



HAL
open science

**Synthèse totale de la vescaline, substance naturelle
bioactive de la famille des ellagitannins
C-arylglicosidiques**

Antoine Richieu

► **To cite this version:**

Antoine Richieu. Synthèse totale de la vescaline, substance naturelle bioactive de la famille des ellagitannins C-arylglicosidiques. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0937 . tel-01968030

HAL Id: tel-01968030

<https://theses.hal.science/tel-01968030>

Submitted on 2 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

PRESENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **M. Antoine RICHIEU**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITE : **CHIMIE ORGANIQUE**

**Synthèse Totale de la Vescaline,
Substance Naturelle Bioactive de la Famille des Ellagitannins C-Arylglucosidiques**

Directeur de thèse : Dr. Denis DEFFIEUX

Soutenue le : 22 décembre 2017

Après avis de :

MM.	Olivier MARTIN	Professeur, UMR 7311, Orléans	Rapporteur
	Erwan POUPON	Professeur, UMR 8076, Paris	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

MM.	Olivier MARTIN	Professeur, UMR 7311, Orléans	Rapporteur
	Erwan POUPON	Professeur, UMR 8076, Paris	Rapporteur
	Thierry TOUPANCE	Professeur, UMR 5255, Bordeaux	Président du jury
	Denis DEFFIEUX	Docteur, UMR 5255, Bordeaux	Directeur de thèse
	Stéphane QUIDEAU	Professeur, UMR 5255, Bordeaux	Examineur
	Stefan CHASSAING	Docteur, UMR 7177, Strasbourg	Examineur

Institut des Sciences Moléculaires (ISM, CNRS-UMR 5255)

Bâtiment A12, Université de Bordeaux, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence, France

Remerciements

Je souhaite en premier lieu remercier le professeur Stéphane Quideau, directeur de l'équipe Synthèse et Activité des Substances Naturelles (SASN), pour m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein de son laboratoire (groupe Synthèse organique et substances naturelles, ORGA) de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM). J'adresse également mes remerciements à mon directeur de thèse Denis Deffieux, qui m'a encadré pendant ces trois années et qui a su attendre patiemment les résultats ; un grand merci pour ton soutien et l'aide que tu m'as apportés pour la rédaction. Par ailleurs, je remercie le professeur Laurent Pouységu pour ses conseils avisés en séminaire et Philippe Peixoto qui a su partager son expérience en synthèse totale et m'a ainsi permis de connaître les bonnes pratiques de laboratoire. Je remercie l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail que vous avez enrichi par vos expertises et vos expériences respectives.

Le début de ma thèse s'étant déroulé à l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) dont je garderai un bon souvenir, je remercie l'ensemble du personnel de cet institut. Je suis plus particulièrement reconnaissant envers Frédéric Friscourt (et sa petite équipe) qui m'a laissé utiliser le photoréacteur, parfois sur de longues périodes. Merci à Loïc de la spectro de masse pour sa disponibilité (et pour toutes les bouteilles en verre !), à Rémi pour m'avoir formé en HPLC, et surtout pour nos discussions souvent intéressantes. J'ai également partagé de bons moments avec mes voisins de paillasse : Sofiane : toutes mes félicitations pour ton mariage et merci pour les publis « Hétérocycles » depuis l'Algérie. J'adresse mes salutations à Nicoletta Brindani (ciao monoMOM !), avec qui j'ai collaboré sur la synthèse de la vescalagine au cours de ses 6 mois en France ; à Stéphanie et Aitor pour leur bonne humeur quotidienne ; à Simon qui a su prendre sur son temps pour aider les autres étudiants ; à Tien, notre chimiste-biologiste si loin de nous aujourd'hui (après ton départ, j'ai occupé ta paillasse équipée d'un rotavap individuel : quel bonheur !).

Je remercie le personnel de l'ISM, institut dans lequel nous avons déménagé lors de ma 3^{ème} année de thèse. Plus précisément, Marie du CESAMO qui me laisse utiliser le lyoph (même la nuit) et les responsables de la RMN : Yannick et Cybille qui m'ont sorti tous les spectres des produits naturels sur le 600. Ce fut l'occasion de rencontrer Anaëlle, la nouvelle technicienne et Eloïse, stagiaire de M2. Merci à Kevino (en 3^e année), avec qui j'ai passé de bons moments et qui détient le record du nombre de manip lancées au cours d'une thèse. Merci à tous les autres, en commençant par les étudiants que j'ai encadrés : Jeremy, Dalila, Amandine, Batiste, Salla, Luana, Emilie ; Yoan & Nicolas (les nouveaux doctorants), Mourad, Rich, Nurby et Diane qui a organisé toutes les sorties entre doctorants.

Je tiens également à remercier Sylvie qui m'a hébergé les premiers jours de ma formation à Bordeaux. Je finirai en remerciant profondément mes parents, mes frères, mes grands-parents, mes amis proches, ainsi que tous les membres de ma famille qui m'ont soutenu du début à la fin de l'aventure.

Sommaire

❖ Remerciements	3
❖ Sommaire	4
❖ Abréviations	8
❖ Introduction générale	11
❖ Chapitre 1. Des polyphénols aux ellagitannins C-arylglicosidiques	14
I. 1. Présentation des polyphénols	14
I. 1. 1. Historique et définitions	14
I. 1. 2. Les différentes familles de polyphénols	15
I. 1. 3. Les quatre familles de tannins	18
I. 2. Les ellagitannins	22
I. 2. 1. Présentation et classification	22
1. Présentation	22
2. Motifs structuraux caractéristiques des ellagitannins	22
3. Classification des ellagitannins	26
I. 2. 2. Aspects de biosynthèse	33
I. 2. 3. Extraction et isolation des ellagitannins C-glucosidiques	38
1. Sources naturelles des ellagitannins	38
2. Processus de vieillissement du vin en fût de chêne	41
I. 2. 4. Activités biologiques des ellagitannins C-arylglicosidiques	43
1. Inhibition sélective de la topoisomérase II α	44
2. Déstructuration sélective de l'actine-F	45
I. 3. Synthèses totales d'ellagitannins	46
I. 3. 1. Premières synthèses totales d'ellagitannins naturels : les tellimagrandines I et II	46
I. 3. 2. Deux stratégies de construction du motif HHDP	50

I. 3. 3. Synthèses totales d'ellagitannins porteurs d'un motif HHDP	53
1. Synthèses totales de la sanguine H-5 : un ellagitannin porteur d'un motif 2,3-HHDP	53
2. Synthèses totales d'ellagitannins sans protection du D-glucose	55
3. Autres synthèses totales d'ellagitannins	57
I. 3. 4. Ouverture du glucopyranose et C-arylglicosidation	59
1. Hémisynthèses de la casuarine et de la stachyurine 5-O-dégallylée	59
2. Ouverture d'hémiacétals cycliques par réaction de Wittig	61
I. 3. 5. Synthèses totales d'ellagitannins comportant un D-glucose sous forme ouverte	64
1. Synthèses totales de la lagerstannine C, un ellagitannin dérivé de l'acide D-gluconique	64
2. Première synthèse totale d'un ellagitannin C-arylglicosidique naturel : l'épunicacortéine A 5-O-dégallylée	68
I. 4. Révision de structure des ellagitannins C-glucosidiques	72
I. 4. 1. Révision de la configuration de l'alcool en C ₁ (1990)	72
I. 4. 2. Détermination de l'atropoisométrie de l'unité NHTP (2015)	76
I. 5. Objectif initial de la thèse	80
❖ Chapitre 2. Synthèse totale de la vescaline	82
II. 1. Stratégie de synthèse bio-inspirée de la vescaline	82
II. 2. Synthèse du précurseur de couplage biarylique E	84
II. 2. 1. Synthèse des précurseurs galloyles G'	84
II. 2. 2. Synthèse du précurseur D-glucopyranosique F	87
II. 2. 3. Synthèse du digallate E	89
II. 3. Synthèse de l'hémiacétal D porteur d'un HHDP	91
II. 3. 1. Préparation de l'unité 2,3-(S)-HHDP par couplage oxydant	91
II. 3. 2. Protection des phénols en <i>méta</i> du motif 2,3-HHDP	94
II. 3. 3. Photolyse de l' <i>ortho</i> -nitrobenzyl anomérique	95
II. 4. Ouverture du D-glucopyranose par réaction de Wittig menant à l'oléfine C	96
II. 5. Préparation de l'aldéhyde B analogue de la liquidambine	102
II. 5. 1. Dihydroxylation de l'oléfine 77	102

