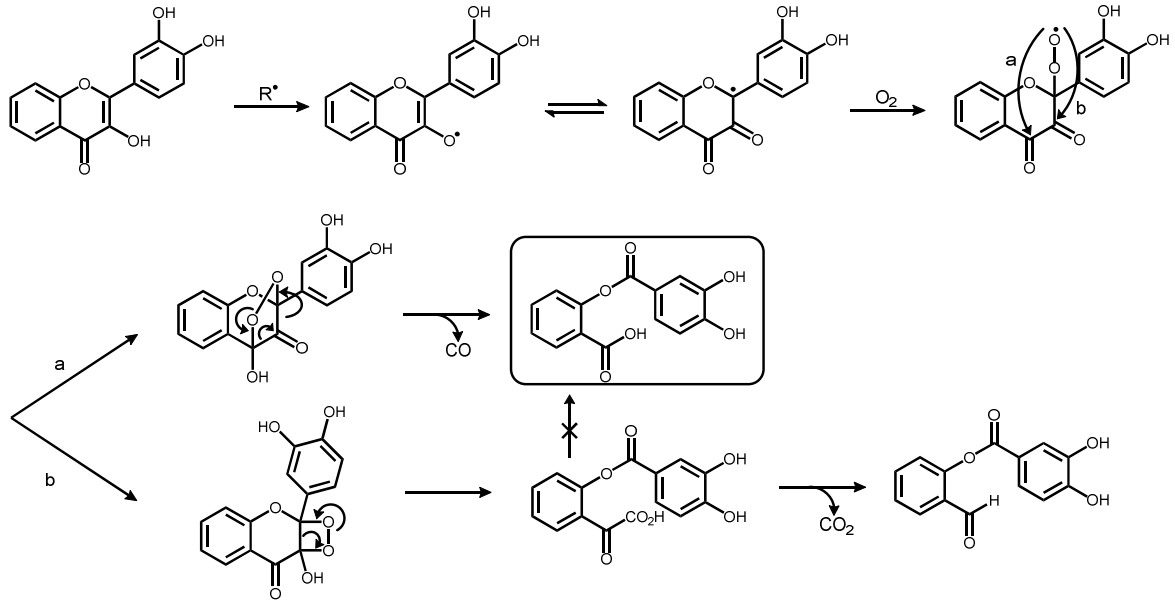


Schéma 22 Mécanisme proposé pour la formation du depside.

Ces résultats indiquent donc que les flavonoïdes ont un comportement redox différent suivant le milieu où ils agissent comme antioxydants.

1.6 Exemples de synthèses de glycosylflavonoïdes

1.6.1 Synthèse de *O*-glycosylflavonols

Les synthèses de *O*-glycosylflavonoïdes sont généralement des hémisynthèses s'effectuant à partir d'aglycones de flavonoïdes naturels. Les stratégies mises en jeu reposent ensuite sur des protections et des déprotections régiosélectives permettant la glycosylation sélective d'une fonction hydroxyle.

L'équipe de Rolando développa une méthodologie permettant d'obtenir différentes quercétines *O*-glycosylés dont notamment la quercétine 7-*O*-glucoside et la quercétine 7-*O*-glucuronide (Schéma 24) [58]. La fonction catéchol est tout d'abord protégée en utilisant le dichlorodiphenylméthane [59]. Ensuite, en se basant sur la différence de réactivité des fonctions hydroxyles restantes (3>>7>>5), la fonction 3-OH est tout d'abord protégée par un benzyle, puis la *O*-glycosylation est réalisée régiosélectivement en position 7. Cette dernière s'effectue en condition de transfert de phase en employant le bromure de 3,4,6-tetra-*O*-acétyl-α-D-glucopyranosyl comme donneur de glucoside et le tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine (TDA) comme agent de transfert de phase. La fonction 5-OH est ensuite benzylée et le sucre désacétylé. A partir de là, la déprotection par hydrogénolyse permet d'obtenir la quercétine 7-*O*-glucoside. Sinon, en réalisant tout d'abord l'oxydation de l'alcool primaire du sucre puis en effectuant la déprotection, la quercétine 7-*O*-glucuronide est obtenue. Ainsi, la quercétine 7-*O*-glucoside est obtenue en 6 étapes avec un rendement global de 22% à partir de la quercétine. Nous avons calculé l'économie d'atomes de cette synthèse de plusieurs étapes, comme dans le Schéma 23 et l'Équation 9. Ainsi, avec 5 étapes de protections et/ou déprotections, sans compter la synthèse du donneur de sucre, l'économie d'atomes est seulement de 27%. La quercétine 7-*O*-glucuronide est obtenue en 7 étapes avec un rendement de 18% et une économie d'atomes de 25%.

$$\nu_A A + \nu_B B \longrightarrow \nu_C C$$
$$\nu_C C + \nu_D D \longrightarrow \nu_E E$$
$$\nu_E E + \nu_F F \longrightarrow \nu_H H$$
$$\nu_A A + \nu_B B + \nu_D D + \nu_F F \longrightarrow \nu_H H$$

Schéma 23 Synthèse totale du produit H impliquant une série de réactions.

$$AE = \frac{\upsilon_H M_H}{\upsilon_A M_A + \upsilon_B M_B + \upsilon_D M_D + \upsilon_F M_F}$$

Équation 9 Calcul de l'économie d'atomes de la synthèse du produit H.

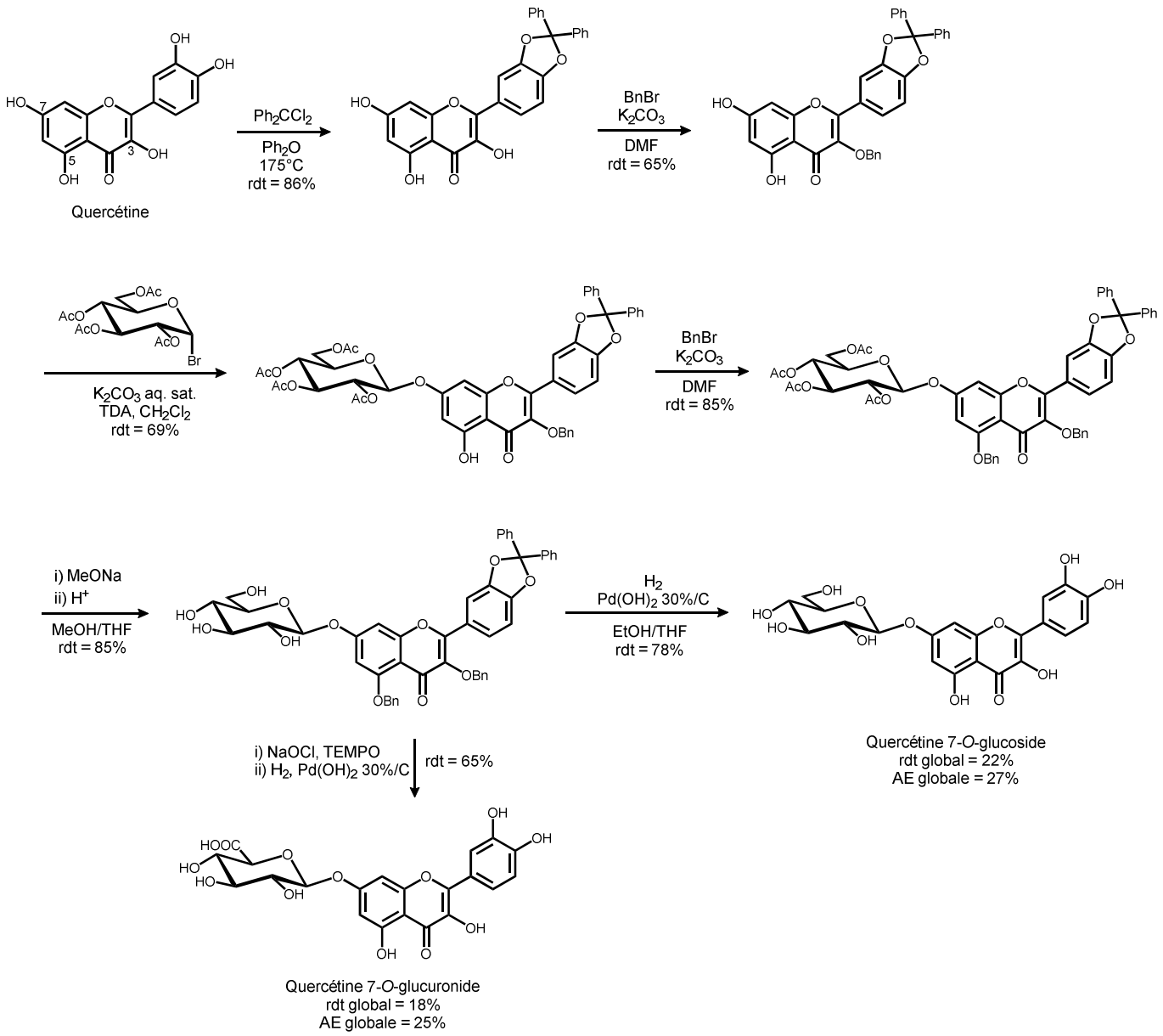


Schéma 24 Synthèse de la quercétine 7-*O*-glucoside et de la quercétine 7-*O*-glucuronide.

1.6.2 Synthèse de *C*-glycosylflavones

Les premières synthèses de *C*-glycosylflavones furent principalement réalisées par des réactions de type Frieldel et Crafts ou par des glycosylations de Knoenigs-Knorr. Cependant, de faibles rendements furent obtenus à cause de l'encombrement stérique. Plus récemment, d'autres méthodes ont été proposées.

L'équipe de Sato développa deux méthodologies permettant la synthèse de flavonoïdes *C*-glycosylés. La première consiste en une *C*-glycosylation par un sucre protégé

activé de la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone protégée via une transposition *O*-*C* du sucre. La seconde est une mono- ou di-*C*-glycosylation directe par un sucre libre de la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone non protégée en solution aqueuse. Dans les deux cas, le motif flavonoïde est construit à partir de ces composés glycosylés.

En utilisant la première méthode, l'équipe de Sato réalisa la synthèse de l'isoorientine (ou lutéoline 6-*C*-glucoside) (Schéma 25) [60]. Par une série de protection-déprotection, la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone est obtenue partiellement protégée afin de réaliser une *C*-glycosylation via une transposition *O*-*C* avec le fluorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-α-D-glucopyranosyl. Après protection de la fonction 6'-OH et déprotection de la fonction 2'-OH, la réaction d'aldolisation du *C*-glucoside avec le 3,4-dibenzyloxybenzaldéhyde permet d'obtenir la chalcone. Celle-ci est ensuite engagée dans une cyclisation oxydante en utilisant une quantité catalytique d'iode pour obtenir la flavone qui aura été partiellement déprotégée au cours de cette réaction. Finalement, tous les groupements protecteurs sont enlevés par hydrogénolyse. Ainsi, l'isoorientine a été obtenue à partir de la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone en 10 étapes avec un rendement global de 14%. En ne tenant pas compte de la synthèse du donneur de sucre, 7 étapes sur 10 sont des protections ou des déprotections. En appliquant comme précédemment la stratégie de calcul présentée dans le Schéma 23 et l'Équation 9, l'économie d'atomes de cette synthèse n'est que de 21%.

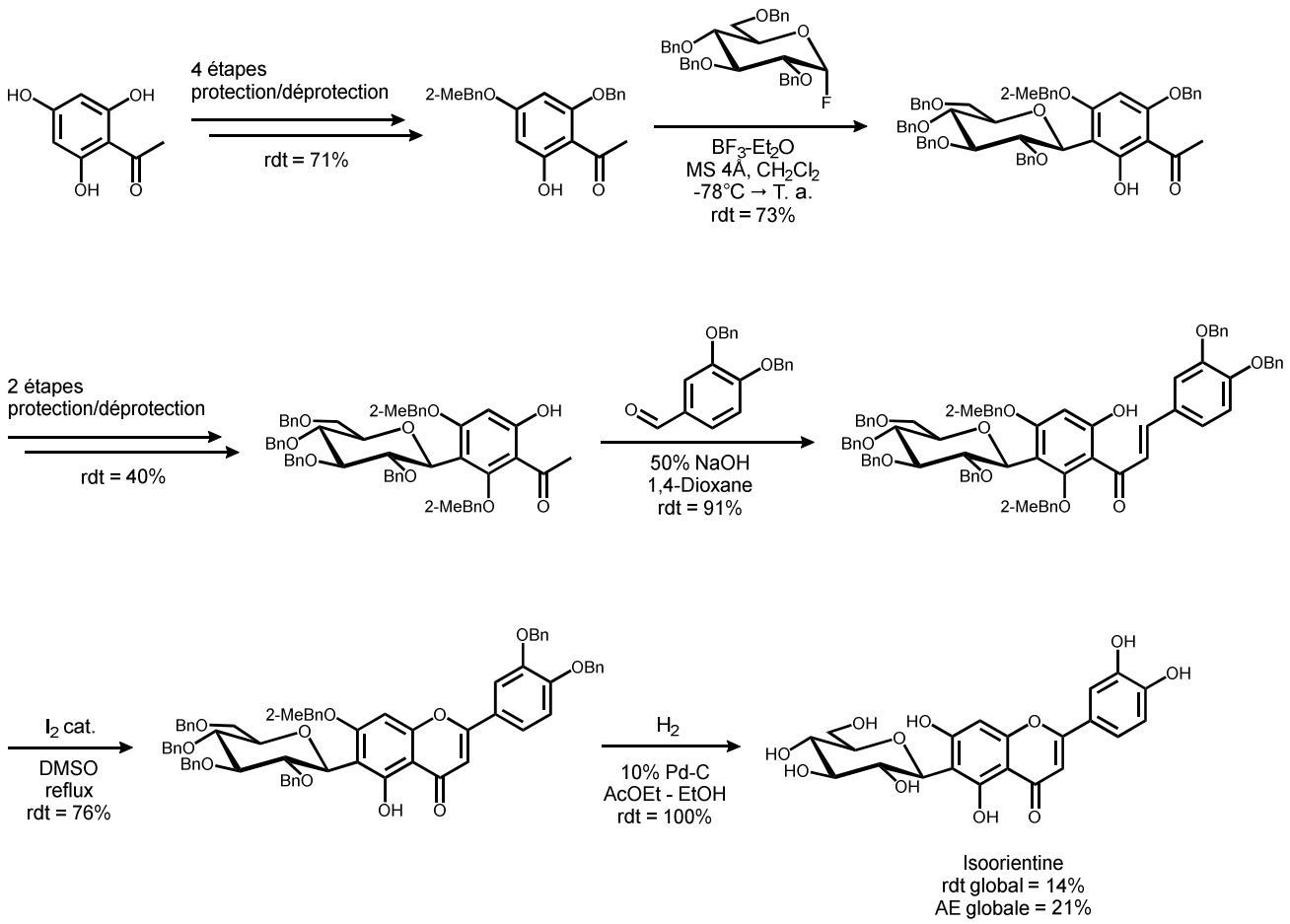


Schéma 25 Synthèse de l'isoorientine.

Pour la synthèse de l'apigénine 6,8-*C*-diglucoside, l'équipe de Sato chercha tout d'abord à réaliser la *C*-glycosylation directe de la (±)-naringénine avec le D-glucose pour ensuite réaliser la cyclisation oxydante (Schéma 26) [61]. Cependant, après glycosylation et protection de tous les hydroxyles par des acétates, le *C*-glycoside a été obtenu avec un faible rendement de 17%.

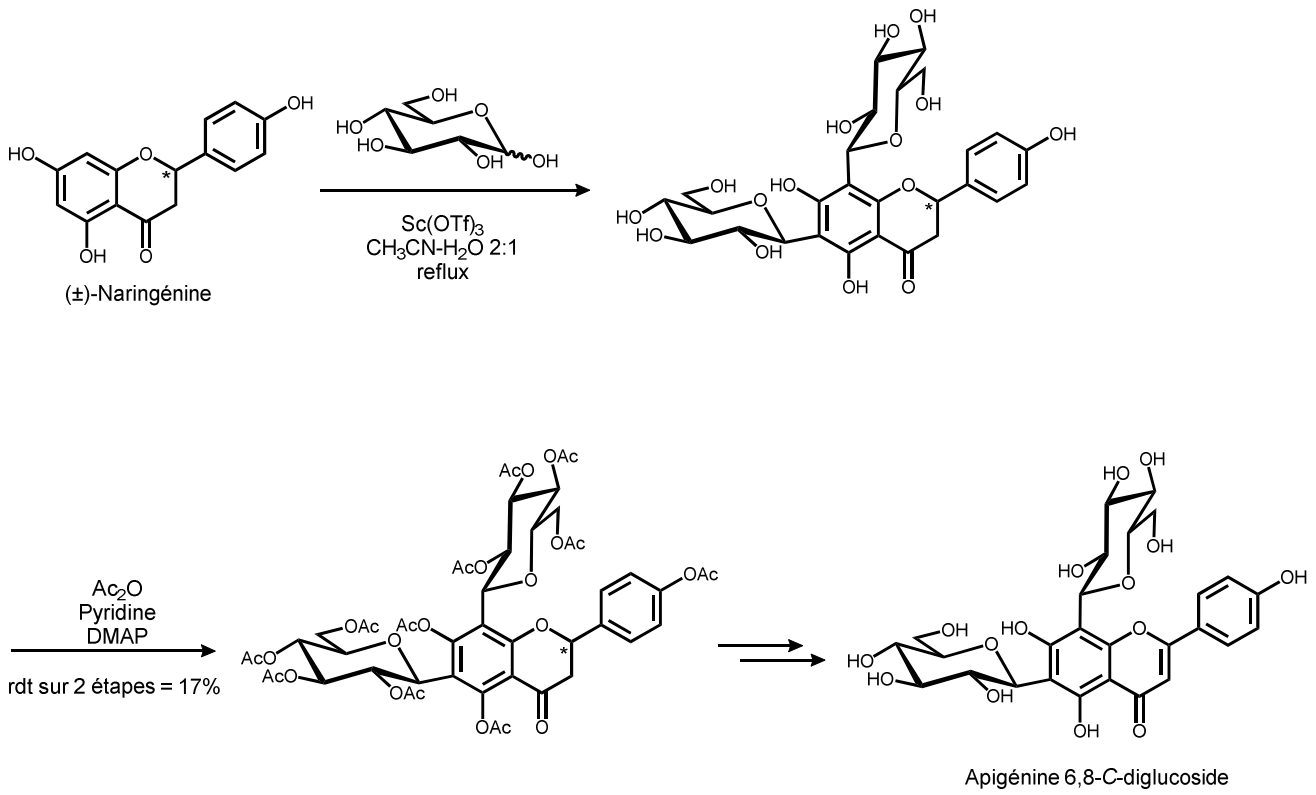


Schéma 26 *C*-glycosylation directe de la (±)-naringénine.

Par conséquent, les chercheurs envisagèrent de réaliser la synthèse à partir de la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone (Schéma 27). La *C*-glycosylation directe par le D-glucose de la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone en solution aqueuse a permis d'obtenir le *C*-glycoside avec un rendement de 40% et une haute stéréosélectivité sans utiliser de groupements protecteurs [62]. Cependant, la deuxième étape consiste à protéger sélectivement les fonctions phénols par des benzyles pour pouvoir ensuite réaliser la réaction d'aldolisation avec le 4-benzyloxybenzaldéhyde en milieu basique. Après cyclisation en milieu acide et déprotection par hydrogénolyse, la (±)-naringénine 6,8-*C*-diglucoside est obtenu avec un rendement global de 21%, ce qui n'est pas beaucoup mieux que la *C*-glycosylation directe de la (±)-naringénine. Tous les hydroxyles de la (±)-naringénine 6,8-*C*-diglucoside sont ensuite acétylés pour pouvoir réaliser l'oxydation et obtenir la flavone. Cependant, pour pouvoir obtenir l'apigénine 6,8-*C*-diglucoside peracétylée avec un rendement de 73%, il a été nécessaire de réaliser deux oxydations au DDQ et deux acétylations. Enfin, après déprotection, l'apigénine 6,8-*C*-diglucoside a pu être obtenue avec un rendement global de 14% en 9 étapes dont 5 étapes de protection ou déprotection. Si la première étape de *C*-glycosylation est intéressante par sa haute stéréosélectivité, la non utilisation de groupements protecteurs et par sa bonne économie d'atomes (AE = 93%), elle a le désavantage de ne fonctionner qu'avec un rendement moyen de 40%. Enfin, son intérêt en est diminué lors de la suite de la synthèse avec l'utilisation de groupements protecteurs à la fois sur les sucres et sur les fonctions phénols. Au final, l'économie d'atomes de cette

synthèse, calculée d'après le développement présenté précédemment, est seulement de 18%.

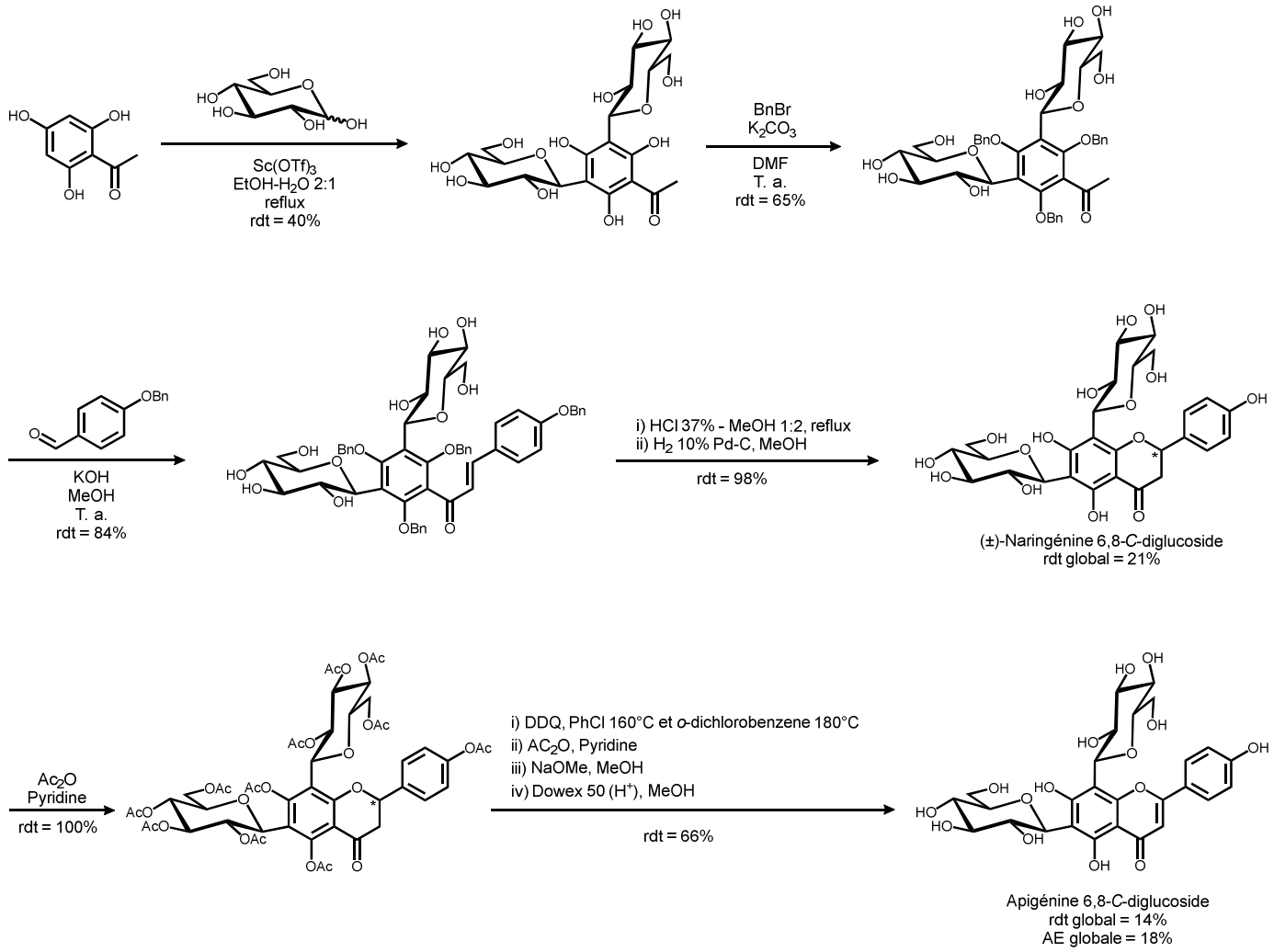


Schéma 27 Synthèse de l'apigénine 6,8-*C*-diglucoside.

1.7 Objectifs du travail

Notre projet a pour but l'élaboration d'un procédé éco-compatible pour la synthèse de composés possédant une activité antioxydante. Le choix des molécules cibles s'est porté sur des flavonols possédant différentes fonctions phénols sur le cycle B. En effet, ce type de composés présente les éléments structuraux nécessaires à une forte activité antioxydante. La glycosylation des flavonoïdes modifie leurs propriétés notamment de solubilité et potentiellement de biodisponibilité. C'est pourquoi divers groupes se sont intéressés à la synthèse de flavonoïdes *O*- ou *C*-glycosylés. Nous avons montré précédemment quelques exemples de ces synthèses faisant intervenir de nombreuses étapes de protection et

déprotection conduisant à une faible économie d'atomes. Plutôt que d'effectuer une synthèse totale des composés existant dans la nature, difficilement isolés, et montrant une activité intéressante, nous avons choisi de préparer une nouvelle classe de molécules dont les éléments structuraux nécessaires à l'activité antioxydante sont maintenus mais présentant un lien glycosidique facile à réaliser. Cette recherche de nouvelles structures faciles à préparer et potentiellement intéressantes pour diverses applications a été développée par Sharpless dans le concept de « click chemistry » [63]. Dans notre cas, nous utiliserons une de ces réactions à économie d'atomes totale pour introduire un motif glucose sur les flavonols. Ce sucre issu de la biomasse a été choisi car il est naturellement présent sur les flavonoïdes. Le D-glucose sera lié au flavonol au niveau du cycle A sur la position 7 afin de moins impacter l'activité antioxydante. Pour augmenter la stabilité du motif sucre par rapport à des conditions d'hydrolyse chimique ou enzymatique, celui-ci sera sous la forme d'un *C*-glycoside. Le flavonol sera lié au *C*-glycoside par un lien 1,2,3-triazole obtenu par réaction entre un azoture et un alcyne. Si ce lien non naturel peut influencer les propriétés chimiques et biologiques du composé, il permet d'envisager l'incorporation aisée de différents sucres et motifs.

Ainsi, la rétrosynthèse présentée dans le Schéma 28 a été établie.

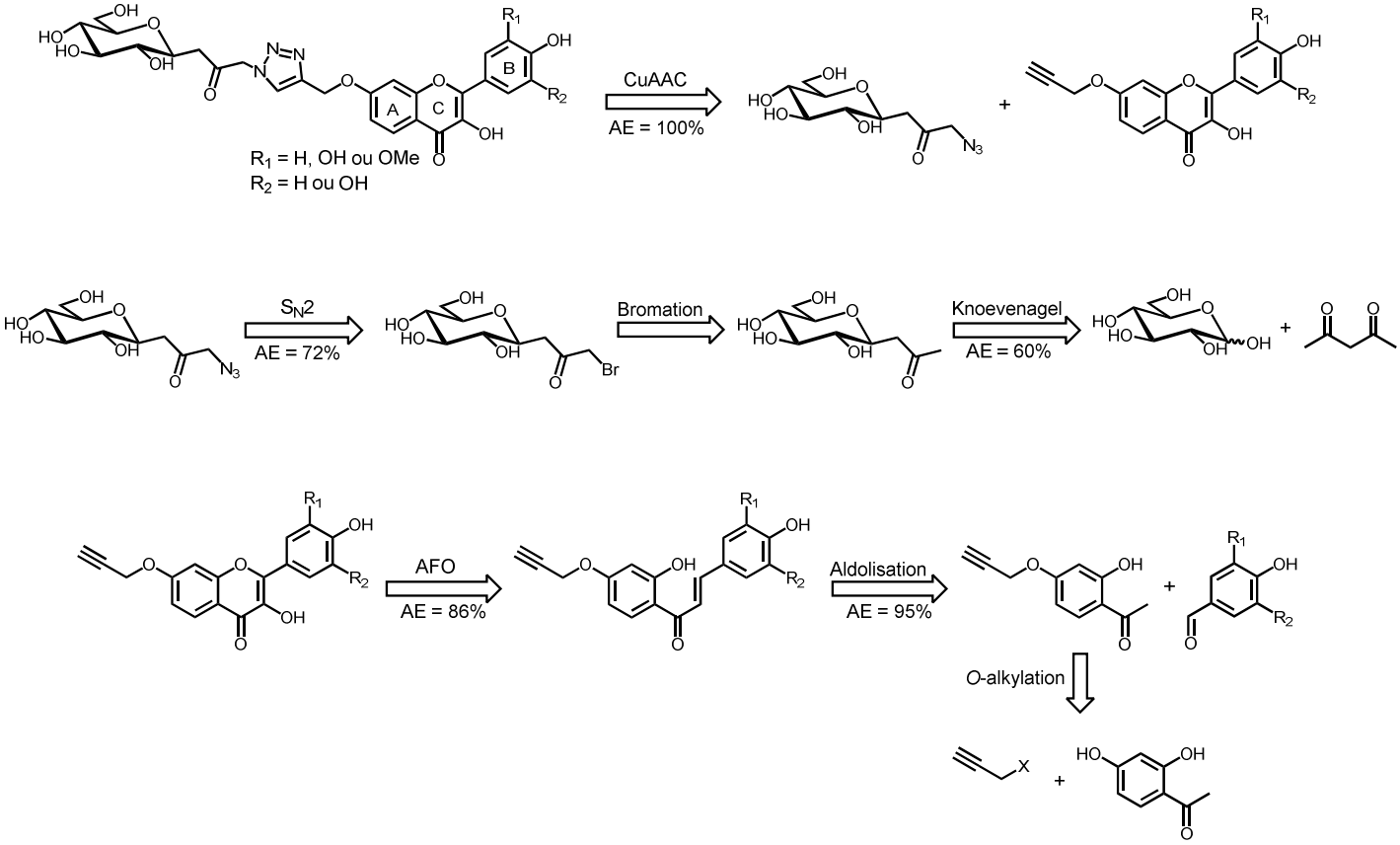


Schéma 28 Rétrosynthèse des composés cibles.

Le *C*-glucoside sera lié au flavonoïde par un lien 1,2,3-triazole obtenu par la réaction de cycloaddition, entre un azoture de *C*-glucoside et un flavonol propargylé non protégés, avec une économie d'atomes de 100%. La réaction sera menée dans le PEG et catalysée par le cuivre (I). En effet, le PEG devrait avoir la capacité de solubiliser à la fois le sucre et le flavonoïde. De plus, il a déjà été utilisé avec succès au laboratoire pour catalyser la réaction avec différentes sources de Cu(I) [64].

L'azoture de *C*-glucoside sera obtenu par substitution nucléophile du bromure de *C*-glucoside par l'azoture de sodium avec une économie d'atomes de 72%. Une monobromation régiosélective du *C*-glucoside permettra d'obtenir le bromure de *C*-glucoside. L'économie d'atomes de cette réaction dépendra de l'agent de bromation utilisé. Enfin, la condensation de Knoevenagel donnera accès au *C*-glycoside à partir du D-glucose avec une économie d'atomes de 60%.

La synthèse du flavonol se fera par une réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (AFO). En effet, celle-ci permet d'obtenir par réaction entre une chalcone et du peroxyde d'hydrogène en milieu basique le motif désiré en une seule étape avec une économie d'atomes de 86%. Avant cela, une aldolisation entre une acétophénone propargylée et un benzaldéhyde permettra d'obtenir la chalcone avec une économie d'atomes de 95%. La vanilline, qui peut être obtenue à partir de la lignine [65], sera l'un des benzaldéhydes utilisés. Enfin, l'acétophénone sera obtenue par *O*-propargylation de la 2',4'-dihydroxyacétophénone. L'économie d'atomes de cette réaction dépendra du groupe partant utilisé.

Afin d'être en accord avec les principes de la chimie verte, chaque étape (réaction et purification) devra favoriser l'utilisation de solvants éco-compatibles et devra être optimisée afin de réduire la quantité de déchets générés. Enfin, chaque étape de synthèse sera évaluée par les différents métriques de la chimie verte précédemment présentés. Ceci nécessite de mesurer la masse de toutes les substances utilisées lors du procédé (y compris lors du traitement).

2 Résultats & discussion

2.1 Synthèse du motif sucre

2.1.1 Réaction de *C*-glycosylation

En 1998, Howard et Withers proposèrent la synthèse du 3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **1** (Schéma 29). [66]

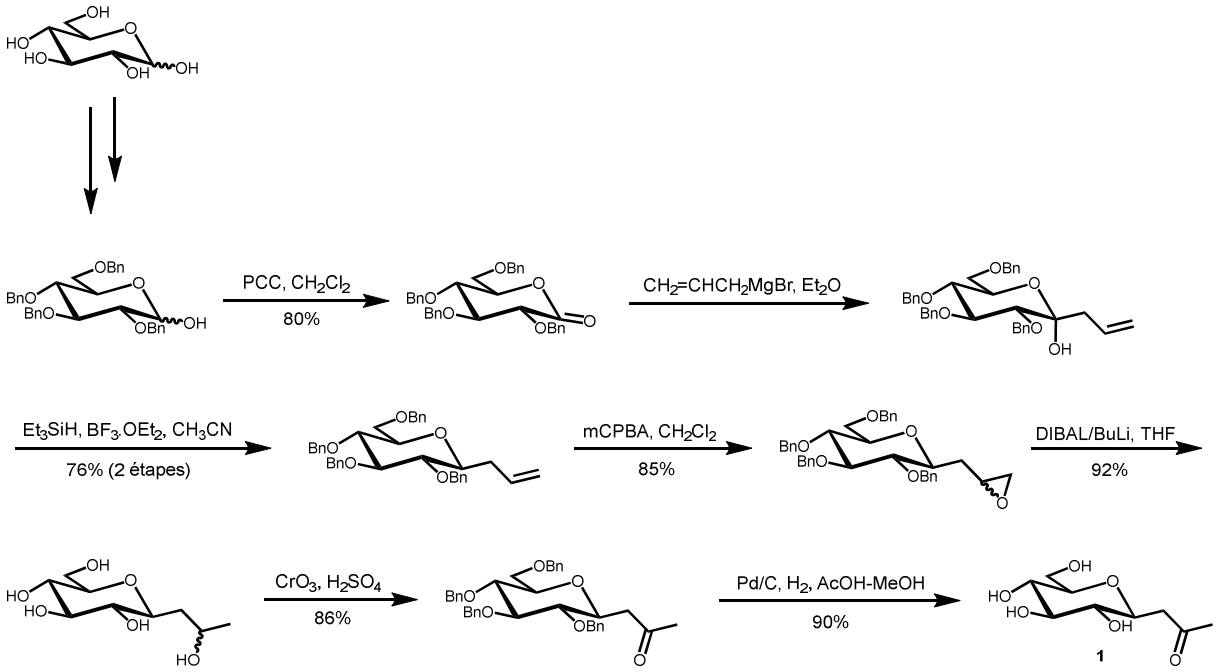


Schéma 29 Voie de synthèse du 3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **1** développée par Howard et Withers.

Cette suite réactionnelle présente plusieurs inconvénients : un grand nombre d'étapes, l'utilisation de nombreux produits toxiques ainsi que de groupements protecteurs, une économie d'atomes de seulement 11% et un rendement global inférieur à 37%.

Cependant, l'équipe de Lubineau publia en 2000 une synthèse en une étape à partir du sucre libre dans l'eau. Celle-ci s'effectue avec un rendement quantitatif, une économie d'atomes de 60% et un RME de 50% (Schéma 30). [27,28]

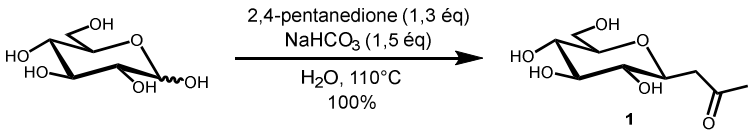


Schéma 30 Synthèse du 3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **1a** développée par l'équipe de Lubineau.

Le mécanisme de cette réaction est décrit ci-dessous :

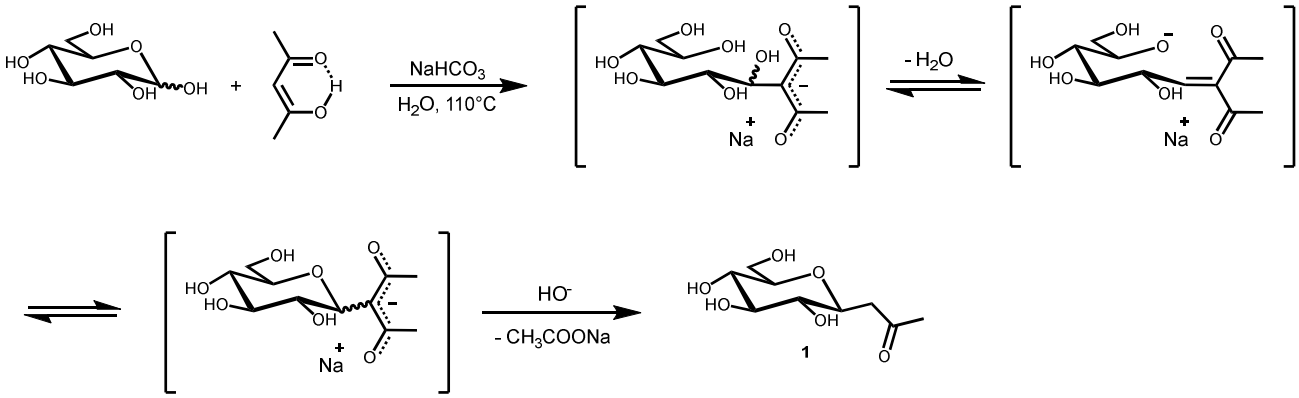


Schéma 31 Mécanisme de la synthèse du 3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **1**.

La synthèse est basée sur la condensation de Knoevenagel entre le carbanion de la dicétone avec le groupe formyle du sucre non protégé. Une β-élimination d'eau, suivie par une addition de Michael intramoléculaire de type 1,4 conduit à la formation du dérivé *C*-glycosylé. Une rétroaldolisation de Claisen avec l'élimination de l'acétate, conduit à la formation d'un mélange cinétique de dérivés α- et β-pyranoses et furanoses (dans lequel le composé α-furanose prédomine) qui lors d'un chauffage prolongé donne exclusivement le composé thermodynamique β-D-*C*-pyranose **1**.

Le composé **1** étant décrit nous n'avons pas réoptimisé sa synthèse. Nous avons néanmoins calculé son intensité de masse et son facteur E qui sont respectivement de 84,3 et de 83,3.

2.1.2 Etude de la réaction de bromation

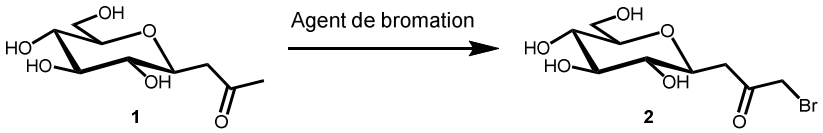


Schéma 32 Bromation du *C*-glycoside **1**.

La synthèse du 1'-bromo-3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone (**2**) n'a été décrite qu'une unique fois, en 1998 par Howard et Withers [66]. La réaction s'effectue avec le brome dans le méthanol à 40°C avec un rendement de 53% (Tableau 2). En réalisant l'expérience dans les mêmes conditions, le composé **2** a pu être isolé. Les spectres RMN obtenus sont en accord avec la description de Howard et Withers et présente notamment en RMN^{1}H un singulet à 4,35 ppm intégrant pour deux protons, correspondant au CH_2-Br. Cependant, malgré une conversion totale de **1**, le composé **2** n'a été isolé qu'avec un

rendement de 25% (Tableau 2, entrée 1). Parmi les sous-produits, seul le composé dibromé **2'** a pu être identifié (Schéma 33). En effet, le spectre RMN^{1}H de ce sous-produit présentait les mêmes signaux que le composé **1**, mis à part le singulet correspondant au CH_2-Br remplacé par un singulet à 6,47 ppm intégrant pour seulement un proton (Figure 12). Enfin, le spectre obtenu par HRMS présentait un massif isotopique caractéristique d'un composé contenant deux bromes, dont la valeur de m/z du pic monoisotopique correspondait à $[C_9H_{14}Br_2O_6\text{-}H]^-$.

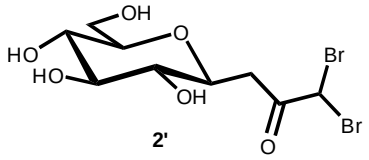


Schéma 33 Structure du sous-produit dibromé identifié.

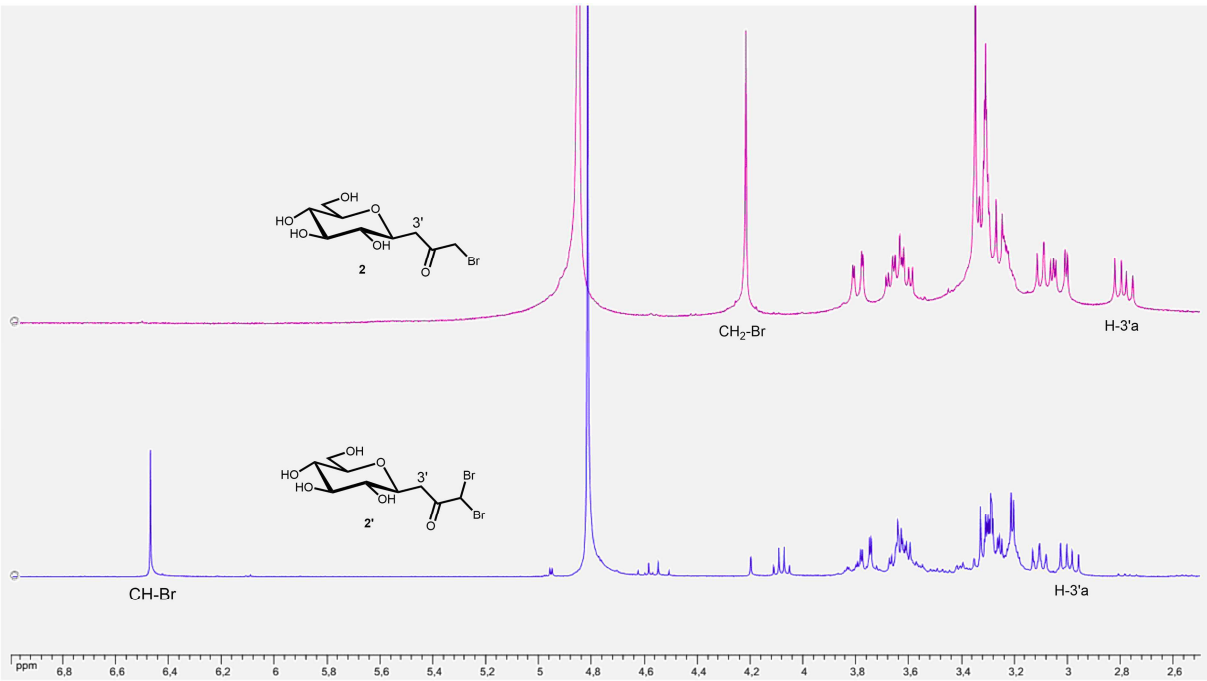
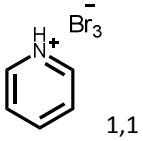
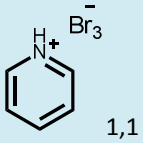
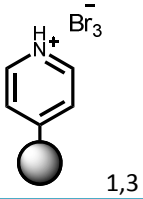


Figure 12 Spectres RMN^{1}H du composé **2** (au-dessus) et du composé **2'** (en-dessous) (360 MHz, CD_3OD).