II. 5. 2. Clivage oxydant conduisant à l'aldéhyde 79 intermédiaire	104
II. 6. Synthèse du C-arylglucoside intermédiaire A	106
II. 6. 1. Rappels	106
II. 6. 2. C-arylglucosidation conduisant au dérivé α,β - 82	107
II. 7. Développement de nouvelles conditions de couplage oxydant terarylique	110
II. 7. 1. Notion de couplage oxydant croisé	110
II. 7. 2. Premiers essais de couplage oxydant croisé dans les conditions de H. Yamada	113
II. 7. 3. Optimisation des conditions de couplage oxydant croisé terarylique	115
II. 8. Préparation de la vescaline	121
❖ Chapitre 3. Synthèses totales de la puniacortéine A, de l'épipunicacortéine A et de la castaline	125
III. 1. Synthèses totales de la puniacortéine A et de l'épipunicacortéine A	125
III. 2. Synthèse totale de la castaline	129
❖ Chapitre 4. En route vers la synthèse de la vescalagine et de la castalagine	133
IV. 1. Première proposition d'une séquence synthétique permettant d'accéder aux ellagitannins C-arylglucosidiques	134
IV. 2. Etude bibliographique relative au double couplage en 2,3-/4,6- du D-glucofuranose	136
IV. 3. Etude du couplage oxydant à l'aide de CuCl₂·diamine appliqué au digallate 64	138
IV. 4. Etude du double couplage oxydant biomimétique à l'aide de CuCl₂·diamine appliqué au tétragallate 111	140
IV. 5. Proposition d'une séquence synthétique biomimétique permettant d'accéder aux ellagitannins C-arylglucosidiques	142
❖ Chapitre 5. Tentatives de cristallisation d'ellagitannins C-arylglucosidiques	144
V. 1. Premiers essais de cristallisation d'ellagitannins C-arylglucosidiques	144
V. 2. Reconnaissance galactose-lectine lecA mise à profit pour la cristallisation de molécules organiques	146
V. 3. Stratégie de construction d'un ensemble vescalagine-linker-galactose	148
V. 4. Synthèse de l'ensemble vescalagine-linker-galactose	150

V. 4. 1. Synthèse du linker (fragment I)	150
V. 4. 2. Synthèse de l'ensemble galactose-linker	151
V. 4. 3. Synthèse de l'ensemble vescalagine-linker-galactose	152
V. 5. Essais de co-cristallisation de l'ensemble vescalagine-linker-galactose avec la lectine LecA	154
❖ Conclusion générale et perspectives	156
❖ Chapitre 6. Experimental part	159
VI. 1. General	159
VI. 2. Synthesis and characterization of products	161
❖ Annexes	235
Annex 1 : (-)-Vescalin characterization	235
Annex 2 : (-)-Punicacortein A characterization	244
Annex 3 : (-)-Epipunicacortein A characterization	252
Annex 4 : (+)-Castalin characterization	258
❖ Références bibliographiques	264

Abréviations

Au long de ce manuscrit, les composés organiques sont désignés par un numéro écrit en gras. Les références bibliographiques indiquées par un nombre en exposant, sont rassemblées à la fin de ce manuscrit. Les protocoles et les données expérimentales des composés synthétisés sont rédigés en anglais dans la partie expérimentale (Chapitre 6).

Les formules et abréviations utilisées sont listées ci-dessous :

Ac	Acétyle
Ar	Aromatique
Bn	Benzyle
brsm	based on recovered starting material
Bu	Butyle
CAN	Ceric Ammonium Nitrate
cat.	catalytique
CCM (TLC)	Chromatographie sur Couche Mince
CD	Circular Dichroism
COSY	Spectroscopie de corrélation homonucléaire en $^3J(^1\text{H} - ^1\text{H})$
C _q	Carbone Quaternaire
CSA	CamphorSulfonic Acid
DBU	1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undéc-7-ène
DCC	DiCyclohexylCarbodiimide
DCU	DiCyclohexylUrée
DHDG	DésHydroDiGalloyle
DHHDP	DésHydroHexaHydroxyDiPhénoyle
DIPEA	DiIsoPropylEthylAmine
DMAP	4-DiMéthylAminoPyridine
DME	DiMéthoxyEthane
DMF	<i>N,N</i> -DiMéthylFormamide
DMP	Dess-Martin Periodinane
DMSO	DiMéthylSulfOxyde
DTT	DiThioThrétol
ECD	Electronic Circular Dichroism
EDC, EDCI	1-Ethyl-3-(3-Diméthylaminopropyl)CarbodiImide
<i>ee</i>	excès énantiomérique

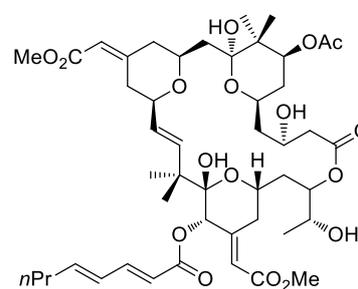
équiv	équivalent
ESIMS	ElectroSpray Ionisation Mass Spectrometry
Et	Ethyle
G	Galloyle
P	Groupement Protecteur
HAT	Hydrogen Atom Transfer
HHDP	HexaHydroxyDiPhénoyle
HMBC	Spectroscopie de corrélation hétéronucléaire longue distance ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$)
HMDS	HexaMéthylDiSiloxane
HPLC	High Performance Liquid Spectroscopy
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Spectroscopie de corrélation hétéronucléaire en 2J ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$)
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Im	Imidazole
lit.	littérature
Me	Méthyle
MOM	MéthOxyMéthyle
m.p.	melting point (point de fusion)
NBS	<i>N</i> -BromoSuccinimide
NHTP	NonaHydroxyTriPhénoyle
NMO	<i>N</i> -méthylMorpholine <i>N</i> -Oxide
NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
Nu	Nucléophile
PCM model	Polarizable Continuum Model
PDC	Piridinium DiChromate
PET	Petroleum Ether
β -PGG	β -Penta- <i>O</i> -Galloyl- <i>D</i> -Glucopyranose
Ph	Phényle
PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
ppm	partie par million
Pr	Propyle
PMB	<i>Para</i> -MéthoxyBenzyle
R_f	Rapport Frontal
t_R (R_t)	Temps de Rétention
RMN (NMR)	Résonnance Magnétique Nucléaire
ROS	Reactive Oxygen Species
SET	Single Electron Transfer

ta (rt)	Température Ambiante
TBAF	TetraButylAmmonium Fluoride
TBDPS	<i>Tert</i> -ButylDiPhénylSilyle
TBS	<i>Tert</i> -ButyldiméthylSilyle
TDDFT	Time-Dependant Density Functional Theory
TFE	2,2,2-TriFluoroEthanol
THF	TetraHydroFurane
TIPS	TriIsoPropylSilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -TetraMethylEthyleneDiamine
UDP	Uridine DiPhosphate

Introduction Générale

Le monde du vivant rassemble une incroyable quantité de substances qui exhibent une grande variété de motifs structuraux aussi originaux que complexes. L'ensemble de ces molécules naturelles constitue une réserve exploitable quasi-inépuisable pour le chimiste organicien. En effet, une part importante des médicaments actuellement disponibles sur le marché proviennent de sources naturelles issues d'environnements variés, terrestres ou marins. Cependant, ces ressources naturelles ne sont pas toujours disponibles en quantité suffisante et les procédés d'isolation sont parfois très longs et coûteux. Cet état de fait a poussé les chimistes organiciens à développer la synthèse totale d'un grand nombre de ces molécules naturelles à partir de fragments disponibles commercialement.