Sur le spectre RMN^{1}H du brut issu de la réaction, l'intégration des signaux correspondant au CH_2-Br de **2** et au CH-Br_2 de **2'** a permis de calculer le rapport entre ces deux composés dans le brut. Ce résultat indiqua alors que le sous-produit **2'** était majoritaire par rapport au produit souhaité **2**.

Tableau 2 Résultats des expériences de bromation.

Entrée	Agent de bromation (éq)	Promoteur (éq)	Temp. (°C)	Durée	Traitement	Rdt	RMN brut 2:2'
Howard et Withers [a] [66]	Br_2 1,5	-	40	3 h	Chromatographie	53%	-
1 [a]	Br_2 1,5	-	40	3 h	Chromatographie	25%	1:1,8
2 [a]	Br_2 1,5	-	40	40 min	Chromatographie	25%	1:0,8
3 [b]	Br_2 1,5	L-proline 1,0	40	40 min	Chromatographie	49%	1:0,15
4 [b]	Br_2 2,0	L-proline 1,0	T. a.	2,5 h	$NaHSO_3$ Na_2CO_3 Chromatographie	61%	Trace de **2'**
5 [b]	 1,1	L-proline 1,0	T. a.	24 h	$NaHSO_3$ Na_2CO_3 Chromatographie	**1** majo.	-
6 [b]	 1,1	-	T. a.	2,25 h	$NaHSO_3$ Na_2CO_3 Chromatographie	47%	Trace de **2'**
7 [b]	 1,3	-	T. a.	2 h	Na_2CO_3 Chromatographie	54%	Trace de **2'**

[a] Réaction dans le méthanol. [b] Réaction dans l'éthanol.

La diminution du temps de réaction n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction, même si le rapport **2**:**2'** est plus favorable (entrée 2). En 2009, l'équipe de Li a réalisé la réaction d'aldolisation du *C*-glycoside **1** avec différents benzaldéhydes en utilisant la L-proline comme organocatalyseur [67]. Celle-ci a permis de catalyser la réaction en formant une énamine avec le composé **1**. Nous avons donc envisagé d'utiliser la L-proline pour promouvoir l'addition électrophile du brome sur le *C*-glycoside **1** (Schéma 34).

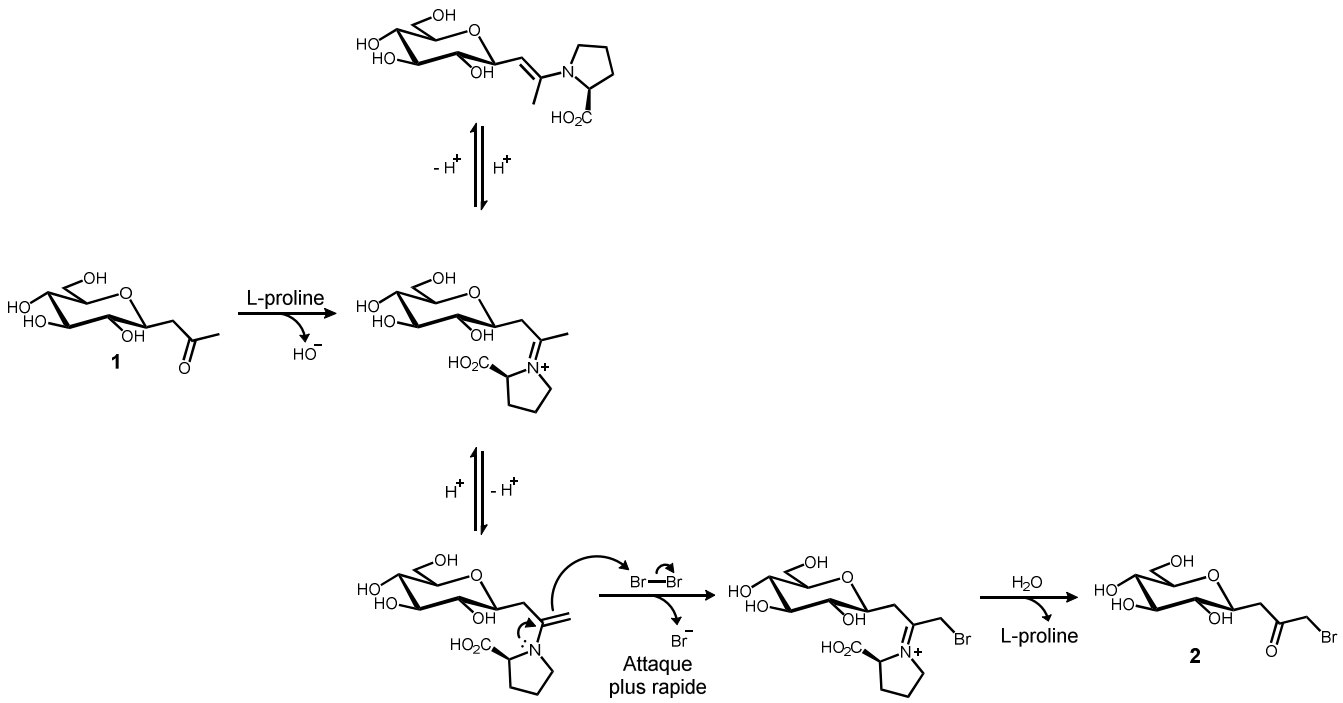


Schéma 34 Mécanisme supposé de la réaction de bromation en présence de L-proline.

Ainsi, le rendement et le rapport **2**:**2'** ont pu être améliorés (entrée 3). De plus, dans l'optique de rendre la réaction plus éco-compatible, le méthanol a été remplacé par l'éthanol comme solvant de réaction, celui-ci ayant l'avantage d'être moins toxique tout en ne nuisant pas au rendement. Finalement, un rendement de 61% a été obtenu en réalisant la réaction à température ambiante et en modifiant le traitement (entrée 4). En effet, dans les expériences précédentes, une fois le *C*-glucoside entièrement consommé, le mélange était simplement concentré avant d'être purifié par chromatographie. Or, lors de la concentration, l'excès de brome pouvait continuer à réagir pour former différents sous-produits et notamment le composé **2'**. En ajoutant au mélange réactionnel une solution d'hydrogénosulfite de sodium, le brome est réduit en Br^- par les ions HSO_3^-, stoppant ainsi la réaction. De plus, l'ajout d'eau permet l'hydrolyse de l'éventuel acétal issu de la réaction possible entre la fonction cétone du *C*-glucoside et l'éthanol. Enfin, de l'acide bromhydrique étant formé au cours de la réaction, l'ajout d'une solution de Na_2CO_3 permet de neutraliser le milieu.

Etant donné les problèmes de sécurité et de manipulation que présente le brome, nous avons cherché à le substituer par un autre agent de bromation : le tribromure de pyridinium supporté sur polymère [68]. Celui-ci est composé d'un copolymère réticulé de 4-vinylpyridine-styrène fonctionnalisé par une réaction avec le brome et l'acide bromhydrique. Il a l'avantage d'être stable, facile à manipuler et moins dangereux (Tableau 3). De plus, les réactions de bromation menées avec le tribromure de pyridinium supporté sur polymère sont faciles à suivre visuellement puisque sa couleur passe du rouge au jaune au fur et à mesure de la consommation du brome.

Tableau 3 Données de sécurité du brome et du tribromure de pyridinium supporté.

Réactif	Pictogrammes	Mention de danger
Brome		Provoque des brûlures de la peau. Mortel par inhalation. Très toxique pour les organismes aquatiques.
Tribromure de pyridinium supporté		Provoque une irritation cutanée. Peut irriter les voies respiratoires.

La réaction a tout d'abord été testée avec le tribromure de pyridinium non supporté, en présence et en absence de L-proline (entrées 5 et 6). Etonnamment, en présence de L-proline, la réaction n'a pas lieu, le composé **1** restant fortement majoritaire même après 24 heures. Par contre, en son absence, le produit a été obtenu avec un rendement correct de 47%. La réaction a donc été développée avec le tribromure de pyridinium sur polymère, permettant d'obtenir le composé **2** avec un rendement de 54% (entrée 7). L'équipe de Ley préconise, pour obtenir un meilleur rendement, d'activer la résine par un rinçage avec une solution de HBr à 0,2 M dans le méthanol [69]. Dans notre cas, il a au contraire été constaté une diminution du rendement, et ce même avec un simple rinçage au méthanol. La réalisation de la réaction à d'autres concentrations ou à 0°C n'a pas permis d'améliorer le rendement. Au final, l'utilisation du tribromure de pyridinium permet d'obtenir un rendement équivalent à la première méthode mise au point, mais avec deux avantages. D'une part, il n'est plus nécessaire d'utiliser la L-proline comme promoteur de la réaction. D'autre part, la réaction est arrêtée en séparant le tribromure de pyridinium du mélange réactionnel par simple filtration. Il n'est donc plus utile de rajouter une solution d'hydrogénosulfite de sodium. Ces deux avantages permettent de réduire l'utilisation de substances auxiliaires et donc la quantité de déchets produits.

Les deux méthodes de synthèse du composé **2** ont été évaluées par les métriques de la chimie verte (Tableau 4).

Tableau 4 Evaluation de la synthèse du composé **2a**.

	Rendement	AE	RME	MI	E
Méthode A Br_2	61%	79%	34%	1793,3	1792,3
Méthode B	54%	79%	38%	1226,6	1225,6

Pour la méthode B, qui utilise le tribromure de pyridinium supporté, l'économie d'atomes et le RME ont été calculés en considérant respectivement la masse molaire et la masse du dibrome. En effet, le copolymère réticulé de 4-vinylpyridine-styrène n'est pas considéré comme un réactif, mais uniquement comme un support au dibrome. Ainsi, il n'intervient ni dans l'économie d'atomes ni dans le RME. Cependant, il est pris en compte dans le calcul de l'intensité de masse et du facteur E. Si les deux méthodes présentent la même économie d'atomes, le RME de la méthode B est légèrement meilleur car un excès moins important d'agent de bromation est utilisé. De plus, l'intensité de masse et le facteur E de la méthode B sont également meilleurs. En effet, comme avec cette méthode il n'est pas nécessaire d'utiliser ni de la L-proline ni de l'hydrogénosulfite de sodium, la purification du brut par chromatographie s'effectue plus facilement. Celle-ci requiert donc moins de silice et de solvant. Cependant, les quantités utilisées étant toujours assez importantes, l'intensité de masse et le facteur E restent très élevés. Pour améliorer cela, nous avons tenté de purifier le composé **2** par recristallisation. Alors qu'il a été possible de le recristalliser après la purification par chromatographie, il n'a pas été possible d'en faire de même à partir du brut réactionnel. Une autre méthode de purification ou de synthèse serait donc nécessaire pour obtenir le composé **2** de manière éco-compatible.

2.2 Synthèse du motif flavonoïde

2.2.1 Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone

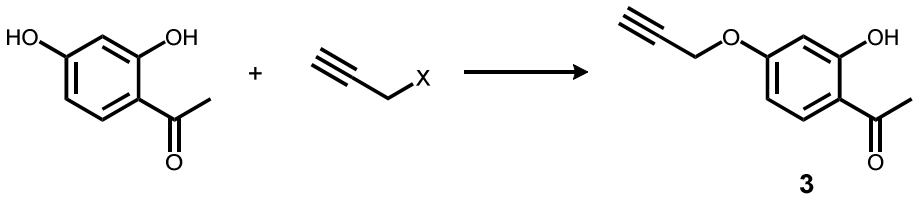


Schéma 35 Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone **3**.

Différentes synthèses de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone **3** sont décrites dans la littérature à partir de la 2',4'-dihydroxyacétophénone (Tableau 6). Elles sont le plus souvent effectuées dans l'acétone en présence d'un excès de K_2CO_3. L'équipe de Jain [70] a réalisé la première synthèse en utilisant l'iodure de propargyle préparé *in situ* à partir du bromure de propargyle et de KI. Ils ont obtenu le composé **3** par recristallisation dans le méthanol avec un rendement de 64%. Plus récemment, l'équipe de Neelakantan [71] a obtenu, par réaction avec le bromure de propargyle, le composé **3** avec un rendement de 83% après extraction liquide-liquide et purification par colonne chromatographique sur gel de silice. L'équipe de Tripathi [72] a utilisé en plus une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium afin de former une paire d'ion lâche avec le phénolate pour améliorer la réactivité. Avec les mêmes méthodes de purification que l'équipe de Neelakantan, elle a obtenu le composé **3** avec un rendement de 89%.

Ces protocoles présentent d'un point de vue éco-compatibilité plusieurs inconvénients : l'utilisation de l'acétone comme solvant de réaction et la purification par colonne chromatographique ou l'utilisation du méthanol comme solvant de recristallisation. Afin de rendre la réaction plus éco-compatible, les conditions réactionnelles ont été modifiées. Tout d'abord, l'acétone a été remplacée par le PEG comme solvant de réaction. Celui-ci présente deux avantages : d'une part il est plus éco-compatible, d'autre part il favorise la réaction de *O*-alkylation, qui est sous contrôle de charge, en chélatant le potassium et en rendant ainsi le phénolate « nu ». Etant donné les conditions basiques de la réaction, c'est un PEG diméthyl éther qui a été choisi afin que les deux fonctions hydroxyle soient protégées. Enfin, la réaction a été effectuée avec le *p*-toluènesulfonate de propargyle. Même si l'utilisation du *p*-toluènesulfonate comme groupe partant est moins favorable à l'économie d'atomes que le brome, il a l'avantage d'être plus adapté à une réaction de *O*-alkylation. De plus, le *p*-toluènesulfonate de propargyle est moins toxique que le bromure de propargyle (Tableau 5).

Tableau 5 Données de sécurité du bromure de propargyle et du *p*-toluenesulfonate de propargyle.

Réactif	Pictogrammes	Mention de danger
Bromure de propargyle		Liquide et vapeurs très inflammables. Toxique en cas d'ingestion. Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires. Provoque une irritation cutanée. Provoque une sévère irritation des yeux. Peut irriter les voies respiratoires. Peut provoquer somnolence ou vertiges. Susceptible de nuire au fœtus. Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
***p*-toluènesulfonate de propargyle**		Provoque une irritation cutanée. Provoque une sévère irritation des yeux. Peut irriter les voies respiratoires.

En réalisant la réaction selon les conditions du Schéma 36, le composé **3** a pu être synthétisé et identifié par RMN^{1}H.

Schéma 36 Conditions et résultats de la propargylation de la 2',4'-dihydroxyacétophénone.

Il présente des signaux de protons aromatiques plus déblindés que ceux de la 2',4'-dihydroxyacétophénone ainsi que les signaux caractéristiques de la fonction propargyle : à 3,63 ppm (t, ^{4}J = 2,5 Hz, 1 H, *H*C≡C) et à 4,89 ppm (d, ^{4}J = 2,5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2). Le spectre RMN^{1}H effectué dans le DMSO-d$_6$ présente également un singulet à 12,58 ppm (Figure 13). Ce signal correspond à un phénol impliqué dans une liaison hydrogène. Il correspond donc à 2'-OH et prouve que la propargylation a bien eu lieu en position 4'. La 2',4'-dipropargyloxyacétophénone a aussi pu être identifiée dans le brut réactionnel. Ce composé présente en RMN^{1}H les signaux de deux fonctions propargyle ainsi que des déplacements chimiques différents pour les signaux de ses protons aromatiques par rapport à ceux de **3** et de la 2',4'-dihydroxyacétophénone. Le doublet de H-6' est plus blindé alors que le doublet de H-3' et le doublet de doublets de H-5' sont plus déblindés (Figure 13).

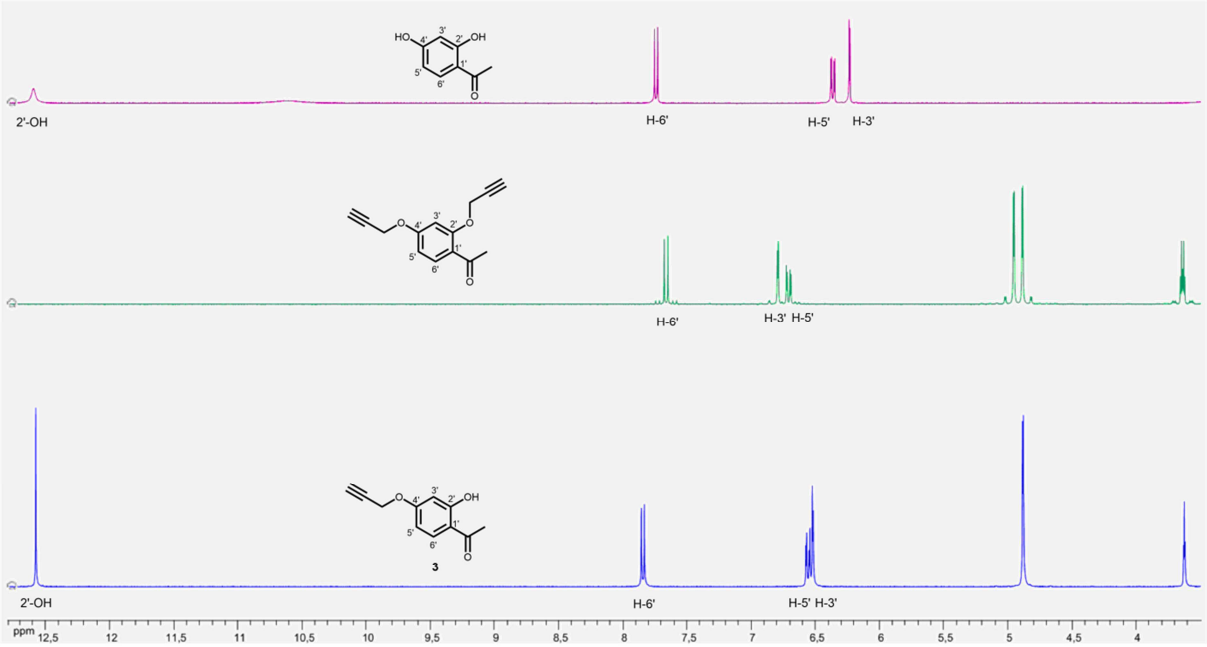


Figure 13 Spectres RMN^{1}H de la 2',4'-dihydroxyacétophénone (au-dessus), de la 2',4'-dipropargyloxyacétophénone (au milieu) et du composé **3** (en-dessous) (360 MHz, DMSO-d$_6$).

Ainsi, le composé **3** a pu être obtenu avec un taux de conversion, mesurée par RMN^{1}H, de 95%. Les autres 5% correspondent à un mélange de 2',4'-dihydroxyacétophénone n'ayant pas réagi et de 2',4'-dipropargyloxyacétophénone.

Après dilution du mélange réactionnel dans l'eau, neutralisation par ajout de HCl, extraction à l'éther diéthylique et lavage de la phase organique avec une solution de NaCl, le produit est obtenu par recristallisation dans l'éthanol 96% avec un rendement de 83%. L'isolement du composé **3** avait tout d'abord été envisagée par une extraction liquide-liquide PEG-Et_2O. Dans cette optique, le PEG$(OMe)_2$ 500, liquide à température ambiante, avait été utilisé. Cependant, il a été constaté qu'une extraction liquide-liquide H_2O-Et_2O nécessitait une quantité moins importante d'éther diéthylique pour extraire tout le produit, ce qui permettait de réduire l'intensité de masse et le facteur E de la synthèse. De plus, un brut contenant moins de trace de PEG$(OMe)_2$ 500 était obtenu, ce qui facilitait ensuite la recristallisation du composé **3**.

Il est maintenant intéressant de comparer notre méthode de synthèse avec celles déjà développées auparavant en utilisant les métriques de la chimie verte (Tableau 6). Etant donné que les quantités de substances utilisées pour les étapes de purification ne sont pas indiquées dans les publications de Jain, Neelakantan et Tripathi, il n'est pas possible de calculer l'intensité de masse et le facteur E de leurs procédés. Par contre, nous avons pu calculer l'intensité de masse et le facteur E spécifiques de la réaction (MI_r et E_r) (Équation 10, Équation 11) ainsi que le RME, à partir des données expérimentales des publications.

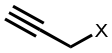
$$MI_r = \frac{masse\ totale\ utilisée\ dans\ la\ réaction}{masse\ de\ produit}$$

Équation 10

$$E_r = \frac{masse\ totale\ de\ déchets\ générés\ au\ cours\ de\ la\ réaction}{masse\ de\ produit} = MI_r - 1$$

Équation 11

Tableau 6 Comparaison des méthodes de propargylation de la 2',4'-dihydroxyacétophénone.

Méthode		K_2CO_3	Solvant	Purification	Résultats
Jain [70]	I	4,4 mol éq	Acétone	Recristallisation (MeOH)	rdt = 64% AE = 38% RME = 10% MI_r = 49,3 E_r = 48,3
Neelakantan [71]	Br	1,5 mol éq	Acétone	Extraction (AcOEt) Chromatographie	rdt = 83% AE = 56% RME = 33% MI_r = 503 E_r = 502
Tripathi [72]	Br	1,2 mol éq	Acétone	Extraction (AcOEt) Chromatographie	rdt = 89% AE = 56% RME = 39% MI_r = 13,6 E_r = 12,6
Notre travail	OTs	0,6 mol éq	$PEG(OMe)_2$ 500	Extraction (Et_2O) Recristallisation (EtOH 96%)	Conv. = 95% rdt = 83% AE = 44% RME = 35% MI_r = 6,2 E_r = 5,2

Tout d'abord, notre rendement par recristallisation est aussi bon que ceux de Neelakantan et Tripathi obtenus par chromatographie. Ensuite, comme il l'a déjà été mentionné précédemment, le choix du *p*-toluenesulfonate comme groupe partant est moins favorable à l'économie d'atomes, ce qui fait que par rapport à Neelakantan et Tripathi notre AE soit plus faible. Cependant, étant donné que nous avons optimisé la quantité de K_2CO_3 utilisée, notre RME est aussi bon que les leurs. En ce qui concerne la méthode de Jain, son AE et son RME souffrent de l'utilisation d'un gros excès de K_2CO_3 ainsi que de l'iodure de potassium utilisé comme réactif pour préparer l'iodure de propargyle. Enfin, l'optimisation des quantités de K_2CO_3 et de $PEG(OMe)_2$ utilisées dans notre synthèse a permis d'obtenir un MI_r et un E_r bien plus faibles que ceux des trois autres méthodes.

Au final, notre synthèse peut être évaluée en tenant compte de l'étape de purification en calculant l'intensité de masse et le facteur E (Tableau 7).

Tableau 7 Evaluation de la synthèse du composé **3**.

Composé	Rendement	AE	RME	MI	E
3	83%	44%	35%	40,3	39,3

Malgré les optimisations, l'intensité de masse et le facteur E restent élevés. Cela est dû à la quantité d'éther diéthylique nécessaire à l'extraction. Il serait donc intéressant de la revoir pour améliorer le MI et le facteur E mais également pour s'affranchir de l'éther diéthylique qui présente des problèmes de sécurité.

2.2.2 Réaction d'aldolisation

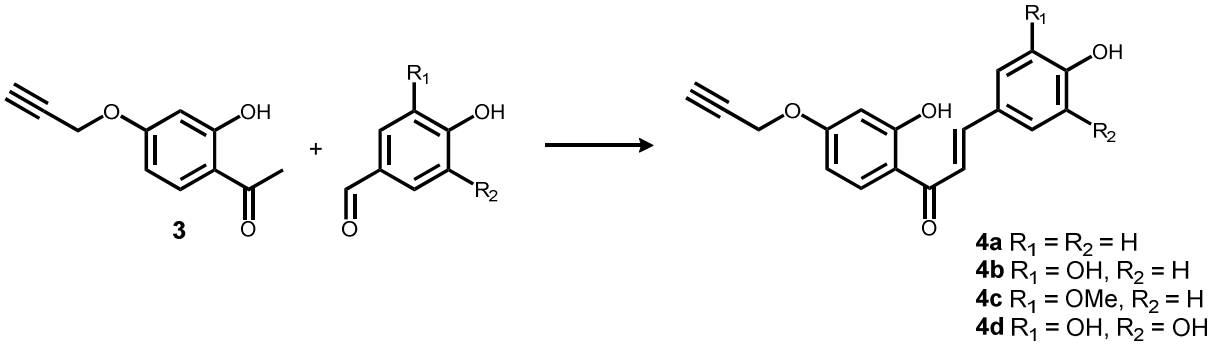


Schéma 37 Synthèse des chalcones **4a-d**.

La réaction d'aldolisation en milieu basique est largement employée pour la préparation de chalcones à partir de différentes acétophénones et différents benzaldéhydes. Cependant, étant donné que toutes les étapes de la réaction sont en équilibre, une solution pour améliorer le taux de conversion est de séparer en continu le produit du mélange réactionnel. C'est pourquoi, cette réaction est souvent réalisée dans l'éthanol (ou méthanol), dans l'eau ou dans un mélange de ces deux solvants, ce qui permet la précipitation du produit [73]. Les conditions réactionnelles doivent être bien adaptées aux substrats pour qu'à la fois le produit précipite mais aussi pour que le mélange ne prenne pas en masse, ce qui aurait pour effet d'empêcher la diffusion moléculaire et donc de stopper la réaction.

Pour avoir une bonne activité antioxydante, les flavonoïdes doivent préférentiellement posséder des groupes hydroxyles sur le cycle B. La réaction d'aldolisation a donc été tentée à partir de différents benzaldéhydes possédant à chaque fois une ou plusieurs fonctions hydroxyles : 4-hydroxybenzaldéhyde, 3,4-dihydroxybenzaldéhyde, vanilline et 3,4,5-trihydroxybenzaldéhyde. Divers protocoles de réaction en milieu basique avec des hydroxybenzaldéhydes peuvent être trouvés dans la littérature [74-76]. Pourtant, en les appliquant à nos substrats, aucun n'a permis d'obtenir les produits souhaités. Cela peut s'expliquer par le fait qu'en milieu basique la fonction phénol en para du benzaldéhyde soit déprotonée, ce qui provoque par mésomérie l'inactivation de la fonction aldéhyde (Schéma 38).

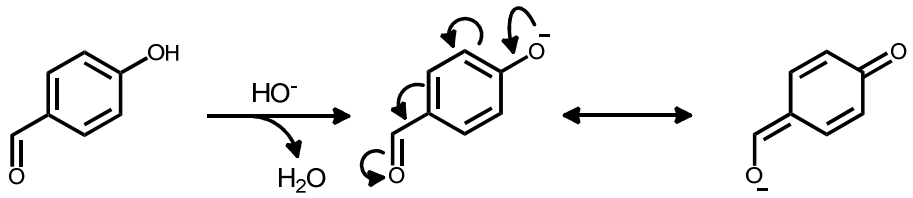


Schéma 38 Inactivation en milieu basique d'un benzaldéhyde p-hydroxylé.

C'est pourquoi la synthèse de polyhydroxychalcones est souvent accomplie en réalisant une séquence de protection-déprotection des fonctions phénols [77-79]. Cependant, pour être en accord avec le 8ème principe de la chimie verte, il n'est pas souhaitable d'utiliser des groupements protecteurs. En effet, cela augmenterait le nombre d'étapes et de purifications, ce qui nuirait à l'économie d'atomes et au facteur E.

Une alternative parfois employée, est la réalisation de la réaction d'aldolisation par catalyse acide [80,81]. Cependant, en milieu acide la chalcone a tendance à cycliser pour donner la flavanone racémique (Schéma 39) [82].

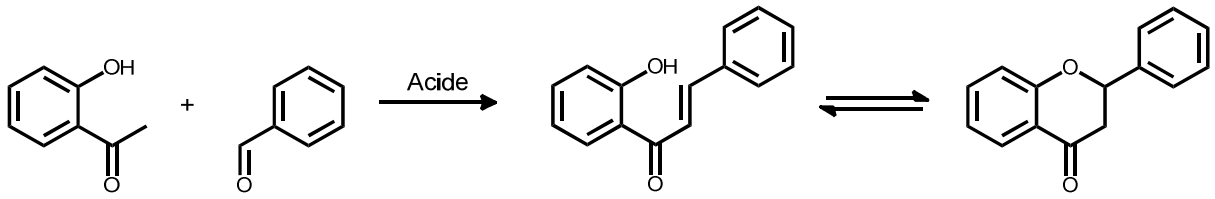


Schéma 39 Réaction d'aldolisation en milieu acide.

Ainsi, la réaction entre le composé **3** et le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde a été réalisée dans le méthanol à reflux avec une quantité catalytique d'acide sulfurique (Schéma 40).

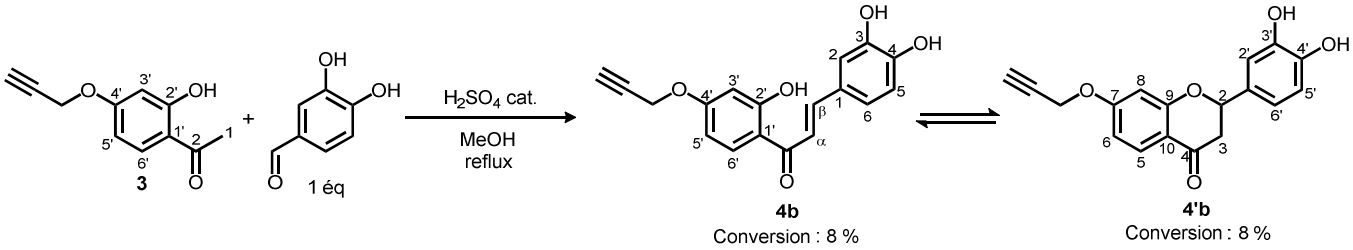


Schéma 40 Résultats de la réaction d'aldolisation en milieu acide.

La chalcone **4b** a pu être identifiée par RMN^{1}H, en particulier grâce au singulet à 7,70 ppm intégrant pour deux protons et correspondant à H-α et H-β, mais également grâce au doublet correspondant à H-6' à 8,25 ppm qui est plus déblindé que le doublet de H-6' du composé **3** à 7,85 ppm. La flavanone **4'b** a aussi pu être identifiée, cette fois ci grâce aux trois doublets de doublets caractéristiques de H-2, H-3a et H-3b respectivement à 5,45, 2,66 et 3,11 ppm. En intégrant le signal de H-6' des composés **3** et **4b** et le signal de H-2 de **4'b**, un taux de conversion a pu être mesuré. Ainsi, le mélange de chalcone et de flavanone **4b**-**4'b** a pu être obtenu avec un taux de conversion mesurée par RMN^{1}H de 8% pour chacune.

Etant donné ce résultat peu encourageant, d'autres conditions réactionnelles ont été recherchées.

Une autre alternative pour catalyser la réaction d'aldolisation, est l'utilisation d'organocatalyseurs tels que des amines ou des acides aminés [83,84]. En s'appuyant sur les travaux des équipes de Cope [85,86], Stork [87] et Woodward [88], l'équipe de Locksley réalisa en 1972 la synthèse d'une série de didéhydroparadols par une réaction d'aldolisation entre la vanilline et différentes alkyle méthyle cétones en présence d'une quantité équimolaire de pyrrolidine et d'acide acétique (Schéma 41) [89].

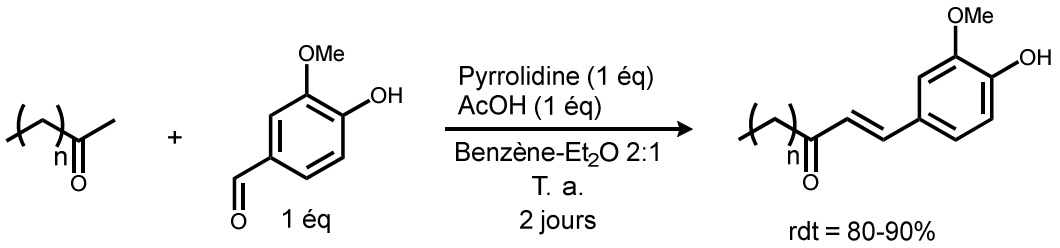


Schéma 41 Synthèse d'une série de didéhydroparadols par l'équipe de Locksley.

Cette méthode a aussi été utilisée par l'équipe d'Itokawa pour la synthèse de différents diarylheptanoïdes linéaires à partir de différents hydroxybenzaldéhydes (Schéma 42) [90].

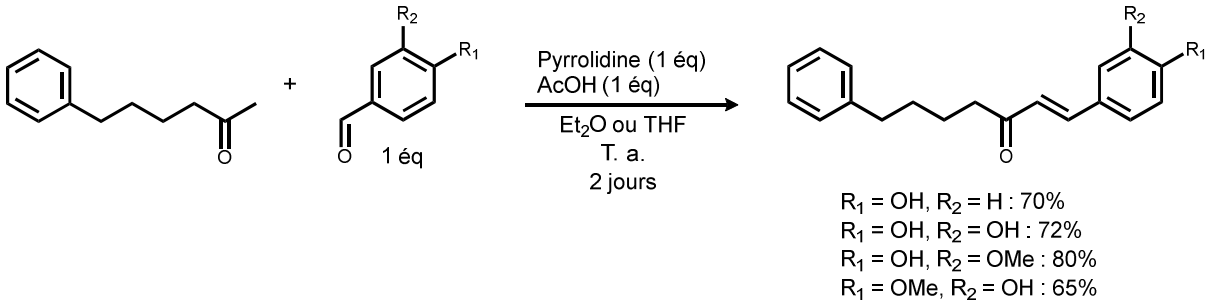


Schéma 42 Synthèse d'une série de diarylheptanoïdes par l'équipe d'Itokawa.

A notre connaissance, ce protocole n'a jamais été utilisé pour la synthèse de chalcone. Nous l'avons donc testé avec la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone **3** et le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde dans différents solvants. Le meilleur résultat a été obtenu dans l'éthanol (Tableau 8, entrée 1). La chalcone **4b** désirée a pu être synthétisée avec un taux de conversion de 20% en 66 heures. Cependant, la chalcone n'a pas été le seul produit formé. En effet, la flavanone racémique **4'b** a également pu être obtenue avec un taux de conversion de 13%. La présence de la flavanone s'explique par le fait qu'il existe un équilibre entre la chalcone et la flavanone et que celui-ci dépende du pH [91-97]. Cet équilibre ne peut être totalement déplacé vers la chalcone que dans des conditions très basiques. Ainsi, lorsque la réaction d'aldolisation est menée en utilisant une solution de NaOH ou de KOH, il n'y a que la chalcone qui est obtenue. En revanche, en utilisant la combinaison base faible-acide faible qu'est le système pyrrolidine-acide acétique, le pH du mélange réactionnel est

proche de la neutralité. Dans ces conditions, une fois que la chalcone est formée, elle donne par équilibre la flavanone. Ainsi, le protocole testé a donc permis d'obtenir un mélange chalcone-flavanone **4b**-**4'b** avec un taux de conversion global encourageant de 33%.

En espérant améliorer le taux de conversion, la même réaction a été menée à 60°C. Après 24 heures, le mélange chalcone-flavanone **4b**-**4'b** (1,0:0,7) a pu être isolé avec un rendement global de 58%, après extraction liquide-liquide et chromatographie sur gel de silice (entrée 3). Ce protocole a donc été étendu au 4-hydroxybenzaldéhyde et à la vanilline. Les mélanges chalcone-flavanone **4a**-**4'a** (1,0:0,7) et **4b**-**4'b** (1,0:1,0) ont pu être obtenus avec des rendements de 80% et 68% respectivement (entrées 2 et 4, Schéma 43). Alors que les protons H-α et H-β de la chalcone **4b** se présentent sous la forme d'un singulet intégrant pour deux protons, ceux des chalcones **4a** et **4c** sont chacun sous la forme d'un doublet. Les valeurs des constantes de couplage (15,5 Hz pour **4a** et 15,0 Hz pour **4c**) sont caractéristiques d'une configuration E.

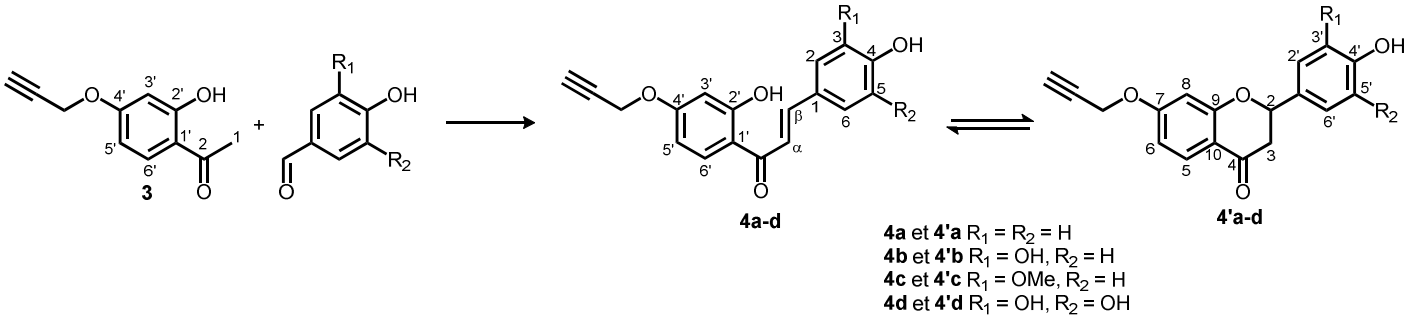


Schéma 43 Produits de la réaction d'aldolisation de **3** avec différents benzaldéhydes.

Tableau 8 Résultats des expériences d'aldolisation avec le système pyrrolidine-acide acétique.

Entrée	Benzaldéhyde	Pyrrolidine-AcOH	Solvant	Temp.	Durée	Conversion ou rendement
1	3,4-dihydroxybenzaldéhyde (1 éq)	1 éq	EtOH	T. a.	66 h	33% [a] (conv.)
2	4-hydroxybenzaldéhyde (1 éq)	1 éq	EtOH	60°C	24 h	80% [b] (rdt)
3	3,4-dihydroxybenzaldéhyde (1 éq)	1 éq	EtOH	60°C	24 h	58% [b] (rdt)
4	Vanilline (1 éq)	1 éq	EtOH	60°C	24 h	68% [b] (rdt)
5	4-hydroxybenzaldéhyde (10 éq)	5 éq	EtOH	60°C	5 j	17% [a] (conv.)
6	4-hydroxybenzaldéhyde (1 éq)	5 éq	-	30°C	2 h	84% [b] 84% [c] (rdt)
7	3,4-dihydroxybenzaldéhyde (1 éq)	5 éq	-	30°C	7,5 h	73% [b] 45% [c] (rdt)
8	Vanilline (1 éq)	5 éq	-	30°C	6 h	80% [b] 71% [c] (rdt)
9	3,4,5-trihydroxybenzaldéhyde (1 éq)	5 éq	-	30°C	16 h	65% [b] 59% [c] (rdt)

[a] Conversion globale estimée par RMN^{1}H. [b] Rendement global après purification par chromatographie. [c] Rendement global après purification par recristallisation.

Pour espérer obtenir une conversion totale de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone **3**, d'autres amines secondaires ont été utilisées dans les mêmes conditions que l'entrée 3 : pipéridine, L-proline, L-hydroxyproline, L-prolinol, α,α-diphényl L-prolinol. A chaque fois, les taux de conversion mesurés par RMN^{1}H du mélange chalcone-flavanone ont été soit nuls soit inférieurs à 20%. En revenant au système pyrrolidine-acide acétique, l'ajout de benzaldéhyde goutte à goutte (0,11 éq/h) a ensuite été testé. Dans ce cas, aucune amélioration n'a été notée. Enfin, la réaction a été menée avec un gros excès de 4-hydroxybenzaldéhyde (10 éq) et d'acétate de pyrrolidinium (5 éq) (entrée 5). En plus de la formation de la chalcone **4a** et de la flavanone **4'a**, il a été constaté la formation d'un nouveau produit. Le spectre RMN^{1}H de ce composé présentait les signaux des protons de la fonction propargyle et du cycle A, mais également quatre doublets intégrants chacun pour deux protons et deux singulets intégrants chacun pour un proton (Figure 14). Il s'avéra donc

qu'il s'agissait du produit d'aldolisation entre la flavanone **4'a** et le 4-hydroxybenzaldéhyde (Schéma 44).

Schéma 44 Formation du produit de double aldolisation **5**.

La présence des deux singulets à 6,60 et 7,84 ppm implique une double liaison C=C entre C-3 et C-11 (Figure 14). Le déplacement chimique de H-11 proche de 8,0 ppm (7,84 ppm) indique que ce composé présente une configuration E [98,99]. Ainsi, après 5 jours de réaction, la 3-benzylidèneflavanone **5** a pu être isolée après purification par colonne chromatographique avec un rendement de 73%.

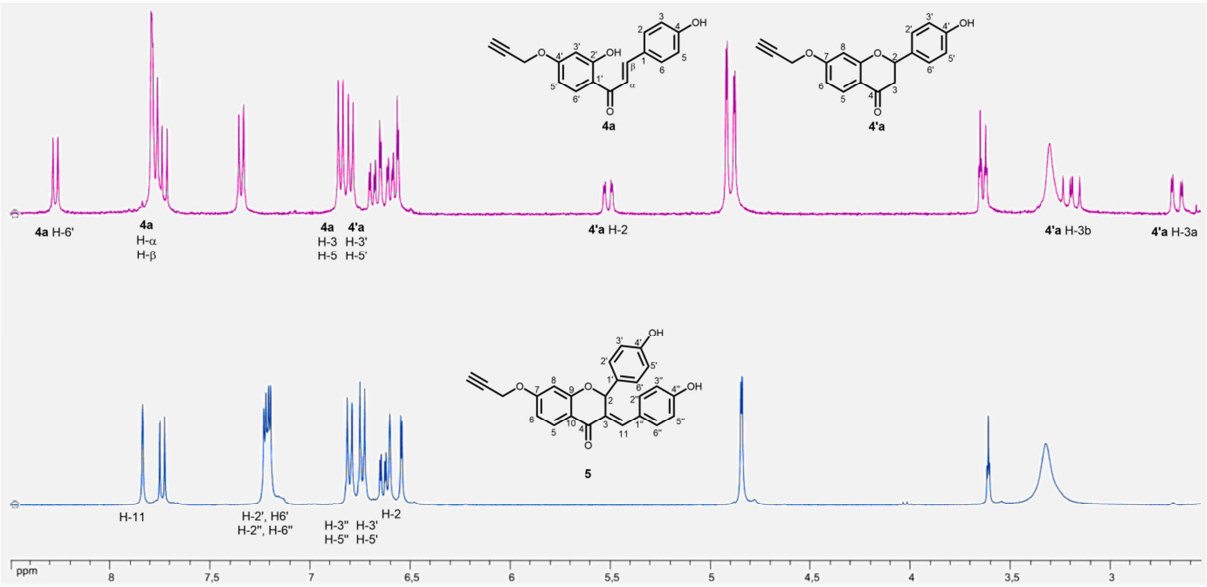


Figure 14 Spectres RMN^{1}H du mélange **4a**-**4'a** (au-dessus) et du composé **5** (en dessous) (360 MHz, DMSO-d_6).

Si l'on souhaite obtenir seulement la chalcone ou la flavanone, cette double aldolisation nous impose donc de travailler avec une quantité équimolaire de composé **3** et de benzaldéhyde.

La réaction d'aldolisation a ensuite été testée sans solvant en utilisant 5 équivalents d'acétate de pyrrolidinium, le composé **3** étant soluble dans ce milieu réactionnel. Les premiers essais réalisés à 60°C ont montré que l'aldolisation fonctionnait sans solvant. Cependant, il a été noté en plus la formation de sous-produits inconnus. La température de réaction a donc été abaissée à 30°C, et dans ces conditions, les mélanges chalcone-flavanone ont pu être obtenus en quelques heures avec de meilleurs rendements après purification par chromatographie sur gel de silice (entrées 6, 7, 8). Etant donné ces bons résultats, la réaction d'aldolisation a été étendue au 3,4,5-trihydroxybenzaldéhyde. Le mélange chalcone-flavanone **4d**-**4'd** a pu être isolé après chromatographie avec un rendement de 65% (entrée 9). Les proportions chalcone-flavanone dans les mélanges obtenus sont identiques et en faveur de la chalcone (chalcone-flavanone 2:1). Ainsi, l'utilisation de l'acétate de pyrrolidinium sans solvant permet non seulement d'augmenter les rendements, mais également de réduire la dépense énergétique en nécessitant un chauffage à moins haute température et des temps de réaction plus courts, ce qui est en parfait accord avec le 6ème principe de la chimie verte.

Jusqu'à présent, la purification des mélanges chalcone-flavanone s'effectuait tout d'abord par une extraction liquide-liquide. Celle-ci comprenait notamment un lavage avec une solution saturée de $NaHSO_3$, permettant d'éliminer le reste de benzaldéhyde de la phase organique. Enfin, les mélanges étaient isolés par chromatographie sur gel de silice. Avec cette méthode de purification, le calcul de l'intensité de masse et du facteur E donnait des valeurs très élevées. Par exemple, pour **4a**-**4'a** l'intensité de masse était de 1051 et le facteur E de 1050. Afin d'optimiser ces valeurs, il était nécessaire d'éliminer le lavage avec la solution de $NaHSO_3$ et surtout la chromatographie. Une purification par recristallisation dans des mélanges éthanol-eau a donc été mise au point (entrées 6, 7, 8 et 9). Il a été constaté que les chalcones **4a** et **4b** sont respectivement moins solubles dans l'éthanol que les flavanones **4'a** et **4'b**. Ainsi, lors de la première recristallisation, le produit isolé était majoritairement sous forme de chalcone. Pour isoler le reste de produit présent dans le filtrat, une deuxième recristallisation était donc nécessaire. La deuxième recristallisation du mélange **4a**-**4'a** permit d'isoler le reste de produit majoritairement sous forme de flavanone **4'a**. Par contre, pour le mélange **4b**-**4'b**, il n'a pas été possible d'effectuer une deuxième recristallisation à partir du filtrat. Etant donné la plus faible solubilité dans l'éthanol des mélanges **4c**-**4'c** et **4d**-**4'd** par rapport aux mélanges **4a**-**4'a** et **4b**-**4'b**, une quantité plus importante d'éthanol (et d'eau pour le mélange **4d**-**4'd**) fut nécessaire pour réaliser les recristallisations. Les produits furent isolés sous forme de chalcone et de flavanone en proportions presque équivalentes. Alors qu'une seule recristallisation fut nécessaire pour isoler le mélange **4d**-**4'd** avec un rendement correct, il fallut réaliser une deuxième recristallisation pour le mélange **4c**-**4'c** afin de récupérer la quasi-totalité du produit. Mis à part pour le mélange **4b**-**4'b**, la recristallisation a permis d'obtenir d'aussi bon rendement que la chromatographie.

La synthèse des composés **4a**-**4'a**, **4b**-**4'b**, **4c**-**4'c** et **4d**-**4'd** isolés par recristallisation a été évaluée par les métriques de la chimie verte (Tableau 9).

Tableau 9 Evaluation de la synthèse des composés **4a**-**4'a**, **4b**-**4'b**, **4c**-**4'c** et **4d**-**4'd** isolés par recristallisation.

Composés	Rendement	AE	RME	MI	E
4a-4'a	84%	94%	79%	70,2	69,2
4b-4'b	45%	95%	42%	122,0	121,0
4c-4'c	71%	95%	67%	111,6	110,6
4d-4'd	59%	95%	56%	145,3	144,3

Si la synthèse présente une bonne économie d'atomes, le RME, par contre, varie beaucoup suivant les composés. Cela vient du fait que le RME dépende du rendement et donc du taux de conversion des réactions et de l'efficacité des recristallisations. Ainsi, le RME de la synthèse des composés **4a**-**4'a** est élevé car le taux de conversion et l'efficacité de la recristallisation sont bons. A l'inverse, le RME de la synthèse des composés **4b**-**4'b** souffre d'un taux de conversion plus faible, mais surtout du faible rendement de la recristallisation. L'intensité de masse et le facteur E sont également très variables. Cela s'explique par les différences de rendement des composés isolés, mais également par les différences de solubilité des composés qui influent sur les quantités d'éthanol et d'eau nécessaires aux recristallisations. De ce fait, l'intensité de masse et le facteur E de la synthèse des composés **4d**-**4'd** sont les doubles de celle des composés **4a**-**4'a**, car d'une part, le rendement est moins bon, et d'autre part, il faut 8,5 fois plus de solvant (éthanol + eau) pour réaliser la recristallisation. Même si l'intensité de masse et le facteur E peuvent encore sembler élevés, ils ont été grandement améliorés grâce à la recristallisation. Par exemple, pour **4a**-**4'a**, l'intensité de masse et le facteur E ont été divisés par 15.

Nous avons donc mis au point une méthode permettant, pour la première fois, une synthèse efficace de polyhydroxychalcones. De plus, celle-ci s'effectue sans solvant, à 30°C et en quelques heures, ce qui représente une dépense énergétique tout à fait modérée. Enfin, la purification par recristallisation contribue à réduire de manière significative l'intensité de masse et le facteur E.

L'acétate de pyrrolidinium s'est également montré capable de promouvoir la synthèse de 3-benzylidèneflavanone. Ce type de composé est généralement obtenu par catalyse acide ou basique de la réaction d'aldolisation entre un benzaldéhyde et une flavanone. Cette dernière pouvant être également formée *in situ* [100]. Cependant, à notre connaissance, il n'a pas été mis au point de méthode efficace permettant l'obtention directe de polyhydroxy 3-benzylidèneflavanone, leur synthèse nécessitant l'utilisation de

groupements protecteurs [101]. De par leur structure, ces composés devraient présenter des activités biologiques intéressantes [101,102], notamment de bonnes activités antioxydantes.

2.2.3 Réaction d'Algar-Flynn-Oyamada

La réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (AFO) permet la conversion d'une 2'-hydroxychalcone en flavonol en présence de peroxyde d'hydrogène et d'hydroxyde de sodium (Schéma 45). Elle a été décrite simultanément en 1934 par Algar et Flynn en Irlande et Oyamada au Japon. [103,104]

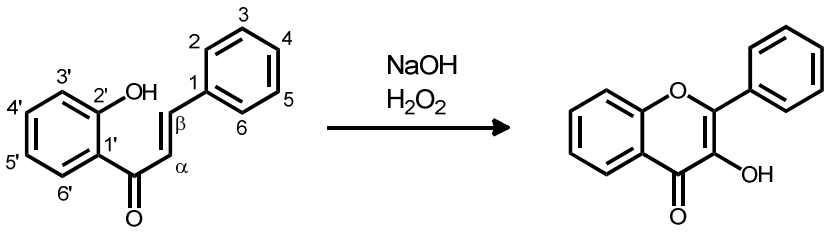


Schéma 45 Réaction d'Algar-Flynn-Oyamada.

Selon la 2'-hydroxychalcone et les conditions réactionnelles, d'autres produits sont susceptibles d'être obtenus : aurones, flavanonols, 2-benzyl-2-hydroxydihydrobenzofuran-3-ones et des acides 2-arylbenzofuran-3-carboxyliques (Schéma 46).

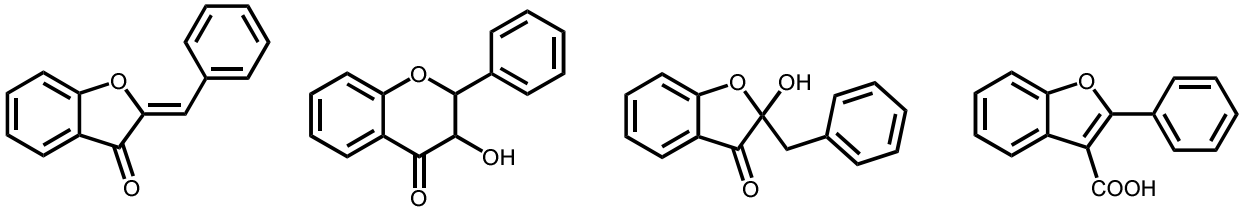


Schéma 46 Produits pouvant aussi être obtenus par la réaction d'AFO.

Le mécanisme de la réaction a longtemps été débattu. Il a tout d'abord été postulé par Geismann et Fukushima [105] que la double liaison de la chalcone était oxydée en époxyde, puis que celui-ci subissait une attaque intramolécuaire du phénolate (Schéma 47). Si l'attaque avait lieu en α, l'aurone était obtenue. Au contraire, si l'attaque avait lieu en β, le flavanonol était formé, l'oxydation successive de l'alcool permettant l'obtention du flavonol. [105]

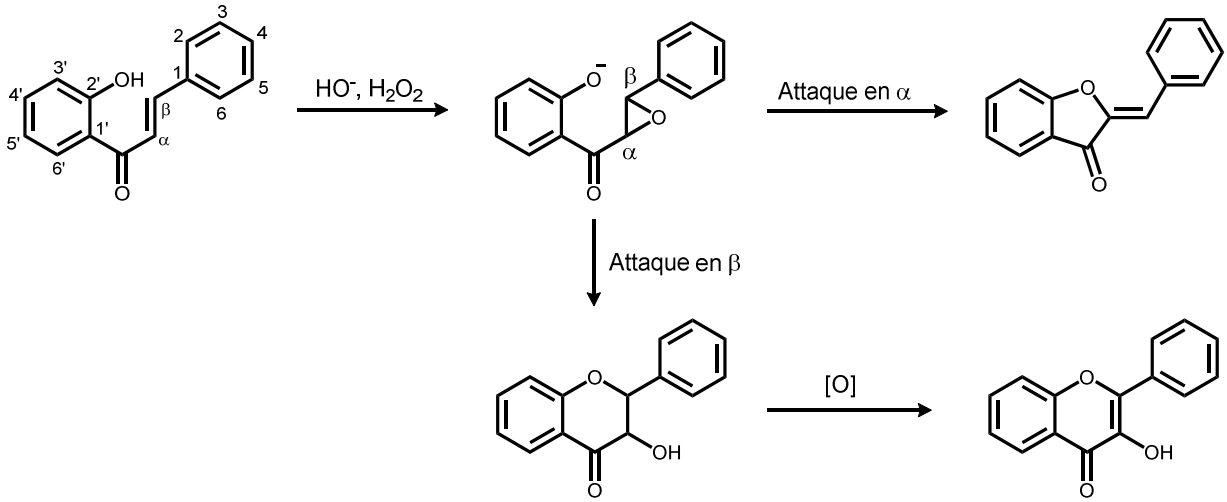


Schéma 47 Mécanismes de la réaction d'AFO proposés par Geismann et Fukushima.

Si un consensus a été adopté pour le mécanisme de formation de l'aurone, ce n'est pas le cas pour celui du flavonol. En effet, pour Dean et Podimuang [106], un époxyde ne peut pas être l'intermédiaire dans la formation du flavanonol et du flavonol car l'époxydation d'une cétone α,β-insaturée nécessite une attaque de l'anion hydroperoxyde en β. Or, les conditions basiques du milieu réactionnel convertiraient la fonction 2'-hydroxyle de la chalcone en phénolate, ce qui engendrerait à la fois une répulsion coulombienne avec l'anion hydroperoxyde et également une inactivation électronique interne (Schéma 48) qui empêcherait l'attaque du peroxyde d'hydrogène en β.

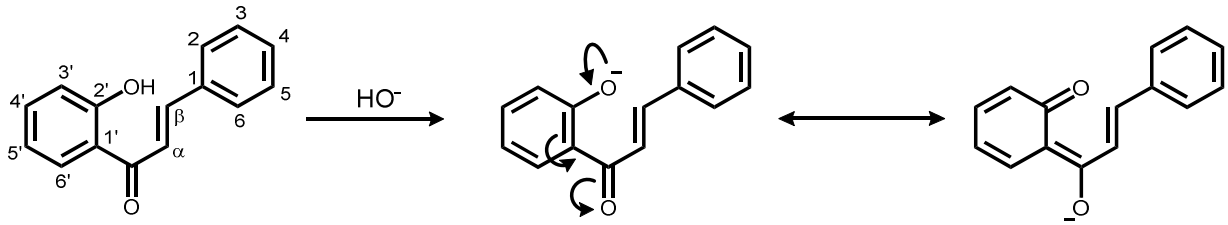


Schéma 48 Inactivation en milieu basique de la cétone α,β-insaturée.

Ils proposent donc deux autres mécanismes (Schéma 49). Le premier considère une addition conjuguée intramoléculaire 1,4 du phénolate, formant ainsi un énolate qui réagirait avec le peroxyde d'hydrogène pour donner le flavanonol. Pour le second, la cyclisation et l'oxydation auraient lieu de manière concomitante pour également donner le flavanonol.

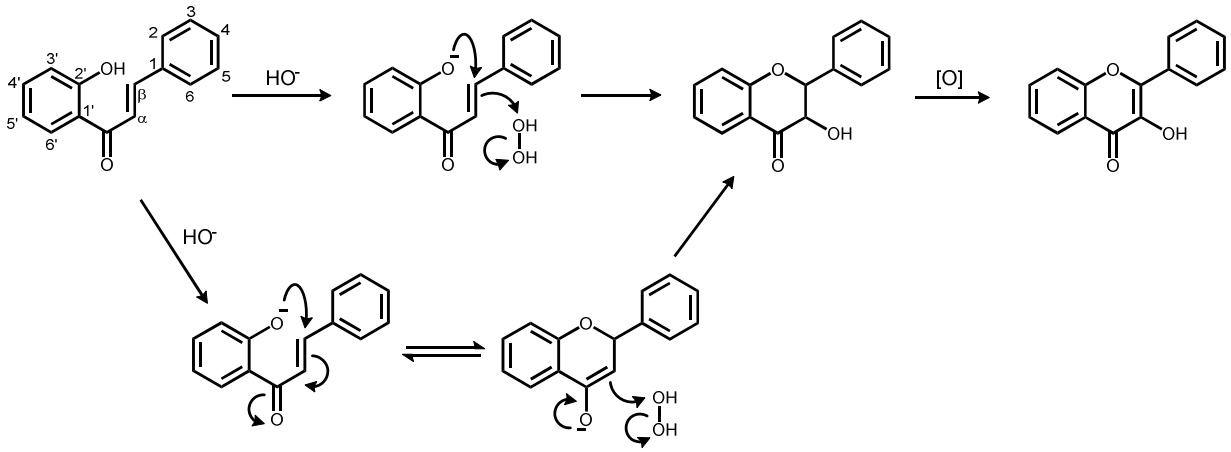


Schéma 49 Mécanismes de la réaction d'AFO proposés par Dean et Podimuang.

De manière empirique, il a été constaté que le flavonol est toujours favorisé, excepté dans le cas où sur la chalcone il y a un substituant en position 6' et qu'il n'y a pas de groupe hydroxyle en position 2, 3 ou 4. Dans ce cas, un mélange d'aurone et de flavonol est obtenu. Dean et Podimuang donnent une explication à la formation de l'aurone [106]. Bien qu'il existe toujours la répulsion coulombienne, il n'y a plus l'inactivation électronique interne (Schéma 48) car le substituant en position 6' empêche, par une gêne stérique, le groupe carbonyle d'être coplanaire avec le noyau phénolique. L'anion hydroperoxyde peut donc attaquer la cétone α,β-insaturée et former un époxyde. Ensuite, le substituant en position 6' dirige l'attaque en position α pour donner l'aurone. Pour cela, ils proposent deux explications : soit par la rotation du groupe carbonyle en dehors du plan du noyau phénolique qui augmenterait davantage la distance entre le phénolate et la position β que de la position α, soit par une répulsion stérique entre le substituant 6' et le groupe carbonyle, ce qui favoriserait la formation du produit ayant le cycle le plus petit. Cependant, pour eux ces effets stériques ne sont pas si importants et il est possible de les éviter, pour favoriser la formation du flavonol, par une simple augmentation de la température. Enfin, dans le cas où il y a un groupe hydroxyle en position 2, 3 ou 4 en plus du substituant en position 6', seul le flavonol est obtenu. Ils supposent que la chalcone serait dans les conditions réactionnelles sous forme d'un dianion ce qui, par répulsion coulombienne, empêcherait l'attaque de l'anion hydroperoxyde et donc la formation de l'époxyde. L'aurone ne pourrait donc pas être formée et le flavonol serait obtenu par l'un des mécanismes qu'ils proposent (Schéma 49).

Précédemment, la réaction d'aldolisation dans l'acétate de pyrrolidinium a permis d'obtenir les chalcones sous forme de mélange avec les flavanones correspondantes. Or, pour réaliser la réaction d'AFO, ce sont les chalcones qui sont nécessaires. Cependant, étant donné que l'équilibre chalcone-flavanone dépend du pH et qu'il se déplace vers la chalcone en conditions basique, les conditions de la réaction devraient permettre de déplacer l'équilibre vers la chalcone et ainsi permettre la réaction d'AFO. De plus, la transformation

de la chalcone en flavonol renforcera le déplacement de l'équilibre vers la chalcone. Ainsi, la réaction a été tentée sur les 4 mélanges chalcone-flavanone (Schéma 50).

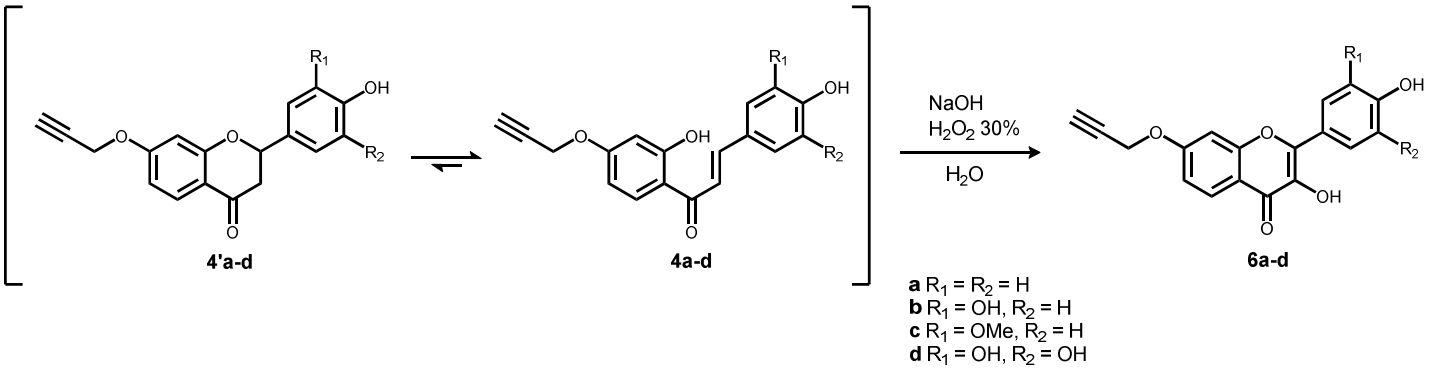


Schéma 50 Réaction d'AFO à partir des mélanges chalcone-flavanone.

Parmi les différents protocoles testés sur le mélange **4b**-**4'b** [103,106-108], celui mis au point par l'équipe de Tanaka, à l'origine pour la synthèse de flavanonol, a permis d'observer sur CCM la meilleur conversion de **4b** en **6b**. Après acidification du mélange réactionnel, entraînant la précipitation du produit, celui-ci a pu être récupéré par filtration. Le spectre RMN^{1}H du précipité ne présentait pas les signaux de **4b** ni de **4'b**, mais de nouveaux signaux dont le déplacement chimique, l'intégration et la multiplicité correspondaient au flavonol **6b**. L'analyse par HRMS confirma qu'il s'agissait bien du flavonol. Cependant, l'analyse RMN^{1}H du précipité indiquait d'autres signaux, notamment à 3,63 ppm (t, ^{4}J = 2,5 Hz, 1 H) et à 4,86 ppm (d, ^{4}J = 2,5 Hz, 2 H). Ces signaux sont caractéristiques d'une fonction propargyle. Grâce à l'analyse par HRMS, ce produit a pu être identifié comme étant de l'acide 2-hydroxy-4-propargyloxybenzoïque (Schéma 51). En intégrant sur le spectre RMN^{1}H du précipité les signaux de **6b** et de l'acide, un rapport **6b**-acide (1,0:0,2) a été mesuré. Etant donné la présence de cet acide dans le précipité, le filtrat a été extrait à l'acétate d'éthyle pour être analysé par RMN^{1}H et spectrométrie de masse. Il s'avéra que le filtrat contenait de l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque (Schéma 51).

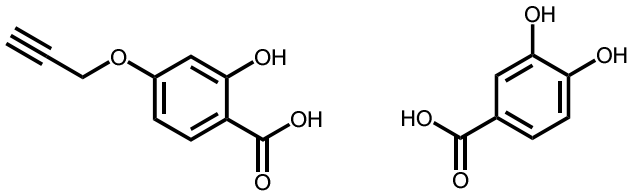


Schéma 51 Sous-produits de la réaction d'AFO de **4b**-**4'b**.

Curieusement, alors que les premières expériences de réaction d'AFO sur le mélange **4b**-**4'b** ont à chaque fois permis d'obtenir un mélange **6b**-acide dans des proportions variables (de 1,0:0,2 à 1,0:0,6), par la suite il n'a plus jamais été possible d'en récupérer. En effet, un mélange de chalcone **4b** et d'acide 2-hydroxy-4-propargyloxybenzoïque étant uniquement obtenu dans le précipité. Les mêmes conditions réactionnelles ont cependant été testées sur

les mélanges **4a**-**4'a**, **4c**-**4'c** et **4d**-**4'd**. Pour le mélange **4d**-**4'd**, le simple ajout de la solution de NaOH 8 M entraîna la dégradation de la chalcone et de la flavanone en produits inconnus. En revanche, pour les mélanges **4a**-**4'a** et **4c**-**4'c**, les flavonols correspondants **6a** et **6c** ont pu être obtenus. En RMN^{1}H, ces composés présentent des signaux dont le déplacement chimique, l'intégration et la multiplicité sont similaires pour les protons du cycle A et de la fonction propargyle à ceux du composé **6b**. Les seules différences viennent des signaux du cycle B dues aux différences de substituants sur ce cycle. Le cycle B du composé **6a** présente deux doublets intégrants pour 2 protons alors que celui de **6c** présente deux doublets et un doublet de doublets, chacun intégrant pour un proton (Figure 15).

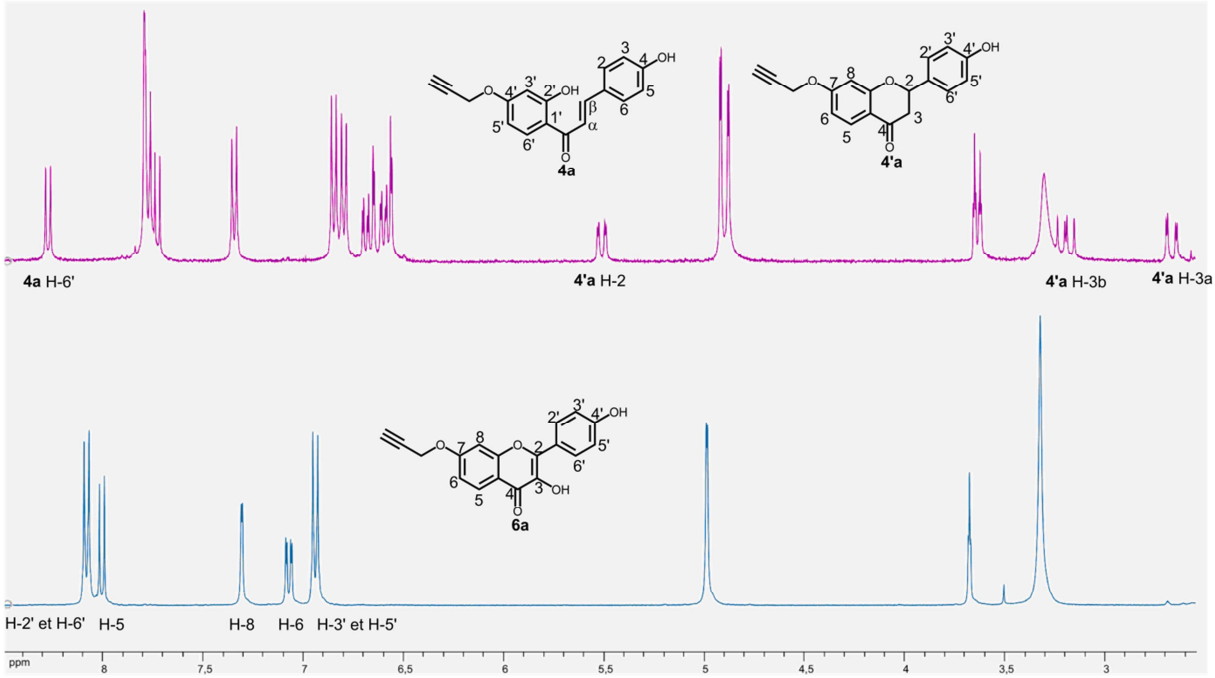


Figure 15 Spectres RMN^{1}H du mélange **4a**-**4'a** (au-dessus) et du flavonol **6a** (en-dessous) (360 MHz, DMSO-d_6).

Dans les précipités de **6a** et de **6c**, de l'acide 2-hydroxy-4-propargyloxybenzoïque était également présent : **6a**-acide (1,0:0,2) et **6c**-acide (1,0:0,2). Afin de comprendre la formation des acides benzoïques, le flavonol **6a** pur a été placé dans les conditions de la réaction d'AFO. Après acidification du mélange réactionnel, l'acide 2-hydroxy-4-propargyloxybenzoïque a été récupéré sous forme de précipité et l'acide 4-hydroxybenzoïque par extraction du filtrat à l'acétate d'éthyle. La formation d'acides, à partir de flavonols ressemblant aux composés **6a-c**, a déjà été observée en milieu basique oxydant et un mécanisme a été proposé (Schéma 52) [109,110]. La fonction 3-OH du flavonol serait déprotonée pour former un énolate qui par mésomérie donnerait un carbanion. Celui-ci réagirait ensuite avec du dioxygène pour former un anion peroxyde pouvant attaquer le carbonyle en position 4. Le composé endoperoxyde obtenu conduirait ensuite à la perte de monoxyde de carbone et à l'ouverture du cycle C pour donner un ester. Enfin, l'hydrolyse de l'ester aboutirait à la formation des acides benzoïques. L'ester intermédiaire est semblable à celui isolé par l'équipe de Krishnamachari lors de l'oxydation du 3',4'-dihydroxyflavonol par

l'AIBN (Schéma 22). Il est donc envisageable que la vitesse de dégradation soit corrélée à l'activité antioxydante du flavonoïde. Cela expliquerait que parmi les flavonols synthétisés, le composé **6b,** qui est attendu pour présenter l'activité antioxydante la plus importante, se dégrade plus rapidement que **6a** et **6c**.

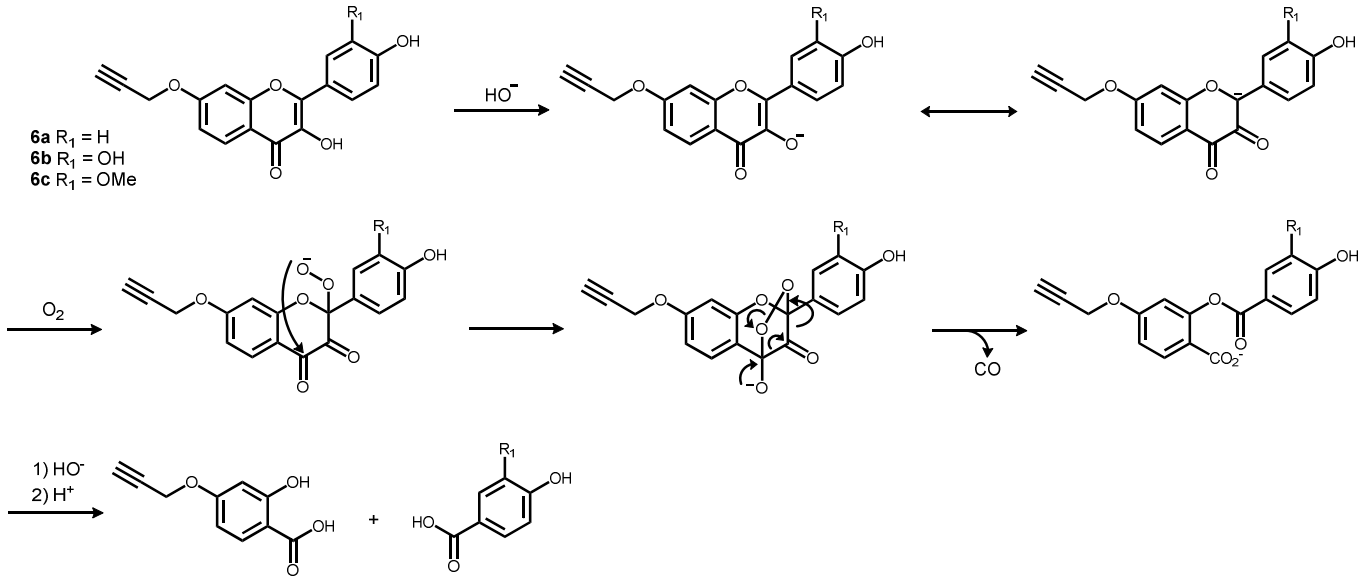


Schéma 52 Mécanisme supposé de la dégradation des composés **6a-c** dans les conditions de l'AFO.

Pour tenter de minimiser la dégradation des flavonols **6a-c** en acides benzoïques, la réaction d'AFO a été réalisée sous argon avec une solution de NaOH dégazée. Aucune amélioration n'a été observée. La température ainsi que les proportions de soude et de H_2O_2 ont également été modifiées, mais les résultats obtenus étaient alors soit équivalents soit moins performants. Enfin, La solution de H_2O_2 a été remplacée par le peroxyde de carbamide (complexe d'urée et de peroxyde d'hydrogène). Là encore les résultats furent moins bons.

L'identification de l'acide 2-hydroxy-4-propargyloxybenzoïque comme impureté dans le précipité, a néanmoins permis d'envisager un lavage avec une solution de $NaHCO_3$ comme simple méthode de purification. Après dissolution des précipités des réactions d'AFO de **4a**-**4'a** et **4c**-**4'c** dans l'acétate d'éthyle, plusieurs lavages avec une solution de $NaHCO_3$ ont permis d'obtenir les flavonols **6a** et **6c** propres. Cependant, les flavonols étant peu solubles dans l'acétate d'éthyle, une grande quantité de solvant était nécessaire pour dissoudre les bruts. Cela ayant pour conséquence d'augmenter considérablement l'intensité de masse et le facteur E. Par exemple, pour le composé **6a**, les valeurs calculées étaient respectivement de 727 et 726. L'extraction liquide-liquide a donc été remplacée par une extraction solide-liquide. Le brut étant alors simplement mélangé avec la solution de $NaHCO_3$ sous vive agitation. La centrifugation et la filtration du mélange permit ensuite de récupérer le flavonol propre. Ainsi, les composés **6a** et **6c** ont pu être isolés avec un rendement de 65% et 64% respectivement (Tableau 10).

Tableau 10 Résultats de la réaction d'AFO.

	Concentration	Temps	Rendement
4a-4'a	0,45 M	25 min	65%
4c-4'c	0,28 M	1.25 h	64%

Conditions expérimentales : NaOH (17,8 éq), H_2O_2 30% (5 éq), Tamb.

Les composés **6a** et **6c** ont donc pu être obtenus avec un rendement correct sans avoir eu à utiliser de groupement protecteur. De plus, la réaction a pu être menée à partir des mélanges chalcone-flavanone, en réalisant l'étape d'isomérisation *in situ*. En ce qui concerne le composé **6b**, alors qu'il a été possible de l'obtenir lors des premières expériences, cela n'a plus été le cas par la suite ; la dégradation du flavonol **6b** ayant lieu aussi rapidement que sa formation à partir de la chalcone **4c**.

La synthèse des composés **6a** et **6c** a été évaluée par les métriques de la chimie verte (Tableau 11).

Tableau 11 Evaluation de la synthèse des composés **6a** et **6c**.

Composé	Rendement	AE	RME	MI	E
6a	65%	85%	43%	214,3	213,3
6c	64%	86%	44%	222,2	221,2

La réaction d'AFO, qui s'effectue en théorie avec une bonne économie d'atomes, présente en réalité un RME moyen. Cela est dû à la dégradation des produits **6a** et **6c** en acides, réduisant de ce fait le rendement et le RME de la réaction. Si l'intensité de masse et le facteur E peuvent sembler élevés, ils ont tout de même été grandement améliorés grâce au remplacement de l'extraction liquide-liquide par l'extraction solide-liquide. Par exemple, pour le composé **6a**, l'intensité de masse et le facteur E ont été divisés par 3,4. De plus, il faut tenir compte du fait qu'aucun solvant organique n'ait été utilisé au cours de cette synthèse. En effet, les substances utilisées pour le traitement et les déchets générés sont uniquement constitués de phases aqueuses.

Afin de diminuer le facteur E global du procédé, la réaction d'AFO a été tentée dans le même pot que la réaction d'aldolisation de **3** avec le 4-hydroxybenzaldéhyde (Schéma 53). Une fois les produits **4a**-**4'a** formés, les solutions de soude et de H_2O_2 furent ajoutées. Après acidification du mélange et filtration, le précipité fut analysé par RMN^{1}H. Le spectre présentait des signaux aromatiques, mais aucun ne correspondait aux composés **6a**, **4a**, **4'a** ou même à l'acide 2-hydroxy-4-propargyloxybenzoïque. D'ailleurs, les signaux caractéristiques de la fonction propargyle n'étaient même pas présents sur le spectre. De ce

fait, la même réaction d'AFO a été tentée, mais cette fois-ci sur le brut de la réaction d'aldolisation. Des résultats identiques à ceux précédant furent obtenus. La réaction d'AFO nécessite donc de travailler avec des chalcones ou des mélanges chalcone-flavanone propres.

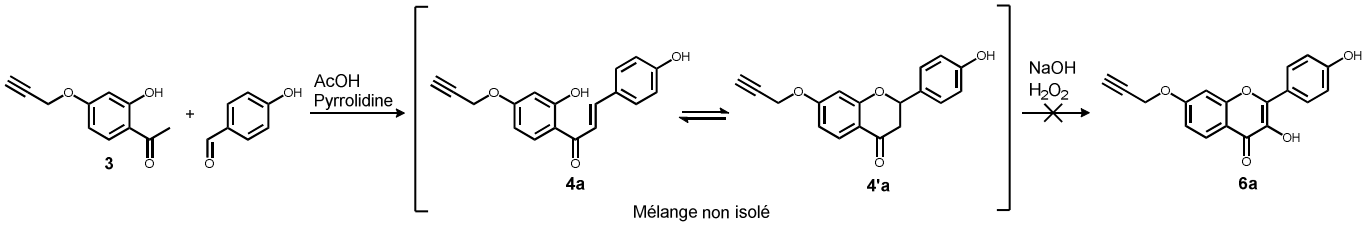


Schéma 53 Tentative d'aldolisation et d'AFO en un seul pot.

2.3 Réaction de CuAAC

2.3.1 Etude préliminaire de la réaction de CuAAC

La réaction de cycloaddition, entre un azoture et un alcyne, catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) a été envisagée pour établir le lien entre le sucre et les flavonoïdes. En effet, cette réaction à la fois efficace [111-114] et économe en atomes, peut être menée dans une large gamme de solvants avec différentes sources de Cu(I). La propriété du PEG à former des complexes avec les cations métalliques fait de lui un solvant de choix pour la réaction de CuAAC [64]. De plus, le PEG étant capable de dissoudre de nombreux composés organiques, il devrait pouvoir solubiliser à la fois le sucre et les flavonoïdes. Avant de réaliser la réaction de CuAAC entre le sucre et les flavonoïdes, deux études ont été menées en parallèle : une concernant des composés solubles en solvants organiques et une autre concernant des composés solubles dans l'eau. Cette étude a consisté à mettre au point les conditions réactionnelles ainsi qu'à tester différentes sources de Cu(I). La contamination par le cuivre des composés 1,2,3-triazole peut représenter un problème dans le cas où ils sont synthétisés pour leurs potentielles activités biologiques [115]. En effet, le Cu(II) est connu pour intervenir dans l'oxydation des chaînes latérales des acides aminés [116] ainsi que dans le fractionnement de l'ADN [117]. Le Cu(I) est quant à lui susceptible de favoriser la transformation du peroxyde d'hydrogène en radical hydroxyle ($HO^{\cdot}$) selon la réaction de Fenton (Schéma 11). Ainsi, pour chaque source de Cu(I) employée pour catalyser la réaction, la quantité de cuivre résiduelle a été mesurée dans les composés 1,2,3-triazoles obtenus.

2.3.1.1 1,2,3-triazole soluble dans les solvants organiques

Le composé **8** a été choisi comme modèle de composé soluble en solvants organiques (Schéma 54). Cette étude a été menée au laboratoire par Alain Petit.

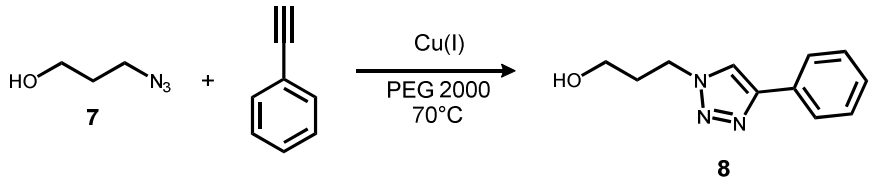


Schéma 54 Synthèse du composé **8**.

La réaction a tout d'abord été menée avec l'iodure de cuivre, sous air et sans autre ajout de composés chimiques. A la fin de chaque réaction, le composé **8** était récupéré par dilution du mélange réactionnel dans le dichlorométhane, précipitation du PEG dans l'éther diéthylique, filtration et évaporation des solvants. L'opération était répétée trois fois afin de faire précipiter la totalité du PEG ; aucune colonne chromatographique n'était nécessaire. En réalisant la réaction avec 1% de CuI et 0,3 g de PEG par mmol de 3-azidopropanol **7**, une conversion totale a été obtenue en 30 min. Le composé obtenu a été identifié comme étant le régioisomère 1,4 grâce à l'analyse par RMN^{13}C qui présente un $\Delta(\delta_{C4}-\delta_{C5})$ de 27 ppm. En effet, il a déjà été observé qu'une forte valeur positive de $\Delta(\delta_{C4}-\delta_{C5})$ est caractéristique du régioisomère 1,4 alors qu'une valeur faible et négative correspond au régioisomère 1,5 [118-121]. Le recyclage du système PEG-catalyseur a ensuite été entrepris (Tableau 12). Il a ainsi pu être réutilisé pour 5 cycles supplémentaires, sans diminution du rendement isolé du composé **8**. Le taux de récupération du PEG à chaque cycle étant compris entre 86 et 92%.

Tableau 12 Résultats de la réaction de CuAAC entre **7** et le phénylacétylène catalysée par CuI.

Entrée	Cycle [a]	Rendement [b]
1	1	97%
2	2	98%
3	3	95%
4	4	95%
5	5	94%
6	6	96%

Conditions expérimentales : **7**, phénylacétylène (1 éq), CuI (1% introduit au premier cylce), PEG 2000 (0,3 g/mmol de **7**), 70°C, 30 min. [a] Les réactions ont été menées par cycles successifs en réutilisant le PEG récupéré lors du cycle précédent sans ajout de catalyseur. [b] Rendement isolé après précipitation du PEG et élimination des solvants par évaporation sous pression réduite.

Etant donné ces bons résultats, il a été envisagé d'utiliser du Cu(0) comme source de Cu(I). En effet, l'utilisation d'un catalyseur hétérogène devrait permettre de faciliter la

récupération du catalyseur et de limiter la contamination des composés synthétisés. La réaction a donc été menée en présence de nanoparticules de cuivre (CuNP) ou de tournures de cuivre (CuT). Alors qu'avec 1% de CuNP la conversion était totale en 30 minutes, l'utilisation de CuT, qui présentait une surface de contact plus faible, nécessitait un temps de réaction plus long (6 h) ainsi qu'une plus grande quantité de catalyseur (40%). Dans les deux cas, un rendement isolé de 90% a été obtenu (Tableau 13, entrées 1 et 7). La capacité de recyclage des deux systèmes PEG-catalyseur a ensuite été évaluée. Dans le cas du CuT, la procédure de purification par précipitation a été menée après avoir enlevé les morceaux de tournure de cuivre. Durant les 5 recyclages, il n'a été constaté aucune perte d'activité catalytique, la conversion étant toujours totale en 30 minutes pour le CuNP et en 6 heures pour le CuT. Le rendement isolé reste également constant au cours des cycles. Lorsque le PEG récupéré est réutilisé sans les morceaux de cuivre tournure, la réaction continue également d'avoir lieu pour 5 cycles supplémentaires. Cependant, quand du CuT a été mis à agiter seul avec du PEG à 70°C pendant 6 jours, puis enlevé avant d'utiliser le PEG pour la réaction de CuAAC, 24 heures de réaction ont été nécessaires pour obtenir une conversion totale. Les morceaux de cuivre tournure ont également été réutilisés dans un PEG neuf et une conversion complète a été obtenus pour 6 cycles. Cela montre qu'il est possible de lixivier une quantité importante de Cu(I) de la surface du CuT.

Tableau 13 Résultats de la réaction de CuAAC entre **7** et le phénylacétylène catalysée par CuNP et CuT.

Entrée	Catalyseur	Cycle [a]	Rendement [b]
1	CuNP [c] (1%)	1	90%
2		2	90%
3		3	90%
4		4	92%
5		5	92%
6		6	90%
7	CuT [d] (40%)	1	90%
8		2	90%
9		3	94%
10		4	96%
11		5	94%
12		6	91%

Conditions expérimentales : **7**, phénylacétylène (1 éq), CuNP (1% introduit au premier cycle) ou CuT (40% introduit au premier cycle, puis enlevé), PEG 2000 (0,3 g/mmol de **7**), 70°C. [a] Les réactions ont été menées par cycles successifs en réutilisant le PEG récupéré lors du cycle précédent sans ajout de catalyseur. [b] Rendement isolé après précipitation du PEG et élimination des solvants par évaporation sous pression réduite. [c] CuNP (nanoparticules de cuivre < 50 nm). [d] De petits morceaux (entre 2 et 3 mm^2) de cuivre tournure (CuT) ont été ajoutés au premier cycle, puis enlevés pour les cycles suivants.

Les concentrations de cuivre ont été mesurées dans le composé **8** ainsi que dans le PEG par absorption atomique ou ICP-MS afin d'évaluer la capacité du PEG à prévenir la contamination du triazole en chélatant les catalyseurs à base de cuivre. Les résultats obtenus pour le premier et le sixième cycle sont présentés dans le Tableau 14. Pour une détermination de cuivre dans un échantillon donné, l'erreur sur la mesure correspond aux erreurs sur les pesées, les volumes et la mesure par l'appareil. Nous avons estimé pour différentes déterminations que cela correspondait à environ 8% en moyenne. Pour chaque réaction, à ces erreurs de dosage s'ajoutent celles liées à la pesée des réactifs, produit de départ et solvants utilisés. L'ensemble de ces erreurs conduit à une incertitude estimée à 20%.

Tableau 14 Concentration en cuivre (ppm) et masse de cuivre résiduelle (%) restant dans le composé **8** et dans le PEG après précipitation : incertitude estimée sur les mesures +/- 20%.