Un exemple illustre parfaitement l'importance de la synthèse totale : les bryostatines. En 1982, G. R. Pettit^[1] a isolé la bryostatine 1 d'un animal marin nommé *Bugula neritina*. Présentant une activité antinéoplasique associée à une faible toxicité, les composés de cette famille se sont avérés être d'excellents candidats pour le traitement du cancer.^[2] Néanmoins, la faible concentration des bryostatines à l'état naturel et de ce fait son prix élevé, ont poussé les chimistes organiciens



bryostatine 1

à développer des synthèses totales efficaces.^[2-4] Par la suite, la préparation d'analogues, appelés bryologues, a conduit à une simplification de structure accompagnée d'une réduction du nombre d'étapes de synthèse, tout en conservant une activité biologique similaire.^[5-7]

Après plusieurs millions d'années, les voies de biosynthèse conduisant aux architectures naturelles les plus complexes *via* l'action d'enzymes ont été optimisées par le monde du vivant en empruntant les chemins réactionnels les plus courts et conduisant majoritairement aux composés les plus stables. Les voies de biosynthèse des produits naturels ont donc, tout naturellement, inspiré les chimistes organiciens dès le début du XX^e siècle. Lorsqu'une synthèse totale est inspirée de la biogenèse de la molécule-cible, elle est généralement fiable, économique en atomes et en étapes, et souvent stéréocontrôlée.

Mener à bien une synthèse totale bio-inspirée d'un produit naturel constitue en soi un défi mais permet surtout de formuler puis vérifier des hypothèses de biogenèse, de confirmer les structures chimiques des intermédiaires et du produit final, d'accéder à certains analogues potentiellement bioactifs indisponibles par hémisynthèse, de mieux appréhender la réactivité chimique pour finalement s'approcher au plus près de la biosynthèse du produit naturel considéré.

L'objectif premier de ma thèse est la préparation de la vescaline : un polyphénol de la famille des ellagitannins *C*-arylglicosidiques présent à l'état naturel dans certaines plantes et notamment dans

le chêne de type *Quercus*. Ce travail de recherche ambitieux avait déjà fait l'objet de deux thèses au sein du laboratoire, celles de Gaëlle Malik et celle d'Anna Natangelo. Ces travaux préliminaires ayant conduit à l'obtention de l'épipunicacortéine A 5-*O*-dégallylée, précurseur avancé de la vescaline, ont fait l'objet de deux publications :

(1) D. Deffieux, A. Natangelo, G. Malik, L. Pouységu, J. Charris, S. Quideau, First and biomimetic total synthesis of a member of the *C*-glucosidic subclass of ellagitannins, 5-*O*-desgalloylepunicacortéine A, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1628-1630.^[8]

(2) G. Malik, A. Natangelo, J. Charris, L. Pouységu, S. Manfredini, D. Cavagnat, T. Buffeteau, D. Deffieux, S. Quideau, Synthetic Studies toward *C*-Glucosidic Ellagitannins: A Biomimetic Total Synthesis of 5-*O*-Desgalloylepunicacortéine A, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9063–9074.^[9]

C'est dans ce contexte de synthèse totale que s'inscrit mon projet de thèse : la synthèse totale de la vescaline.

A ce jour, la diffusion des résultats scientifiques de mon travail de thèse a été assurée par :

- A. Un poster présenté aux journées scientifiques de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM UMR 5255) 2016 et 2017 à Bordeaux et au 7^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale (SFST7) à Orsay : A. Richieu, N. Brindani, S. Quideau, D. Deffieux, « Synthèse totale de la vescaline, Substance bioactive de la famille des ellagitannins *C*-arylglycosidiques »
- B. Une communication dans une revue scientifique : A. Richieu, P. A. Peixoto, L. Pouységu, D. Deffieux*, S. Quideau*, Bioinspired Total Synthesis of (–)-Vescalin, a Nonhydroxytriphenoylated *C*-Glucosidic Ellagitannin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13833-13837.^[10]
- C. Une communication orale présentée le 17 novembre 2017 à Pessac au prix de thèse en chimie 2017 organisé par la section Aquitaine de la Société Chimique de France (SCF) : A. Richieu, S. Quideau, D. Deffieux : « Synthèse Totale de la Vescaline et de ses Congénères ».

Le premier chapitre de ce manuscrit permettra d'introduire les notions de polyphénols et de tannins, et d'établir l'état de l'art dans le domaine des ellagitannins. Nous examinerons par la suite les procédés d'extraction, d'isolation et de caractérisation menés sur les ellagitannins *C*-glucosidiques ainsi que leurs activités biologiques prometteuses. Les approches synthétiques adoptées dans la littérature pour préparer de tels composés seront également discutées, en nous attardant sur les stratégies de couplage oxydant phénolique et d'obtention de liaison *C*-arylglycosidique. Nous concluons cette première partie en décrivant les révisions de structure propres aux ellagitannins *C*-glucosidiques (stéréochimie du C₁ et atropoisomérisation du motif NHTP) sur lesquelles s'appuie l'élaboration de la stratégie synthétique de la vescaline présentée dans ce mémoire.

Dans un deuxième chapitre, nous présenterons les étapes clés de l'analyse rétrosynthétique de la vescaline, principalement basées sur les hypothèses de biogenèse des ellagitannins *C*-arylglycosidiques connues à ce jour. Par la suite, nous présenterons les résultats obtenus au cours de la synthèse de la vescaline.

Dans un troisième chapitre, nous exploiterons la voie de synthèse élaborée pour la vescaline afin de préparer trois autres congénères *C*-arylglycosidiques : la puniacortéine A, l'épipunicacortéine A, et la castaline.

Dans un quatrième chapitre, nous décrirons les premiers résultats obtenus dans le cadre de la synthèse d'ellagitannins *C*-arylglycosidiques porteurs de motifs 4,6-HHDP qui permettent de proposer une stratégie de synthèse biomimétique permettant l'accès à l'ensemble des ellagitannins notamment *C*-arylglycosidiques tels que : la vescalagine et la castalagine.

Dans un cinquième chapitre, nous présenterons les tentatives de cristallisation de la vescalagine réalisées pour déterminer sa configuration absolue, plus particulièrement celle de l'atropoisomérisation de l'unité NHTP en présentant les essais de cristallisations réalisées sur des ellagitannins analogues. Nous aborderons également la tentative de co-cristallisation de la vescalagine avec la lectine lecA réalisée en collaboration avec l'équipe de J.-L. Reymond.