Entrée	Cat. (mol %)	Cycle [a]	[Cu] ppm [b] dans 8	% Cu [c] dans 8	[Cu] ppm [b] dans PEG	% Cu [c] dans PEG
1	CuI (1)	1	145 (9,8)	4	1638	70
2		6	104	3	734	16
3	CuNP (1)	1	158 (2)	3	1989	73
4		6	98	2	1308	20
5	CuT (40)	1	158 (2,7)	0,1	829	0,8
6		6	68	0,05	646	0,3
7		6 [d]	134	0,1	962	1

[a] Numéro du cycle : les réactions ont été menées par cycles successifs en réutilisant le PEG récupéré lors du cycle précédent sans ajout de catalyseur, sauf indication contraire. 1 = premier cycle, 6 = sixième cycle. [b] [Cu] en ppm mesurées par absorption atomique après précipitation du PEG. Les valeurs entre parenthèses sont des [Cu] en ppm mesurées par ICP-MS après traitement de **8** par la résine Quadrapure™ IDA. [c] Les pourcentages massiques de cuivre résiduel ont été calculés à partir de [Cu] en ppm dans **8** et dans le PEG ainsi que de la masse de cuivre introduit dans le milieu réactionnel au premier cycle. [d] Petits morceaux de tournure de cuivre. [d] Sixième utilisation du même morceau de CuT dans un PEG neuf pour chaque cycle.

Quel que soit le catalyseur, la concentration de cuivre dans le PEG est environ 10 fois plus importante que dans le composé **8**. La masse de cuivre résiduel dans le PEG récupéré correspond à environ 70% de la masse initiale de cuivre dans le catalyseur. Cela confirme qu'une grande partie du catalyseur a été maintenue dans le PEG pendant l'étape de précipitation. Cela explique aussi la réutilisation possible du PEG sans ajout de catalyseur dans les cycles suivants. Il est intéressant de noter que lorsque le CuT a été utilisé comme catalyseur, la concentration de cuivre dans le PEG (entrée 5) est seulement deux fois moins importante par rapport aux concentrations mesurées dans le PEG lors du premier cycle pour les autres catalyseurs (CuI et CuNP). Dans ce cas particulier, étant donné que le CuT a été

enlevé avant chaque précipitation, le cuivre restant dans le PEG représente seulement les espèces de cuivre dissoutes à partir de la surface du CuT. La masse de cuivre résiduel dans le PEG est alors assez faible et ne représente pas plus de 1% de la masse de CuT utilisée. Dans tous les cas, les concentrations en cuivre dans le composé **8** sont inférieures à 158 ppm, ce qui est 2 à 3 fois plus faible que les valeurs reportées dans la littérature pour des réactions menées en lots utilisant le DMF ou l'acétone comme solvants [122].

Ainsi, l'utilisation du PEG 2000 comme solvant pour la réaction de CuAAC permet le recyclage du catalyseur et du PEG pour plusieurs cycles et minimise dans le même temps la contamination du produit par le cuivre.

Au sixième cycle, les concentrations en cuivre ont été divisées par 1,8 en comparaison avec le premier cycle. Cependant, cela suffit pour catalyser efficacement la réaction, comme cela a été montré précédemment. Bien que la concentration en cuivre dans le composé **8** soit relativement basse (< 158 ppm), un traitement permettant de l'abaisser davantage est tout de même nécessaire. En effet, la concentration requise dans le secteur pharmaceutique doit être inférieure à 15 ppm [123]. La résine piégeuse de métaux Quadrapure™ IDA a donc été utilisée. Celle-ci est constituée de billes de polystyrène possédant des fonctions iminodiacétate (Schéma 55) et peut être régénérée après utilisation par un simple traitement avec une solution de HCl 2 M. Grâce à ce traitement, des concentrations de cuivre inférieures à 10 ppm furent obtenues.

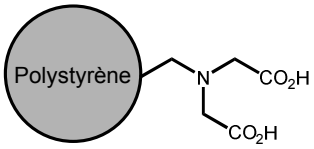


Schéma 55 Structure de la résine Quadrapure™ IDA.

La concentration en cuivre mesurée dans le PEG après le premier cycle utilisant le CuT était de 829 ppm (entrée 5). Comme le PEG a pu être réutilisé efficacement lors des cycles suivants sans ajout de catalyseur, il est clair que les espèces de cuivre responsables de la catalyse sont dissoutes dans le solvant. De plus, les morceaux de CuT ont pu être réutilisés dans du PEG neuf et fournir des concentrations de cuivre dans le PEG similaires, même après 6 cycles d'utilisation (entrée 7). Il est cependant intéressant de constater que lorsque le PEG est agité en présence de CuT à 70°C pendant 6 jours, mais en l'absence des réactifs, la concentration de cuivre dans le PEG est inférieure à 200 ppm. L'utilisation de ce PEG pour catalyser la réaction de CuAAC est moins efficace puisque 24 heures de réaction sont nécessaires pour obtenir une conversion totale. L'équipe de Kappe avait déjà rapporté que pour un catalyseur de Cu_2O sur charbon, la présence d'azoture et même de triazole participait à la lixiviation des espèces de cuivre du support [122]. Il est fort probable qu'une telle assistance ait également lieu pour la lixiviation de CuT.

2.3.1.2 1,2,3-triazole soluble dans l'eau

La deuxième partie de l'étude a consisté à étudier la synthèse du composé **10** soluble dans l'eau par réaction de CuAAC (Schéma 56).

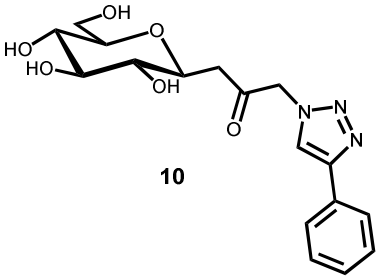


Schéma 56 Structure du composé **10** hydrosoluble.

Celui-ci a été obtenu à partir du 1'-bromo-3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **2** et du phénylacétylène. Le 1'-azido-3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **9** a tout d'abord été synthétisé par substitution nucléophile du 1'-bromo-3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **2** par l'azoture de sodium dans le PEG 2000 à 60°C (Schéma 57).

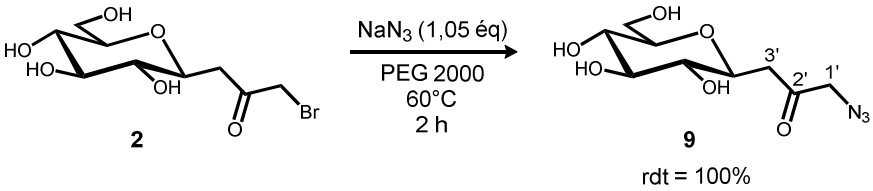


Schéma 57 Synthèse du composé **9**.

Le composé **9** se distingue de **2** en RMN^{1}H notamment par les signaux de H-3'a et H-3'b qui sont plus blindés, mais également par le signal du CH_2-N_3 qui apparaît sous la forme de deux doublets très proches (4,31 et 4,35 ppm) présentant une constante de couplage de 19,0 Hz, alors que celui de CH_2-Br apparaît sous la forme d'un singulet à 4,35 ppm. Alors qu'en 2 heures de réaction le composé **9** a pu être isolé avec un rendement quantitatif, il n'a pu être obtenu qu'avec un rendement de 74% lorsque la réaction était prolongée de 2 heures. Cette diminution du rendement est due à la dégradation du composé **9** dans le mélange réactionnel. Une fois le produit isolé, sa dégradation a également été constatée. Cependant, il n'a pas été possible de mettre en évidence un produit de dégradation majoritaire. De ce fait, une condensation en un seul pot du composé **2**, de NaN_3 et du phénylacétylène, en présence du catalyseur à base de cuivre, a été mise en œuvre (Schéma 58).

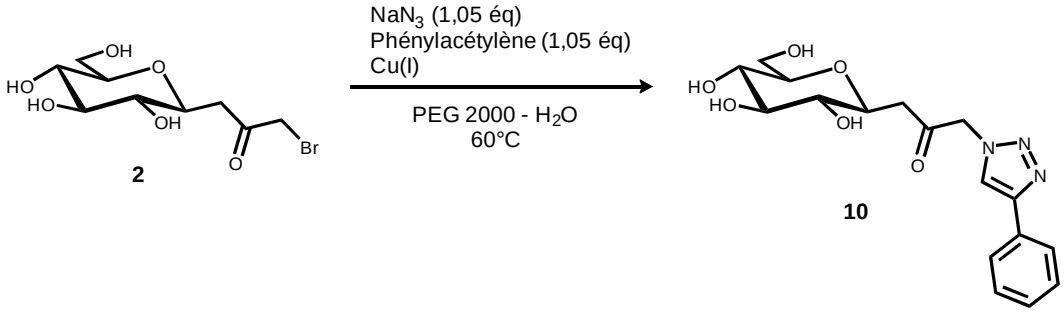


Schéma 58 Synthèse en seul pot du composé **10**.

Afin que le mélange réactionnel ne soit pas trop visqueux, la réaction a été menée dans un mélange PEG 2000 (0,5 g / mmol de **2**)-H_2O (3,3 : 1) à 60°C. Différentes sources de Cu(I) furent testées : $CuSO_4$/ascorbate de sodium, iodure de cuivre, nanoparticules de cuivre (CuNP) et tournures de cuivre (CuT).

Etant donné que l'ultrafiltration de solutions aqueuses a déjà été utilisée avec succès au laboratoire pour séparer du PEG ou des dérivés du PEG, de petites molécules ou de sels, cette technique fut employée pour séparer le PEG du composé **10** hydrosoluble [64,124]. Ainsi, lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est dilué dans l'eau, filtré sur une membrane PVDF pour éliminer les matières insolubles, puis ultrafiltré en forçant la solution aqueuse à passer à travers une membrane de cellulose régénérée possédant un seuil de coupure de 1000 Da (Figure 16).

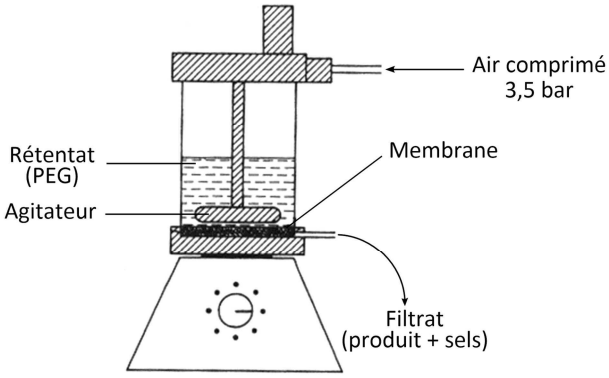


Figure 16 Représentation de la cellule d'ultrafiltration.

Le rétentat, contenant le PEG, et le filtrat, contenant le composé **10** et les sels, sont ensuite lyophilisés. Enfin, le composé **10** est purifié par chromatographie sur gel de silice.

L'utilisation de $CuSO_4$/Asc.Na, de CuI ou de CuNP permit d'obtenir le composé **10** avec de bons rendements (Tableau 15, entrées 1, 2, 3). Le système $CuSO_4$/Asc.Na se montre cependant plus efficace puisqu'il permet de mener la réaction en un temps plus court. En ce qui concerne la réaction avec CuT, le composé **10** ne put être isolé au mieux qu'avec un rendement de 45%, malgré l'utilisation de 500 mol % catalyseur (entrée 4). La même expérience a donc été testée dans un mélange DMF-H_2O, et dans ce cas, un rendement de 68% fut obtenu (entrée 5). La réaction a aussi été menée dans un mélange PEG 2000-H_2O en

utilisant Cu_2O comme catalyseur (entrée 6). En effet, parmi les différents oxydes de cuivre se trouvant à la surface du CuT, Cu_2O est l'espèce de cuivre (I) qui permet de catalyser la réaction. Ces conditions permirent d'isoler le composé **10** avec un rendement de 92%. Nous supposons donc que la dissolution de Cu_2O à partir de CuT est plus efficace dans le DMF que dans le PEG 2000, ce qui permet d'avoir un meilleur rendement. Cependant, la quantité de Cu_2O dissoute doit tout de même ne pas être suffisante pour réaliser la conversion totale de **9** avant sa dégradation dans le milieu réactionnel.

Tableau 15 Résultats de la réaction de CuAAC avec le phénylacétylène.

Entrée	Catalyseur (mol %)	Solvant	Durée	Rendement	Récupération du PEG
1	$CuSO_4$/Asc.Na (5 / 10)	PEG 2000-H_2O	9 h	100%	100%
2	CuI (5)	PEG 2000-H_2O	14,5 h	94%	99%
3	CuNP (< 50 nm) (5)	PEG 2000-H_2O	16 h	93%	94%
4	CuT [a] (500)	PEG 2000-H_2O	15 h	45%	99%
5	CuT [a] (640)	DMF-H_2O	16 h	68%	-
6	Cu_2O (5)	PEG 2000-H_2O	4 h	92%	100%

Conditions expérimentales : **2**, NaN_3 (1,05 éq), phénylacétylène (1,05 éq), Cu(I), PEG 2000 (0,5 g / mmol)-H_2O (3,3 : 1), 60°C.
[a] Un morceau de tournure de cuivre entoure le barreau d'agitation.

Quel que soit la source de cuivre (I) utilisée, seul le régioisomère 1,4 a été obtenu. Il a été caractérisé par spectrométrie de masse et par RMN. Comme dans le cas du composé **8**, les déplacements chimiques des carbones 4 et 5 du triazole nous ont permis de conclure sur la régioisomérie ($\Delta(\delta_{C4}-\delta_{C5})$ = 25 ppm). Le spectre RMN^{1}H du composé **10** se différencie de celui de **9** par les signaux des protons aromatiques, par les deux doublets correspondant au CH_2-N qui sont plus déblindés (5,58 et 5,60 ppm), mais également par le singulet à 8,22 ppm intégrant pour un proton et correspondant au proton du 1,2,3-triazole. Curieusement, alors qu'après purification par chromatographie sur gel de silice les deux doublets de CH_2-N sont bien visibles sur le spectre RMN^{1}H, ce n'est généralement pas le cas lorsque c'est le mélange réactionnel ou le brut issu de l'ultrafiltration qui sont analysés. Il a aussi été constaté qu'en laissant le composé **10** dans le D_2O, ces mêmes signaux disparaissaient peu à peu (Figure 17).

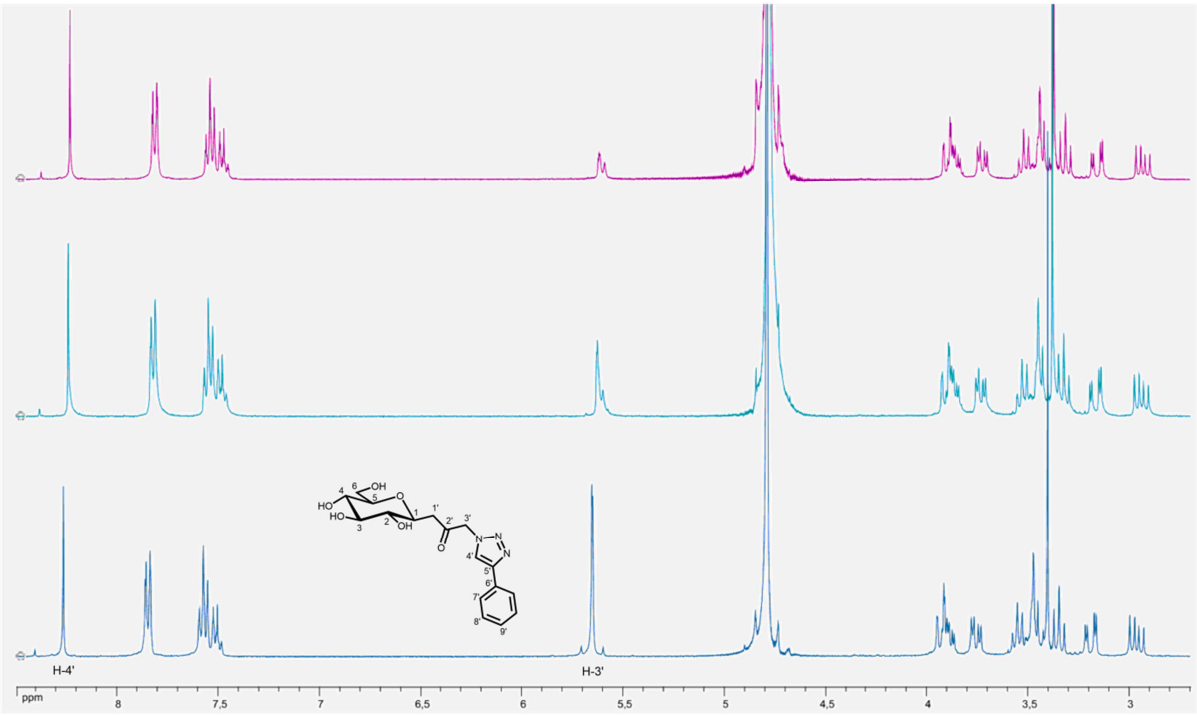


Figure 17 Spectres RMN^{1}H du composé **10** dans D_2O : juste après dissolution (en-dessous), après 8 jours (au milieu), après 23 jours (au-dessus) (360 MHz).

Cela suggère que les protons du méthylène portant l'azote sont remplacés par des deutériums à travers un équilibre céto-énolique (Schéma 59), la forme énol faisant intervenir les protons en alpha de l'azote étant favorisée par une délocalisation des électrons π et une liaison hydrogène avec l'azote 2 du 1,2,3-triazole. Il est probable que les sels présents après l'ultrafiltration catalysent cet équilibre alors que le produit pur obtenu après chromatographie donne lieu à l'équilibre céto-énolique beaucoup plus lentement.

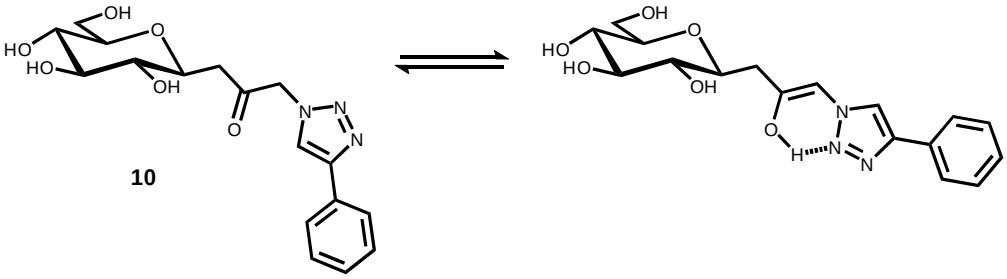


Schéma 59 Equilibre céto-énolique du composé **10**.

La concentration en cuivre a été mesurée par absorption atomique et par ICP-MS dans le composé **10** et dans le PEG qui a été récupéré avec de bons rendements par ultrafiltration (Tableau 16).

Tableau 16 Concentration en cuivre (ppm) et masse de cuivre résiduelle (%) restant dans le composé **8** et dans le PEG après ultrafiltration : incertitude estimée sur les mesures +/- 20%.

Entrée	Cat. (mol %)	[Cu] ppm [a] dans 10	% Cu [b] dans 10	[Cu] ppm [a] dans PEG	% Cu [b] dans PEG
1	$CuSO_4$/Asc.Na (5 / 10)	144 (3,5)	1,7	57	0,9
2	CuI (5)	119 (1,5)	1,2	131	1,1
3	CuNP (5)	103 (1,4)	1	132	2
4	CuT [c] (500)	135 (3,7)	0,01	192	0,03

[a] [Cu] en ppm mesurées par absorption atomique dans **10** après filtration, ultrafiltration et chromatographie et dans le PEG après ultrafiltration. Les valeurs entre parenthèses sont des [Cu] en ppm mesurées par ICP-MS après traitement de **10** par la résine Quadrapure™ IDA. [b] Les pourcentages massiques de cuivre résiduel ont été calculés à partir de [Cu] en ppm dans **10** et dans le PEG ainsi que de la masse de cuivre introduit dans le milieu réactionnel. [c] Un morceau de tournure de cuivre entoure le barreau d'agitation.

Ainsi, il est possible de constater que les concentrations en cuivre dans le composé **10** et dans le PEG sont du même ordre de grandeur quel que soit la source de Cu(I) utilisée. De plus, les quantités de cuivre résiduel sont plutôt faibles puisque les pourcentages massiques n'excèdent pas 2% du cuivre initial. Si le PEG est recyclé, cette faible teneur en cuivre ne permettra pas la catalyse de la réaction et il sera donc nécessaire de rajouter du catalyseur. Par ailleurs, cette faible concentration en cuivre dans le composé **10** indique que la contamination est modérée, malgré l'utilisation de 5 mol % de catalyseur.

Afin de comprendre à quelle étape du traitement la plus grande part du cuivre est éliminée, sa filiation a été entreprise pour la réaction catalysée avec CuI (Schéma 60). Il a alors été constaté que la filtration sur membrane PVDF éliminait 41% du cuivre et qu'après ultrafiltration 96% du cuivre initial avait au final été éliminé. L'addition d'eau dans le mélange réactionnel cause probablement la précipitation des espèces de Cu(I) catalysant la réaction. Celles-ci sont ensuite perdues lors de la filtration. De plus étant donné la faible concentration de cuivre dans le produit et dans le PEG après ultrafiltration, il semble que la membrane d'ultrafiltration en cellulose régénérée ait piégé une quantité importante de cuivre.

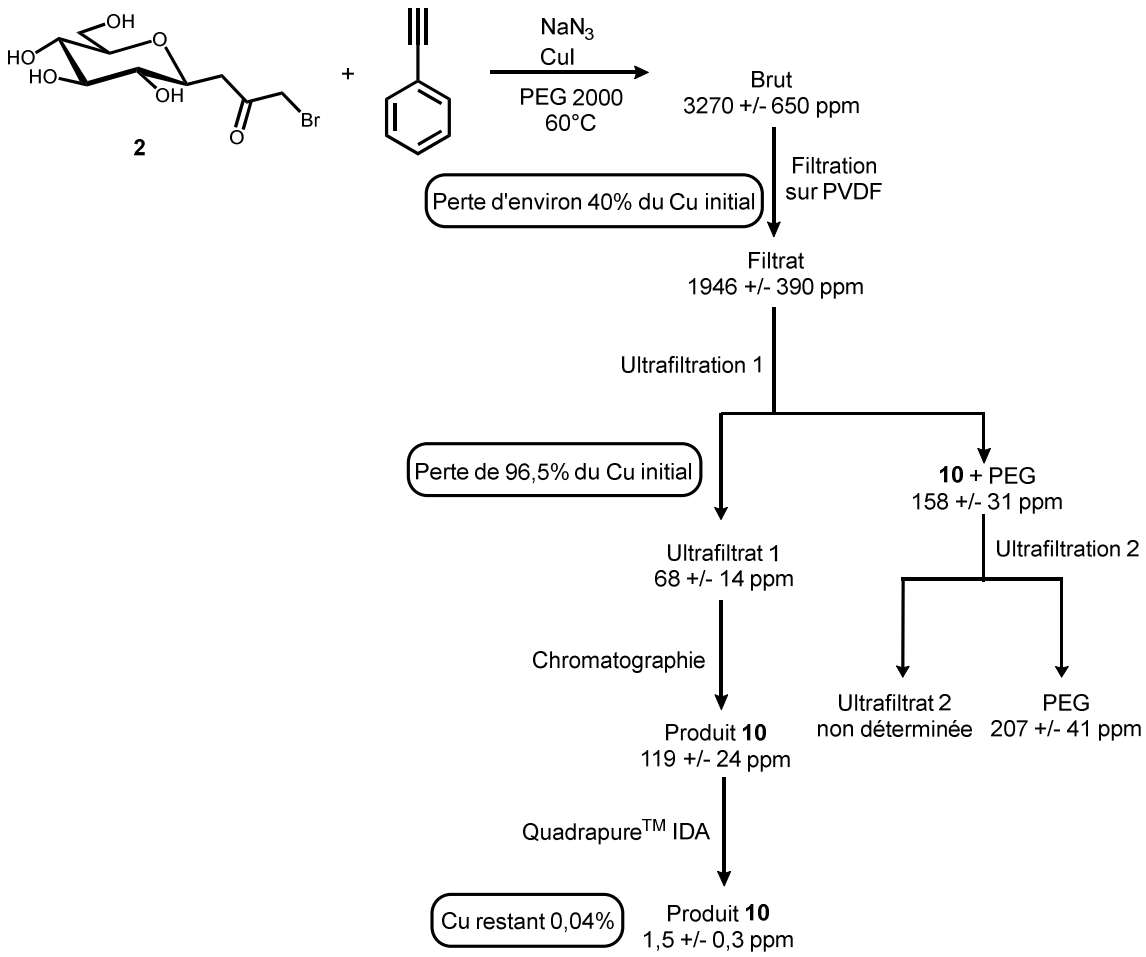


Schéma 60 Filiation du cuivre pour la réaction de CuAAC catalysée par CuI.

Bien que la concentration en cuivre dans le composé **10** soit relativement basse (< 144 ppm), un traitement permettant de l'abaisser davantage est tout de même nécessaire. Le composé **10** a donc été traité de la même façon que le composé **8** en utilisant la résine Quadrapure^{TM} IDA. Grâce à ce traitement, des concentrations de cuivre inférieures à 4 ppm ont été obtenues, ce qui implique que les catalyseurs ont été éliminés à 99,96%.

2.3.2 Synthèse des glycosylflavonoïdes

Après avoir mis au point les conditions de la réaction de CuAAC avec le phénylacétylène, celles-ci furent appliquées à la synthèse du lien entre le sucre et les flavonols (Schéma 61) et les mélanges chalcone-flavanone (Schéma 62).

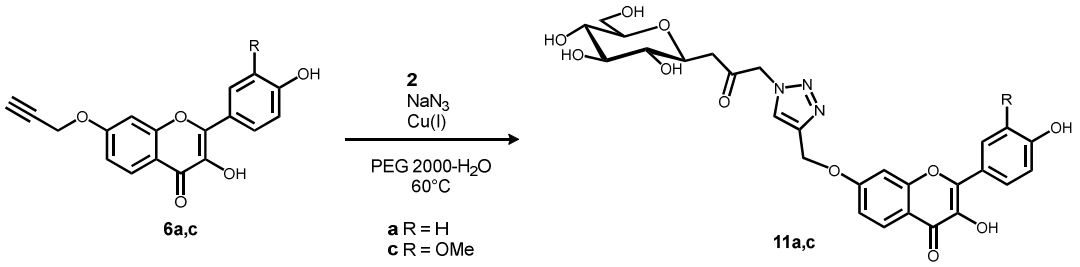


Schéma 61 Synthèse des glycosylflavonols **11a** et **11c**.

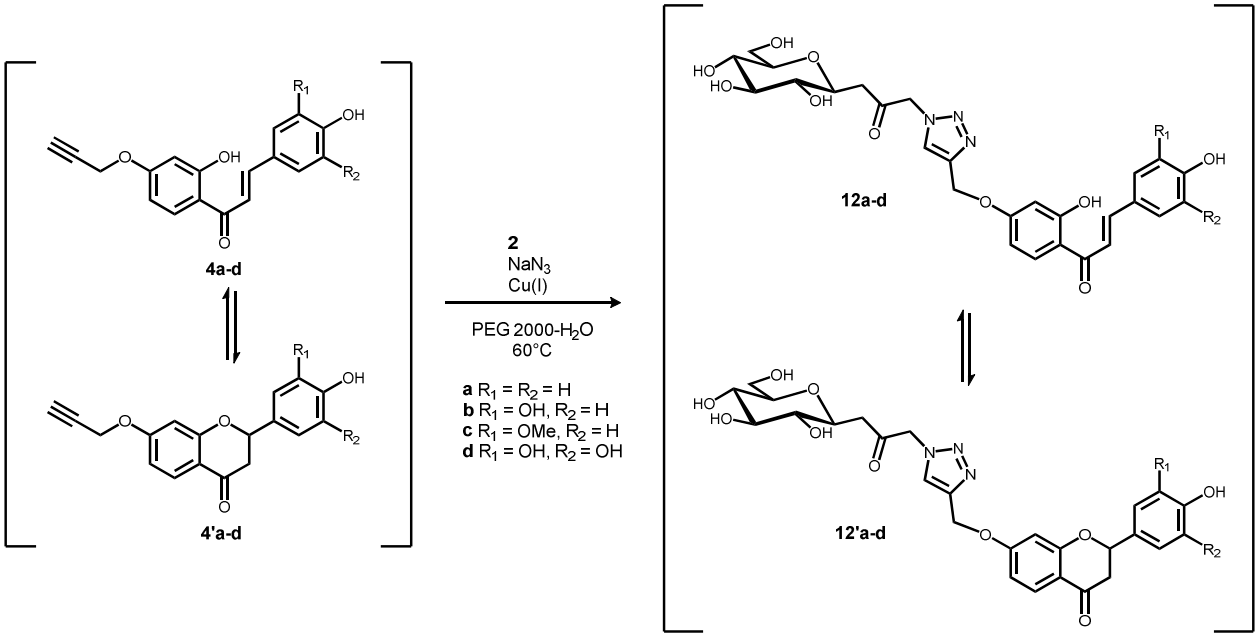


Schéma 62 Synthèse des glycosylchalcones **12a-d** et des glycosylflavanones **12'a-d**.

Par rapport aux conditions mises au point précédemment, il a fallu augmenter la quantité de PEG jusqu'à 2 g/mmol de flavonoïdes afin qu'ils puissent être solubilisés et que le mélange réactionnel ne soit pas trop visqueux pour permettre une bonne agitation. Ensuite, à la fin de la réaction, lorsque le mélange réactionnel était dilué dans l'eau, il a été constaté que les produits précipitaient, ce qui ne permettait plus d'envisager l'utilisation de l'ultrafiltration. Si la séparation par ultrafiltration du PEG du mélange réactionnel n'est plus envisageable, il est par contre possible de récupérer le produit par simple précipitation dans l'eau suivie d'une filtration. Les réactions ont été menées avec des catalyseurs solubles dans

le milieu réactionnel : $CuSO_4$/Asc.Na et CuI. Afin de réduire la capacité des composés synthétisés à chélater le cuivre, le mélange réactionnel dilué dans l'eau a été acidifié jusqu'à un pH d'environ 3,5 [50]. Cette acidification permet également de favoriser la précipitation des produits, car étant donné leurs fonctions phénols et énol, ils sont moins solubles en milieu acide qu'en milieu basique. Ainsi, après précipitation, filtration et séchage au dessiccateur, les différents composés ont pu être obtenus avec de bons rendements (Tableau 17).

Tableau 17 Résultats des réactions de CuAAC avec les flavonoïdes.

	Alcyne	2 (éq)	Catalyseur	Rendement
1	**6a**	1,1	$CuSO_4$-Asc.Na	91%
2	**6a**	1,5	CuI	88%
3	**6c**	1,5	$CuSO_4$-Asc.Na	90%
4	**6c**	1,75	CuI	85%
5	**4a-4'a**	1,1	$CuSO_4$-Asc.Na	71%
6	**4a-4'a**	1,5	CuI	80%
7	**4b-4'b**	1,1	$CuSO_4$-Asc.Na	74%
8	**4b-4'b**	1,5	CuI	81%
9	**4c-4'c**	1,5	$CuSO_4$-Asc.Na	77%
10	**4c-4'c**	1,5	CuI	78%
11	**4d-4'd**	1,1	$CuSO_4$-Asc.Na	69%
12	**4d-4'd**	1,5	CuI	77%

Conditions expérimentales : Alcyne (1 éq), NaN_3 (1,05 éq/**2**), $CuSO_4$ (0,05 éq)-Asc.Na (0,1 éq) ou CuI (0,05 éq), PEG 2000-H_2O 7:1, 60°C, une nuit.

Comme dans le cas du composé **8**, seul le régioisomère 1,4 a été obtenu. les déplacements chimiques des carbones 4 et 5 du triazole nous ont permis de conclure sur la régioisomérie ($\Delta(\delta_{C4}-\delta_{C5})$ = 16 ppm). Comme dans l'étude préliminaire, il a été constaté une plus grande efficacité du système $CuSO_4$-Asc.Na par rapport au CuI. En effet, l'iodure de cuivre requiert généralement plus d'équivalents de **2** (et donc de **9**) que le système $CuSO_4$-Asc.Na pour permettre la conversion totale des flavonoïdes. Cela s'explique par la dégradation du composé **9** dans le mélange réactionnel, qui nécessite une activité catalytique permettant sa conversion totale avant sa dégradation. Il a également été observé une différence de réactivité suivant les flavonoïdes. Par exemple, en utilisant le système $CuSO_4$-Asc.Na, la transformation du flavonol **6a** ne nécessite que 1,1 équivalent de **2** pour une conversion totale, alors que la transformation du flavonol **6c** en nécessite davantage (entrées 1 et 3). Enfin, il est possible de remarquer que les glycosylflavonols sont

isolés avec de meilleurs rendements que les mélanges glycosylchalcone-glycosylflavanone malgré une conversion totale dans tous les cas. Cela doit donc venir de l'étape de purification. En effet, alors que les glycosylflavonols précipitent sous forme de poudre, les mélanges glycosylchalcone-glycosylflavanone précipitent généralement sous forme d'agrégats collants, ce qui doit favoriser les pertes lors de la purification.

Comme pour le composé **10**, il a été tenté de traiter les glycosylflavonoïdes en utilisant la résine piégeuse de métaux Quadrapure™ IDA. La faible solubilité des glycosylflavonoïdes dans la plupart des solvants testés (H_2O, MeOH, EtOH, tBuOH) n'a pas permis de réaliser ce traitement. Les composés étant néanmoins solubles en milieu aqueux à pH 10, il a été envisagé de l'effectuer en condition basique. Toutefois, les fonctions iminodiacétate de la résine Quadrapure™ IDA ne sont pas adaptées à ces conditions de pH. Elle a donc été remplacée par la résine Quadrapure™ TU qui présente des fonctions thiourée (Schéma 63). Malheureusement, il s'est avéré qu'une agitation prolongée en milieu basique entraînait la dégradation des glycosylflavonoïdes [125]. Les produits de dégradation n'ont pas pu être mis en évidence.

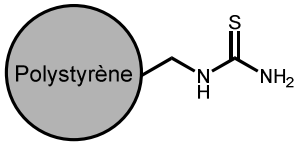


Schéma 63 Structure de la résine Quadrapure™ TU.

La synthèse des glycosylflavonoïdes a été évaluée par les métriques de la chimie verte (Tableau 18). La réalisation en un seul pot de la substitution nucléophile et de la réaction de CuAAC s'effectue avec une bonne économie d'atomes. Cependant, le RME varie de 51 à 73% suivant les composés synthétisés et le système catalytique utilisé. En effet, le RME dépendant des excès de réactifs, les synthèses nécessitant plus d'équivalent de sucre présentent donc des RME plus faibles. Ainsi, le système $CuSO_4$-Asc.Na donne de meilleurs RME que CuI. Si l'intensité de masse et le facteur E peuvent sembler élevés, il faut tenir compte du fait qu'aucun solvant organique n'ait été utilisé au cours de cette étape et que la purification des composés ne nécessite qu'une précipitation dans l'eau. De plus, cette étape ayant été réalisée sur petite quantité (50 mg de flavonoïde), une simple augmentation d'échelle devrait permettre d'optimiser la quantité d'eau utilisée pour la précipitation et la filtration, ce qui réduira l'intensité de masse et le facteur E.

Tableau 18 Evaluation de la synthèse des glycosylflavonoïdes.

Composés	Rendement	AE	RME	MI	E
11a [a]	91%	85%	73%	208,6	207,6
11a [b]	88%	85%	58%	216,5	215,5
11c [a]	90%	85%	61%	218,8	217,8
11c [b]	85%	85%	52%	230,5	229,5
12a-12'a [a]	71%	84%	56%	261,8	260,8
12a-12'a [b]	80%	84%	53%	231,1	230,1
12b-12'b [a]	74%	85%	59%	263,7	262,7
12b-12'b [b]	81%	85%	54%	233,8	232,8
12c-12'c [a]	77%	85%	51%	253,9	252,9
12c-12'c [b]	78%	85%	52%	250,2	249,2
12d-12'd [a]	69%	85%	55%	282,7	281,7
12d-12'd [b]	77%	85%	52%	256,4	255,4

[a] Obtenu par catalyse avec $CuSO_4$-Asc.Na. [b] Obtenu par catalyse avec CuI.

Afin de réduire le facteur E global du procédé, la synthèse des glycosylflavonoïdes a été tentée en utilisant comme source de *C*-glycoside bromé **2**, le brut de la réaction de bromation. Dans les conditions du Tableau 17 entrée 1, utilisant une quantité de brut contenant potentiellement 2 équivalents de **2**, il a été obtenu un mélange de flavonol propargylé **6a** et de glycosylflavonol **11a** (2:1). L'utilisation du brut de la réaction de bromation ne permet malheureusement donc pas d'avoir une conversion totale des flavonoïdes propargylés.

2.4 Evaluation de l'éco-compatibilité du procédé

La synthèse totale des glycosylflavonols (Schéma 64) et des mélanges glycosylchalcone-glycosylflavanone (Schéma 65) peut être évaluée par les métriques de la chimie verte (Tableau 19).

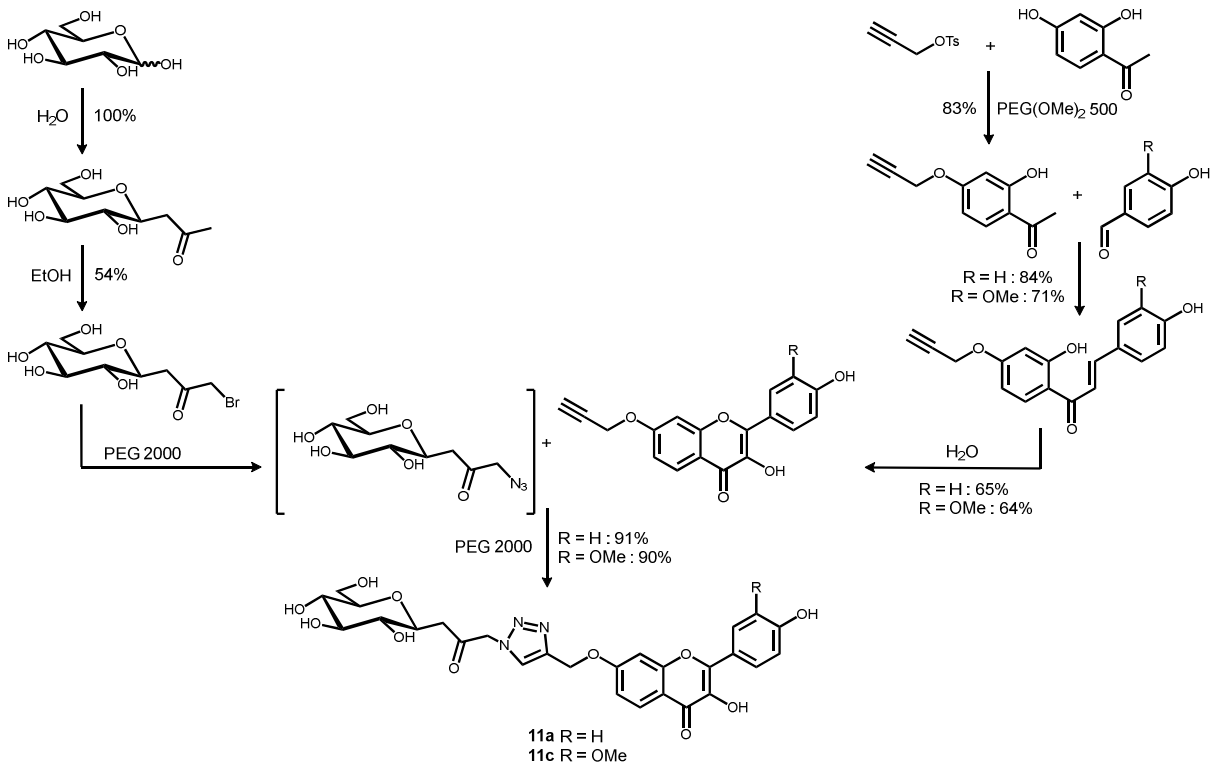


Schéma 64 Synthèse des composés **11a** et **11c**.

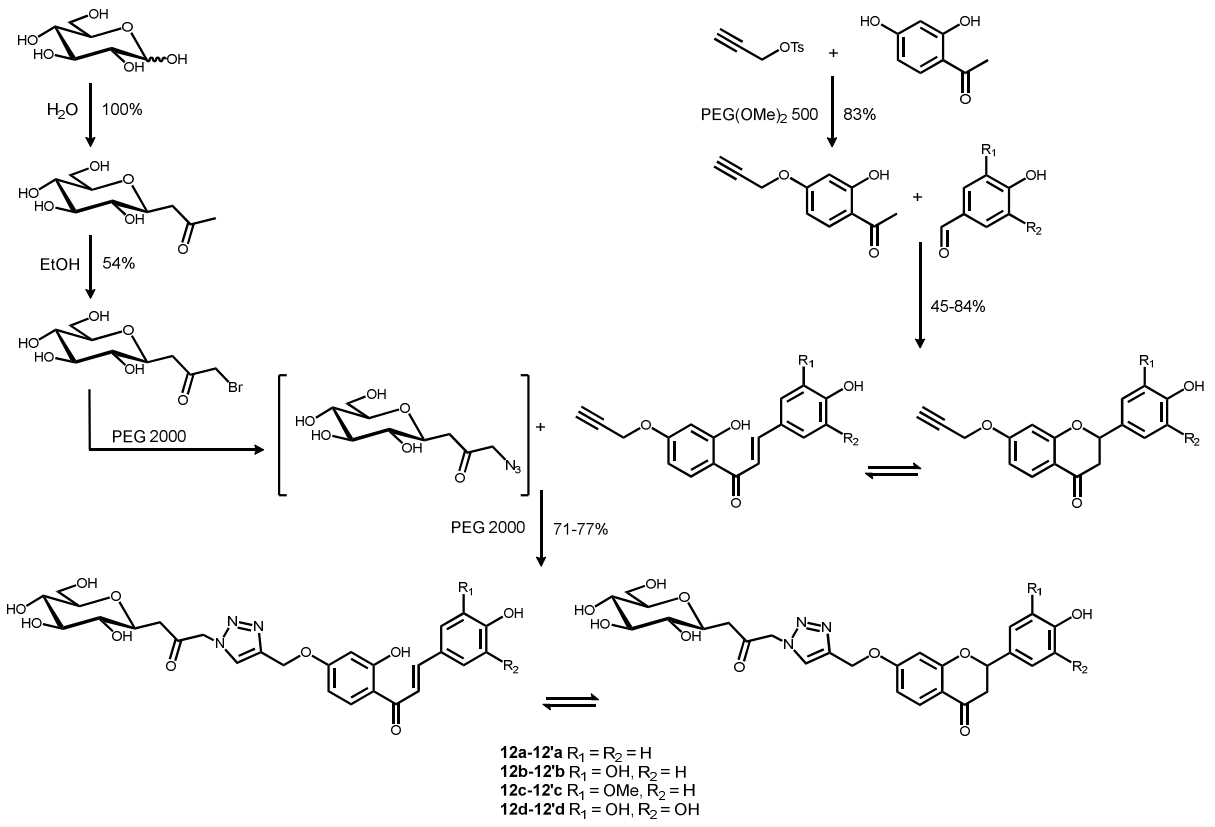


Schéma 65 Synthèse des composés **12a-d-12'a-d**.

Tableau 19 Evaluation du procédé de synthèse des glycosylflavonols et des mélanges glycosylchalcone-glycosylflavanone.

	Rendement calculé à partir du *C*-glycoside 1	**Rendement calculé à partir de la 2',4'-dihydroxyacétophénone**	**GAE**	**GRME**	**MI global**	**E global**
11a	45%	41%	53%	22%	1200,0	1199,0
11c	33%	34%	55%	18%	1514,6	1513,6
12a-12'a	35%	50%	56%	23%	1366,0	1365,0
12b-12'b	36%	28%	56%	17%	1351,0	1350,0
12c-12'c	28%	45%	57%	20%	1586,7	1585,7
12d-12'd	34%	34%	57%	19%	1434,7	1433,7

Les réactions de CuAAC ont été menées avec $CuSO_4$-Asc.Na.