Enfin, le sixième chapitre regroupe les techniques expérimentales, les conditions opératoires et les données analytiques des différents intermédiaires de synthèse et des produits naturels.

Chapitre 1. Des polyphénols aux ellagitannins C-arylglicosidiques

1. Présentation des polyphénols

1.1. Historique et définitions

Connu depuis l'antiquité pour la capacité à tanner les peaux de bêtes en cuir, le mélange de substances contenues dans les extraits de plantes appelés « tannins végétaux » a éveillé depuis bientôt un siècle la curiosité des chimistes qui ont cherché à en déterminer la composition. Ce furent les chimistes E. Fischer et K. Freudenberg^[11,12] qui déterminèrent la nature polyphénolique de ces « tannins végétaux ». Cependant, le manque d'outils analytiques disponibles à l'époque ne leur permit pas de déterminer avec exactitude la composition moléculaire de ces extraits de plantes. Cependant, en révélant la complexité structurale des constituants polyphénoliques, ils ont éveillé une curiosité dans le monde scientifique qui ne fera que croître jusqu'à aujourd'hui.

Revenons en arrière dans l'histoire, la première mention de fabrication en cuir par tannage (précipitation du collagène animal par un tannin) date de 800 à 500 avant J.-C. durant la période archaïque des anciens grecs qui développèrent un processus à partir de noix de galls du chêne. Les tannins végétaux sont pour leur part cités dans l'encyclopédie des plantes *Historia Plantarum* écrite par Theodorus of Eressus (371 à 286 avant J.-C). Depuis ces temps reculés, jusqu'au 20^e siècle, la recherche scientifique associée à ces composés a toujours été en étroite relation avec l'industrie du cuir. En Europe, les matières premières nécessaires au tannage étant principalement importées d'Amérique du Sud sous forme de quebracho, la maîtrise de ces ressources est devenue stratégique pendant la 2^e guerre mondiale. L'Allemagne développa alors une alternative au quebracho en produisant les tannins à partir du chêne ; elle parvient ainsi à se passer de l'importation de quebracho pour produire l'équipement en cuir de l'armée.^[13]

C'est en 1957 que T. White, un chimiste impliqué dans l'industrie du quebracho, déclara que l'appellation « tannin » devrait uniquement se référer aux composés polyphénoliques issus de plantes qui possèdent une masse moléculaire comprise entre 500 Da et 3000 Da. Il ajoute qu'un nombre suffisant de phénols capables de former des liaisons hydrogènes croisées avec plusieurs protéines animales de collagène doit être présent pour entraîner une précipitation (processus de tannage des peaux).^[14]

Au lendemain de la seconde guerre mondiale, les polyphénols acquièrent une importance dans des domaines variés : agriculture, nutrition et médecine.^[15] En 1962, T. Swain et E. C. Bate-Smith, futurs fondateurs de la revue *Phytochemistry*, affinèrent légèrement la définition de polyphénol

proposée par T. White : « composés phénoliques solubles dans l'eau capables de précipiter les alcaloïdes, la gélatine (forme dénaturée du collagène) et les protéines en solution ».

L'échelle de masse molaire a par la suite été élargie de 500 à 4000 Da par E. Haslam en 1994. Il précise par ailleurs que les polyphénols doivent posséder 12-16 hydroxyles liés à 5-7 cycles aromatiques pour 1000 Da.^[16]

La définition de « polyphénol » établie par T. White, E. C. Bate-Smith et T. Swain élargie par E. Haslam a été abrégée WBSSH par S. Quideau *et al.* en 2011 par souci de simplification.^[17] En outre, S. Quideau propose une dernière définition qui lève l'ambiguïté concernant un certain nombre de composés phénoliques mais non polyphénoliques, comme l'acide gallique.^[17] Cette dernière définition comprend quatre restrictions principales.

Les polyphénols :

- (1) sont des **métabolites spécialisés** de plantes
- (2) dérivent exclusivement de la voie **shikimate** des dérivés **phénylpropanoïdes** et/ou de la voie **polycétide**.
- (3) sont des molécules possédant **plus d'un cycle phénolique**
- (4) sont **dépourvus** de groupement fonctionnel **azoté** dans leur structure de base.

Les milliers de substances naturelles qui répondent à cette définition peuvent être classées par familles en fonction de leurs structures moléculaires mais aussi selon leurs origines biosynthétiques.

1.2. Les différentes familles de polyphénols

Les polyphénols sont généralement classés en 4 grandes familles (les flavonoïdes, les hydroxystilbénoloïdes, les acides hydroxycinnamiques et les tannins (tannins condensés, tannins hydrolysables, phlorotannins et tannins complexes).^[17] La famille de polyphénols la plus prolifique est sans conteste celle des flavonoïdes qui rassemble, et de loin, la majeure partie des polyphénols, si bien que certains travaux classifient les polyphénols en deux classes : les flavonoïdes et les non-flavonoïdes. Cette famille des flavonoïdes compte en effet plus de 8000 membres,^[18] divisés en nombreuses sous-familles *inter alia* : flavones, flavanones, flavonols, anthocyanes, chalcones, aurones, xanthones et flavonols. La plupart sont des petites molécules avec peu de fonctions phénoliques qui ne possèdent pas de propriété de tannage mais qui après transformation et oligomérisation peuvent former des tannins. Ce sont en outre les précurseurs des proanthocyanidines, des théatannins ainsi que des phlobatannins (ou phlobaphènes) générés par isomérisation de cycles de tannins condensés.^[19-22]

Les théatannins regroupent les théaflavines (dimères de flavanols) que l'on retrouve dans le thé vert (exemple de la théaflavine), et les théarubigines présents dans le thé noir et structurellement plus complexes, comme la théasinensine (voir exemples figure 1).^[23,24]