L'évaluation de la synthèse a été effectuée à partir du *C*-glycoside **1** et non à partir du D-glucose. En effet, le composé **1** étant décrit nous n'avons pas réoptimisé sa synthèse et nous avons donc calculé les métriques à partir de l'étape de bromation.

Ainsi, les deux glycosylflavonols sont obtenus à partir du *C*-glycoside en deux étapes avec des rendements de 33 et 45%. A partir de la 2',4'-dihydroxyacétophénone, ils sont obtenus en quatre étapes avec des bons rendements de 34 et 41%. Les mélanges glycosylchalcone-glycosylflavanone sont également obtenus en deux étapes à partir du composé **1**, mais avec des rendements allant de 28 à 36%. A partir de la 2',4'-dihydroxyacétophénone, ils sont obtenus en trois étapes avec des rendements allant de 28 à 50%. De plus, chaque étape du procédé a été menée en milieu éco-compatible : eau, PEG, éthanol ou sans solvant.

Etant donné que le procédé n'utilise aucun groupement protecteur et qu'il favorise des réactions économes en atomes, il présente une bonne économie d'atomes allant de 53 à 57%. Pour tenir compte des rendements de chaque étape et des excès de réactifs, le GRME a été calculé en s'appuyant sur l'algorithme mis au point par Augé et Scherrmann [8]. Celui-ci est compris entre 17 et 23%, ce qui est tout à fait correct.

En tenant compte des auxiliaires utilisés au cours de la synthèse, il est possible de déterminer l'intensité de masse et le facteur E. Ainsi, la fabrication de 1 kg de glycosylflavonoïde nécessite d'utiliser entre 1200 et 1587 kg de substances et génère entre 1199 et 1586 kg de déchets. Si ces quantités sont importantes, c'est en grande partie à cause de la purification de la réaction de bromation qui nécessite une chromatographie. Même si malgré nos efforts il n'a pas été possible d'optimiser cette purification, nous avons cependant pu optimiser les autres étapes de purification, notamment pour la réaction d'aldolisation et la réaction d'AFO. Ainsi, si la synthèse du glycosylflavonol **11a** nécessitait toujours une chromatographie lors de l'étape d'aldolisation ainsi qu'une extraction liquide-liquide lors de la réaction d'AFO, une intensité de masse de 2361 et un facteur E de 2360 seraient obtenus. Nous avons donc déjà réussi à diviser par 2 la quantité de substances nécessaires et la quantité de déchets générés.

2.5 Evaluation de l'hydrosolubilité des glycosylflavonoïdes

Afin d'évaluer l'effet du motif sucre et du lien 1,2,3-triazole sur l'hydrosolubilité des composés, le log P a été calculé pour les composés fonctionnalisés et non fonctionnalisés par le glucose (Schéma 66). Le calcul a été effectué en utilisant le programme Molinspiration [126].

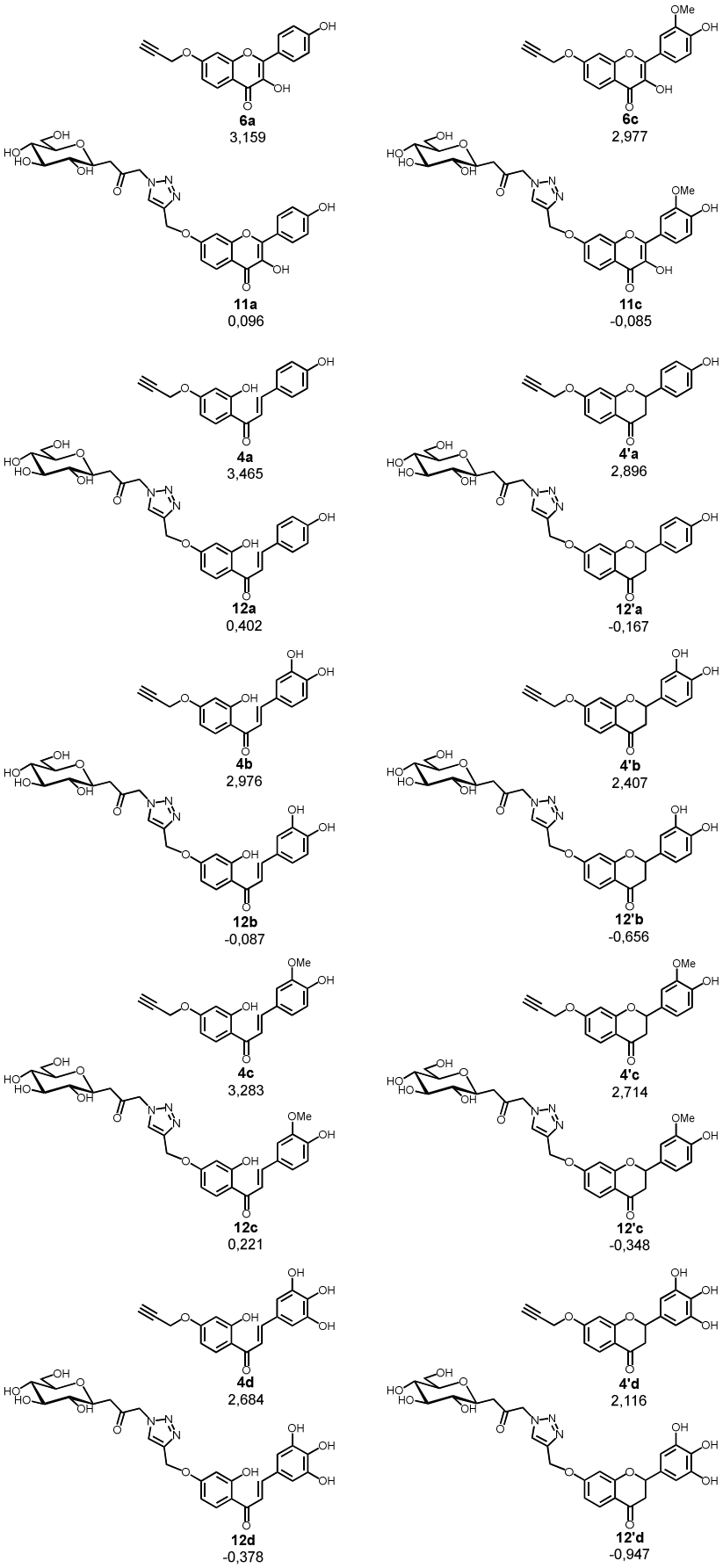


Schéma 66 Log P des différents flavonoïdes et glycosylflavonoïdes synthétisés.

Alors que les flavonoïdes synthétisés présentent des valeurs de log P comprises entre 2,4 et 3,5, les glycosylflavonoïdes ont des valeurs proches de 0. Le glucose introduit sur les flavonoïdes a donc effectivement permis l'amélioration de l'hydrosolubilité des composés. Cependant, elle reste tout de même modeste. Pour améliorer davantage l'hydrosolubilité, il est possible d'envisager la synthèse de nouveaux glycosylflavonoïdes à partir de la 2',4',6'-trihydroxyacétophénone. En réalisant une double *O*-propargylation de ce composé, il serait ensuite possible de synthétiser des flavonoïdes sur lesquels deux *C*-glycosides pourront être introduits par la réaction de CuAAC, ce qui devrait accroître l'hydrosolubilté des flavonoïdes.

3 Conclusion générale

L'objectif de ce travail était d'établir un procédé éco-compatible permettant la synthèse de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose.

Nous sommes arrivés à notre but puisque deux glycosylflavonols et quatre mélanges glycosylchalcone-glycosylflavanone ont été synthétisés en milieu éco-compatible et sans groupement protecteur. De plus, les réactions et les étapes de purification ont été optimisées afin de réduire la quantité de déchets générés au cours du procédé. Enfin, l'évaluation par les métriques de la chimie verte a été effectuée pour chaque étape de synthèse ainsi que pour la globalité du procédé.

La synthèse du 1'-bromo-3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone et de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone ont été améliorées par rapport à celles déjà décrites dans la littérature.

Au cours de ce travail, une nouvelle méthode pour la synthèse sans groupement protecteur de polyhydroxychalcones a été mise au point. Il pourrait être intéressant d'étudier son champ d'application en testant d'autres acétophénones et d'autres benzaldéhydes hydroxylés. Nous avons également montré que l'acétate de pyrrolidinium permet la synthèse de 3-benzylidèneflavanones hydroxylés. La synthèse de différentes 3-benzylidèneflavanones par la méthode sans solvant est donc à envisager.

Sur les quatre flavonols que nous souhaitions synthétisés, deux ont pu être obtenus par la réaction d'Algar-Flynn-Oyamada. De plus, aucun solvant organique n'a été utilisé au cours de leur synthèse. Si nous avons envisagé de synthétiser des flavonols parce qu'ils présentent une bonne activité antioxydante, leur synthèse par la réaction d'AFO est limitée par leur dégradation dans le milieu réactionnel. Les 3-benzylidèneflavanones devraient être de bonnes alternatives car leur structure doit leur conférer une bonne activité antioxydante. De plus, leur synthèse nécessite une étape de moins, ce qui permettra de réduire l'intensité de masse et le facteur E.

Le PEG a pu être utilisé comme solvant éco-compatible pour solubiliser le *C*-glycoside et les flavonoïdes au cours de la réaction de CuAAC. Celle-ci s'est montrée efficace pour créer le lien 1,2,3-triazole entre le motif sucre et le motif flavonoïde. Cependant, il serait nécessaire d'évaluer la quantité de cuivre résiduelle dans les composés synthétisés.

L'hydrosolubilité des flavonoïdes et des glycosylflavonoïdes a pu être comparée par le calcul de leur log P. Il s'avère que l'introduction du glucose permet effectivement d'améliorer l'hydrosolubilité. Il serait maintenant intéressant de comparer leurs activités antioxydantes.

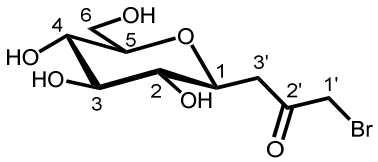
4 Partie expérimentale

- General

Reagents were purchased from Acros, Aldrich or TCI without further purification. Propargyl *p*-toluene sulfonate and hydrogen peroxide solution 30% *Trace*SELECT® were purchased from Fluka. $PEG(OMe)_2$ 500 and PEG 2000 were purchased from Merck. Copper nanopowder (CuNP; particles size <50 nm), CuI, and Cu_2O were purchased from Sigma Aldrich, copper turning (CuT) from Fabriques de produits chimiques Billault (Aubervilliers, Seine) and $CuSO_4.5H_2O$ from Acros Organic. QuadraPure™ IDA resin (macroporous, 350-750 µm particle size) and QuadraPure™ TU resin (macroporous, 400-600 µm particle size) were purchased from Sigma Aldrich. Uptidisc membranes PVDF (47 mm, 0.45 µm) were from Interchim and Durapore® membranes PVDF (5.0 µm) and Amicon Ultracell PL Membranes Disk were from Millipore. ^{1}H and ^{13}C-NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers (250, 300, 360 or 400 MHz). Chemical shifts (δ) in ppm, are given relative to tetramethylsilane for ^{1}H-NMR and relative to the CD_3OD or d_6-DMSO resonances at 49.00 and 39.52 ppm, respectively for ^{13}C-NMR. Signals were assigned on the basis of ^{1}H-^{1}H COSY, HSQC and HMBC experiments. Melting point was measured on Büchi melting point B-545 (and not corrected). HRMS spectra were recorded in positive or negative mode with a microtof-QII spectrometer (Bruker) using electrospray ionization. IR spectra were recorded on FT/IR Jasco 4100 equiped with diamond ATR. Elemental analyses were performed at the service central de microanalyses du CNRS at Gif-sur-Yvette, France. ICP-MS measurements were performed at the Laboratoire d'Analyses Nucléaires Isotopiques et Elémentaires of CEA-Saclay, France.

Determination of the Copper Content of the Triazole Products : copper concentrations were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry on an Agilent 7700x-type instrument that was equipped with a collision cell. Determination of the copper content was performed on the ^{63}Cu isotope by using He as a collision gas. The standard solutions for external calibration were prepared from a stock solution (Certipur, Merck), by dilution with doubly deionized water (Millipore MillQ, Merck). All glassware and plastic utensils that were used during the determination were pre-cleaned by alternately soaking in solutions of trace-quality nitric acid and hydrochloric acid (Suprapur, Merck), followed by rinsing with copious amounts of doubly deionized water.

- 1’-bromo-3’-(β-D-glucopyranosyl)-2’-propanone (**2**) – Method A



3’-(β-D-glucopyranosyl)-2’-propanone **1** (2.000 g, 9.08 mmol) was dissolved in ethanol (20 mL). L-proline (1.046 g, 9.08 mmol, 1 eq) was added and the mixture was warmed at 40°C until the dissolution of L-proline. After the mixture was cooled to room temperature, bromine (933 µL, 18.16 mmol, 2 eq) was added. After stirring at room temperature for 2.5 hours, a solution of $NaHSO_3$ (4 M, 2.25 mL) was added and the mixture was stirred for 15 minutes. A solution of Na_2CO_3 (2.7 M, 4 mL) was slowly added until the mixture was at pH = 6. Then the mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (silica = 200 g), using ethyl acetate-methanol, first 9.5:0.5 (1 L) then 9:1 (2 L). After concentration, compound **2** was obtained as a white solid (1.657 g, 5.54 mmol, 61%).

$$AE = \frac{M_{\mathbf{2}}}{M_{\mathbf{1}}+M_{Br2}} = \frac{299.117}{220.221+159.81} = 0.79$$

$$RME = \frac{m_{\mathbf{2}}}{m_{\mathbf{1}}+m_{Br2}} = \frac{1.657}{2.000+2.903} = 0.34$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{1}}+m_{Br2}+m_{L-proline}+m_{EtOH}+m_{NaHSO3}+m_{Na2CO3}+m_{H2O}+m_{silica}+m_{MeOH}+m_{AcOEt}}{m_{\mathbf{2}}} = \frac{2.000+2.903+1.046+15.78+0.945+1.155+6.25+200+197.75+2543.75}{1.657} = 1793.3$$

$$E = MI - 1 = 1793.3 - 1 = 1792.3$$

- 1'-bromo-3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone (**2**) – Method B

3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **1** (2.000 g, 9.08 mmol) was dissolved in ethanol (20.2 mL). Pyridinium tribromide polymer-bound (5.905 g, 11.81 mmol, 1.3 eq) was added and the mixture was stirred on an orbital shaker at room temperature. The completion of the reaction was monitored by TLC. Then, the mixture was filtered and the resin was washed with ethanol (3 x 10 mL). Water (1 mL) was added to the filtrate and the mixture was stirred for 15 minutes. A solution of Na_2CO_3 (1.4 M, 3.9 mL) was slowly added until the mixture was at pH = 6. Then the mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (silica = 116 g), using ethyl acetate-methanol, first 9.5:0.5 (800 mL) then 9:1 (1 L). After concentration, compound **2** was obtained as a white solid (1.480 g, 4.95 mmol, 54%).

$$AE = \frac{M_2}{M_1+M_{Br2}} = \frac{299.117}{220.221+159.81} = 0.79$$

$$RME = \frac{m_2}{m_1+m_{Br2}} = \frac{1.480}{2.000+1.887} = 0.38$$

$$MI = \frac{m_1+m_{PyHBr3}+m_{EtOH}+m_{EtOH\ rinsing}+m_{Na2CO3}+m_{H2O}+m_{silica}+m_{MeOH}+m_{AcOEt}}{m_2} = \frac{2.000+5.905+15.938+23.670+0.577+5.000+116+110.74+1535.5}{1.480} = 1226.6$$

$$E = MI - 1 = 1226.6 - 1 = 1225.6$$

^{1}H NMR (360 MHz, D_2O): δ (ppm) = 2.89 (dd, $J_{1,3'a}$ = 9.0 Hz, $J_{3'a,3'b}$ = 16.5 Hz, 1 H, H-3'a), 3.13 (dd, $J_{1,3'b}$ = 3.5 Hz, $J_{3'a,3'b}$ = 16.5 Hz, 1 H, H-3'b), 3.24 (t, $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 9.5 Hz, 1 H, H-2), 3.34-3.42 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.47 (t, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-3), 3.66 (dd, $J_{5,6a}$ = 5.0 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, 1 H, H-6a), 3.79 (td, $J_{1,3'b}$ = 3.5 Hz, $J_{1,2}$ = $J_{1,3'a}$ = 9.5 Hz, 1 H, H-1), 3.83 (dd, $J_{5,6b}$ = 2.0 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, 1 H, H-6b), 4.35 (s, 2 H, H-1').

^{13}C NMR (90.6 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 36.9 (C-1'), 43.7 (C-3'), 62.7 (C-6), 71.6 (C-4), 75.0 (C-2), 77.4 (C-1), 79.5 (C-3), 81.6 (C-5), 202.1 (C-2').

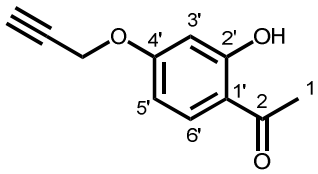
IR: 628 cm^{-1} (υ_{C-Br}), 1710 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3322 cm^{-1} (υ_{OH}), 3457 cm^{-1} ($\upsilon_{H\text{-bonded OH}}$), 3550 cm^{-1} ($\upsilon_{freeOH}$).

HRMS (ESI): m/z calculated for $[C_9H_{15}BrO_6+Na]^+$: 320.9944. Found = 320.9936.

Elemental analysis: calculated for $C_9H_{15}BrO_6$: C 36.14%, H 5.05%. Found: C 35.79%, H 5.00%.

$[\alpha]_D^{25}$ = -24.6 (*c* = 1, MeOH).

- 2’-hydroxy-4’-propargyloxyacetophenone (**3**)



2’,4’-dihydroxyacetophenone (10.551 g, 69.3 mmol) was dissolved in polyethylene glycol dimethyl ether 500 (35 mL) and heated at 60°C. K_2CO_3 in powder (5.751 g, 41.6 mmol, 0.6 mol eq) was slowly added and the mixture was stirred for 15 minutes. Propargyl *p*-toluenesulfonate (12.0 mL, 69.3 mmol, 1 eq) was added and the mixture was stirred at 60°C for 2 days. After the mixture was cooled to room temperature, it was diluted with water (100 mL) and HCl 37% (7 mL) was added. The mixture was extracted with diethyl ether (120 mL and then 3 x 30 mL). The organic layer was washed with a solution of NaCl 12% (50 mL) and then concentrated *in vacuo*. The crude product was recrystallized with ethanol 96% (31 mL). Crystals were collected by filtration and washed with cold ethanol 96% (30 mL). The filtrate was concentrated and a second recrystallization with ethanol 96% (6.5 mL) afforded crystals that were collected by filtration and washed with cold ethanol 96% (10 mL). The two crops afforded **3** as white needles (10.959 g, 57.6 mmol, 83%).

$$AE = \frac{M_3}{M_{2',4'-dihydroxyacetophenone} + M_{PrOTs} + 0.5 * M_{K2CO3}} = \frac{190.198}{152.15 + 210.25 + 0.5 * 138.21} = 0.44$$

$$RME = \frac{m_3}{m_{2',4'-dihydroxyacetophenone} + m_{PrOTs} + m_{K2CO3}} = \frac{10.959}{10.551 + 14.580 + 5.751} = 0.35$$

$$MI = \frac{m_{2',4'-dihydroxyacetophenone} + m_{PrOTs} + m_{K2CO3} + m_{PEG(OMe)2\ 500} + m_{H2O} + m_{HCl\ 37\%} + m_{Et2O} + m_{NaCl12\%} + m_{EtOH}}{m_3} = \frac{10.551 + 14.580 + 5.751 + 37.45 + 100 + 8.26 + 149.94 + 54.3 + 61.23}{10.959} = 40.3$$

$$E = MI - 1 = 40.4 - 1 = 39.3$$

^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.56 (s, 3 H, H-1), 3.63 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.89 (d, J $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 6.53 (d, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-3’), 6.57 (dd, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5’), 7.85 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6’), 12.58 (s, 1 H, 2’-OH).

^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 26.7 (C-1), 55.9 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 78.8 (H*C*≡C), 101.8 (C-3'), 107.6 (C-5'), 114.3 (C-1'), 133.3 (C-6'), 163.4 (C-4'), 163.7 (C-2'), 203.3 (C-2).

IR: 1615 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 2122 cm^{-1} ($\delta_{C\equiv C}$), 3201 cm^{-1} ($\upsilon_{\equiv C-H}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{11}H_{10}O_3+H]^+$: 191.0703. Found: 191.0718. Calculated for $[C_{11}H_{10}O_3+Na]^+$: 213.0522. Found: 213.0530.

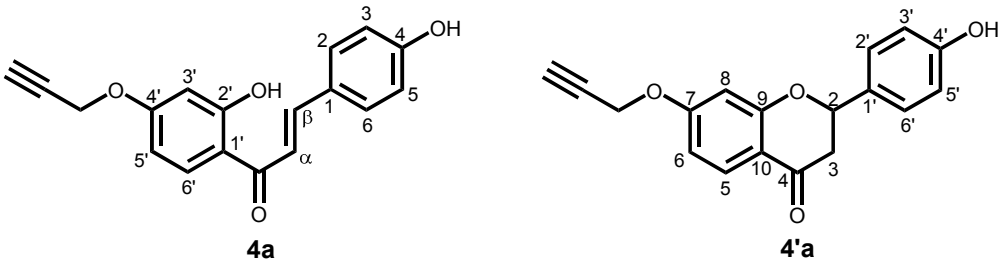
Elemental analysis: calculated for $C_{11}H_{10}O_3$: C 69.46%, H 5.30%, O 25.24%. Found: C 69.40%, H 5.28%, O 25.28%.

MP: 71-73°C (EtOH 96%) (Lit. 102-103°C (MeOH) [70], 197°C [72]).

- General procedure for chalcone-flavanone synthesis

Acetic acid (1.5 mL, 26.2 mmol, 5 eq) was added to pyrrolidine (2.15 mL, 26.2 mmol, 5 eq) cooled with a bath of ice and water. After few minutes, the mixture was warmed at 30°C. Then, compound **3** finely ground (997.7 mg, 5.25 mmol) and hydroxybenzaldehyde (4-hydroxybenzaldehyde, 3,4-dihydroxybenzaldehyde, vanillin or 3,4,5-trihydroxybenzaldehyde) (5.25 mmol, 1 eq) were added. The mixture was stirred at 30°C.

- 2’,4-dihydroxy-4’-propargyloxychalcone (**4a**) and 4’-hydroxy-7-propargyloxyflavanone **4’a**



Prepared from 4-hydroxybenzaldehyde (640.6 mg, 5.25 mmol). The mixture was stirred at 30°C for 2 hours.

Treatment and purification by chromatography - Ethyl acetate (20 mL) and a solution of NaCl 12% (12 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), $NaHSO_{3sat}$ (15 mL, vigorous stirring for 4 h) and $NaCl_{sat}$ (15 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane-acetone 8:2 then 7:3) to give **4a**-**4’a** as a yellow solid (1.30 g, 4.42 mmol, 84%) (**4a**-**4’a** 1,0:0,5).

Treatment and purification by recrystallization - Ethyl acetate (20 mL) and a solution of NaCl 12% (12 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in hot ethanol 96% (3.5 mL), water (2 mL) was added and the mixture **4a**-**4’a** precipitated upon cooling. The product was collected by filtration and washed with cold ethanol 96% (5 mL). The filtrate was concentrated and a second precipitation with ethanol 96% (2.0 ml) and water (1 mL) afforded product that was collected by filtration and washed with cold ethanol 96% (5 mL). The two crops afforded **4a**-**4’a** as a reddish solid (1.30 g, 4.42 mmol, 84%).

Green metrics were determined considering purification by recrystallization.

$$AE = \frac{M_{4a-4'a}}{M_3+M_{4-hydroxybenzaldehyde}} = \frac{294.306}{190.198+122.12} = 0.94$$

$$RME = \frac{m_{4a-4'a}}{m_3+m_{4-hydroxybenzaldehyde}} = \frac{1.30}{0.9977+0.6406} = 0.79$$

$$MI = \frac{m_{3}+m_{4-hydroxybenzaldehyde}+m_{pyrrolidine}+m_{AcOH}+m_{AcOEt}+m_{NaCl12\%}+m_{NaClsat}+m_{MgSO4}+m_{EtOH96\%}+m_{H2O}}{m_{4a-4'a}} = \frac{0.9977+0.6406+1.862+1.572+37.0+13.0+18.0+3+12.2+3}{1.30} = 70.2$$

$$E = MI - 1 = 70.2 - 1 = 69.2$$

Data were extracted from the mixture spectra.

2’,4-dihydroxy-4’-propargyloxychalcone (**4a**)

^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 3.65 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.92 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 6.56 (d, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-3’), 6.60 (dd, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5’), 6.84 (d, $J_{2,3}$ = $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 2 H, H-3 and H-5), 7.77 (d, $J_{2,3}$ = $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 2 H, H-2 and H-6), 7.77 (d, $J_{\alpha,\beta}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-α), 7.81 (d, $J_{\alpha,\beta}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-β), 8.27 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6’).

^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 55.9 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 78.8 (H*C*≡C), 102.0 (C-3’), 107.6 (C-5’), 114.4 (C-1’), 115.9 (C-3 and C-5), 117.3 (C-α), 125.7 (C-1), 131.4 (C-2 and C-6), 132.4 (C-6’), 145.0 (C-β), 160.5 (C-4), 163.5 (C-4’), 165.3 (C-2’), 192.0 (C=O).

4’-hydroxy-7-propargyloxyflavanone (**4’a**)

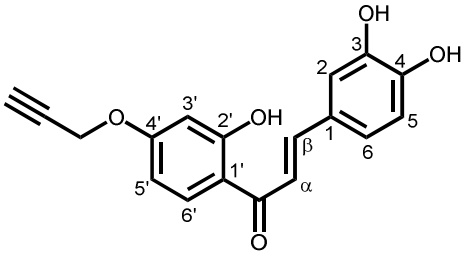
^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.67 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, 1 H, H-3a), 3.20 (dd, $J_{2,3b}$ = 13.0 Hz, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, 1 H, H-3b), 3.62 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.88 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 5.51 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{2,3b}$ = 13.0 Hz, 1 H, H-2), 6.65 (d, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-8), 6.69 (dd, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-6), 6.80 (d, $J_{2',3'}$ = $J_{5',6'}$ = 8.5 Hz, 2 H, H-3’ and H-5’), 7.34 (d, $J_{2',3'}$ = $J_{3',5'}$ = 8.5 Hz, 2 H, H-2’ and H-6’), 7.73 (d, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5).

^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.1 (C-3), 55.9 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 78.8 (H*C*≡C), 79.3 (C-2), 102.0 (C-8), 110.2 (C-6), 114.9 (C-10), 115.2 (C-3’ and C-5’), 128.0 (C-5), 128.3 (C-2’ and C-6’), 129.1 (C-1’), 157.7 (C-4’), 163.0 (C-9), 163.4 (C-7), 190.4 (C-4).

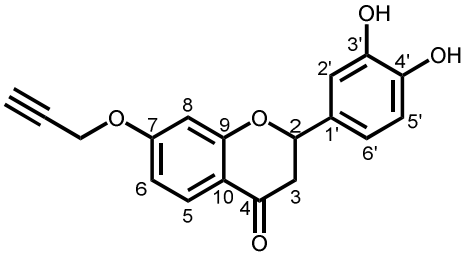
IR: 1671 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3208 cm^{-1} (υ_{OH}), 3288 cm^{-1} ($\upsilon_{\equiv C\text{-}H}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{18}H_{14}O_4+H]^+$: 295.0965. Found: 295.0950. Calculated for $[C_{18}H_{14}O_4+Na]^+$: 317.0784. Found: 317.0767.

- 2’,3,4-trihydroxy-4’-propargyloxychalcone (**4b**) and 3’,4’-dihydroxy-7-propargyloxyflavanone (**4’b**)



4b



4'b

Prepared from 3,4-dihydroxybenzaldehyde (724.5 mg, 5.25 mmol). The mixture was stirred at 30°C for 7.5 hours.

Treatment and purification by chromatography - Ethyl acetate (10 mL), acetone (10 mL), and a solution of NaCl 12% (12 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), $NaHSO_{3sat}$ (15mL, vigorous stirring for 4 h) and $NaCl_{sat}$ (15 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane-acetone 7:3 then 6.5:3.5) to give **4b**-**4’b** as a yellow solid (1.19 g, 3.83 mmol, 73%) (**4b**-**4’b** 1,0:0,5).

Treatment and purification by recrystallization - Ethyl acetate (10 mL), acetone (10 mL), and a solution of NaCl 12% (15 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in hot ethanol 96% (5.9 mL), water (2.4 mL) was added and the mixture **4b**-**4’b** precipitated upon cooling. The product was collected by filtration and washed with cold ethanol 96% (5 mL). A reddish solid was obtained (0.73 g, 2.35 mmol, 45%).

Green metrics were determined considering purification by recrystallization.

$$AE = \frac{M_{\mathbf{4b-4'b}}}{M_{\mathbf{3}}+M_{3,4-dihydroxybenzaldehyde}} = \frac{310.305}{190.198+138.122} = 0.95$$

$$RME = \frac{m_{\mathbf{4b-4'b}}}{m_{\mathbf{3}}+m_{3,4-dihydroxybenzaldehyde}} = \frac{0.73}{0.9977+0.7245} = 0.42$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{3}}+m_{3,4-dihydroxybenzaldehyde}+m_{pyrrolidine}+m_{AcOH}+m_{AcOEt}+m_{acetone}+m_{NaCl12\%}+m_{NaClsat}+m_{MgSO4}+m_{EtOH96\%}+m_{H2O}}{m_{\mathbf{4b-4'b}}} = \frac{0.9977+0.7245+1.862+1.572+27.75+7.91+16.3+18.0+3+8.6+2.4}{0.73} = 122.0$$

$E = MI - 1 = 122.0 - 1 = 121.0$

Data were extracted from the mixture spectra.

2’,3,4-trihydroxy-4’-propargyloxychalcone (**4b**)

^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 3.65 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.91 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 6.56 (d, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-3’), 6.59 (dd, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5’), 6.82 (d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-5), 7.23 (dd, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-6), 7.30 (d, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz, 1 H, H-2), 7.70 (s, 2 H, H-α and H-β), 8.25 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6’).

^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 55.9 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 78.8 (H*C*≡C), 102.0 (C-3’), 107.6 (C-5’), 114.4 (C-1’), 115.8 (C-5), 116.0 (C-2), 117.3 (C-α), 122.6 (C-6), 126.2 (C-1), 132.4 (C-6’), 145.4 (C-β), 145.7 (C-3), 149.2 (C-4), 163.4 (C-4’), 165.3 (C-2’), 191.9 (C=O).

3’,4’-dihydroxy-7-propargyloxyflavanone (**4’b**)

^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.66 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, 1 H, H-3a), 3.11 (dd, $J_{2,3b}$ = 13.0 Hz, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, 1 H, H-3b), 3.62 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.88 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 5.45 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{2,3b}$ = 13.0 Hz, 1 H, H-2), 6.64 (d, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-8), 6.68 (dd, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-6), 6.75 (d, $J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-5’), 6.78 (dd, $J_{2',6'}$ = 1.5 Hz, $J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-6’), 6.91 (d, $J_{2',6'}$ = 1.5 Hz, 1 H, H-2’), 7.72 (d, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5).

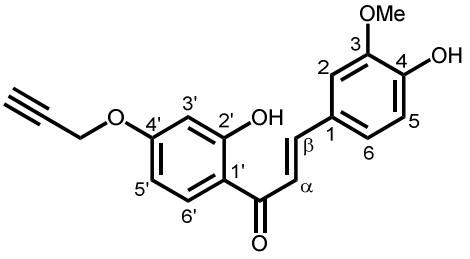
^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-3), 55.9 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 78.8 (H*C*≡C), 79.3 (C-2), 102.0 (C-8), 110.2 (C-6), 114.4 (C-2’), 115.0 (C-10), 115.4 (C-5’), 118.0 (C-6’), 128.0 (C-5), 129.7 (C-1’), 145.2 (C-3’), 145.7 (C-4’), 163.0 (C-9), 163.4 (C-7), 190.4 (C-4).

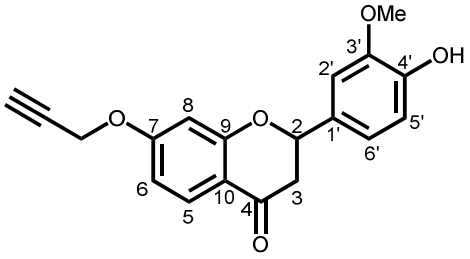
IR: 1600 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1669 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3244 cm^{-1} ($\upsilon_{\equiv C\text{-}H}$), 3470 cm^{-1} ($\upsilon_{H\text{-bonded OH}}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{18}H_{14}O_5+H]^+$: 311.0914. Found: 311.0913. Calculated for $[C_{18}H_{14}O_5+Na]^+$: 333.0733. Found: 333.0738.

Elemental analysis: calculated for $C_{18}H_{14}O_5$: C 69.67%, H 4.55%, O 25.78%. Found: C 69.01%, H 4.68%, O 25.82%.

- 4-hydroxy-3-methoxy-4'-propargyloxychalcone (**4c**) and 4'-hydroxy-3'-methoxy-7-propargyloxyflavanone (**4'c**)





Prepared from vanillin (798.1 mg, 5.25 mmol). The mixture was stirred at 30°C for 6 hours.

Treatment and purification by chromatography - Ethyl acetate (10 mL), acetone (10 mL) and a solution of NaCl 12% (12 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), $NaHSO_{3sat}$ (15mL, vigorous stirring for 4 h) and $NaCl_{sat}$ (15 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane-acetone 8:2 then 7:3) to give **4c**-**4'c** as a yellow solid (1.36 g, 4.20 mmol, 80%) (**4c**-**4'c** 1,0:0,4).

Treatment and purification by recrystallization - Ethyl acetate (10 mL), acetone (10 mL) and a solution of NaCl 12% (12 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in hot ethanol 96% (59 mL) and the mixture **4c**-**4'c** precipitated upon cooling. The product was collected by filtration and washed with cold ethanol 96% (5 mL). The filtrate was concentrated and a second precipitation with ethanol 96% (5.4 ml) and water (1 mL) afforded product that was collected by filtration and washed with cold ethanol 96% (5 mL). The two crops afforded **4c**-**4'c** as reddish crystals (1.21 g, 3.72 mmol, 71%).

Green metrics were determined considering purification by recrystallization.

$$AE = \frac{M_{4c-4'c}}{M_3+M_{vanillin}} = \frac{324.332}{190.198+152.149} = 0.95$$

$$RME = \frac{m_{4c-4'c}}{m_3+m_{vanillin}} = \frac{1.21}{0.9977+0.7981} = 0.67$$

$$MI = \frac{m_3+m_{vanillin}+m_{pyrrolidine}+m_{AcOH}+m_{AcOEt}+m_{acetone}+m_{NaCl12\%}+m_{NaClsat}+m_{MgSO4}+m_{EtOH96\%}+m_{H2O}}{m_{4c-4'c}} = \frac{0.9977+0.7981+1.862+1.572+27.75+7.91+13.0+18.0+3+58.8+1}{1.21} = 111.6$$

$E = MI - 1 = 111.6 - 1 = 110.6$

Data were extracted from the mixture spectra.

4-hydroxy-3-methoxy-4'-propargyloxychalcone (**4c**)

^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 3.66 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 3.88 (s, 3 H, 3-OC*H*$_3$), 4.92 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-C*H*$_2$), 6.57 (d, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-3'), 6.61 (dd, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5'), 6.84 (d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-5), 7.31 (dd, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-6), 7.55 (d, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz, 1 H, H-2), 7.77 (d, $J_{\alpha,\beta}$ = 15.0 Hz, 1 H, H-α), 7.83 (d, $J_{\alpha,\beta}$ = 15.0 Hz, 1 H, H-β), 8.31 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6'), 9.75 (s, 1 H, 4-OH), 13.62 (s, 1 H, 2'-OH).

^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 55.86 (3-O*C*H$_3$), 55.92 (HC≡C-*C*H$_2$), 78.5 (HC≡*C*), 78.9 (H*C*≡C), 102.0 (C-3'), 107.6 (C-5'), 111.8 (C-2), 114.3 (C-1'), 115.6 (C-5), 117.4 (C-α), 124.8 (C-6), 126.1 (C-1), 132.5 (C-6'), 145.4 (C-β), 148.1 (C-3), 150.2 (C-4), 163.5 (C-4'), 165.4 (C-2'), 192.0 (C=O).

4'-hydroxy-3'-methoxy-7-propargyloxyflavanone (**4'c**)

^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.68 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, 1 H, H-3a), 3.25 (dd, $J_{2,3b}$ = 13.0 Hz, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, 1 H, H-3b), 3.63 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 3.79 (s, 3 H, 3'-OC*H*$_3$), 4.89 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-C*H*$_2$), 5.50 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{2,3b}$ = 13.0 Hz, 1 H, H-2), 6.67 (d, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-8), 6.69 (dd, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-6), 6.80 (d, $J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-5'), 6.93 (dd, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz, $J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-6'), 7.13 (d, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz, 1 H, H-2'), 7.73 (d, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5), 9.11 (s, 4'-OH).

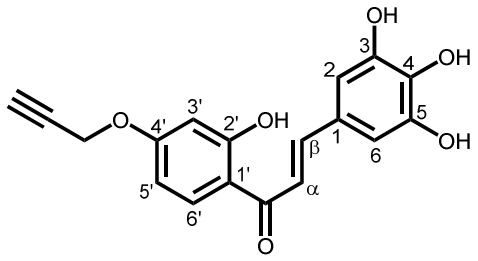
^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-3), 55.7 (3'-O*C*H$_3$), 55.9 (HC≡C-*C*H$_2$), 78.5 (HC≡*C*), 78.8 (H*C*≡C), 79.5 (C-2), 102.0 (C-8), 110.3 (C-6), 111.2 (C-2'), 114.9 (C-10), 115.2 (C-5'), 119.7 (C-6'), 128.0 (C-5), 129.6 (C-1'), 146.9 (C-4'), 147.6 (C-3'), 163.0 (C-9), 163.4 (C-7), 190.4 (C-4).

IR: 1604 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1661 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3276 cm^{-1} ($\upsilon_{\equiv C\text{-}H}$).

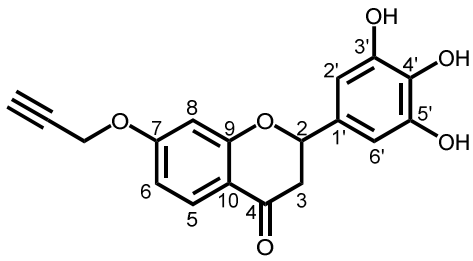
HRMS (ESI): calculated for $[C_{19}H_{16}O_5+H]^+$: 325.1071. Found: 325.1071. Calculated for: $[C_{19}H_{16}O_5+Na]^+$: 347.0890. Found: 347.0887.

Elemental analysis: calculated for $C_{19}H_{16}O_5$: C 70.36%, H 4.97%, O 24.66%. Found: C 70.14%, H 5.08%, O 24.84%.

- 2’,3,4,5-tetrahydroxy-4’-propargyloxychalcone (**4d**) and 3’,4’,5’-trihydroxy-7-propargyloxyflavanone (**4’d**)



4d



4'd

Prepared from 3,4,5-tridihydroxybenzaldehyde (809.1 mg, 5.25 mmol). The mixture was stirred at 30°C for 16 hours.

Treatment and purification by chromatography - Ethyl acetate (10 mL), acetone (10 mL) and a solution of NaCl 12% (12 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), $NaHSO_{3sat}$ (15mL, vigorous stirring for 4 h) and $NaCl_{sat}$ (15 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane-acetone 6:4 then 5:5) to give **4d**-**4’d** as a yellow solid (1.11 g, 3.41 mmol, 65%) (**4d**-**4’d** 1,0:0,5).

Treatment and purification by recrystallization - Ethyl acetate (10 mL), acetone (10 mL) and a solution of NaCl 12% (12 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in hot ethanol 96% (31.5 mL), water (41 mL) was added and the mixture **4d**-**4’d** precipitated upon cooling. The product was collected by filtration and washed with cold ethanol 96% (5 mL). A reddish solid was obtained (1.01 g, 3.09 mmol, 59%).

Green metrics were determined considering purification by recrystallization.

$$AE = \frac{M_{\mathbf{4d-4'd}}}{M_{\mathbf{3}}+M_{3,4,5-trihydroxybenzaldehyde}} = \frac{326.304}{190.198+154.121} = 0.95$$

$$RME = \frac{m_{\mathbf{4d-4'd}}}{m_{\mathbf{3}}+m_{3,4,5-tihydroxybenzaldehyde}} = \frac{1.01}{0.9977+0.8091} = 0.56$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{3}}+m_{3,4,5-tihydroxybenzaldehyde}+m_{pyrrolidine}+m_{AcOH}+m_{AcOEt}+m_{acetone}+m_{NaCl12\%}+m_{NaClsat}+m_{MgSO4}+m_{EtOH96\%}+m_{H2O}}{m_{\mathbf{4d-4'd}}}$$

$$\frac{0.9977+0.8091+1.862+1.572+27.75+7.91+13.0+18.0+3+30.4+41}{1.01} = 145.3$$

$E = MI - 1 = 145.3 - 1 = 144.3$

Data were extracted from the mixture spectra.

2’,3,4,5-tetrahydroxy-4’-propargyloxychalcone (**4d**)

^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 3.65 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.92 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 6.56 (d, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-3’), 6.59 (dd, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5’), 6.84 (s, 2 H, H-2 and H-6), 7.62 (s, 2 H, H-α and H-β), 8.22 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6’).

^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 55.9 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 78.9 (H*C*≡C), 102.1 (C-3’), 107.6 (C-5’), 108.8 (C-2 and C-6), 114.5 (C-1’), 117.3 (C-α), 124.9 (C-1), 132.4 (C-6’), 137.6 (C-4), 145.9 (C-β), 146.2 (C-3 and C-5), 163.4 (C-4’), 165.2 (C-2’), 191.8 (C=O).

3’,4’,5’-trihydroxy-7-propargyloxyflavanone (**4’d**)

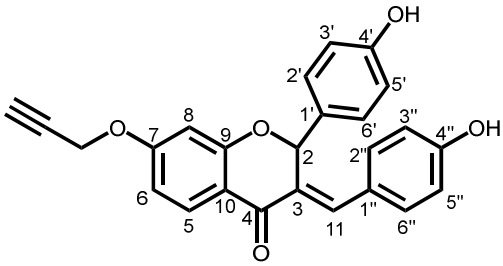
^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.65 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, 1 H, H-3a), 3.04 (dd, $J_{2,3b}$ = 12.5 Hz, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, 1 H, H-3b), 3.63 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.89 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 5.38 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{2,3b}$ = 12.5 Hz, 1 H, H-2), 6.42 (s, 2 H, H-2 and H-6), 6.63 (d, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-8), 6.68 (dd, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-6), 7.71 (d, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5).

^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.3 (C-3), 55.9 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 78.9 (H*C*≡C), 79.4 (C-2), 102.1 (C-8), 105.7 (C-2’ and C-6’), 110.1 (C-6), 115.0 (C-10), 128.0 (C-5), 128.9 (C-1’), 133.3 (C-4’), 146.0 (C-3’ and C-5’), 162.9 (C-9), 163.4 (C-7), 190.3 (C-4).

IR: 1601 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1652 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3294 cm^{-1} ($\upsilon_{\equiv C\text{-}H}$), 3496 cm^{-1} ($\upsilon_{H\text{-bonded OH}}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{18}H_{14}O_6+H]^+$: 327.0863. Found: 327.0852. Calculated for $[C_{18}H_{14}O_6+Na]^+$: 349.0683. Found: 349.0668.