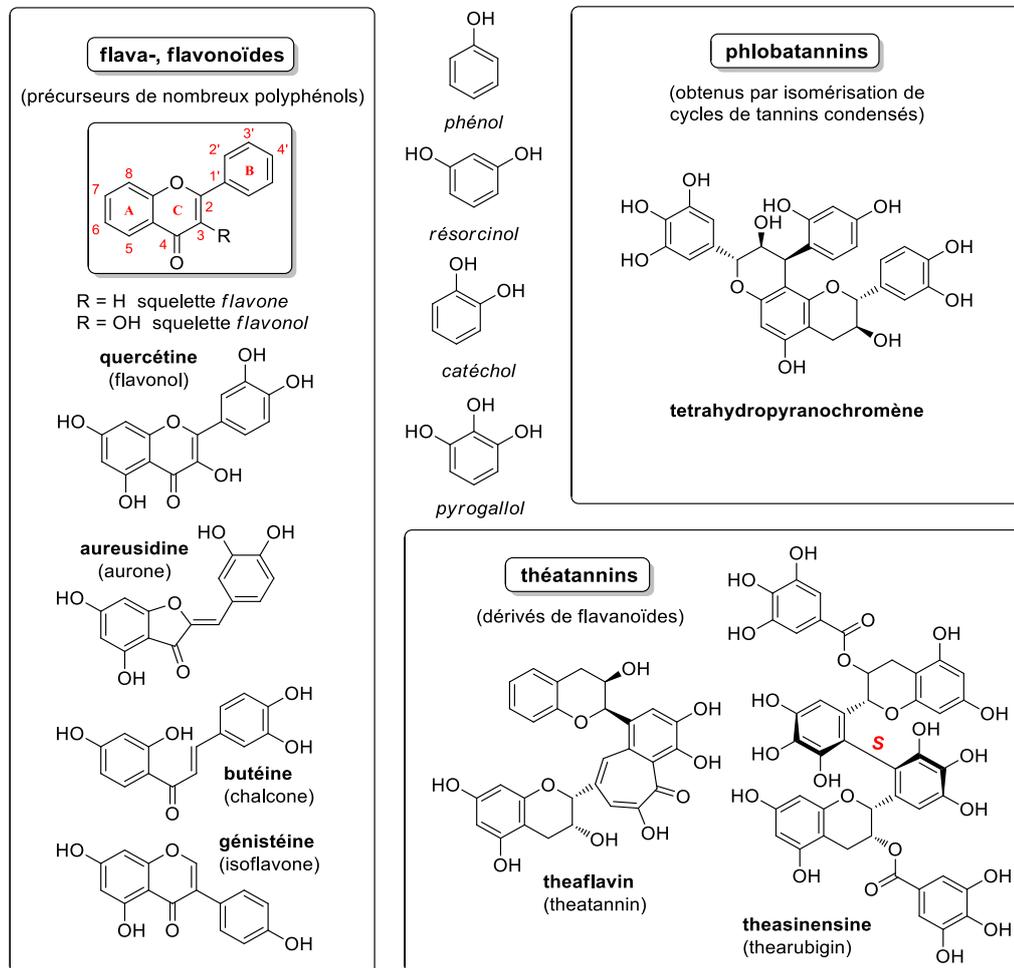


Figure 1. Exemples de flavonoïdes et dérivés

Cette grande famille de polyphénols s'accompagne de deux autres familles de polyphénols, les hydroxystilbénoides et les acides phénoliques. Les hydroxystilbénoides (squelette C₆-C₂-C₆) présentent à la fois les caractéristiques métaboliques mixtes de la voie phénylpropanoïde et de la voie polycétide. Le resvératrol (3,5,4'-trihydroxy-*trans*-stilbène, figure 2) est de loin le polyphénol le plus réputé. Effectivement, cette molécule prometteuse dans la prévention et le traitement du cancer a bénéficié d'une large publicité, d'autant qu'il entre dans la composition du vin rouge (en quantité limitée). Le resvératrol et son analogue doté d'une fonction phénol supplémentaire, le picéatannol, peuvent donner naissance par couplages C-C catalysés par des enzymes (péroxydases et laccases) à des molécules plus

complexes appelés oligostilbènes.^[25] Le pallidol^[26] dimérique et le tétramère vaticanol C^[27] sont représentatifs de cette famille de polyphénols (figure 2).^[27-29]

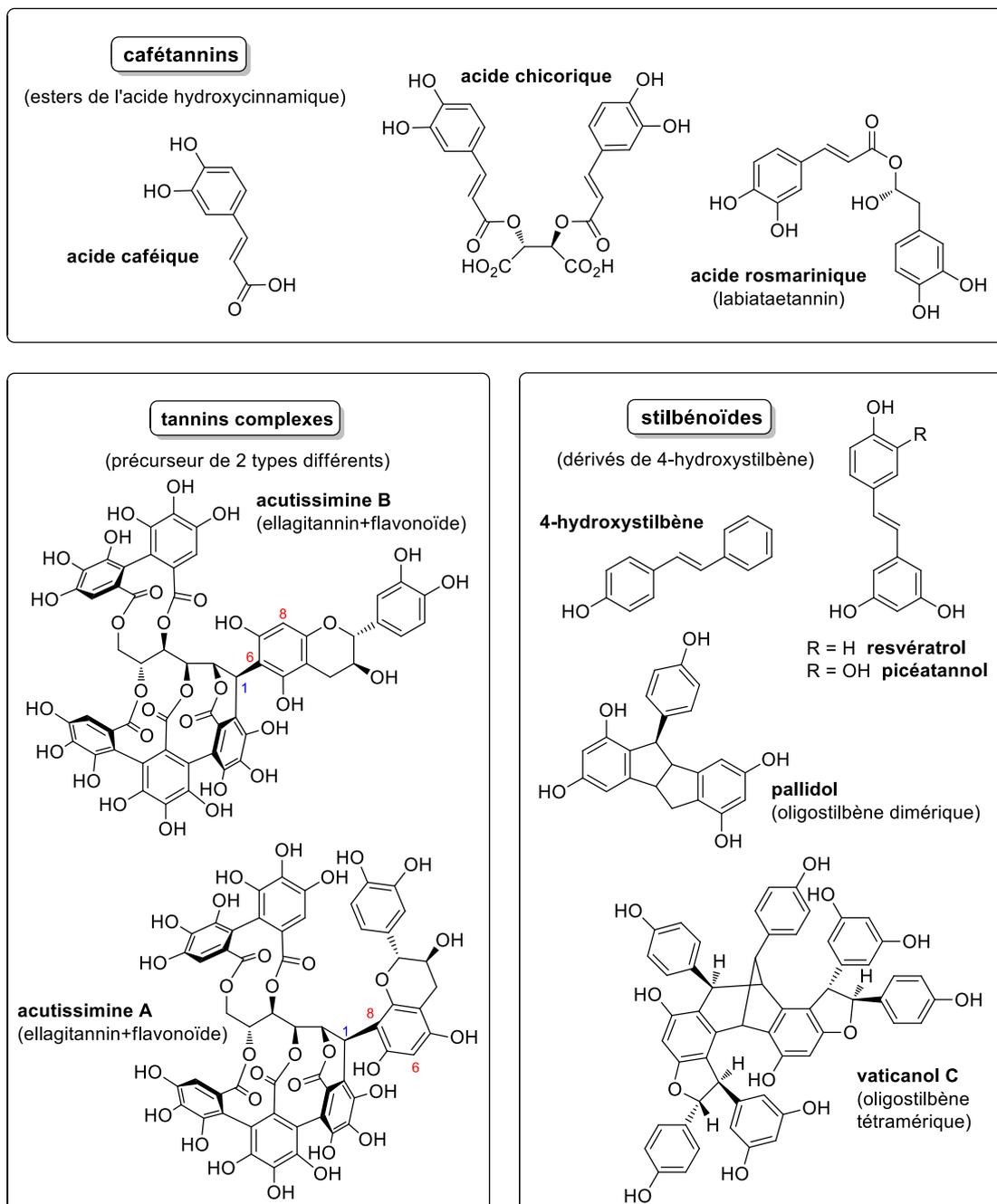


Figure 2. Exemples d'autres classes de polyphénols

Enfin, les acides hydroxycinnamiques (C₆-C₃) dont le représentant principal est l'acide caféique (3,4-dihydroxycinnamate), estérifiés par divers polyols sont regroupés sous la classe des caféotannins. L'acide chicorique est composé de deux unités caféoyle liées aux deux alcools de l'acide tartrique (voir figure 2).^[30] Les dérivés de l'acide caféique peuvent eux-mêmes s'oligomériser, ils sont appelés

labiataetannins (acide rosmarinique, figure 2), qui sont extraits de plantes de la famille des *Lamiaceae*.^[31,32] Le terme « tannin » est cependant plus spécifiquement utilisé pour les quatre familles de polyphénols détaillées dans la section suivante.

1.3. Les quatre familles de tannins

Les polyphénols constituant ces quatre familles sont présentées en figure 3 :

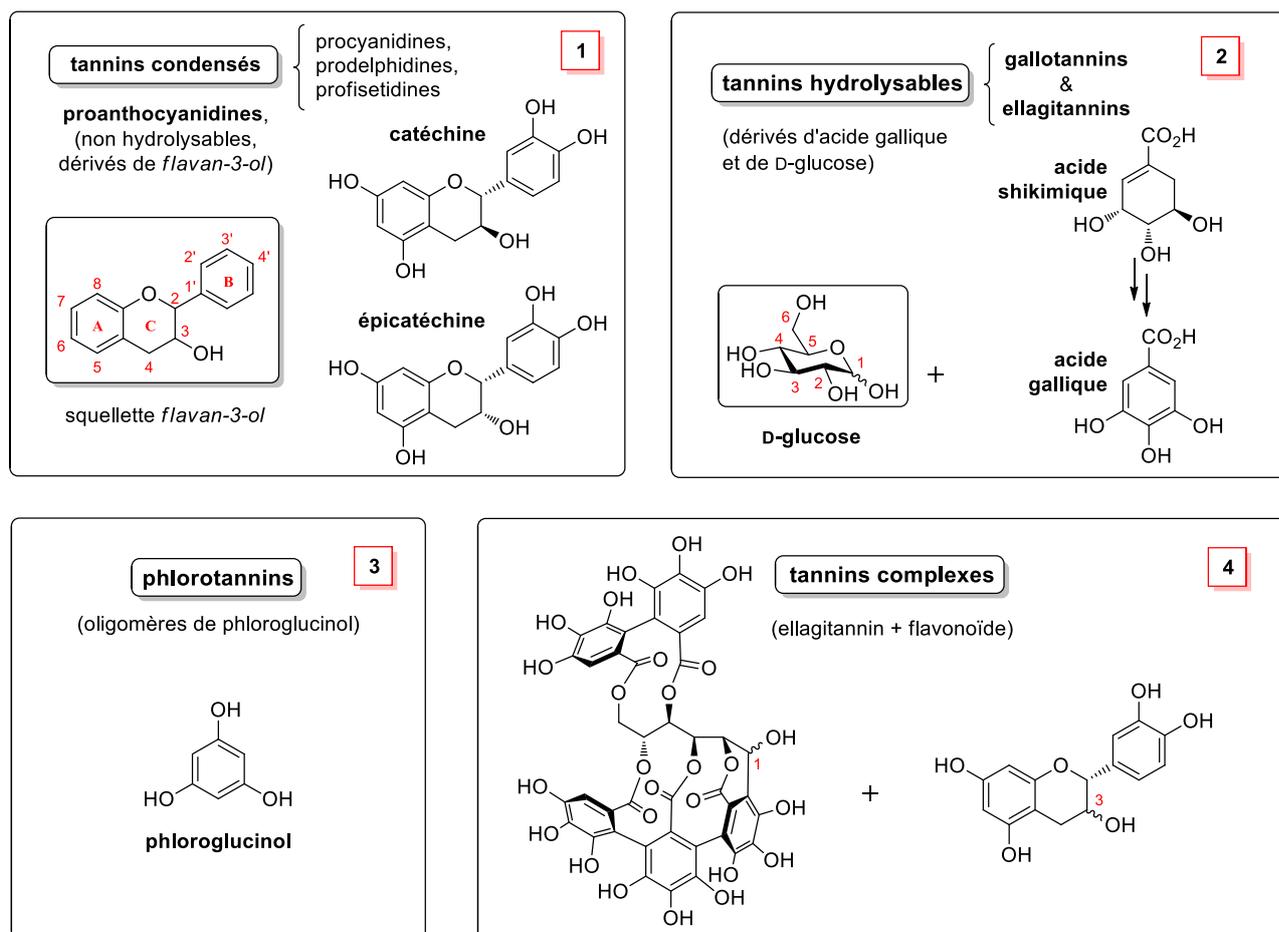


Figure 3. Principales familles de tannins et leurs précurseurs naturels

(1) **tannins condensés** encore appelés proanthocyanidines, dérivent d'oligomérisations de flavanols ou de flavonols qui partagent un squelette central *flavan-3-ol* (principalement la catéchine et l'épicatechine). Un représentant de cette famille, la procyanidine B₁ est présenté sur la figure 4. Cette molécule est composée d'une unité épicatechine relié à une unité catéchine par une liaison (4β→8).^[33]

(2) **tannins hydrolysables**, constitués des **gallo-** et **ellagitannins**. Ces composés proviennent de condensations successives d'acide gallique (qui dérive de l'acide shikimique) sur les

hydroxyles du D-glucose et des galloyles pour les premiers, suivie de couplages oxydants pour les seconds. Les gallotannins dont le 4-*O*-digalloyl-1,2,3,6-tetra-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose (voir figure 3) fait partie, sont caractérisés par la présence de galloyles acylés sur un polyol, parfois liés à une ou plusieurs autres unités galloyles *via* une liaison depside (*mé*ta- ou *para*-depside). En contraste avec la distribution limitée des gallotannins, les ellagitannins sont beaucoup plus répandus dans le monde végétal.^[34] La pédunculagine hémiacétalique et la casuarine *C*-glucosidique sont deux exemples d'ellagitannins monomériques de cette famille (structures présentés en figure 4).

(3) **phlorotannins** qui proviennent d'oligomérisations par couplages déshydrogénants (C-C ou C-O) entre phloroglucinols (ou 1,3,5-trihydroxybenzène).^[35-37] Par exemple, le tétrafucol A est un tétramère de phloroglucinol alors que le tétrafahalol comporte des motifs mixtes résorcinol/pyrogallols (voir figure 4).

(4) **tannins complexes** ou tannins hybrides qui comportent à la fois les caractéristiques d'un ellagitannin et d'une unité flavonoïde *C*-glucosidique. Les acutissimines A et B (figure 4) sont deux isomères de position produites par attaque nucléophile du flavonoïde (+)-catéchine *via* deux sites aromatiques (positions 6 et 8) sur le carbone C₁ électrophile de la vescalagine.^[38]