- (*E*)-3-(*p*-hydroxybenzylidene)-4'-hydroxy-7-propargyloxyflavanone (**5**)



Acetic acid (150 µL, 2.62 mmol, 5 eq) was added to pyrrolidine (215 µL, 2.62 mmol, 5 eq) cooled with a bath of ice and water. After few minutes, the mixture was allowed to warm to room temperature. Then, compound **3** finely ground (99.6 mg, 0.524 mmol) was added. After dissolution of **3**, 4-hydroxybenzaldehyde (639.7 mg, 5.24 mmol, 10 eq) dissolved in absolute ethanol (1.4 mL) was added. The mixture was stirred at 60°C for 5 days. Ethyl acetate (10 mL) and a solution of NaCl 12% (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with $NaCl_{sat}$ (15 mL), $NaHSO_{3sat}$ (25 mL, vigorous stirring during 6 hours), $NaCl_{sat}$ (15 mL), dried over $MgSO_4$ (3 g) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (silica = 12 g), using cyclohexane-ethyl acetate, first 7:3 (150 mL) then 6:4 (200 mL). After concentration, a yellow solid was obtained (153 mg, 0.384 mmol, 73%).

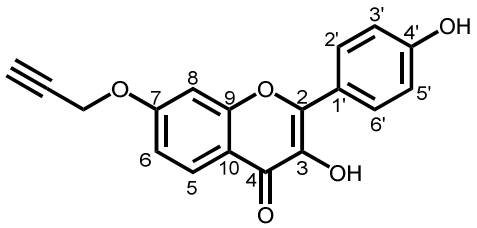
^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 3.61 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.85 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 6.55 (d, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-8), 6.60 (bs, 1 H, H-2), 6.64 (dd, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6), 6.74 (m, 2 H, H-3' and H-5'), 6.80 (m, 2 H, H-3'' and H-5''), 7.20-7.23 (m, 4 H, H-2', H-6', H-2''and H-6''), 7.74 (d, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5), 7.84 (bs, 1 H, H-11).

^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 55.9 (HC≡C-*C*H_2), 77.7 (C-2), 78.5 (HC≡*C*), 78.8 (H*C*≡C), 103.0 (C-8), 110.3 (C-6), 115.6 (C-3' and C-5'), 115.90 (C-10), 115.94 (C-3'' and C-5''), 124.5 (C-1''), 128.1 (C-1'), 128.6 (C-5), 128.8 (C-2' and C-6'), 128.9 (C-3), 132.5 (C-2'' and C-6''), 137.9 (C-11), 157.8 (C-4'), 159.5 (C-4''), 160.0 (C-9), 163.5 (C-7), 180.1 (C-4).

IR: 1655 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3284 cm^{-1} ($\upsilon_{\equiv C\text{-}H}$), 3490 cm^{-1} ($\upsilon_{H\text{-bonded OH}}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{25}H_{18}O_5+H]^+$ = 399.1227. Found: 399.1210. Calculated for $[C_{25}H_{18}O_5+Na]^+$: 421.1046. Found: 421.1024.

- 4'-hydroxy-7-propargyloxyflavonol **6a**



NaOH 8 M (3.78 mL, 30.2 mmol, 17.8 eq) was added to compounds **4a-4'a** (500 mg, 1.70 mmol, 1 eq). Then, H_2O_2 30% (870 µL, 8.52 mmol, 5 eq) was slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 25 minutes, the mixture was cold in an ice bath and HCl 37% (2.5 mL) mixed with crushed ice (5 mL) was slowly added. After precipitation, the mixture was filtered and washed with water (20 mL). The crude product was vigorously stirred with a solution of $NaHCO_3$ 1 M (10 mL). The mixture was centrifuged (5000 rpm, 15 min) and the supernatant removed. The solid was again vigorously stirred with a solution of $NaHCO_3$ 1 M (8 mL) and then centrifuged (5000 rpm, 15 min). The supernatant was removed and the precipitate was suspended in water (20 mL) and filtrated. The product was dried in a desiccator. A grey solid was obtained (341 mg, 1.1 mmol, 65%).

$$AE = \frac{M_{6a}}{M_{4a-4'a}+2*M_{H2O2}} = \frac{308.289}{294.306+2*34.01} = 0.85$$

$$RME = \frac{m_{6a}}{m_{4a-4'a}+m_{H2O2}} = \frac{0.341}{0.500+0.290} = 0.43$$

$$MI = \frac{m_{4a-4'a}+m_{H2O2\ 30\%}+m_{NaOH\ 8M}+m_{HCl\ 37\%}+m_{H2O}+m_{NaHCO3\ 1M}}{m_{6a}} = \frac{0.500+0.966+4.804+2.95+45+18.864}{0.341} = 214.3$$

$$E = MI - 1 = 214.3 - 1 = 213.3$$

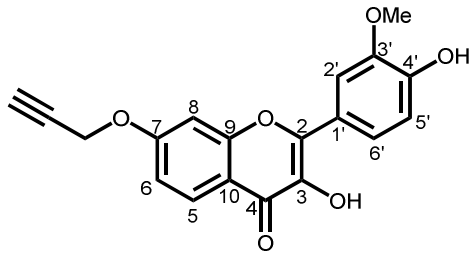
^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 3.67 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 4.99 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 6.94 (d, $J_{2',3'}$ = $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 2 H, H-3' and H-5'), 7.07 (dd, $J_{6,8}$ = 2.0 Hz, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6), 7.31 (d, $J_{6,8}$ = 2.0 Hz, 1 H, H-8), 8.01 (d, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5), 8.08 (d, $J_{2',3'}$ = $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 2 H, H-2' and H-6'), 9.21 (s, 1 H, 3-O*H*), 10.04 (s, 1 H, 4'-O*H*).

^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 56.2 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 79.0 (H*C*≡C), 101.5 (C-8), 114.6 (C-6), 115.5 (C-3' and C-5'), 115.7 (C-10), 122.1 (C-1'), 126.2 (C-5), 129.3 (C-2' and C-6'), 137.5 (C-3), 145.6 (C-2), 156.0 (C-9), 159.0 (C-4'), 161.2 (C-7), 172.0 (C-4).

IR: 1592 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3273 cm^{-1} ($\upsilon_{\equiv C-H}$), 3402 cm^{-1} (υ_{OH}), 3488 cm^{-1} ($\upsilon_{H\text{-bonded OH}}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{18}H_{12}O_5+H]^+$: 309.0757. Found: 309.0750. Calculated for: $[C_{18}H_{12}O_5+Na]^+$: 331.0577. Found: 331.0566.

- 4’-hydroxy-3’-methoxy-7-propargyloxyflavonol **6c**



NaOH 5 M (5.5 mL, 27.5 mmol, 17.8 eq) was added to compounds **4c-4’c** (500 mg, 1.54 mmol, 1 eq). Then, H_2O_2 30% (790 µL, 7.73 mmol, 5 eq) was slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 1.25 hour, the mixture was cold in an ice bath and HCl 37% (2.3 mL) mixed with crushed ice (5 mL) was slowly added. After precipitation, the mixture was filtered and washed with water (20 mL). The crude product was vigorously stirred with a solution of $NaHCO_3$ 1 M (10 mL). The mixture was centrifuged (5000 rpm, 15 min) and the supernatant removed. The solid was again vigorously stirred with a solution of $NaHCO_3$ 1 M (8 mL) and then centrifuged (5000 rpm, 15 min). The supernatant was removed and the precipitate was suspended in water (20 mL) and filtrated. The product was dried in a desiccator. A grey solid was obtained (335 mg, 0.99 mmol, 64%).

$$AE = \frac{M_{\mathbf{6c}}}{M_{\mathbf{4c-4'c}}+2*M_{H2O2}} = \frac{338.315}{324.332+2*34.01} = 0.86$$

$$RME = \frac{m_{\mathbf{6c}}}{m_{\mathbf{4c-4'c}}+m_{H2O2}} = \frac{0.335}{0.500+0.263} = 0.44$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{4c-4'c}}+m_{H2O2\ 30\%}+m_{NaOH\ 5M}+m_{HCl\ 37\%}+m_{H2O}+m_{NaHCO3\ 1M}}{m_{\mathbf{6c}}} = \frac{0.500+0.877+6.495+2.714+45+18.864}{0.335} = 222.2$$

$$E = MI - 1 = 222.2 - 1 = 221.2$$

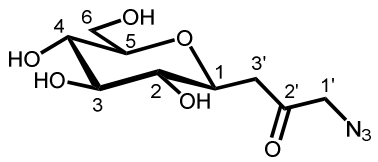
^{1}H NMR (360 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 3.70 (t, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 1 H, *H*C≡C), 3.86 (s, 3 H, 3’-OCH_3), 4.99 (d, $J_{HC\equiv C,HC\equiv C\text{-}CH2}$ = 2.5 Hz, 2 H, HC≡C-CH_2), 6.95 (d, $J_{5',6'}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5’), 7.08 (dd, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6), 7.35 (d, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-8), 7.73 (dd, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz, $J_{5',6'}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-6’), 7.80 (d, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz, 1 H, H-2’), 8.00 (d, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5), 9.30 (s, 1 H, 3-O*H*), 9.71 (s, 1 H, 4’-O*H*).

^{13}C NMR (90.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 55.9 (3'-O*C*H_3), 56.3 (HC≡C-*C*H_2), 78.5 (HC≡*C*), 79.0 (H*C*≡C), 101.6 (C-8), 111.8 (C-2'), 114.6 (C-6), 115.6 (C-10), 115.7 (C-5'), 121.5 (C-6'), 122.4 (C-1'), 126.2 (C-5), 137.6 (C3), 145.4 (C-2), 147.4 (C-3'), 148.6 (C-4'), 155.9 (C-9), 161.2 (C-7), 171.9 (C-4).

IR: 1601 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3289 cm^{-1} ($\upsilon_{\equiv C-H}$), 3490 cm^{-1} ($\upsilon_{H\text{-bonded OH}}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{19}H_{14}O_6+H]^+$: 339.0863. Found: 339.0850. Calculated for: $[C_{19}H_{14}O_6+Na]^+$: 361.0683. Found: 361.0670.

- 1’-azido-3’-(β-D-glucopyranosyl)-2’-propanone (**9**)



1’-bromo-3’-(β-D-glucopyranosyl)-2’-propanone **2** (129 mg, 0.43 mmol) was dissolved in molten PEG 2000 (216 mg) at 60°C. After dissolution, sodium azide (29.3 mg, 0.45 mmol, 1.05 eq) was added and the mixture was stirred at 60°C. After 2 hours, the mixture was dissolved in water (50 mL) and poured into an Amicon 8050 stirred cell fitted with MILLIPORE Membrane Disk, molecular weight cutoff 1000. Ultrafiltration was performed under 3.5 bar pressure. After the first ultrafiltration, the retentate (10 mL) was diluted with water (40 mL), and the solution was ultrafiltered again. The ultrafiltrates were combined, freeze-dried and purified by silica gel column chromatography (AcOEt-MeOH 9.5:0.5 then 9:1) to give **9** as a white solid (128 mg, 0.49 mmol, 100 %).

^{1}H NMR (360 MHz, D_2O): δ (ppm) = 2.76 (dd, $J_{1,3'a}$ = 9.0 Hz, $J_{3'a,3'b}$ = 16.0 Hz, 1 H, H-3’a), 2.99 (dd, $J_{1,3'b}$ = 3.5 Hz, $J_{3'a,3'b}$ = 16.0 Hz, 1 H, H-3’b), 3.26 (t, $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 9.5 Hz, 1 H, H-2), 3.36-3.45 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.49 (t, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-3), 3.69 (dd, $J_{5,6a}$ = 5.0 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, 1 H, H-6a), 3.81 (td, $J_{1,3'b}$ = 4.0 Hz, $J_{1,2}$ = $J_{1,3'a}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-1), 3.86 (dd, $J_{5,6b}$ = 2.0 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, 1 H, H-6b), 4.31 (d, $J_{1'a,1'b}$ = 19.0 Hz, 1 H, H-1’a), 4.35 (d, $J_{1'a,1'b}$ = 19.0 Hz, 1 H, H-1’b).

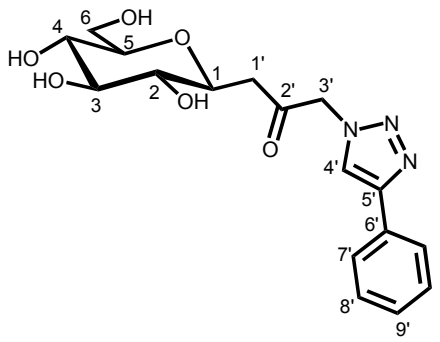
^{13}C NMR (90.6 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 43.8 (C-3’), 59.2 (C-1’), 62.7 (C-6), 71.7 (C-4), 75.1 (C-2), 77.2 (C-1), 79.5 (C-3), 81.6 (C-5), 205.2 (C-2’).

IR: 1720 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 2104 cm^{-1} ($\upsilon_{N=N=N}$), 3350 cm^{-1} (υ_{OH}).

HRMS (ESI): calculated for $[C_9H_{15}N_3O_6+Na]^+$: 284.0853. Found: 284.0847.

$[\alpha]_D^{26}$ = -29.8 (*c* = 1, MeOH).

- Compound **10**



General Procedure

1'-bromo-3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **2** was dissolved in molten PEG 2000 (0.5 g/mmol) at 60°C. After dissolution, sodium azide (1.05 eq), the source of Cu(I) ($CuSO_4$ 0.05 eq and sodium ascorbate 0.1 eq ; CuI 0.05 eq ; Cu_2O 0.05 eq ; Cu nanoparticules 0.05 eq ; Cu turning 5.0 eq), water (0.15 mL/mmol) and phenylacetylene (1.05 eq), were added and the mixture was stirred at 60°C. At reaction time completion, the mixture was dissolved in water (25 mL) and filtered on PVDF 0.45 µm. The membrane was washed with water (25 mL) and the filtrate was poured into an Amicon 8050 stirred cell fitted with MILLIPORE Membrane Disk, molecular weight cutoff 1000. Ultrafiltration was performed under 3.5 bar pressure. After the first ultrafiltration, the retentate (10 mL) was diluted with water (40 mL), and the solution was ultrafiltered again. The ultrafiltrates were combined, freeze-dried and purified by silica gel column chromatography (AcOEt-MeOH 9.5:0.5 then 9:1) to give **10** as a white solid (Yields: 100% ($CuSO_4$-AscNa); 93% (CuI); 92% (Cu_2O); 97% (CuNP); 45% (CuT)). Retentate was freeze-dried to give PEG 2000 as a solid (yields: 94 to 100%).

^{1}H NMR (360 MHz, D_2O): δ (ppm) = 2.92 (dd, $J_{1,1'a}$ = 9.0 Hz, $J_{1'a,1'b}$ = 16.0 Hz, 1 H, H-1'a), 3.15 (dd, $J_{1,1'b}$ = 4.0 Hz, $J_{1'a,1'b}$ = 16.0 Hz, 1 H, H-1'b), 3.31 (t, $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-2), 3.38-3.47 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.51 (t, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-3), 3.72 (dd, $J_{5,6a}$ = 5.0 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, 1 H, H-6a), 3.86 (td, $J_{1,1'b}$ = 4.0 Hz, $J_{1,2}$ = $J_{1,1'a}$ = 9.5 Hz, 1 H, H-1), 3.89 (dd, $J_{5,6b}$ = 2.0 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.5 Hz, 1 H, H-6b), 5.58 (d, $J_{3'a,3'b}$ = 19.0 Hz, 1 H, H-3'a), 5.60 (d, $J_{3'a,3'b}$ = 19.0 Hz, 1 H, H-3'b), 7.46 (m, 1 H, H-9'), 7.53 (m, 2 H, H-8'), 7.80 (m, 1 H, H-7'), 8.22 (s, 1 H, H-4').

^{13}C NMR (90.6 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 49.9 (C-1'), 60.3 (C-3'), 62.9 (C-6), 71.8 (C-4), 75.1 (C-2), 77.4 (C-1), 79.4 (C-3), 81.8 (C-5), 124.0 (C-4'), 126.6 (C-7'), 129.3 (C-9'), 129.9 (C-8'), 131.6 (C-6'), 148.7 (C-5'), 202.9 (C-2').

IR: 689 and 764 cm^{-1} (δ_{arC-H}), 1345-1468 cm^{-1} ($\delta_{CH2\ and\ arC-C}$), 1723 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3096 and 3128 cm^{-1} (υ_{arC-H}), 3313 cm^{-1} (υ_{OH}).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{17}H_{21}N_3O_6+H]^+$: 364.1503. Found: 364.1492. Calculated for $[C_{17}H_{21}N_3O_6+Na]^+$: 386.1323. Found: 386.1312.

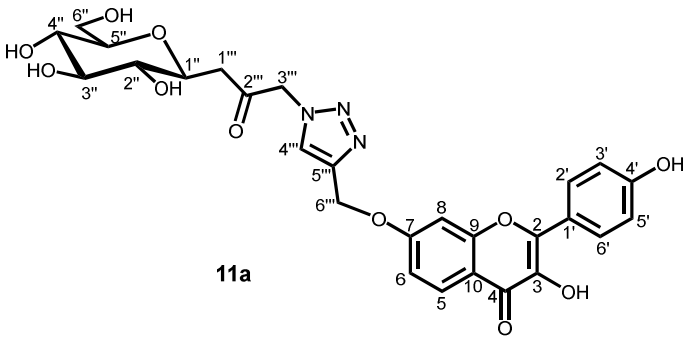
Elemental analysis: calculated for $C_{17}H_{21}N_3O_6$+H_2O: C 53.54%, H 6.08%, N 11.02%. Found: C 53.36%, H 5.81%, N 10.73%.

$\mathbf{[\alpha]_D^{24}}$ = -28.4 (*c* = 1, MeOH).

- General procedure for glycosylflavonoids synthesis

1'-bromo-3'-(β-D-glucopyranosyl)-2'-propanone **2** was dissolved in molten PEG 2000 (2.0 g/mmol of flavonoid) at 60°C. After dissolution, sodium azide, water (0.29 mL/mmol of flavonoid), the source of Cu(I) ($CuSO_4$. $5H_2O$ 0.05 eq and sodium ascorbate 0.1 eq ; CuI 0.05 eq) and flavonoid were added and the mixture was stirred at 60°C overnight. Then, the reaction mixture was dissolved in water, acidified with HCl 1 M until pH about 3.5 and kept in the fridge for one day. The solution was filtered on PVDF 5.0 µm and the precipitate was washed with water and dried in a desiccator.

- Compound **11a**



Catalysis by $CuSO_4$-NaAsc.:

Prepared from **6a** (50.0 mg, 0.162 mmol), **2** (53.3 mg, 0.178 mmol, 1.1 eq), NaN_3 (12.1 mg, 0.186 mmol, 1.15 eq). A pale yellow solid was obtained (84 mg, 0.147 mmol, 91%).

$$AE = \frac{M_{\mathbf{11a}}}{M_{\mathbf{6a}}+M_{\mathbf{2}}+M_{NaN3}} = \frac{569.523}{308.289+299.117+65.01} = 0.85$$

$$RME = \frac{m_{\mathbf{11a}}}{m_{\mathbf{6a}}+m_{\mathbf{2}}+m_{NaN3}} = \frac{0.084}{0.050+0.0533+0.0121} = 0.73$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{6a}}+m_{\mathbf{2}}+m_{NaN3}+m_{CuSO4\ 5\ H2O}+m_{NaAsc.}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\ 1M}}{m_{\mathbf{11a}}} = \frac{0.050+0.0533+0.0121+0.0020+0.0032+0.327+17.046+0.029}{0.084} = 208.6$$

$$E = MI - 1 = 208.6 - 1 = 207.6$$

Catalysis by CuI:

Prepared from **6a** (50.0 mg, 0.162 mmol), **2** (72.5 mg, 0.242 mmol, 1.5 eq), NaN_3 (16.3 mg, 0.251 mmol, 1.55 eq). A pale yellow solid was obtained (81 mg, 0.142 mmol, 88%).

$$RME = \frac{m_{\mathbf{11a}}}{m_{\mathbf{6a}}+m_{\mathbf{2}}+m_{\mathbf{NaN3}}} = \frac{0.081}{0.050+0.0725+0.0163} = 0.58$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{6a}}+m_{\mathbf{2}}+m_{NaN3}+m_{CuI}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\ 1M}}{m_{\mathbf{11a}}} = \frac{0.050+0.0725+0.0163+0.0015+0.324+17.046+0.029}{0.081} = 216.5$$

$E = MI - 1 = 216.5 - 1 = 215.5$

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.63 (dd, $J_{1'',1'''a}$ = 9.0 Hz, $J_{1'''a,1'''b}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-1'''a), 2.89 (dd, $J_{1'',1'''b}$ = 3.5 Hz, $J_{1'''a,1'''b}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-1'''b), 2.95 (m, 1 H, H-2''), 3.03-3.21 (m, 3 H, H-3'', H-4'', H-5''), 3.42 (m, 1 H, H-6''a), 3.54 (td, $J_{1'',1'''b}$ = 3.5 Hz, $J_{1'',2''}$ = $J_{1'',1'''a}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 4.46 (t, $J_{6''a,6''\text{-}OH}$ = $J_{6''b,6''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1 H, 6''-O*H*), 4.90 (d, $J_{4'',4''\text{-}OH}$ = 4.5 Hz, 1 H, 4''-O*H*), 4.95 (d, $J_{3'',3''\text{-}OH}$ = 3.5 Hz, 1 H, 3''-O*H*), 5.17 (d, $J_{2'',2''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1 H, 2''-O*H*), 5.35 (s, 2 H, H-6'''), 5.56 (s, 2 H, H-3'''), 6.95 (d, $J_{2',3'}$ = $J_{5',6'}$ = 8.5 Hz, 2 H, H-3' and H-5'), 7.09 (dd, $J_{6,8}$ = 2.0 Hz, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6), 7.44 (d, $J_{6,8}$ = 2.0 Hz, 1 H, H-8), 7.99 (d, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5), 8.09 (d, $J_{2',3'}$ = $J_{5',6'}$ = 8.5 Hz, 2 H, H-2' and H-6'), 8.14 (s, 1 H, H-4'''), 9.17 (s, 1 H, 3-O*H*), 10.04 (s, 1 H, 4'-O*H*).

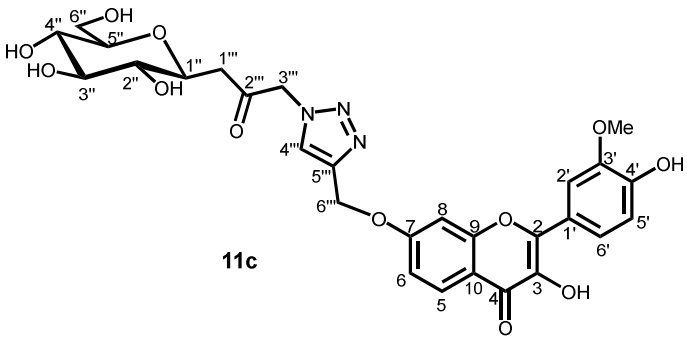
^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-1'''), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.8 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 80.9 (C-5''), 101.2 (C-8), 114.8 (C-6), 115.4 (C-3' and C-5' and C-10), 122.1 (C-1'), 126.1 (C-5), 126.2 (C-4'''), 129.3 (C-2' and C-6'), 137.5 (C-3), 141.8 (C-5'''), 145.5 (C-2), 156.2 (C-9), 158.9 (C-4'), 162.1 (C-7), 172.0 (C-4), 201.6 (C-2''').

IR: 1604 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1730 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3260 cm^{-1} (υ_{OH}), 3485 cm^{-1} ($\upsilon_{H\text{-bonded OH}}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{27}H_{27}N_3O_{11}+H]^+$: 570.1718 Found: 570.1718. Calculated for $[C_{27}H_{27}N_3O_{11}+Na]^+$: 592.1538. Found: 592.1545.

$[\alpha]_D^{24}$ = -10.9 (*c* = 0.25, DMSO).

- Compound **11c**



Catalysis by $CuSO_4$-NaAsc.:

Prepared from **6c** (50.3 mg, 0.149 mmol), **2** (66.4 mg, 0.222 mmol, 1.5 eq), NaN_3 (15.0 mg, 0.231 mmol, 1.55 eq). A pale yellow solid was obtained (80 mg, 0.133 mmol, 90%).

$$AE = \frac{M_{\mathbf{11c}}}{M_{\mathbf{6a}}+M_{\mathbf{2}}+M_{NaN3}} = \frac{599.549}{338.315+299.117+65.01} = 0.85$$

$$RME = \frac{m_{\mathbf{11c}}}{m_{\mathbf{6c}}+m_{\mathbf{2}}+m_{\mathbf{NaN3}}} = \frac{0.080}{0.0503+0.0664+0.0150} = 0.61$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{6c}}+m_{\mathbf{2}}+m_{NaN3}+m_{CuSO4\ 5\ H2O}+m_{NaAsc}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\ 1M}}{m_{\mathbf{11c}}} = \frac{0.0503+0.0664+0.0150+0.0018+0.0029+0.297+17.042+0.029}{0.080} = 218.8$$

$$E = MI - 1 = 218.8 - 1 = 217.8$$

Catalysis by CuI:

Prepared from **6c** (50.2 mg, 0.148 mmol), **2** (77.6 mg, 0.259 mmol, 1.75 eq), NaN_3 (17.2 mg, 0.265 mmol, 1.8 eq). A pale yellow solid was obtained (76 mg, 0.127 mmol, 85%).

$$RME = \frac{m_{\mathbf{11c}}}{m_{\mathbf{6c}}+m_{\mathbf{2}}+m_{\mathbf{NaN3}}} = \frac{0.076}{0.0502+0.0776+0.0172} = 0.73$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{6c}}+m_{\mathbf{2}}+m_{NaN3}+m_{CuI}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\ 1M}}{m_{\mathbf{11c}}} = \frac{0.0502+0.0776+0.0172+0.0014+0.297+17.042+0.029}{0.076} = 230.5$$

$E = MI - 1 = 230.5 - 1 = 229.5$

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.63 (dd, $J_{1'',1'''a}$ = 9.0 Hz, $J_{1'''a,1'''b}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-1'''a), 2.89 (dd, $J_{1'',1'''b}$ = 3.5 Hz, $J_{1'''a,1'''b}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-1'''b), 2.95 (m, 1 H, H-2''), 3.03-3.20 (m, 3 H, H-3'', H-4'', H-5''), 3.42 (m, 1 H, H-6''a), 3.53 (td, $J_{1'',1'''b}$ = 3.5 Hz, $J_{1'',2''}$ = $J_{1'',1'''a}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 3.87 (s, 3 H, 3'-OC*H*$_3$), 4.45 (t, $J_{6''a,6''\text{-}OH}$ = $J_{6''b,6''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1 H, 6''-O*H*), 4.89 (d, $J_{4'',4''\text{-}OH}$ = 4.0 Hz, 1 H, 4''-O*H*), 4.94 (d, $J_{3'',3''\text{-}OH}$ = 3.0 Hz, 1 H, 3''-O*H*), 5.16 (d, $J_{2'',2''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1 H, 2''-O*H*), 5.35 (s, 2 H, H-6'''), 5.56 (s, 2 H, H-3'''), 6.96 (d, $J_{5',6'}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5'), 7.09 (dd, $J_{6,8}$ = 2.0 Hz, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6), 7.48 (d, $J_{6,8}$ = 2.0 Hz, 1 H, H-8), 7.75 (dd, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz, $J_{5',6'}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-6'), 7.81 (d, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz, 1 H, H-2'), 7.99 (d, $J_{5,6}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5), 8.14 (s, 1 H, H-4'''), 9.20 (s, 1 H, 3-O*H*), 9.66 (s, 1 H, 4'-O*H*).

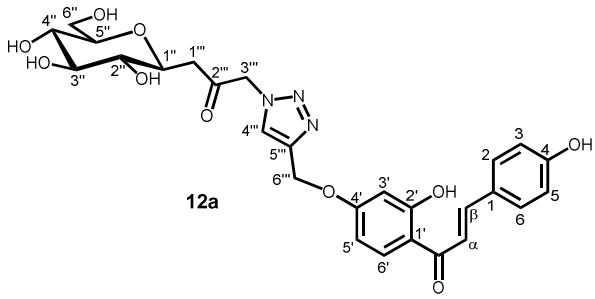
^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-1'''), 55.9 (3'-O*C*H$_3$), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.8 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 80.9 (C-5''), 101.3 (C-8), 111.7 (C-2'), 114.7 (C-6), 115.4 (C-10), 115.6 (C-5'), 121.6 (C-6'), 122.4 (C-1'), 126.1 (C-5), 126.2 (C-4'''), 137.6 (C-3), 141.8 (C-5'''), 145.3 (C-2), 147.4 (C-3'), 148.5 (C-4'), 156.2 (C-9), 162.1 (C-7), 172.0 (C-4), 201.6 (C-2''').

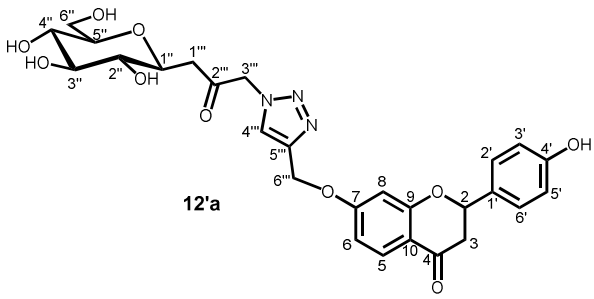
IR: 1596 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1732 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3279 cm^{-1} (υ_{OH}).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{28}H_{29}N_3O_{12}+H]^+$: 600.1824. Found: 600.1822. Calculated for $[C_{28}H_{29}N_3O_{12}+Na]^+$: 622.1643. Found: 622.1626.

$[\alpha]_D^{25}$ = -12.4 (*c* = 0.25, DMSO).

- Compounds **12a-12'a**





Catalysis by $CuSO_4$-NaAsc.:

Prepared from **4a-4'a** (50.1 mg, 0.171 mmol), **2** (56.3 mg, 0.188 mmol, 1.11 eq), NaN_3 (12.8 mg, 0.197 mmol, 1.16 eq). A yellow solid was obtained (67 mg, 0.121 mmol, 71%).

$$AE = \frac{M_{12a-12'a}}{M_{4a-4'a}+M_2+M_{NaN3}} = \frac{555.54}{294.306+299.117+65.01} = 0.84$$

$$RME = \frac{m_{12a-12'a}}{m_{4a-4'a}+m_2+m_{NaN3}} = \frac{0.067}{0.0501+0.0563+0.0128} = 0.56$$

$$MI = \frac{m_{4a-4'a}+m_2+m_{NaN3}+m_{CuSO4\,5\,H2O}+m_{NaAsc}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\,1M}}{m_{12a-12'a}} = \frac{0.0501+0.0563+0.0128+0.0021+0.0034+0.340+17.048+0.029}{0.067} = 261.8$$

$$E = MI - 1 = 261.8 - 1 = 260.8$$

Catalysis by CuI:

Prepared from **4a-4'a** (50.2 mg, 0.171 mmol), **2** (76.6 mg, 0.256 mmol, 1.5 eq), NaN_3 (17.1 mg, 0.264 mmol, 1.54 eq). A yellow solid was obtained (76 mg, 0.137 mmol, 80%).

$$RME = \frac{m_{12a-12'a}}{m_{4a-4'a}+m_2+m_{NaN3}} = \frac{0.076}{0.0502+0.0766+0.0171} = 0.53$$

$$MI = \frac{m_{4a-4'a}+m_2+m_{NaN3}+m_{CuI}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\,1M}}{m_{12a-12'a}} = \frac{0.0502+0.0766+0.0171+0.0017+0.341+17.049+0.029}{0.076} = 231.1$$

$E = MI - 1 = 231.1 - 1 = 230.1$

Data were extracted from the mixture spectra.

Glycosylchalcone **12a**

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.62 (m, 1 H, H-1'''a), 2.88 (m, 1 H, H-1'''b), 2.94 (m, 1 H, H-2''), 3.06 (m, 1 H, H-4''), 3.10 (m, 1 H, H-5''), 3.17 (m, 1 H, H-3''), 3.41 (m, 1 H, H-6''a), 3.52 (m, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 4.46 (m, 1 H, 6''-O*H*), 4.90 (m, 1 H, 4''-O*H*), 4.95 (m, 1 H, 3''-O*H*), 5.17 (m, 1 H, 2''-O*H*), 5.28 (s, 2 H, H-6'''), 5.55 (s, 2 H, H-3'''), 6.64 (m, 1 H, H-5'), 6.68 (m, 1 H, H-3'), 6.85 (d, $J_{2,3} = J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 2 H, H-3 and H-5), 7.77 (m, 2 H, H-2 and H-6), 7.78 (m, 1 H, H-α), 7.80 (m, 1 H, H-β), 8.11 (s, 1 H, H-4'''), 8.26 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6'), 10.14 (s, 1 H, 4-O*H*), 13.62 (s, 1 H, 2'-O*H*).

^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-1'''), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.5 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 80.9 (C-5''), 101.8 (C-3'), 107.7 (C-5'), 114.1 (C-1'), 115.9 (C-3 and C-5), 117.4 (C-α), 125.7 (C-1), 126.2 (C-4'''), 131.4 (C-2 and C-6), 132.5 (C-6'), 141.9 (C-5'''), 144.9 (C-β), 160.4 (C-4), 164.5 (C-4'), 165.6 (C-2'), 192.0 (C=O), 201.6 (C-2''').

Glycosylflavanone **12'a**

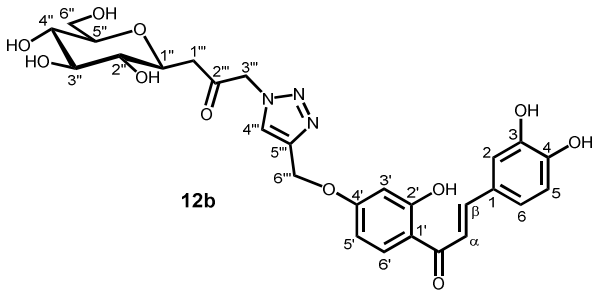
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.62 (m, 1 H, H-1'''a), 2.67 (m, 1 H, H-3a), 2.88 (m, 1 H, H-1'''b), 2.94 (m, 1 H, H-2''), 3.06 (m, 1 H, H-4''), 3.10 (m, 1 H, H-5''), 3.17 (m, 1 H, H-3''), 3.18 (m, 1 H, H-3b), 3.41 (m, 1 H, H-6''a), 3.52 (m, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 4.46 (m, 1 H, 6''-O*H*), 4.90 (m, 1 H, 4''-O*H*), 4.95 (m, 1 H, 3''-O*H*), 5.17 (m, 1 H, 2''-O*H*), 5.24 (s, 2 H, H-6'''), 5.51 (m, 1 H, H-2), 5.54 (s, 2 H, H-3'''), 6.73 (m, 1 H, H-6), 6.77 (m, 1 H, H-8), 6.80 (d, $J_{2',3'} = J_{5',6'}$ = 8.5 Hz, 2 H, H-3' and H-5'), 7.35 (d, $J_{2',3'} = J_{3',5'}$ = 8.5 Hz, 2 H, H-2' and H-6'), 7.72 (d, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5), 8.09 (s, 1 H, H-4'''), 9.57 (s, 1 H, 4'-O*H*).

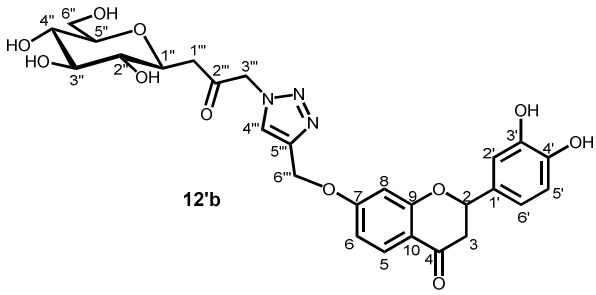
^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.1 (C-3), 43.2 (C-1'''), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.5 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 79.3 (C-2), 80.9 (C-5''), 101.9 (C-8), 110.3 (C-6), 114.7 (C-10), 115.2 (C-3' and C-5'), 126.2 (C-4'''), 128.0 (C-5), 128.4 (C-2' and C-6'), 129.1 (C-1'), 141.9 (C-5'''), 157.7 (C-4'), 163.2 (C-9), 164.4 (C-7), 190.4 (C-4), 201.6 (C-2''').

IR: 1606 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1676 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1735 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3297 cm^{-1} (υ_{OH}).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{27}H_{29}N_3O_{10}+H]^+$: 556.1926. Found: 556.1935. Calculated for $[C_{27}H_{29}N_3O_{10}+Na]^+$: 578.1745. Found: 578.1744.

- Compounds **12b-12'b**





Catalysis by $CuSO_4$-NaAsc.:

Prepared from **4b-4'b** (50.0 mg, 0.161 mmol), **2** (53.2 mg, 0.178 mmol, 1.1 eq), NaN_3 (12.0 mg, 0.185 mmol, 1.15 eq). A yellow solid was obtained (68 mg, 0.119 mmol, 74%).

$$AE = \frac{M_{12b-12'b}}{M_{4b-4'b}+M_2+M_{NaN3}} = \frac{571.539}{310.305+299.117+65.01} = 0.85$$

$$RME = \frac{m_{12b-12'b}}{m_{4b-4'b}+m_2+m_{NaN3}} = \frac{0.068}{0.0500+0.0532+0.0120} = 0.59$$

$$MI = \frac{m_{4b-4'b}+m_2+m_{NaN3}+m_{CuSO4\,5\,H2O}+m_{NaAsc}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\,1M}}{m_{12b-12'b}} = \frac{0.0500+0.0532+0.0120+0.0020+0.0032+0.322+17.046+0.029}{0.068} = 263.7$$

$$E = MI - 1 = 263.7 - 1 = 262.7$$

Catalysis by CuI:

Prepared from **4b-4'b** (50.2 mg, 0.162 mmol), **2** (72.5 mg, 0.242 mmol, 1.5 eq), NaN_3 (16.2 mg, 0.250 mmol, 1.54 eq). A yellow solid was obtained (75 mg, 0.131 mmol, 81%).

$$RME = \frac{m_{12b-12'b}}{m_{4b-4'b}+m_2+m_{NaN3}} = \frac{0.075}{0.0502+0.0725+0.0162} = 0.54$$

$$MI = \frac{m_{4b-4'b}+m_2+m_{NaN3}+m_{CuI}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\,1M}}{m_{12b-12'b}} = \frac{0.0502+0.0725+0.0162+0.0015+0.323+17.046+0.029}{0.075} = 233.8$$

$E = MI - 1 = 233.8 - 1 = 232.8$

Data were extracted from the mixture spectra.

Glycosylchalcone **12b**

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.63 (m, 1 H, H-1'''a), 2.89 (m, 1 H, H-1'''b), 2.94 (m, 1 H, H-2''), 3.06 (m, 1 H, H-4''), 3.10 (m, 1 H, H-5''), 3.17 (m, 1 H, H-3''), 3.41 (m, 1 H, H-6''a), 3.53 (m, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 4.45 (m, 1 H, 6''-O*H*), 4.89 (m, 1 H, 4''-O*H*), 4.94 (m, 1 H, 3''-O*H*), 5.16 (m, 1 H, 2''-O*H*), 5.28 (s, 2 H, H-6'''), 5.55 (s, 2 H, H-3'''), 6.64 (dd, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5'), 6.67 (d, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-3'), 6.82 (d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-5), 7.23 (m, 1 H, H-6), 7.30 (m, 1 H, H-2), 7.70 (s, 2 H, H-α and H-β), 8.10 (s, 1 H, H-4'''), 8.24 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6'), 9.03 (s, 1 H, 3-O*H*), 9.77 (s, 1 H, 4-O*H*), 13.61 (s, 1 H, 2'-O*H*).

^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-1'''), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.5 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 80.9 (C-5''), 101.9 (C-3'), 107.7 (C-5'), 114.4 (C-1'), 115.8 (C-5), 116.0 (C-2), 117.3 (C-α), 122.6 (C-6), 126.2 (C-4'''), 126.2 (C-1), 132.5 (C-6'), 141.9 (C-5'''), 145.3 (C-β), 145.6 (C-3), 149.1 (C-4), 164.4 (C-4'), 165.5 (C-2'), 191.9 (C=O), 201.6 (C-2''').

Glycosylflavanone **12'b**

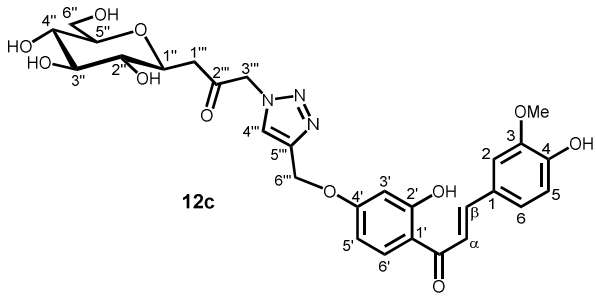
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.63 (m, 1 H, H-1'''a), 2.67 (m, 1 H, H-3a), 2.89 (m, 1 H, H-1'''b), 2.94 (m, 1 H, H-2''), 3.06 (m, 1 H, H-4''), 3.10 (m, 1 H, H-5''), 3.11 (m, 1 H, H-3b), 3.17 (m, 1 H, H-3''), 3.41 (m, 1 H, H-6''a), 3.53 (m, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 4.45 (m, 1 H, 6''-O*H*), 4.89 (m, 1 H, 4''-O*H*), 4.94 (m, 1 H, 3''-O*H*), 5.16 (m, 1 H, 2''-O*H*), 5.24 (s, 2 H, H-6'''), 5.45 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{2,3b}$ = 13.0 Hz, 1 H, H-2), 5.54 (s, 2 H, H-3'''), 6.72 (dd, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-6), 6.76 (m, 3 H, H-8, H5', H-6'), 6.91 (m, 1 H, H-2'), 7.71 (m, 1 H, H-5), 8.09 (s, 1 H, H-4'''), 9.00 (s, 1 H, 3'-OH), 9.09 (s, 1 H, 4'-O*H*).

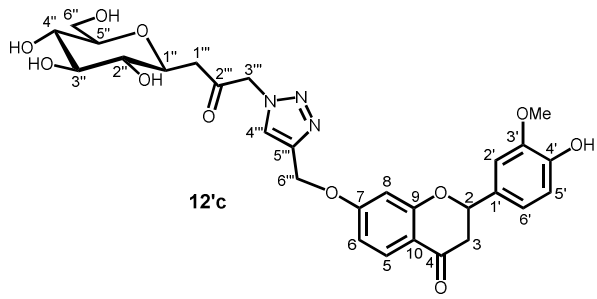
^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.0 (C-3), 43.2 (C-1'''), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.5 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 79.3 (C-2), 80.9 (C-5''), 101.9 (C-8), 110.2 (C-6), 114.1 (C-2'), 114.7 (C-10), 115.4 (C-5'), 118.0 (C-6'), 126.2 (C-4'''), 128.0 (C-5), 129.7 (C-1'), 141.9 (C-5'''), 145.2 (C-3'), 145.7 (C-4'), 163.1 (C-9), 164.3 (C-7), 190.4 (C-4), 201.6 (C-2''').

IR: 1599 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1655 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1728 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3098 and 3131 cm^{-1} (υ_{arC-H}), 3222 cm^{-1} (υ_{OH}), 3606 cm^{-1} ($\upsilon_{Free\ OH}$).

HRMS (ESI): calculated for $[C_{27}H_{29}N_3O_{11}+H]^+$: 572.1875. Found: 572.1870. Calculated for $[C_{27}H_{29}N_3O_{11}+Na]^+$: 594.1694. Found: 594.1686.

- Compounds **12c-12'c**





Catalysis by $CuSO_4$-NaAsc.:

Prepared from **4c-4'c** (50.0 mg, 0.154 mmol), **2** (69.2 mg, 0.231 mmol, 1.5 eq), NaN_3 (15.5 mg, 0.238 mmol, 1.55 eq). A yellow solid was obtained (69 mg, 0.118 mmol, 76%).

$$AE = \frac{M_{12c-12'c}}{M_{4c-4'c}+M_2+M_{NaN3}} = \frac{585.566}{324.332+299.117+65.01} = 0.85$$

$$RME = \frac{m_{12c-12'c}}{m_{4c-4'c}+m_2+m_{NaN3}} = \frac{0.069}{0.0500+0.0692+0.0155} = 0.51$$

$$MI = \frac{m_{4c-4'c}+m_2+m_{NaN3}+m_{CuSO4\,5\,H2O}+m_{NaAsc}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\,1M}}{m_{12c-12'c}} = \frac{0.0500+0.0692+0.0155+0.0019+0.0031+0.308+17.044+0.029}{0.069} = 253.9$$

$$E = MI - 1 = 253.9 - 1 = 252.9$$

Catalysis by CuI:

Prepared from **4c-4'c** (50.0 mg, 0.154 mmol), **2** (69.1 mg, 0.231 mmol, 1.5 eq), NaN_3 (15.7 mg, 0.242 mmol, 1.57 eq). A yellow solid was obtained (70 mg, 0.120 mmol, 78%).

$$RME = \frac{m_{12c-12'c}}{m_{4c-4'c}+m_2+m_{NaN3}} = \frac{0.070}{0.0500+0.0691+0.0157} = 0.52$$

$$MI = \frac{m_{4c-4'c}+m_2+m_{NaN3}+m_{CuI}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\,1M}}{m_{12c-12'c}} = \frac{0.0500+0.0691+0.0157+0.0015+0.310+17.044+0.029}{0.070} = 250.2$$

$E = MI - 1 = 250.2 - 1 = 249.2$

Data were extracted from the mixture spectra.

Glycosylchacone **12c**

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.61 (m, 1 H, H-1'''a), 2.89 (m, 1 H, H-1'''b), 2.95 (m, 1 H, H-2''), 3.06 (m, 1 H, H-4''), 3.10 (m, 1 H, H-5''), 3.17 (m, 1 H, H-3''), 3.42 (m, 1 H, H-6''a), 3.53 (m, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 3.88 (s, 3 H, 3-OC*H*$_3$), 4.45 (m, 1 H, 6''-O*H*), 4.90 (d, $J_{4'',4''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1 H, 4''-O*H*), 4.95 (d, $J_{3'',3''\text{-}OH}$ = 4.0 Hz, 1 H, 3''-O*H*), 5.17 (d, $J_{2'',2''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1 H, 2''-O*H*), 5.29 (s, 2 H, H-6'''), 5.56 (s, 2 H, H-3'''), 6.65 (m, 1 H, H-5'), 6.69 (m, 1 H, H-3'), 6.85 (d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-5), 7.31 (m, 1 H, H-6), 7.55 (m, 1 H, H-2), 7.78 (d, $J_{\alpha,\beta}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-α), 7.84 (d, $J_{\alpha,\beta}$ = 15.5 Hz, 1 H, H-β), 8.11 (s, 1 H, H-4'''), 8.30 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6'), 9.75 (s, 1 H, 4-OH), 13.68 (s, 1 H, 2'-OH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-1'''), 55.9 (3-O*C*H$_3$), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.5 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 80.9 (C-5''), 101.8 (C-3'), 107.7 (C-5'), 111.8 (C-2), 114.1 (C-1'), 115.6 (C-5), 117.5 (C-α), 124.8 (C-6), 126.2 (C-1 and C-4'''), 132.6 (C-6'), 141.9 (C-5'''), 145.3 (C-β), 148.1 (C-3), 150.1 (C-4), 164.5 (C-4'), 165.7 (C-2'), 192.0 (C=O), 201.6 (C-2''').

Glycosylflavanone **12'c**

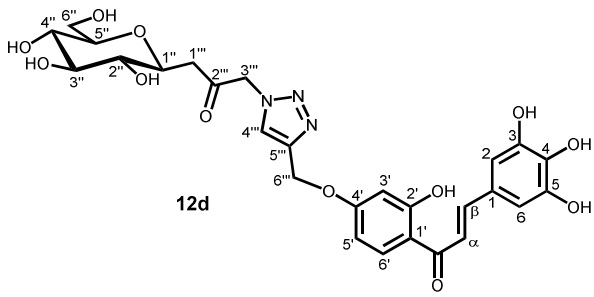
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.61 (m, 1 H, H-1'''a), 2.68 (m, 1 H, H-3a), 2.89 (m, 1 H, H-1'''b), 2.95 (m, 1 H, H-2''), 3.06 (m, 1 H, H-4''), 3.10 (m, 1 H, H-5''), 3.17 (m, 1 H, H-3''), 3.24 (m, 1 H, H-3b), 3.42 (m, 1 H, H-6''a), 3.53 (m, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 3.79 (s, 3 H, 3'-OC*H*$_3$), 4.45 (m, 1 H, 6''-O*H*), 4.90 (d, $J_{4'',4''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1 H, 4''-O*H*), 4.95 (d, $J_{3'',3''\text{-}OH}$ = 4.0 Hz, 1 H, 3''-O*H*), 5.17 (d, $J_{2'',2''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1 H, 2''-O*H*), 5.24 (s, 2 H, H-6'''), 5.45 (dd, $J_{2,3a}$ = 2.0 Hz, $J_{2,3b}$ = 13.0 Hz, 1 H, H-2), 5.54 (s, 2 H, H-3'''), 6.73 (m, 1 H, H-6), 6.79 (m, 1 H, H-8), 6.80 (d, $J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1 H, H-5'), 6.94 (m, 1 H, H-6'), 7.13 (m, 1 H, H-2'), 7.73 (d, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5), 8.09 (s, 1 H, H-4'''), 9.11 (s, 4'-OH).

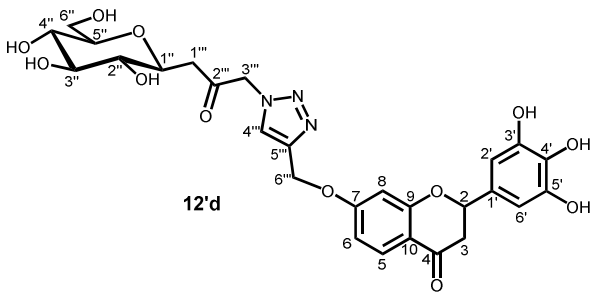
^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-1''' and C-3), 55.7 (3'-O*C*H$_3$), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.5 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 79.5 (C-2), 80.9 (C-5''), 101.9 (C-8), 110.3 (C-6), 111.2 (C-2'), 114.7 (C-10), 115.2 (C-5'), 119.7 (C-6'), 126.2 (C-4'''), 128.0 (C-5), 129.7 (C-1'), 141.9 (C-5'''), 146.9 (C-4'), 147.6 (C-3'), 163.2 (C-9), 164.4 (C-7), 190.4 (C-4), 201.6 (C-2''').

IR: 1605 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1669 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1730 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3335 cm^{-1} (υ_{OH})

HRMS (ESI): calculated for $[C_{28}H_{31}N_3O_{11}+H]^+$: 586.2031. Found: 586.2012. Calculated for $[C_{28}H_{31}N_3O_{11}+Na]^+$: 608.1851. Found: 608.1828.

- Compound **12d-12'd**





Catalysis by $CuSO_4$-NaAsc.:

Prepared from **4d-4'd** (50.0 mg, 0.153 mmol), **2** (50.8 mg, 0.170 mmol, 1.11 eq), NaN_3 (11.4 mg, 0.175 mmol, 1.15 eq). A dark yellow solid was obtained (62 mg, 0.106 mmol, 69%).

$$AE = \frac{M_{\mathbf{12d-12'd}}}{M_{\mathbf{4d-4'd}}+M_{\mathbf{2}}+M_{NaN3}} = \frac{587.538}{326.304+299.117+65.01} = 0.85$$

$$RME = \frac{m_{\mathbf{12d-12'd}}}{m_{\mathbf{4d-4'd}}+m_{\mathbf{2}}+m_{\mathbf{NaN3}}} = \frac{0.062}{0.0500+0.0508+0.0114} = 0.55$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{4d-4'd}}+m_{\mathbf{2}}+m_{NaN3}+m_{CuSO4\ 5\ H2O}+m_{NaAsc}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\ 1M}}{m_{\mathbf{12d-12'd}}} = \frac{0.0500+0.0508+0.0114+0.0019+0.0031+0.338+17.044+0.029}{0.062} = 282.7$$

$$E = MI - 1 = 282.7 - 1 = 281.7$$

Catalysis by CuI:

Prepared from **4d-4'd** (50.2 mg, 0.154 mmol), **2** (68.6 mg, 0.230 mmol, 1.5 eq), NaN_3 (15.8 mg, 0.243 mmol, 1.58 eq). A dark yellow solid was obtained (70 mg, 0.119 mmol, 77%).

$$RME = \frac{m_{\mathbf{12d-12'd}}}{m_{\mathbf{4d-4'd}}+m_{\mathbf{2}}+m_{\mathbf{NaN3}}} = \frac{0.070}{0.0502+0.0686+0.0158} = 0.52$$

$$MI = \frac{m_{\mathbf{4d-4'd}}+m_{\mathbf{2}}+m_{NaN3}+m_{CuI}+m_{PEG2000}+m_{H2O}+m_{HCl\ 1M}}{m_{\mathbf{12d-12'd}}} = \frac{0.0502+0.0686+0.0158+0.0015+0.340+17.044+0.029}{0.070} = 256.4$$

$E = MI - 1 = 256.4 - 1 = 255.4$

Data were extracted from the mixture spectra.

Glycosylchalcone **12d**

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.63 (m, 1 H, H-1'''a), 2.89 (m, 1 H, H-1'''b), 2.94 (m, 1 H, H-2''), 3.05 (m, 1 H, H-4''), 3.09 (m, 1 H, H-5''), 3.16 (m, 1 H, H-3''), 3.40 (m, 1 H, H-6''a), 3.53 (m, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 4.45 (m, 1 H, 6''-O*H*), 4.89 (m, 1 H, 4''-O*H*), 4.94 (m, 1 H, 3''-O*H*), 5.16 (m, 1 H, 2''-O*H*), 5.28 (s, 2 H, H-6'''), 5.55 (s, 2 H, H-3'''), 6.63 (dd, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-5'), 6.67 (d, $J_{3',5'}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-3'), 6.84 (s, 2 H, H-2 and H-6), 7.62 (s, 2 H, H-α and H-β), 8.10 (s, 1 H, H-4'''), 8.21 (d, $J_{5',6'}$ = 9.0 Hz, 1 H, H-6'), 8.93-9.11 (m, 3 H , 3-O*H* and 4-O*H* and 5-O*H*), 13.58 (s, 1 H, 2'-O*H*).

^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-1'''), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.5 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 80.9 (C-5''), 101.8 (C-3'), 107.7 (C-5'), 108.8 (C-2 and C-6), 114.2 (C-1'), 117.4 (C-α), 125.1 (C-1), 126.2 (C-4'''), 132.4 (C-6'), 137.3 (C-4), 141.9 (C-5'''), 145.7 (C-β), 146.1 (C-3 and C-5), 164.4 (C-4'), 165.4 (C-2'), 191.8 (C=O), 201.6 (C-2''').

Glycosylflavanone **12'd**

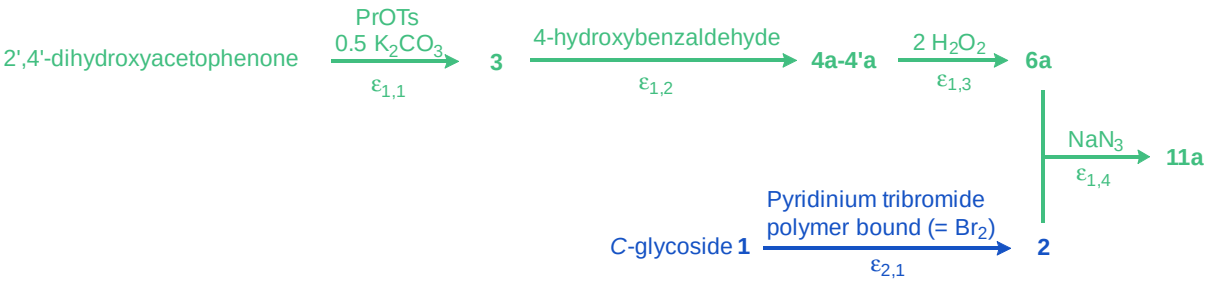
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 2.63 (m, 1 H, H-1'''a), 2.66 (m, 1 H, H-3a), 2.89 (m, 1 H, H-1'''b), 2.94 (m, 1 H, H-2''), 3.03 (m, 1 H, H-3b), 3.05 (m, 1 H, H-4''), 3.09 (m, 1 H, H-5''), 3.16 (m, 1 H, H-3''), 3.40 (m, 1 H, H-6''a), 3.53 (m, 1 H, H-1''), 3.68 (m, 1 H, H-6''b), 4.45 (m, 1 H, 6''-O*H*), 4.89 (m, 1 H, 4''-O*H*), 4.94 (m, 1 H, 3''-O*H*), 5.16 (m, 1 H, 2''-O*H*), 5.24 (s, 2 H, H-6'''), 5.38 (dd, $J_{2,3a}$ = 3.0 Hz, $J_{2,3b}$ = 12.5 Hz, 1 H, H-2), 5.54 (s, 2 H, H-3'''), 6.43 (s, 2 H, H-2 and H-6), 6.72 (dd, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-6), 6.75 (d, $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, H-8), 7.70 (d, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, H-5), 8.09 (s, 1 H, H-4'''), 8.93-9.11 (m, 3 H , 3-O*H* and 4-O*H* and 5-O*H*).

^{13}C NMR (100.6 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 43.2 (C-1''' and C-3), 58.6 (C-3'''), 61.3 (C-6''), 61.5 (C-6'''), 70.4 (C-4''), 73.8 (C-2''), 75.8 (C-1''), 77.9 (C-3''), 79.3 (C-2), 80.9 (C-5''), 101.9 (C-8), 105.7 (C-2' and C-6'), 110.2 (C-6), 114.7 (C-10), 126.2 (C-4'''), 128.0 (C-5), 129.0 (C-1'), 133.3 (C-4'), 141.9 (C-5'''), 146.0 (C-3' and C-5'), 163.1 (C-9), 164.3 (C-7), 190.3 (C-4), 201.6 (C-2''').

IR: 1604 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 1730 cm^{-1} ($\upsilon_{C=O}$), 3285 cm^{-1} (υ_{OH})

HRMS (ESI): calculated for $[C_{27}H_{29}N_3O_{12}+H]^+$: 588.1824. Found: 588.1825. Calculated for $[C_{27}H_{29}N_3O_{12}+Na]^+$: 610.1643. Found: 610.1653.

- Determination of the green metrics for gylcosylflavonol **11a** total synthesis



Here, we chose to consider that the green branch starting from 2’,4’-dihydroxyacetophenone is the main branch (for the formula see ref. [8]).

Preparation of C-glycoside bromide 2 Method B							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glucoside 1	220,221			2	0,00908		
Pyridinium tribromide polymer bound (= Br2)	159,81			1,88736	0,01181	**φ2,1=**	**1,30066079**
Polymer				4,01764		**b2,1=**	**0,02915476**
EtOH		20,2	0,789	15,9378			
						S2,1=	**12706,2913**
purification by flash chromatography							
EtOH		30	0,789	23,67			
H2O		5	1	5			
Na2CO3				0,5774			
Silica				116			
MeOH		140	0,791	110,74			
AcOEt		1660	0,925	1535,5		***AE=***	**0,78708579**
product 2 (C9H15BrO6)	**299,117**			**1,48**	**0,0049479**	**yield =**	**0,54492254**
Mass of reactants				3,887356		***RME=***	**0,38072149**
Mass of auxiliaries				1811,443		***GME=***	**0,00081528**
						E=	**1225,57446**

Preparation of 2’-hydroxy-4’-propargyloxyacetophenone 3							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2',4'-dihydroxyacetophenone	152,15			10,551	0,069346		
Propargyle *p* -toluenesulfonate	210,25	12	1,215	14,58	0,069346		
K2CO3	138,21			5,751	0,0416106	**φ1,1=**	**0,99999966**
PEG(OMe)2 500		35	1,07	37,45		**b1,1=**	**-6,664E-08**
						φ1,1*=	**1,20008561**
						b1,1*=	**0,0129625**
purification by extraction recrystallization							
Et2O		210	0,714	149,94		**S1,1=**	**411,16**
HCl 37%		7	1,18	8,26			
NaCl 12%		50	1,0857	54,285			
H2O		100	1	100			
EtOH 96% recrist.		37,5	0,79	29,625			
EtOH 96% rinsing		40	0,79	31,6			
product 3 (C11H10O3)	**190,198**			**10,959**	**0,0576189**	***AE=***	**0,44077821**
						yield =	**0,83088958**
Mass of reactants				30,882		***RME=***	**0,35486691**
Mass of auxiliaries				411,16		***GME=***	**0,02479176**
						E=	**39,3359796**

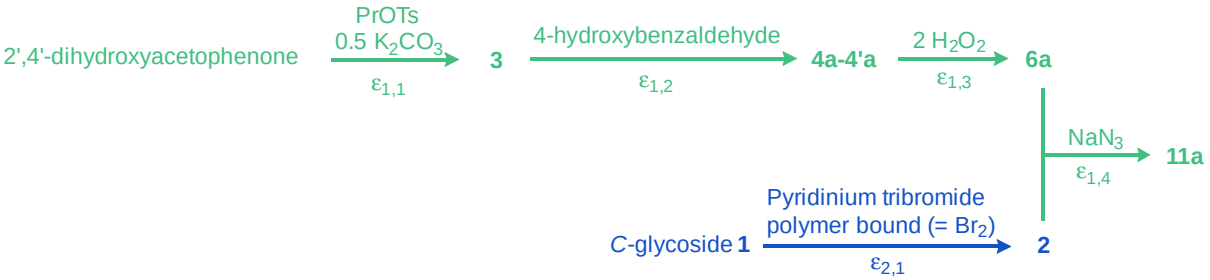
Preparation of chalcone-flavanone 4a-4'a							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3	190,198			0,9977	0,0052456		
4-hydroxybenzaldehyde	122,12			0,6406	0,0052457		
Acetic acid	60,05	1,5	1,048	1,572	0,0261782	**φ1,2=**	**1,00001407**
Pyrrolidine	71,12	2,15	0,866	1,8619	0,0261797	**b1,2=**	**-0,0193593**
						S1,2=	**984,874357**
purification							
AcOEt		40	0,925	37			
NaCl 12%		12	1,0857	13,0284			
NaCl sat		15	1,197	17,955			
MgSO4				3			
EtOH 96% recrist.		5,5	0,79	4,345			
H2O		3	1	3			
EtOH 96% rinsing		10	0,79	7,9			
						AE=	**0,94232801**
product 4a-4'a (C18H14O4)	**294,306**			**1,3**	**0,0044172**	**yield =**	**0,84207391**
Mass of reactants				1,6383		***RME=***	**0,79350546**
Mass of auxiliaries				89,6623		***GME=***	**0,01423868**
						E=	**69,2312308**

Preparation of flavonol 6a							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
Chalcone-flavanone 4a-4'a	294,306			0,5	0,0016989		
NaOH 8 M	40	3,78	1,271	4,80438	0,03024		
H2O2 30% or 9,79 M	34,01	0,87	1,11	0,289673	0,0085173		
H2O in H2O2 30% solution		0,87	1,11	0,676027		**φ1,3=**	**2,50669249**
						b1,3=	**0,04807175**
						S1,3=	**2064,66217**
purification by filtration extraction							
HCl 37%		2,5	1,18	2,95			
H2O		25	1	25			
NaHCO3 1 M		18	1,048	18,864			
H2O		20	1	20			
product 6a (C18H12O5)	**308,289**			**0,341**	**0,0011061**	***AE=***	**0,85086083**
						yield =	**0,65106667**
Mass of reactants				0,789673		***RME=***	**0,43182411**
Mass of auxiliaries				72,29441		***GME=***	**0,00466586**
						E=	**213,322815**

Preparation of glycosylflavonol 11a							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glycoside bromide 2	299,117			0,0533	0,0001782		
NaN3	65,01			0,0121	0,0001861		
flavonol 6a	308,289			0,05	0,0001622		
CuSO4 5H2O (0,352 M)	249,68	0,023		0,002021	8,096E-06		
NaAsc. (0,704 M)	198,11	0,023		0,003208	1,619E-05		
PEG 2000				0,327		**φ1,4=**	**1,09868738**
H2O (for CuSO4 and NaAsc. solutions)		0,046	1	0,046			
						φ1,4*=	**1,14760711**
						b1,4*=	**-0,029085**
purification by precipitation							
H2O		15	1	15		**S1,4=**	**3390,45766**
HCl 1 M				0,029			
H2O rinsing		2	1	2			
product 11a (C27H27N3O11)	**569,523**			**0,084**	**0,0001475**	***AE=***	**0,84698014**
						yield =	**0,90940229**
Mass of reactants				0,1154		***RME=***	**0,72790295**
Mass of auxiliaries				17,40723		***GME=***	**0,0047938**
						E=	**207,602729**

Total Synthesis of 11a							
			x1=	0,069346			
Σ M=	1066,686						
GAE=	0,533918		x2=	0,063691	σ2=	0,918456	
Π ε (from 2',4'-dihydroxyacetophenone)=	0,414262						
Π ε (from C-glucoside 1)=	0,451042						
			a2=	-0,01684			
GRME=	0,215806						
s=	264,3954				S=	19557,445	
GME=	0,000833						
MI=	1200,009						
E=	1199,009						

- Determination of the green metrics for glycosylflavonol **11a** total synthesis with unoptimized purification



Here, we chose to consider that the green branch starting from 2',4'-dihydroxyacetophenone is the main branch (for the formula see ref. [8]).

Preparation of C-glycoside bromide 2 Method B							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glucoside 1	220,221			2	0,00908		
Pyridinium tribromide polymer bound (= Br2)	159,81			1,88736	0,01181	**φ2,1=**	**1,30066079**
Polymer				4,01764		**b2,1=**	**0,02915476**
EtOH		20,2	0,789	15,9378			
						S2,1=	**12706,2913**
purification by flash chromatography							
EtOH		30	0,789	23,67			
H2O		5	1	5			
Na2CO3				0,5774			
Silica				116			
MeOH		140	0,791	110,74			
AcOEt		1660	0,925	1535,5		***AE=***	**0,78708579**
product 2 (C9H15BrO6)	**299,117**			**1,48**	**0,0049479**	**yield =**	**0,54492254**
Mass of reactants				3,887356		***RME=***	**0,38072149**
Mass of auxiliaries				1811,443		***GME=***	**0,00081528**
						E=	**1225,57446**

Preparation of 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2',4'-dihydroxyacetophenone	152,15			10,551	0,069346		
Propargyle p-toluenesulfonate	210,25	12	1,215	14,58	0,069346		
K2CO3	138,21			5,751	0,0416106	**φ1,1=**	**0,99999966**
PEG(OMe)2 500		35	1,07	37,45		**b1,1=**	**-6,664E-08**
						φ1,1*=	**1,20008561**
						b1,1*=	**0,0129625**
purification by extraction recrystallization							
Et2O		210	0,714	149,94		**S1,1=**	**411,16**
HCl 37%		7	1,18	8,26			
NaCl 12%		50	1,0857	54,285			
H2O		100	1	100			
EtOH 96% recrist.		37,5	0,79	29,625			
EtOH 96% rinsing		40	0,79	31,6			
product 3 (C11H10O3)	**190,198**			**10,959**	**0,0576189**	***AE=***	**0,44077821**
						yield =	**0,83088958**
Mass of reactants				30,882		***RME=***	**0,35486691**
Mass of auxiliaries				411,16		***GME=***	**0,02479176**
						E=	**39,3359796**

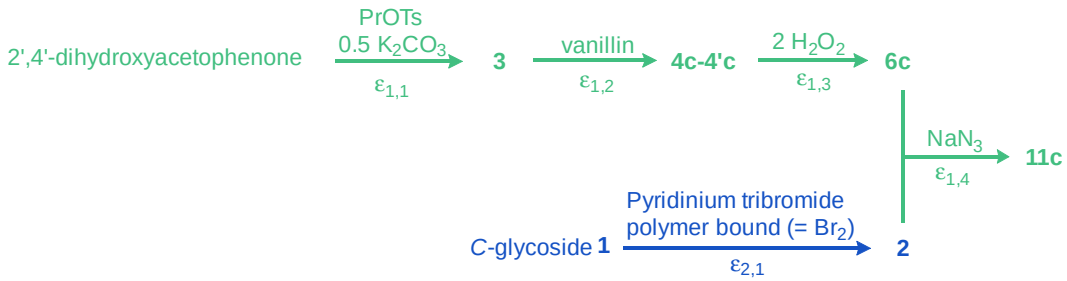
Preparation of chalcone-flavanone 4a-4'a							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3	190,198			0,9977	0,0052456		
4-hydroxybenzaldehyde	122,12			0,6406	0,0052457		
Acetic acid	60,05	1,5	1,048	1,572	0,0261782	**φ1,2=**	**1,00001407**
Pyrrolidine	71,12	2,15	0,866	1,8619	0,0261797	**b1,2=**	**-0,0193593**
						S1,2=	**14993,5454**
purification by extraction chromatography							
AcOEt		40	0,925	37			
NaCl 12%		12	1,0857	13,0284			
NaCl sat		30	1,197	35,91			
NaHSO3 sat		15	1,206	18,09			
MgSO4				3			
Silica				81			
Cyclohexane		1080	0,779	841,32			
Acetone		420	0,791	332,22			
						AE=	**0,94232801**
product 4a-4'a (C18H14O4)	**294,306**			**1,3**	**0,0044172**	**yield =**	**0,84207391**
Mass of reactants				1,6383		***RME=***	**0,79350546**
Mass of auxiliaries				1365,002		***GME=***	**0,00095124**
						E=	**1050,262**

Preparation of flavonol 6a							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
Chalcone-flavanone 4a-4'a	294,306			0,5	0,0016989		
NaOH 8 M	40	3,78	1,271	4,80438	0,03024		
H2O2 30% or 9,79 M	34,01	0,87	1,11	0,289673	0,0085173		
H2O in H2O2 30% solution		0,87	1,11	0,676027		**φ1,3=**	**2,50669249**
						b1,3=	**0,04807175**
						S1,3=	**7056,10497**
purification by filtration extraction							
HCl 37%		2,5	1,18	2,95			
H2O		25	1	25			
AcOEt		40	0,925	37			
NaHCO3 1 M		120	1,048	125,76			
NaCl sat		40	1,197	47,88			
MgSO4				3			
product 6a (C18H12O5)	**308,289**			**0,341**	**0,0011061**	***AE=***	**0,85086083**
						yield =	**0,65106667**
Mass of reactants				0,789673		***RME=***	**0,43182411**
Mass of auxiliaries				247,0704		***GME=***	**0,00137578**
						E=	**725,862405**

Preparation of glycosylflavonol 11a							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glycoside bromide 2	299,117			0,0533	0,0001782		
NaN3	65,01			0,0126	0,0001938		
flavonol 6a	308,289			0,05	0,0001622		
CuSO4 5H2O (0,352 M)	249,68	0,023		0,002021	8,096E-06		
NaAsc. (0,704 M)	198,11	0,023		0,003208	1,619E-05		
PEG 2000				0,327		**φ1,4=**	**1,09868738**
H2O (for CuSO4 and NaAsc. solutions)		0,046	1	0,046			
						φ1,4*=	**1,19502889**
						b1,4*=	**-0,0277685**
purification by precipitation							
H2O		15	1	15		**S1,4=**	**3390,45766**
HCl 1 M				0,029			
H2O rinsing		2	1	2			
product 11a (C27H27N3O11)	**569,523**			**0,084**	**0,0001475**	***AE=***	**0,84698014**
						yield =	**0,90940229**
Mass of reactants				0,1159		***RME=***	**0,72476273**
Mass of auxiliaries				17,40723		***GME=***	**0,00479366**
						E=	**207,608681**

Total Synthesis of 11a							
			x1=	0,069346			
Σ M=	1066,686						
GAE=	0,533918		x2=	0,063691	σ2=	0,918456	
Π ε (from 2',4'-dihydroxyacetophenone)=	0,414262						
Π ε (from C-glucoside 1)=	0,451042						
			a2=	-0,01684			
GRME=	0,215529						
s=	521,2562				S=	38557,559	
GME=	0,000423						
MI=	2361,325						
E=	2360,325						

- Determination of the green metrics for glycosylflavonol **11c** total synthesis



Here, we chose to consider that the green branch starting from 2’,4’-dihydroxyacetophenone is the main branch (for the formula see ref. [8]).

Preparation of C-glycoside bromide 2 Method B							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glucoside 1	220,221			2	0,00908		
Pyridinium tribromide polymer bound (= Br2)	159,81			1,88736	0,01181	**φ2,1=**	**1,30066079**
Polymer				4,01764		**b2,1=**	**0,05090393**
EtOH		20,2	0,789	15,9378			
						S2,1=	**14352,1195**
purification by flash chromatography							
EtOH		30	0,789	23,67			
H2O		5	1	5			
Na2CO3				0,5774			
Silica				116			
MeOH		140	0,791	110,74			
AcOEt		1660	0,925	1535,5		***AE=***	**0,78708579**
product 2 (C9H15BrO6)	**299,117**			**1,48**	**0,0049479**	**yield =**	**0,54492254**
Mass of reactants				3,887356		***RME=***	**0,38072149**
Mass of auxiliaries				1811,443		***GME=***	**0,00081528**
						E=	**1225,57446**

Preparation of 2’-hydroxy-4’-propargyloxyacetophenone 3							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2',4'-dihydroxyacetophenone	152,15			10,551	0,069346		
Propargyle *p* -toluenesulfonate	210,25	12	1,215	14,58	0,069346		
K2CO3	138,21			5,751	0,0416106	**φ1,1=**	**0,99999966**
PEG(OMe)2 500		35	1,07	37,45		**b1,1=**	**-6,481E-08**
						φ1,1*=	**1,20008561**
						b1,1*=	**0,01260756**
purification by extraction recrystallization							
Et2O		210	0,714	149,94		**S1,1=**	**411,16**
HCl 37%		7	1,18	8,26			
NaCl 12%		50	1,0857	54,285			
H2O		100	1	100			
EtOH 96% recrist.		37,5	0,79	29,625			
EtOH 96% rinsing		40	0,79	31,6			
product 3 (C11H10O3)	**190,198**			**10,959**	**0,0576189**	***AE=***	**0,44077821**
						yield =	**0,83088958**
Mass of reactants				30,882		***RME=***	**0,35486691**
Mass of auxiliaries				411,16		***GME=***	**0,02479176**
						E=	**39,3359796**

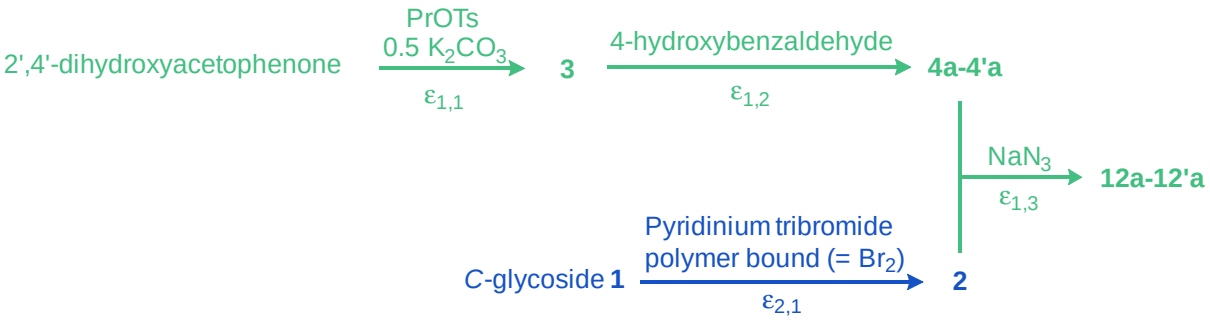
Preparation of chalcone-flavanone 4c-4'c							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3	190,198			0,9977	0,0052456		
Vanillin	152,15			0,7981	0,0052455		
Acetic acid	60,05	1,5	1,048	1,572	0,0261782	**φ1,2=**	**0,99998003**
Pyrrolidine	71,12	2,15	0,866	1,8619	0,0261797	**b1,2=**	**-0,0234634**
						S1,2=	**1459,29569**
purification							
AcOEt		30	0,925	27,75			
Acetone		10	0,791	7,91			
NaCl 12%		12	1,0857	13,0284			
NaCl sat		15	1,197	17,955			
MgSO4				3			
EtOH 96% recrist.		64,4	0,79	50,876			
H2O		1	1	1			
EtOH 96% rinsing		10	0,79	7,9			
						AE=	**0,94737519**
product 4c-4'c (C19H16O5)	**324,332**			**1,207**	**0,0037215**	**yield =**	**0,7094527**
Mass of reactants				1,7958		***RME=***	**0,67212384**
Mass of auxiliaries				132,8533		***GME=***	**0,00896404**
						E=	**110,556835**

Preparation of flavonol 6c							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
Chalcone-flavanone 4c-4'c	324,332			0,5	0,0015416		
NaOH 5 M	40	5,495	1,182	6,49509	0,04396		
H2O2 30% or 9,79 M	34,01	0,79	1,11	0,263037	0,0077341		
H2O in H2O2 30% solution		0,79	1,11	0,613863		**φ1,3=**	**2,50841612**
						b1,3=	**0,0296868**
						S1,3=	**2027,00308**
purification by filtration extraction							
HCl 37%		2,3	1,18	2,714			
H2O		25	1	25			
NaHCO3 1 M		18	1,048	18,864			
H2O		20	1	20			
product 6c (C19H14O6)	**338,315**			**0,335**	**0,0009902**	***AE=***	**0,86227418**
						yield =	**0,64230803**
Mass of reactants				0,763037		***RME=***	**0,43903522**
Mass of auxiliaries				73,68695		***GME=***	**0,00449966**
						E=	**221,238776**

Preparation of glycosylflavonol 11c							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glycoside bromide 2	299,117			0,0664	0,000222		
NaN3	65,01			0,015	0,0002307		
flavonol 6c	338,315			0,0503	0,0001487		
CuSO4 5H2O (0,352 M)	249,68	0,021		0,001846	7,392E-06		
NaAsc. (0,704 M)	198,11	0,021		0,002929	1,478E-05		
PEG 2000				0,297		**φ1,4=**	**1,49307028**
H2O (for CuSO4 and NaAsc. solutions)		0,042	1	0,042			
						φ1,4*=	**1,55190225**
						b1,4*=	**-0,0244464**
purification by precipitation							
H2O		15	1	15		**S1,4=**	**3067,99201**
HCl 1 M				0,029			
H2O rinsing		2	1	2			
product 11c (C28H29N3O12)	**599,549**			**0,08**	**0,0001334**	***AE=***	**0,853521**
						yield =	**0,89746717**
Mass of reactants				0,1317		***RME=***	**0,60744115**
Mass of auxiliaries				17,37277		***GME=***	**0,00457026**
						E=	**217,805931**

Total Synthesis of 11c							
			x1=	0,069346			
Σ M=	1096,716						
GAE=	0,546677		x2=	0,071941	σ2=	1,0374223	
Π ε (from 2',4'-dihydroxyacetophenone)=	0,339804						
Π ε (from C-glucoside 1)=	0,327547						
			a2=	0,007514			
GRME=	0,176446						
s=	280,2992				S=	21317,57	
GME=	0,00066						
MI=	1514,575						
E=	1513,575						

- Determination of the green metrics for glycosylchalcone-glycosylflavanone **12a-12'a** total synthesis



Here, we chose to consider that the green branch starting from 2',4'-dihydroxyacetophenone is the main branch (for the formula see ref. [8]).

Preparation of C-glycoside bromide 2 Method B							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glucoside 1	220,221			2	0,00908		
Pyridinium tribromide polymer bound (= Br2)	159,81			1,88736	0,01181	**φ2,1=**	**1,30066079**
Polymer				4,01764		**b2,1=**	**0,13546135**
EtOH		20,2	0,789	15,9378			
						S2,1=	**19640,29**
purification by flash chromatography							
EtOH		30	0,789	23,67			
H2O		5	1	5			
Na2CO3				0,5774			
Silica				116			
MeOH		140	0,791	110,74			
AcOEt		1660	0,925	1535,5		***AE=***	**0,78708579**
product 2 (C9H15BrO6)	**299,117**			**1,48**	**0,0049479**	**yield =**	**0,54492254**
Mass of reactants				3,887356		***RME=***	**0,38072149**
Mass of auxiliaries				1811,443		***GME=***	**0,00081528**
						E=	**1225,57446**

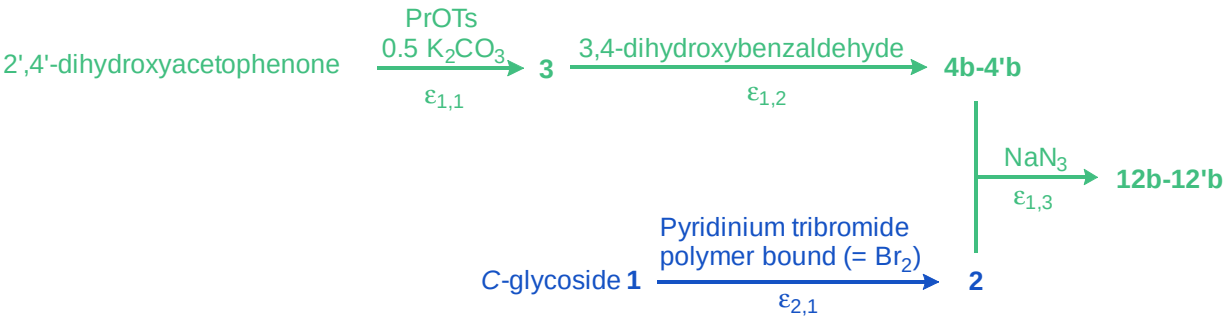
Preparation of 2'-hydroxy-4'-propargyloxy acetophenone 3							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2',4'-dihydroxyacetophenone	152,15			10,551	0,069346		
Propargyle *p* -toluenesulfonate	210,25	12	1,215	14,58	0,069346		
K2CO3	138,21			5,751	0,0416106	**φ1,1=**	**0,99999966**
PEG(OMe)2 500		35	1,07	37,45		**b1,1=**	**-7,118E-08**
						φ1,1*=	**1,20008561**
						b1,1*=	**0,01384539**
purification by extraction recrystallization							
Et2O		210	0,714	149,94		**S1,1=**	**411,16**
HCl 37%		7	1,18	8,26			
NaCl 12%		50	1,0857	54,285			
H2O		100	1	100			
EtOH 96% recrist.		37,5	0,79	29,625			
EtOH 96% rinsing		40	0,79	31,6			
product 3 (C11H10O3)	**190,198**			**10,959**	**0,0576189**	***AE=***	**0,44077821**
						yield =	**0,83088958**
Mass of reactants				30,882		***RME=***	**0,35486691**
Mass of auxiliaries				411,16		***GME=***	**0,02479176**
						E=	**39,3359796**

Preparation of chalcone-flavanone 4a-4'a							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3	190,198			0,9977	0,0052456		
4-hydroxybenzaldehyde	122,12			0,6406	0,0052457		
Acetic acid	60,05	1,5	1,048	1,572	0,0261782	**φ1,2=**	**1,00001407**
Pyrrolidine	71,12	2,15	0,866	1,8619	0,0261797	**b1,2=**	**-0,0206779**
						S1,2=	**984,874357**
purification							
AcOEt		40	0,925	37			
NaCl 12%		12	1,0857	13,0284			
NaCl sat		15	1,197	17,955			
MgSO4				3			
EtOH 96% recrist.		5,5	0,79	4,345			
H2O		3	1	3			
EtOH 96% rinsing		10	0,79	7,9			
						AE=	**0,94232801**
product 4a-4'a (C18H14O4)	**294,306**			**1,3**	**0,0044172**	**yield =**	**0,84207391**
Mass of reactants				1,6383		***RME=***	**0,79350546**
Mass of auxiliaries				89,6623		***GME=***	**0,01423868**
						E=	**69,2312308**

Preparation of glycosylchalcone-glycosylflavanone 12a-12'a							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glycoside bromide 2	299,117			0,0563	0,0001882		
NaN3	65,01			0,0128	0,0001969		
Chalcone-flavanone 4a-4'a	294,306			0,0501	0,0001702		
CuSO4 5H2O (0,354 M)	249,68	0,024		0,002121	8,496E-06		
NaAsc. (0,708 M)	198,11	0,024		0,003366	1,699E-05		
PEG 2000				0,34		**φ1,3=**	**1,10567805**
H2O (for CuSO4 and NaAsc. solutions)		0,048	1	0,048			
						φ1,3*=	**1,15662132**
						b1,3*=	**-0,012417**
purification by precipitation							
H2O		15	1	15		**S1,3=**	**4965,77165**
HCl 1 M				0,029			
H2O rinsing		2	1	2			
product 12a-12'a (C27H29N3O10)	**555,54**			**0,067**	**0,0001206**	***AE=***	**0,84373049**
						yield =	**0,70846901**
Mass of reactants				0,1192		***RME=***	**0,56208054**
Mass of auxiliaries				17,42249		***GME=***	**0,00381947**
						E=	**260,816232**

Total Synthesis of 12a-12'a							
			x1=	0,069346			
Σ M=	998,666						
GAE=	0,556282		x2=	0,098449	σ2=	1,4196701	
Π ε (from 2',4'-dihydroxyacetophenone)=	0,495695						
Π ε (from C-glucoside 1)=	0,349162						
			a2=	0,092544			
GRME=	0,228124						
s=	375,4624				S=	26002,096	
GME=	0,000732						
MI=	1366,007						
E=	1365,007						

- Determination of the green metrics glycosylchalcone-glycosylflavanone **12b-12'b** total synthesis



Here, we chose to consider that the green branch starting from 2',4'-dihydroxyacetophenone is the main branch (for the formula see ref. [8]).