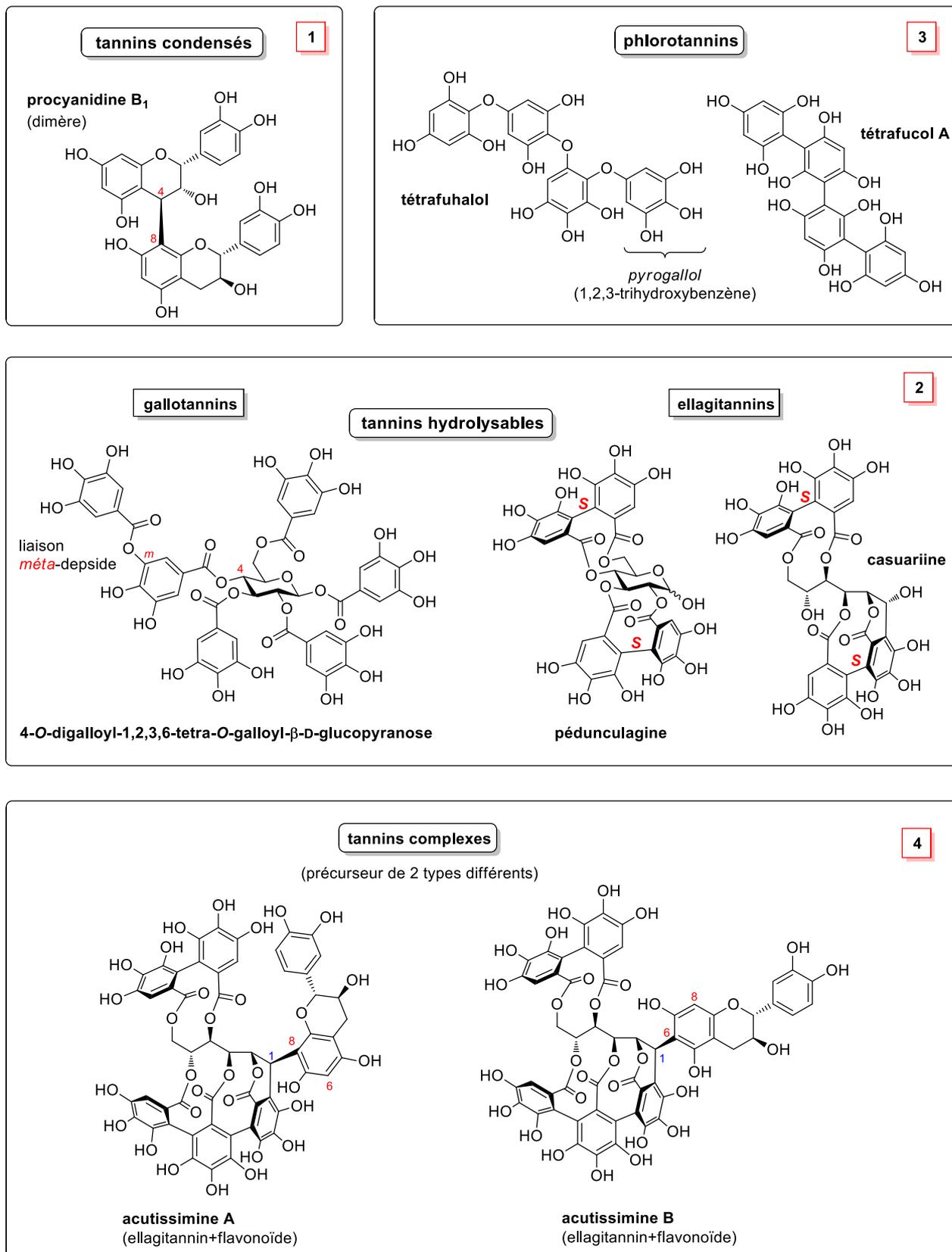


Figure 4. Exemples représentatifs des principales familles de tannins

L'action de tannage n'est pas démontrée pour les phlorotannins,^[39] ce qui peut induire une certaine confusion en nomenclature. D'autres groupes de composés phénoliques issus de plantes et dont la capacité de tannage n'a pas été démontrée peuvent cependant être qualifiés de polyphénols car ils répondent dans l'ensemble aux qualifications de la définition WBSSH.^[17]

Les polyphénols ciblés plus particulièrement dans ce travail font partie de la famille des tannins hydrolysables, plus précisément celle des ellagitannins. C'est pourquoi, nous allons à présent étudier plus en détail cette classe de composés.

2. Les ellagitannins

2.1. Présentation et classification

1. Présentation

Les ellagitannins sont des composés chimiques constitutifs de nombreuses plantes à fleurs du groupe d'espèces dicotylédones de la division des angiospermes,^[17] principalement dans les espèces hautement évoluées appartenant aux sous-classes Rosidae, aux Hamamelidae et aux Dilleniidae.^[40] Les ellagitannins sont composés de deux fragments naturels de base : le D-glucose et l'acide gallique. La combinaison de ces deux motifs, suivie de transformations secondaires, conduisent à une accumulation de plus d'un millier de substances extraites de sources naturelles, isolées et caractérisées.^[17]

2. Motifs structuraux caractéristiques des ellagitannins

On parle d'ellagitannins lorsque de l'acide ellagique est récupéré après une hydrolyse ou une dégradation thermique d'un tannin. L'hydrolyse des liaisons esters (+H₂O) entre le glucose et le motif (*R*)- ou (*S*)-HHDP forme un diacide transitoire, spontanément réarrangé (-H₂O) en dilactone : l'acide ellagique (voir figure 5).

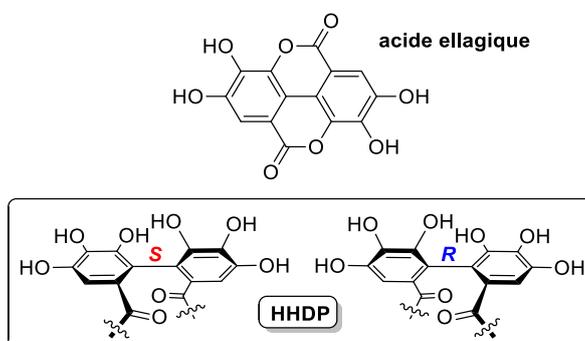


Figure 5. Structure de l'acide ellagique (en haut) et du motif (*S*)- et (*R*)-HHDP (en bas)

Le motif HHDP peut être lié au sucre sur plusieurs couples de sites : 4,6-, 2,3-, 3,4-, 1,6-, 3,6- et 2,4- en ce qui concerne les ellagitannins naturels. La préparation artificielle d'un glucopyranose ⁴C₁ possédant un groupe 1,2-HHDP a récemment été rapportée,^[41] bien que ce motif n'ait pour le moment jamais été rencontré dans un ellagitannin naturel.

Les couplages oxydants les plus favorables sont ceux entre les positions 4,6- et 2,3- car le



Cercidiphyllum japonicum

glucopyranose reste sous une conformation 4C_1 stable de type « chaise » dans laquelle les substituants adoptent une position équatoriale. C'est le cas de la tellimagrandine I qui comporte un 4,6-(*S*)-HHDP et de la sanguine H-5 qui possède une unité 2,3-(*S*)-HHDP (voir figure 6). Le motif 3,4-HHDP, bien moins répandu dans la nature, a cependant été rencontré. La synthèse totale de la cercidine A, isolée de *Cercidiphyllum japonicum*^[42] a permis de démontrer que cet ellagitannin possède un motif 3,4-(*R*)-HHDP lié à un cœur glucopyranosique de conformation 4C_1 ,^[43] et non un 2,3-(*R*)-HHDP comme proposé au départ.^[42] C'est le seul exemple d'ellagitannin naturel porteur d'une unité 3,4-HHDP connu à ce jour (voir figure 6).

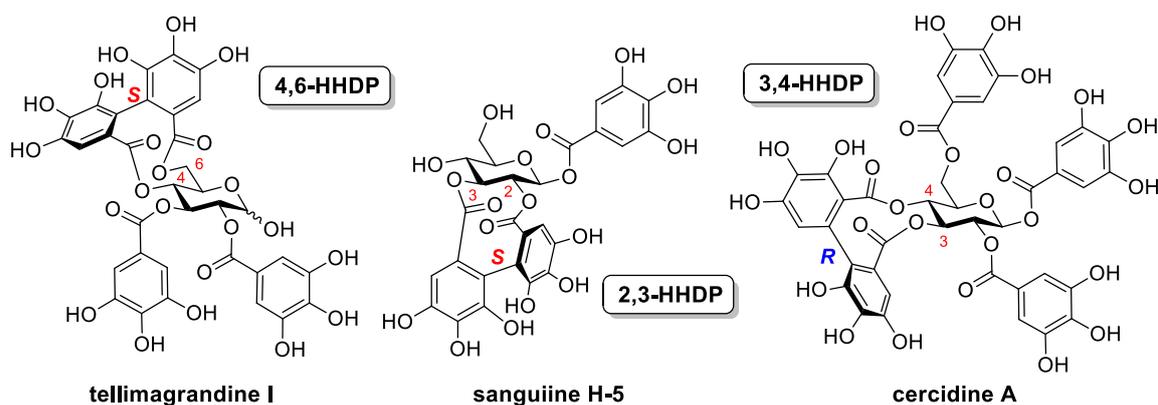


Figure 6. Exemples d'ellagitannins 4C_1 porteurs d'unités 4,6-, 2,3- et 3,4-HHDP

La formation de groupements biaryliques HHDP entre les positions 1,6-, 3,6- ou 2,4- du D-glucopyranose n'est possible que lorsque ce sucre adopte une conformation contrainte 1C_4 (riche en substituants axiaux). En solution, la conformation chaise du glucopyranose 4C_1 riche en substituants équatoriaux est en équilibre avec la conformation défavorable 1C_4 riche en substituants axiaux (voir schéma 1).