Preparation of C-glycoside bromide 2 Method B							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glucoside 1	220,221			2	0,00908		
Pyridinium tribromide polymer bound (= Br2)	159,81			1,88736	0,01181	**φ2,1=**	**1,30066079**
Polymer				4,01764		**b2,1=**	**-0,002874**
EtOH		20,2	0,789	15,9378			
						S2,1=	**10442,3528**
purification by flash chromatography							
EtOH		30	0,789	23,67			
H2O		5	1	5			
Na2CO3				0,5774			
Silica				116			
MEOH		140	0,791	110,74			
AcOEt		1660	0,925	1535,5		***AE=***	**0,78708579**
product 2 (C9H15BrO6)	**299,117**			**1,48**	**0,0049479**	**yield =**	**0,54492254**
Mass of reactants				3,887356		***RME=***	**0,38072149**
Mass of auxiliaries				1811,443		***GME=***	**0,00081528**
						E=	**1225,57446**

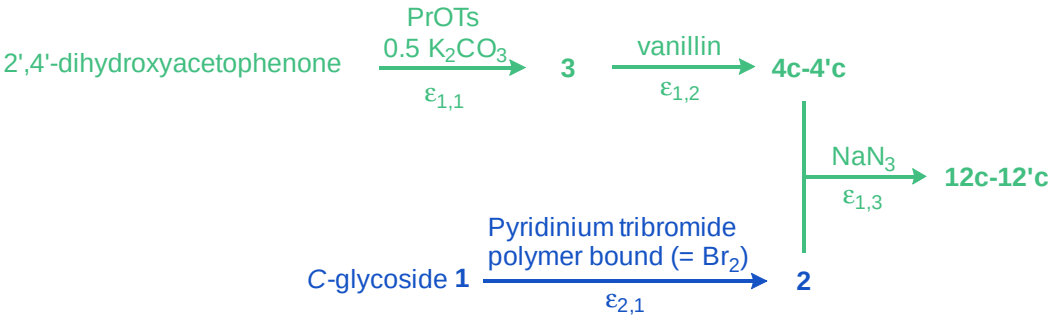
Preparation of 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2',4'-dihydroxyacetophenone	152,15			10,551	0,069346		
Propargyle *p* -toluenesulfonate	210,25	12	1,215	14,58	0,069346		
K2CO3	138,21			5,751	0,0416106	**φ1,1=**	**0,99999966**
PEG(OMe)2 500		35	1,07	37,45		**b1,1=**	**-7,006E-08**
						φ1,1*=	**1,20008561**
						b1,1*=	**0,01362706**
purification by extraction recrystallization							
Et2O		210	0,714	149,94		**S1,1=**	**411,16**
HCl 37%		7	1,18	8,26			
NaCl 12%		50	1,0857	54,285			
H2O		100	1	100			
EtOH 96% recrist.		37,5	0,79	29,625			
EtOH 96% rinsing		40	0,79	31,6			
product 3 (C11H10O3)	**190,198**			**10,959**	**0,0576189**	***AE=***	**0,44077821**
						yield =	**0,83088958**
Mass of reactants				30,882		***RME=***	**0,35486691**
Mass of auxiliaries				411,16		***GME=***	**0,02479176**
						E=	**39,3359796**

Preparation of chalcone-flavanone 4b-4'b							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3	190,198			0,9977	0,0052456		
3,4-hydroxybenzaldehyde	138,12			0,7245	0,0052454		
Acetic acid	60,05	1,5	1,048	1,572	0,0261782	**φ1,2=**	**0,99997189**
Pyrrolidine	71,12	2,15	0,866	1,8619	0,0261797	**b1,2=**	**-0,0230231**
						S1,2=	**959,424916**
purification							
AcOEt		30	0,925	27,75			
Acetone		10	0,791	7,91			
NaCl 12%		15	1,0857	16,2855			
NaCl sat		15	1,197	17,955			
MgSO4				3			
EtOH 96% recrist.		5,9	0,79	4,661			
H2O		2,4	1	2,4			
EtOH 96% rinsing		5	0,79	3,95			
						AE=	**0,94513551**
product 4b-4'b (C18H14O5)	**310,305**			**0,73**	**0,0023525**	**yield =**	**0,44847688**
Mass of reactants				1,7222		***RME=***	**0,42387644**
Mass of auxiliaries				87,3454		***GME=***	**0,00819602**
						E=	**121,010411**

Preparation of glycosylchalcone-glycosylflavanone 12b-12'b							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glycoside bromide 2	299,117			0,0532	0,0001779		
NaN3	65,01			0,012	0,0001846		
Chalcone-flavanone 4b-4'b	310,305			0,05	0,0001611		
CuSO4 5H2O (0,350 M)	249,68	0,023		0,00201	8,05E-06		
NaAsc. (0,701 M)	198,11	0,023		0,003194	1,612E-05		
PEG 2000				0,322		**φ1,3=**	**1,10379724**
H2O (for CuSO4 and NaAsc. solutions)		0,46	1	0,46			
						φ1,3*=	**1,1455653**
						b1,3*=	**-0,0367202**
purification by precipitation							
H2O		15	1	15		**S1,3=**	**2857,18913**
HCl 1 M				0,029			
H2O rinsing		2	1	2			
product 12b-12'b (C27H29N3O11)	**571,539**			**0,068**	**0,000119**	***AE=***	**0,84743755**
						yield =	**0,73838321**
Mass of reactants				0,1152		***RME=***	**0,59027778**
Mass of auxiliaries				17,8162		***GME=***	**0,00379223**
						E=	**262,697118**

Total Synthesis of 12b-12'b							
			x1=	0,069346			
Σ M=	1014,666						
GAE=	0,563278		x2=	0,052343	σ2=	0,7548105	
Π ε (from 2',4'-dihydroxyacetophenone)=	0,275147						
Π ε (from C-glucoside 1)=	0,364525						
			a2=	-0,05322			
GRME=	0,172628						
s=	208,4919				S=	14670,127	
GME=	0,00074						
MI=	1351,037						
E=	1350,037						

- Determination of the green metrics for glycosylchalcone-glycosylflavanone **12c-12'c** total synthesis



Here, we chose to consider that the green branch starting from 2',4'-dihydroxyacetophenone is the main branch (for the formula see ref. [8]).

Preparation of C-glycoside bromide 2 Method B							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glucoside 1	220,221			2	0,00908		
Pyridinium tribromide polymer bound (= Br2)	159,81			1,88736	0,01181	**φ2,1=**	**1,30066079**
Polymer				4,01764		**b2,1=**	**0,17266602**
EtOH		20,2	0,789	15,9378			
						S2,1=	**22458,3184**
purification by flash chromatography							
EtOH		30	0,789	23,67			
H2O		5	1	5			
Na2CO3				0,5774			
Silica				116			
MeOH		140	0,791	110,74			
AcOEt		1660	0,925	1535,5		***AE=***	**0,78708579**
product 2 (C9H15BrO6)	**299,117**			**1,48**	**0,0049479**	**yield =**	**0,54492254**
Mass of reactants				3,887356		***RME=***	**0,38072149**
Mass of auxiliaries				1811,443		***GME=***	**0,00081528**
						E=	**1225,57446**

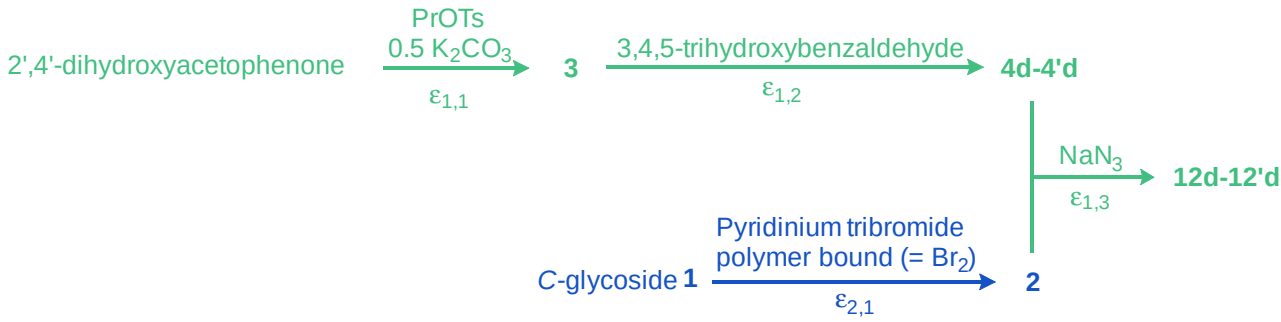
Preparation of 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2',4'-dihydroxyacetophenone	152,15			10,551	0,069346		
Propargyle *p* -toluenesulfonate	210,25	12	1,215	14,58	0,069346		
K2CO3	138,21			5,751	0,0416106	**φ1,1=**	**0,99999966**
PEG(OMe)2 500		35	1,07	37,45		**b1,1=**	**-6,91E-08**
						φ1,1*=	**1,20008561**
						b1,1*=	**0,01344121**
purification by extraction recrystallization							
Et2O		210	0,714	149,94		**S1,1=**	**411,16**
HCl 37%		7	1,18	8,26			
NaCl sat		50	1,0857	54,285			
H2O		100	1	100			
EtOH 96% recrist.		37,5	0,79	29,625			
EtOH 96% rinsing		40	0,79	31,6			
product 3 (C11H10O3)	**190,198**			**10,959**	**0,0576189**	***AE=***	**0,44077821**
						yield =	**0,83088958**
Mass of reactants				30,882		***RME=***	**0,35486691**
Mass of auxiliaries				411,16		***GME=***	**0,02479176**
						E=	**39,3359796**

Preparation chalcone-flavanone 4c-4'c							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3	190,198			0,9977	0,0052456		
Vanillin	152,15			0,7981	0,0052455		
Acetic acid	60,05	1,5	1,048	1,572	0,0261782	**φ1,2=**	**0,99998003**
Pyrrolidine	71,12	2,15	0,866	1,8619	0,0261797	**b1,2=**	**-0,0250148**
						S1,2=	**1459,29569**
purification							
AcOEt		30	0,925	27,75			
Acetone		10	0,791	7,91			
NaCl 12%		12	1,0857	13,0284			
NaCl sat		15	1,197	17,955			
MgSO4				3			
EtOH 96% recrist		64,4	0,79	50,876			
H2O		1	1	1			
EtOH 96% rinsing		10	0,79	7,9			
						AE=	**0,94737519**
product 4c-4'c (C19H16O5)	**324,332**			**1,207**	**0,0037215**	**yield =**	**0,7094527**
Mass of reactants				1,7958		***RME=***	**0,67212384**
Mass of auxiliaries				132,8533		***GME=***	**0,00896404**
						E=	**110,556835**

Preparation of glycosylchalcone-glycosylflavanone 12c-12'c							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glycoside bromide 2	299,117			0,0692	0,0002313		
NaN3	65,01			0,0155	0,0002384		
Chalcone-flavanone 4c-4'c	324,332			0,05	0,0001542		
CuSO4 5H2O (0,350 M)	249,68	0,022		0,001923	0,0000077		
NaAsc. (0,701 M)	198,11	0,022		0,003055	1,542E-05		
PEG 2000				0,308		**φ1,3=**	**1,50066859**
H2O (for CuSO4 and NaAsc. solutions)		0,044	1	0,044			
						φ1,3*=	**1,54657622**
						b1,3*=	**-0,0055821**
purification by precipitation							
H2O		15	1	15		**S1,3=**	**4610,0681**
HCl 1 M				0,029			
H2O rinsing		2	1	2			
product 12c-12'c (C28H31N3O11)	**585,566**			**0,069**	**0,0001178**	***AE=***	**0,85054593**
						yield =	**0,76435135**
Mass of reactants				0,1347		***RME=***	**0,51224944**
Mass of auxiliaries				17,38598		***GME=***	**0,0039382**
						E=	**252,922866**

Total Synthesis of 12c-12'c							
			x1=	0,069346			
Σ M=	1028,696						
GAE=	0,569231		x2=	0,112574	σ2=	1,6233673	
Π ε (from 2',4'-dihydroxyacetophenone)=	0,450567						
Π ε (from C-glucoside 1)=	0,277551						
			a2=	0,133449			
GRME=	0,19898						
s=	405,6696				S=	28938,842	
GME=	0,00063						
MI=	1586,725						
E=	1585,725						

- Determination of the green metrics for glycosylchalcone-glycosylflavanone **12d-12'd** total synthesis



Here, we chose to consider that the green branch starting from 2',4'-dihydroxyacetophenone is the main branch (for the formula see ref. [8]).

Preparation of C-glycoside bromide 2 Method B							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glucoside 1	220,221			2	0,00908		
Pyridinium tribromide polymer bound (= Br2)	159,81			1,88736	0,01181	**φ2,1=**	**1,30066079**
Polymer				4,01764		**b2,1=**	**0,04545982**
EtOH		20,2	0,789	15,9378			
						S2,1=	**13754,8878**
purification by flash chromatography							
EtOH		30	0,789	23,67			
H2O		5	1	5			
Na2CO3				0,5774			
Silica				116			
MeOH		140	0,791	110,74			
AcOEt		1660	0,925	1535,5		***AE=***	**0,78708579**
product 2 (C9H15BrO6)	**299,117**			**1,48**	**0,0049479**	**yield =**	**0,54492254**
Mass of reactants				3,887356		***RME=***	**0,38072149**
Mass of auxiliaries				1811,443		***GME=***	**0,00081528**
						E=	**1225,57446**

Preparation of 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2',4'-dihydroxyacetophenone	152,15			10,551	0,069346		
Propargyle *p* -toluenesulfonate	210,25	12	1,215	14,58	0,069346		
K2CO3	138,21			5,751	0,0416106	**φ1,1=**	**0,99999966**
PEG(OMe)2 500		35	1,07	37,45		**b1,1=**	**-6,897E-08**
						φ1,1*=	**1,20008561**
						b1,1*=	**0,01341552**
purification by extraction recrystallization							
Et2O		210	0,714	149,94		**S1,1=**	**411,16**
HCl 37%		7	1,18	8,26			
NaCl 12%		50	1,0857	54,285			
H2O		100	1	100			
EtOH 96% recrist.		37,5	0,79	29,625			
EtOH 96% rinsing		40	0,79	31,6			
product 3 (C11H10O3)	**190,198**			**10,959**	**0,0576189**	***AE=***	**0,44077821**
						yield =	**0,83088958**
Mass of reactants				30,882		***RME=***	**0,35486691**
Mass of auxiliaries				411,16		***GME=***	**0,02479176**
						E=	**39,3359796**

Preparation of chalcone-flavanone 4d-4'd							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
2'-hydroxy-4'-propargyloxyacetophenone 3	190,198			0,9977	0,0052456		
3,4,5-trihydroxybenzaldehyde	154,12			0,8091	0,0052498		
Acetic acid	60,05	1,5	1,048	1,572	0,0261782	**φ1,2=**	**1,00080433**
Pyrrolidine	71,12	2,15	0,866	1,8619	0,0261797	**b1,2=**	**-0,0251879**
						S1,2=	**1587,14154**
purification							
AcOEt		30	0,925	27,75			
Acetone		10	0,791	7,91			
NaCl 12%		12	1,0857	13,0284			
NaCl sat		15	1,197	17,955			
MgSO4				3			
EtOH 96% recrist		31,5	0,79	24,885			
H2O		41	1	41			
EtOH 96% rinsing		7	0,79	5,53			
						AE=	**0,94768208**
product 4d-4'd (C18H14O6)	**326,304**			**1,007**	**0,0030861**	**yield =**	**0,58831923**
Mass of reactants				1,8068		***RME=***	**0,55733894**
Mass of auxiliaries				144,4923		***GME=***	**0,00688316**
						E=	**144,282125**

Preparation of glycosylchalcone-glycosylflavanone 12d-12'd							
compound	**MM**	**volume mL**	**density**	**mass g**	**mol**		
C-glycoside bromide 2	299,117			0,0508	0,0001698		
NaN3	65,01			0,0114	0,0001754		
Chalcone-flavanone 4d-4'd	326,304			0,05	0,0001532		
CuSO4 5H2O (0,350 M)	249,68	0,022		0,001923	0,0000077		
NaAsc. (0,701 M)	198,11	0,022		0,003055	1,542E-05		
PEG 2000				0,338		**φ1,3=**	**1,10834511**
H2O (for CuSO4 and NaAsc. solutions)		0,044	1	0,044			
						φ1,3*=	**1,14439797**
						b1,3*=	**-0,0277903**
purification by precipitation							
H2O		15	1	15		**S1,3=**	**3852,81613**
HCl 1 M				0,029			
H2O rinsing		2	1	2			
product 12d-12'd (C27H29N3O12)	**587,538**			**0,062**	**0,0001055**	***AE=***	**0,8509728**
						yield =	**0,68866518**
Mass of reactants				0,1122		***RME=***	**0,55258467**
Mass of auxiliaries				17,41598		***GME=***	**0,00353716**
						E=	**281,712545**

Total Synthesis of 12d-12'd							
			x1=	0,069346			
Σ M=	1030,666						
GAE=	0,570057		x2=	0,068947	σ2=	0,9942523	
Π ε (from 2',4'-dihydroxyacetophenone)=	0,336639						
Π ε (from C-glucoside 1)=	0,338585						
			a2=	-0,00123			
GRME=	0,191011						
s=	274,315				S=	19606,006	
GME=	0,000697						
MI=	1434,679						
E=	1433,679						

Références

1. *Direction Générale de la Compétitivité de l'Industrie et des Services Les différents secteurs de la chimie*. http://www.dgcis.gouv.fr/secteurs-professionnels/chimie/industrie-la-chimie (accessed 02/09/2013).

2. P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**.

3. P.T. Anastas, J.B. Zimmerman, *Peer Reviewed: Design Through the 12 Principles of Green Engineering*, *Environmental Science & Technology* **2003**, *37*, 94A-101A.

4. B.M. Trost, *The atom economy-a search for synthetic efficiency*, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.

5. A.D. Curzons, D.J.C. Constable, D.N. Mortimer, V.L. Cunningham, *So you think your process is green, how do you know?-Using principles of sustainability to determine what is green-a corporate perspective*, *Green Chemistry* **2001**, *3*, 1-6.

6. R.A. Sheldon, *Organic synthesis - past, present and future*, *Chemistry & Industry (London)* **1992**, 903-906.

7. J. Augé, *A new rationale of reaction metrics for green chemistry. Mathematical expression of the environmental impact factor of chemical processes*, *Green Chemistry* **2008**, *10*, 225-231.

8. J. Augé, M.-C. Scherrmann, *Determination of the global material economy (GME) of synthesis sequences-a green chemistry metric to evaluate the greenness of products*, *New Journal of Chemistry* **2012**, *36*, 1091-1098.

9. R.A. Sheldon, *The E Factor: fifteen years on*, *Green Chemistry* **2007**, *9*, 1273-1283.

10. R.K. Henderson, C. Jimenez-Gonzalez, D.J.C. Constable, S.R. Alston, G.G.A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S.P. Binks, A.D. Curzons, *Expanding GSK's solvent selection guide - embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry*, *Green Chemistry* **2011**, *13*, 854-862.

11. D.J.C. Constable, C. Jimenez-Gonzalez, R.K. Henderson, *Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry*, *Organic Process Research & Development* **2006**, *11*, 133-137.

12. K. Alfonsi, J. Colberg, P.J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T.A. Johnson, H.P. Kleine, C. Knight, M.A. Nagy, D.A. Perry, M. Stefaniak, *Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation*, *Green Chemistry* **2008**, *10*, 31-36.

13. *Poly(ethylene glycol) chemistry: Biotechnical and biomedical applications.*, Plenum Publishing, **1992**.

14. Dow http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0072/0901b80380072091.pdf?filepath=polyglycols/pdfs/noreg/118-01705.pdf&fromPage=GetDoc (accessed 12/2012).

15. A.C. French, A.L. Thompson, B.G. Davis, *High-Purity Discrete PEG-Oligomer Crystals Allow Structural Insight*, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 1248-1252.

16. F. Xu, Y. Xie, X. Zhang, C. Wu, W. Xi, J. Hong, X. Tian, *From polymer-metal complex framework to 3D architectures: growth, characterization and formation mechanism of micrometer-sized [small alpha]-NiS*, *New Journal of Chemistry* **2003**, *27*, 1331-1335.

17. V.O. Sheftel, *Indirect Food Additives and Polymers: Migration and Toxicology*, Lewis Publishers Boca Raton FL, **2000**.

18. J. Chen, S.K. Spear, J.G. Huddleston, R.D. Rogers, *Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media*, *Green Chemistry* **2005**, *7*, 64-82.

19. E. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty, L.S. Patrikeeva, L.L. Khemchyan, V.P. Ananikov, I.P. Beletskaya, *PEG as an alternative reaction medium in metal-mediated transformations*, *Coordination Chemistry Reviews* **2012**, *256*, 2893-2920.

20. C.C. Tzschucke, C. Markert, W. Bannwarth, S. Roller, A. Hebel, R. Haag, *Modern Separation Techniques for the Efficient Workup in Organic Synthesis*, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 3964-4000.

21. D.C. Rideout, R. Breslow, *Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions*, *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 7816-7817.

22. S. Narayan, J. Muldoon, M.G. Finn, V.V. Fokin, H.C. Kolb, K.B. Sharpless, *"On Water": Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension*, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 3275-3279.

23. Y. Jung, R.A. Marcus, *On the Theory of Organic Catalysis "on Water"*, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 5492-5502.

24. R.N. Butler, A.G. Coyne, E.M. Moloney, *Organic synthesis in water: 1,3-dipolar cycloaddition reactions at ambient temperature with aqueous suspensions of solid reactants*, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3501-3503.

25. C.-J. Li, T.-H. Chan, *Organic syntheses using indium-mediated and catalyzed reactions in aqueous media*, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149-11176.

26. D. Sinou, *Asymmetric Organometallic-Catalyzed Reactions in Aqueous Media*, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, *344*, 221-237.

27. F. Rodrigues, Y. Canac, A. Lubineau, *A convenient, one-step, synthesis of β-C-glycosidic ketones in aqueous media*, *Chemical Communications* **2000**, 2049-2050.

28. M.-C. Scherrmann, *Knoevenagel Reaction of Unprotected Sugars*. In *Carbohydrates in Sustainable Development II*, A.P. Rauter, P. Vogel, Y. Queneau, Eds. Springer Berlin Heidelberg: **2010**; Vol. 295, pp 1-18.

29. A. Cavezza, C. Boulle, A. Guéguiniat, P. Pichaud, S. Trouille, L. Ricard, M. Dalko-Csiba, *Synthesis of Pro-XylaneTM: A new biologically active C-glycoside in aqueous media*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 845-849.

30. M. Philippe, D. Semeria *Preparation of cosmetic and hygienic aminodeoxy C-glycosides as amphiphilics, emulsifiers and/or surfactants in shampoo*. WO2002051803A2, **2002**.

31. M. Dalko, L. Breton *Preparation of C-glycosides for use on skin in a cosmetic composition to stimulate the synthesis of glycosaminoglycans*. WO2002051828A2, **2002**.

32. L. Gilbert *The first eco-designed C-Glycoside placed on the market*. http://www.industrialgreenchem.com/pdf-docs/presentations/laurentgilbert.pdf (accessed 05/07/2013).

33. L'Oréal *Moins de solvants pour le pro-xylane*. http://www.loreal.fr/news/moins-de-solvants-pour-le-pro-xylane.aspx (accessed 05/07/2013).

34. E. Wiebus, B. Cornils, *Water as a Reaction Solvent–an Industry Perspective*. In *Organic Reactions in Water*, Blackwell Publishing Ltd: **2007**; pp 366-397.

35. F.M. Kerton, *Alternative Solvents for Green Chemistry*, RSCPublishing, **2009**.

36. J.P.J. Marais, B. Deavours, R.A. Dixon, D. Ferreira, *The Stereochemistry of Flavonoids*. In *The Science of Flavonoids*, E. Grotewold, Ed. Springer: **2007**; pp 1-46.

37. C.A. Williams, *Flavone and Flavonol O-Glycosides*. In *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, O.M. Andersen, K.R. Markham, Eds. CRC Press: **2006**; pp 749-856.

38. B.S.J. Winkel, *The Biosynthesis of Flavonoids*. In *The Science of Flavonoids*, E. Grotewold, Ed. Springer: **2007**; pp 71-95.

39. A. Marston, K. Hostettmann, *Separation and Quantification of Flavonoids*. In *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, O.M. Andersen, K.R. Markham, Eds. CRC Press: **2006**; pp 1-36.

40. *Phenol-Explorer*. http://www.phenol-explorer.eu/ (accessed 20/07/2013).

41. V. Neveu, J. Perez-Jiménez, F. Vos, V. Crespy, L. du Chaffaut, L. Mennen, C. Knox, R. Eisner, J. Cruz, D. Wishart, A. Scalbert, *Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods*, *Database* **2010**.

42. J.A. Rothwell, M. Urpi-Sarda, M. Boto-Ordoñez, C. Knox, R. Llorach, R. Eisner, J. Cruz, V. Neveu, D. Wishart, C. Manach, C. Andres-Lacueva, A. Scalbert, *Phenol-Explorer 2.0: a major update of the Phenol-Explorer database integrating data on polyphenol metabolism and pharmacokinetics in humans and experimental animals*, *Database* **2012**.

43. B. Halliwell, *Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease*, *The American Journal of Medicine* **1991**, *91*, S14-S22.

44. P.-G. Pietta, *Flavonoids as Antioxidants*, *Journal of Natural Products* **2000**, *63*, 1035-1042.

45. P. Cuadra, J.B. Harborne, P.G. Waterman, *Increases in surface flavonols and photosynthetic pigments in Gnaphalium luteo-album in response to UV-B radiation*, *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1377-1383.

46. S.A.B.E. Van Acker, D.-j. Van Den Berg, M.N.J.L. Tromp, D.H. Griffioen, W.P. Van Bennekom, W.J.F. Van Der Vijgh, A. Bast, *Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids*, *Free Radical Biology and Medicine* **1996**, *20*, 331-342.

47. I.F. Cheng, K. Breen, *On the ability of four flavonoids, baicilein, luteolin, naringenin, and quercetin, to suppress the fenton reaction of the iron-ATP complex*, *Biometals* **2000**, *13*, 77-83.

48. M.T. Fernandez, M.L. Mira, M.H. Florêncio, K.R. Jennings, *Iron and copper chelation by flavonoids: an electrospray mass spectrometry study*, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2002**, *92*, 105-111.

49. J. Ren, S. Meng, C.E. Lekka, E. Kaxiras, *Complexation of Flavonoids with Iron: Structure and Optical Signatures*, *The Journal of Physical Chemistry B* **2008**, *112*, 1845-1850.

50. P. Mladěnka, K. Macáková, T. Filipský, L. Zatloukalová, L. Jahodář, P. Bovicelli, I.P. Silvestri, R. Hrdina, L. Saso, *In vitro analysis of iron chelating activity of flavonoids*, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2011**, *105*, 693-701.

51. H. Yin, L. Xu, N.A. Porter, *Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis*, *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 5944-5972.

52. C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, *Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids*, *Free Radical Biology and Medicine* **1996**, *20*, 933-956.

53. S.A.B.E. van Acker, M.J. de Groot, D.-J. van den Berg, M.N.J.L. Tromp, G. Donné-Op den Kelder, W.J.F. van der Vijgh, A. Bast, *A Quantum Chemical Explanation of the Antioxidant Activity of Flavonoids*, *Chemical Research in Toxicology* **1996**, *9*, 1305-1312.

54. T. Yokozawa, C.P. Chen, E. Dong, T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Study on the Inhibitory Effect of Tannins and Flavonoids against the 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl Radical*, *Biochemical Pharmacology* **1998**, *56*, 213-222.

55. Wikipedia *DPPH*. http://en.wikipedia.org/wiki/DPPH (accessed 06/11/2013).

56. O. Dangles, G. Fargeix, C. Dufour, *One-electron oxidation of quercetin and quercetin derivatives in protic and non protic media*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1999**, 1387-1396.

57. V. Krishnamachari, L.H. Levine, C. Zhou, P.W. Paré, *In Vitro Flavon-3-ol Oxidation Mediated by a B Ring Hydroxylation Pattern*, *Chemical Research in Toxicology* **2004**, *17*, 795-804.

58. M. Kajjout, C. Rolando, *Regiospecific synthesis of quercetin O-β-D-glucosylated and O-β-D-glucuronidated isomers*, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4731-4741.

59. N.-G. Li, Z.-H. Shi, Y.-P. Tang, J.-P. Yang, J.-A. Duan, *An efficient partial synthesis of 4'-O-methylquercetin via regioselective protection and alkylation of quercetin*, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2009**, *5*, 60.

60. T. Kumazawa, T. Minatogawa, S. Matsuba, S. Sato, J.-i. Onodera, *An effective synthesis of isoorientin: the regioselective synthesis of a 6-C-glucosylflavone*, *Carbohydrate Research* **2000**, *329*, 507-513.

61. S. Sato, T. Akiya, H. Nishizawa, T. Suzuki, *Total synthesis of three naturally occurring 6,8-di-C-glycosylflavonoids: phloretin, naringenin, and apigenin bis-C-β-D-glucosides*, *Carbohydrate Research* **2006**, *341*, 964-970.

62. S. Sato, T. Akiya, T. Suzuki, J.-i. Onodera, *Environmentally friendly C-glycosylation of phloroacetophenone with unprotected D-glucose using scandium(III) trifluoromethanesulfonate in aqueous media: key compounds for the syntheses of mono- and di-C-glucosylflavonoids*, *Carbohydrate Research* **2004**, *339*, 2611-2614.

63. H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*, *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 2004-2021.

64. R. Turgis, I. Billault, S. Acherar, J. Augé, M.-C. Scherrmann, *Total synthesis of high loading capacity PEG-based supports: evaluation and improvement of the process by use of ultrafiltration and PEG as a solvent*, *Green Chemistry* **2013**, *15*, 1016-1029.

65. J. Zakzeski, P.C.A. Bruijnincx, A.L. Jongerius, B.M. Weckhuysen, *The Catalytic Valorization of Lignin for the Production of Renewable Chemicals*, *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 3552-3599.

66. S. Howard, S.G. Withers, *Bromoketone C-Glycosides, a New Class of β-Glucanase Inactivators*, *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 10326-10331.

67. J.-F. Wang, M. Lei, Q. Li, Z.-M. Ge, X. Wang, R.-T. Li, *A novel and efficient direct aldol condensation from ketones and aromatic aldehydes catalyzed by proline–TEA through a new pathway*, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4826-4833.

68. J.M.J. Frechet, M.J. Farrall, L.J. Nuyens, *Polymeric Reagents.II. Synthesis and Applications of Crosslinked Poly(vinylpyridinium Hydrobromide Perbromide) Resins*, *Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry* **1977**, *11*, 507-514.

69. F. Venturoni, N. Nikbin, S.V. Ley, I.R. Baxendale, *The application of flow microreactors to the preparation of a family of casein kinase I inhibitors*, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 1798-1806.

70. A.C. Jain, R. Khazanchi, R.C. Gupta, *A Facile Synthesis of 2-Methylbenzofurano Derivatives from Polyphenols*, *Synthetic Communications* **1978**, *8*, 251-259.

71. V. Selvarani, B. Annaraj, M.A. Neelakantan, S. Sundaramoorthy, D. Velmurugan, *Synthesis and crystal structure of hydroxyacetophenone Schiff bases containing propargyl moiety: Solvent effects on UV–visible spectra*, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2012**, *91*, 329-337.

72. N. Anand, P. Singh, A. Sharma, S. Tiwari, V. Singh, D.K. Singh, K.K. Srivastava, B.N. Singh, R.P. Tripathi, *Synthesis and evaluation of small libraries of triazolylmethoxy chalcones, flavanones and 2-aminopyrimidines as inhibitors of mycobacterial FAS-II and PknG*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20*, 5150-5163.

73. R. Mestres, *A green look at the aldol reaction*, *Green Chemistry* **2004**, *6*, 583-603.

74. E.F. Kurth, *The Preparation of the Polyhydroxychalcones*, *Journal of the American Chemical Society* **1939**, *61*, 861-862.

75. T.A. Geissman, R.O. Clinton, *Flavanones and Related Compounds. I. The Preparation of Polyhydroxychalcones and -Flavanones*, *Journal of the American Chemical Society* **1946**, *68*, 697-700.

76. K.L. Lahtchev, D.I. Batovska, S.P. Parushev, V.M. Ubiyvovk, A.A. Sibirny, *Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains*, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *43*, 2220-2228.

77. S. Sogawa, Y. Nihro, H. Ueda, A. Izumi, T. Miki, H. Matsumoto, T. Satoh, *3,4-Dihydroxychalcones as potent 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors*, *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, *36*, 3904-3909.

78. N. Jun, G. Hong, K. Jun, *Synthesis and evaluation of 2',4',6'-trihydroxychalcones as a new class of tyrosinase inhibitors*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 2396-2402.

79. B.-T. Kim, K.-J. O, J.-C. Chun, K.-J. Hwang, *Synthesis of Dihydroxylated Chalcone Derivatives with Diverse Substitution Patterns and Their Radical Scavenging Ability toward DPPH Free Radicals*, *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2008**, *29*, 1125-1130.

80. W.D. Seo, J.H. Kim, J.E. Kang, H.W. Ryu, M.J. Curtis-Long, H.S. Lee, M.S. Yang, K.H. Park, *Sulfonamide chalcone as a new class of α-glucosidase inhibitors*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 5514-5516.

81. H.S. Bodiwala, S. Sabde, P. Gupta, R. Mukherjee, R. Kumar, P. Garg, K.K. Bhutani, D. Mitra, I.P. Singh, *Design and synthesis of caffeoyl-anilides as portmanteau inhibitors of HIV-1 integrase and CCR5*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 1256-1263.

82. J.P.J. Marais, D. Ferreira, D. Slade, *Stereoselective synthesis of monomeric flavonoids*, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2145-2176.

83. E.R. Jarvo, S.J. Miller, *Amino acids and peptides as asymmetric organocatalysts*, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481-2495.

84. B. List, *Proline-catalyzed asymmetric reactions*, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.

85. A.C. Cope, *Condensation Reactions. I. The Condensation of Ketones with Cyanoacetic Esters and the Mechanism of the Knoevenagel Reaction*, *Journal of the American Chemical Society* **1937**, *59*, 2327-2330.

86. A.C. Cope, C.M. Hofmann, C. Wyckoff, E. Hardenbergh, *Condensation Reactions. II. Alkylidene Cyanoacetic and Malonic Esters*, *Journal of the American Chemical Society* **1941**, *63*, 3452-3456.

87. G. Stork, E.E. van Tamelen, L.J. Friedman, A.W. Burgstahler, *A Stereospecific Synthesis of Cantharidin*, *Journal of the American Chemical Society* **1953**, *75*, 384-392.

88. R.B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W.M. McLamore, *The Total Synthesis of Steroids*, *Journal of the American Chemical Society* **1952**, *74*, 4223-4251.

89. H.D. Locksley, D.K. Rainey, T.A. Rohan, *Pungent compounds. Part I. An improved synthesis of the paradols (alkyl 4-hydroxy-3-methoxyphenethyl ketones) and an assessment of their pungency*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1972**, 3001-3006.

90. H. Itokawa, R. Aiyama, A. Ikuta, *Synthesis of Diarylheptanoids and Assessment of Their Pungency*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1983**, *31*, 2491-2496.

91. K.B. Old, L. Main, *The kinetics and mechanism of the cyclisation of some 2'-hydroxychalcones to flavanones in basic aqueous solution*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1982**, 1309-1312.

92. J.J.P. Furlong, N.S. Nudelman, *Mechanism of cyclization of substituted 2'-hydroxychalcones to flavanones*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1985**, 633-639.

93. C.O. Miles, L. Main, *Kinetics and mechanism of the cyclisation of 2',6'-dihydroxy-4,4'-dimethoxy-chalcone; influence of the 6'-hydroxy group on the rate of cyclisation under neutral conditions*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1985**, 1639-1642.

94. C.O. Miles, L. Main, *The kinetics and mechanism, and the equilibrium position as a function of pH, of the isomerisation of naringin and the 4'-rhamnoglucoside of 2',4,4',6'-tetrahydroxychalcone*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1988**, 195-198.

95. A. Cisak, C. Mielczarek, *Practical and theoretical aspects of flavanone-chalcone isomerisations*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1992**, 1603-1607.

96. R.G. Button, P.J. Taylor, *The reversible cyclisation of a chalcone, 1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)prop-2-en-1-one: a kinetic and mechanistic study*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1992**, 1571-1580.

97. J. Mai, E. Hoxha, C.E. Morton, B.M. Muller, M.J. Adler, *Towards a dynamic covalent molecular switch: substituent effects in chalcone/flavanone isomerism*, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 3421-3423.

98. D.D. Keane, K.G. Marathe, W.I. O'Sullivan, E.M. Philbin, R.M. Simons, P.C. Teague, *Configuration and conformation of 3-arylideneflavanones*, *The Journal of Organic Chemistry* **1970**, *35*, 2286-2290.

99. D.D. Dhavale, P. Joshi, K.G. Marathe, *Flavanoids. Part 6. The kinetics and mechanism of base-catalysed isomerisation of 3-arylideneflavanones*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, 449-452.

100. H. Mohindra Chawla, S. Kumar Sharma, *Novel One Pot Convenient Synthesis of 3-Benzylidene-2-phenyl-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-ones*, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1527-1534.

101. S. Huang, Y. Zhao, X. Zhou, Y. Wu, P. Wu, T. Liu, B. Yang, Y. Hu, X. Dong, *Design, synthesis and biological evaluation of 3-benzylideneflavanone derivatives as cytotoxic agents*, *Medicinal Chemistry Research* **2012**, *21*, 4150-4157.

102. B. Kupcewicz, G. Balcerowska-Czerniak, M. Małecka, P. Paneth, U. Krajewska, M. Rozalski, *Structure–cytotoxic activity relationship of 3-arylideneflavanone and chromanone (E,Z isomers) and 3-arylflavones*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 4102-4106.

103. T. Oyamada, *A new general method for the synthesis of the derivatives of flavonol*, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1935**, *10*, 182-186.

104. J. Algar, J.P. Flynn, *A new method for the synthesis of flavonols*, *Proceedings of the Royal Irish Academy* **1934**, *42B*, 1.

105. T.A. Geissman, D.K. Fukushima, *Flavonones and Related Compounds. V. The Oxidation of 2'-Hydroxychalcones with Alkaline Hydrogen Peroxide*, *Journal of the American Chemical Society* **1948**, *70*, 1686-1689.

106. F.M. Dean, V. Podimuang, *The course of the Algar-Flynn-Oyamada (A.F.O.) reaction*, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1965**, *0*, 3978-3987.

107. K. Tanaka, T. Sugino, *Efficient conversion of 2'-hydroxychalcones into flavanones and flavanols in a water suspension medium*, *Green Chemistry* **2001**, *3*, 133-134.

108. S. Gunduz, A.C. Goren, T. Ozturk, *Facile Syntheses of 3-Hydroxyflavones*, *Organic Letters* **2012**, *14*, 1576-1579.

109. A. Nishinaga, T. Tojo, H. Tomita, T. Matsuura, *Base-catalysed oxygenolysis of 3-hydroxyflavones*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1979**, 2511-2516.

110. C. Tournaire, M. Hocquaux, I. Beck, E. Oliveros, M.-T. Maurette, *Activité anti-oxydante de flavonoïdes réactivité avec le superoxyde de potassium en phase hétérogène*, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9303-9314.

111. V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes*, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2596-2599.

112. C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides*, *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3057-3064.

113. M. Meldal, C.W. Tornøe, *Cu-Catalyzed Azide−Alkyne Cycloaddition*, *Chemical Reviews* **2008**, *108*, 2952-3015.

114. J.E. Hein, V.V. Fokin, *Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides*, *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 1302-1315.

115. F. Heaney, *Nitrile Oxide/Alkyne Cycloadditions–A Credible Platform for Synthesis of Bioinspired Molecules by Metal-Free Molecular Clicking*, *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 3043-3058.

116. J.R. Requena, C.-C. Chao, R.L. Levine, E.R. Stadtman, *Glutamic and aminoadipic semialdehydes are the main carbonyl products of metal-catalyzed oxidation of proteins*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2001**, *98*, 69-74.

117. D.S. Sigman, A. Mazumder, D.M. Perrin, *Chemical nucleases*, *Chemical Reviews* **1993**, *93*, 2295-2316.

118. N.A. Rodios, *13C NMR spectra of 1-(α-aroyloxyarylideneamino)-1,2,3-triazoles. Identification of 4,5-unsymmetrically substituted derivatives*, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1984**, *21*, 1169-1173.

119. A. Dondoni, A. Marra, *C-Glycoside Clustering on Calix[4]arene, Adamantane, and Benzene Scaffolds through 1,2,3-Triazole Linkers*, *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 7546-7557.

120. X. Creary, A. Anderson, C. Brophy, F. Crowell, Z. Funk, *Method for Assigning Structure of 1,2,3-Triazoles*, *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 8756-8761.

121. M. Corredor, J. Bujons, A. Messeguer, I. Alfonso, *15N NMR spectroscopic and theoretical GIAO-DFT studies for the unambiguous characterization of disubstituted 1,2,3-triazoles*, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 7318-7325.

122. M. Fuchs, W. Goessler, C. Pilger, C.O. Kappe, *Mechanistic Insights into Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions using Continuous Flow Conditions*, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, *352*, 323-328.

123. *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Note for guidance on specification limits for residues of metal catalysts*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003588.pdf (accessed 01/09/2013).

124. N. Prosa, R. Turgis, R. Piccardi, M.-C. Scherrmann, *Soluble Polymer-Supported Flow Synthesis: A Green Process for the Preparation of Heterocycles*, *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2188-2200.

125. Y.J. Moon, L. Wang, R. DiCenzo, M.E. Morris, *Quercetin pharmacokinetics in humans*, *Biopharmaceutics & Drug Disposition* **2008**, *29*, 205-217.

126. *Molinspiration*. http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties (accessed 05/2013).

Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels.

Le but de notre projet était d'établir un procédé éco-compatible pour la synthèse de composés possédant une activité antioxydante. Le choix des molécules cibles s'est porté sur des glycosylflavonols. Plutôt que d'effectuer une synthèse totale des composés existant dans la nature, difficilement isolés, et montrant une activité intéressante, nous avons choisi de préparer une nouvelle classe de molécules dont les éléments structuraux nécessaires à l'activité antioxydante sont maintenus mais présentent un lien glycosidique facile à réaliser.

Chaque étape de la synthèse a été conçue et réalisée en suivant les principes de la chimie verte. Nous avons donc favorisé les réactions à l'économie d'atomes élevée, évité l'utilisation de groupements protecteurs et utilisé des solvants verts : polyéthylène glycol, eau, éthanol. La stratégie mise en place s'appuie sur une synthèse convergente. D'une part le motif sucre est synthétisé sous forme d'un *C*-glycoside afin d'augmenter sa stabilité par rapport à des conditions d'hydrolyse chimique ou enzymatique. D'autre part la synthèse de différentes polyhydroxychalcones par une nouvelle méthode ne nécessitant pas de groupements protecteurs a permis d'obtenir différents motifs flavonoïdes. Le lien entre le motif sucre et les motifs flavonoïdes a ensuite été établi en utilisant la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre (I) entre un azoture et un alcyne. Cette réaction a par ailleurs été l'objet d'une étude qui a montré que le polyéthylène glycol est un solvant de choix pour cette réaction puisqu'il permet notamment de réduire la contamination des produits de synthèse par le cuivre.

Ainsi deux glycosylflavonols et quatre mélanges glycosylchalcone-glycosylflavanone ont été synthétisés en milieu éco-compatible et sans groupement protecteur. De plus, les réactions et les étapes de purification ont été optimisées afin de réduire la quantité de déchets générés au cours du procédé. Enfin, l'évaluation par les métriques de la chimie verte a été effectuée pour chaque étape de synthèse ainsi que pour la globalité du procédé.

Mots clés :

- Chimie verte
- Solvants éco-compatibles
- Métriques de la chimie verte
- Flavonoïdes
- Glycosylflavonoïdes

Eco-friendly synthesis of flavonoids functionalized by glucose as potential antioxidants.

The aim of this project was to develop an eco-friendly process for the synthesis of compounds endowed with antioxidant activity. The target molecules were glycosylflavonols. Instead of performing a total synthesis of natural compounds, difficult to isolate, and showing an interesting activity, we decided to prepare a new class of molecules in which the structural elements necessary for antioxidant activity are maintained but having a glycosidic linkage easy to achieve.

Each step of the synthesis was designed and carried out following the principles of green chemistry. We have promoted reactions with a high atom economy, avoided the use of protecting groups and used polyethylene glycol, water, and ethanol as green solvents. The strategy was based on a convergent synthesis. Firstly, sugar moiety was synthesized as a *C*-glycoside to increase its stability with respect to conditions of chemical or enzymatic hydrolysis. On the other hand, the synthesis of different polyhydroxychalcones by a new method that does not require protecting groups yielded different flavonoid moieties. The link between the sugar moiety and flavonoids moieties was then achieved using the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC). This reaction has also been the subject of a study that showed that polyethylene glycol is a solvent of choice for this reaction, since it allowed reducing the copper contamination of the products.

Two glycosylflavonols and four mixtures of glycosylchalcone-glycosylflavanone were synthesized in eco-friendly solvents without the use of protecting groups. Furthermore, reactions and purification steps were optimized to reduce the amount of waste generated during the process. Finally, the evaluation by green chemistry metrics was performed for each step of the synthesis as well as for the whole process.

Keywords:

- Green chemistry,
- Eco-friendly solvents,
- Green chemistry metrics,
- Flavonoids,
- Glycosylflavonoids.