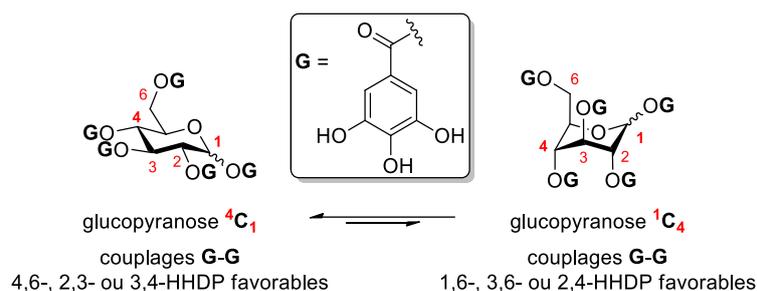


Schéma 1. Équilibre entre les formes 4C_1 et 1C_4 du glucopyranose

Les unités galloyles estérifiées sur ces positions axiales non adjacentes ont dans ce cas une proximité spatiale qui, après la formation d'une liaison $C_{aryl}-C_{aryl}$ par couplage déshydrogénant ($-H_2$) permet de bloquer le glucopyranose dans cette conformation 1C_4 défavorable.



Davidia involucrata

Parmi les ellagitannins de conformation 1C_4 , la davidine, extraite des feuilles et des fruits de *Davidia involucrata*,^[44] présente un groupement biarylique 1,6-(*S*)-HHDP.^[45] D'autre part, la corilagine (voir figure 7), extraite de *Caesalpinia coriaria* en 1951 par Schmidt *et al.*^[46] possède une unité 3,6-(*R*)-HHDP ; elle provient du clivage des esters en positions 2 et 4 de la géraniine (voir figure 9). La phyllanemblinine B, extraite en 2001 de *Phyllanthus emblica*^[47] constitue l'unique exemple, rapporté à ce jour, d'un ellagitannin isolé muni d'un motif 2,4-(*R*)-HHDP avec cependant une conformation de type « bateau » du sucre (voir structure figure 7). Les motifs HHDP présents sur les ellagitannins peuvent aussi s'oxyder en motifs plus complexes,^[48,49] que nous allons à présent détailler.



Phyllanthus emblica

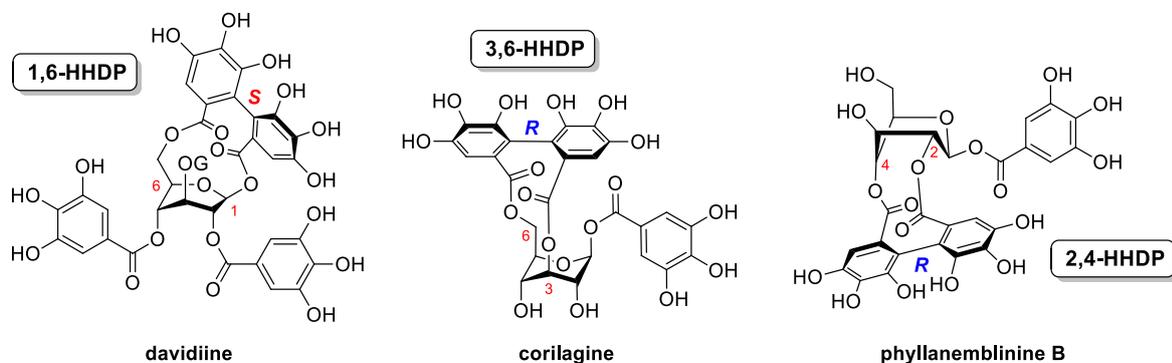


Figure 7. Exemples d'ellagitannins de conformations 1C_4 et de type « bateau » porteurs d'unités HHDP

Les unités HHDP communes à tous les ellagitannins peuvent évoluer chez certaines substances vers des motifs plus complexes moins fréquemment rencontrés. Ces nouveaux motifs sont issus de transformations chimiques secondaires des motifs HHDP biaryliques (voir figure 8).

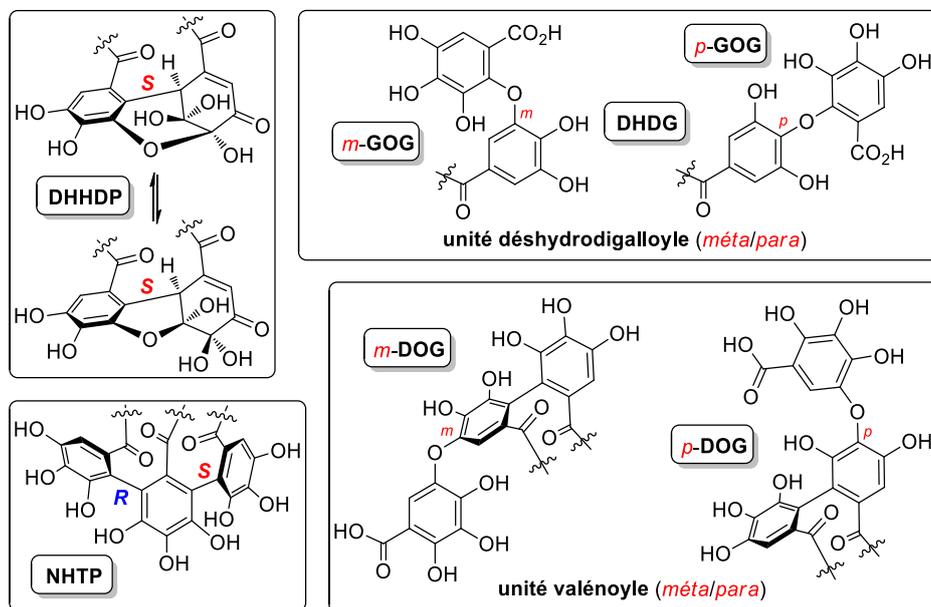


Figure 8. Motifs HHDP complexes rencontrés chez quelques ellagitannins naturels

Par exemple, la géranine et l'acide mallotusinique (représentés figure 9), deux ellagitannins 1C_4 , présentent un groupe désydropyrogallol (DHDG). Cette unité est en équilibre sous forme de deux isomères (voir figures 8).^[50,51] L'acide mallotusinique présente de plus un motif valénoyle (*mé*ta-DOG) sur les hydroxyles en positions 3,6- du glucose 1C_4 .



Coriaria japonica

La coriariine A extraite de *Coriaria japonica*^[52,53] est un ellagitannin dimérique de tellimagrandines I qui sont reliées par une unité désydropyrogallol (DHDG). Ce motif DHDG est souvent rencontré en *mé*ta du galloyle (abrégé *m*-GOG avec G = galloyle) comme c'est le cas pour la coriariine A (voir figure 9). Il arrive plus rarement que la liaison soit en *para* du galloyle (*p*-GOG). Les groupements DHDG et valénoyle (DOG) sont issus d'une formation de liaison C-O par couplage oxydant entre la position aromatique d'un pyrogallol et d'une fonction phénolique.

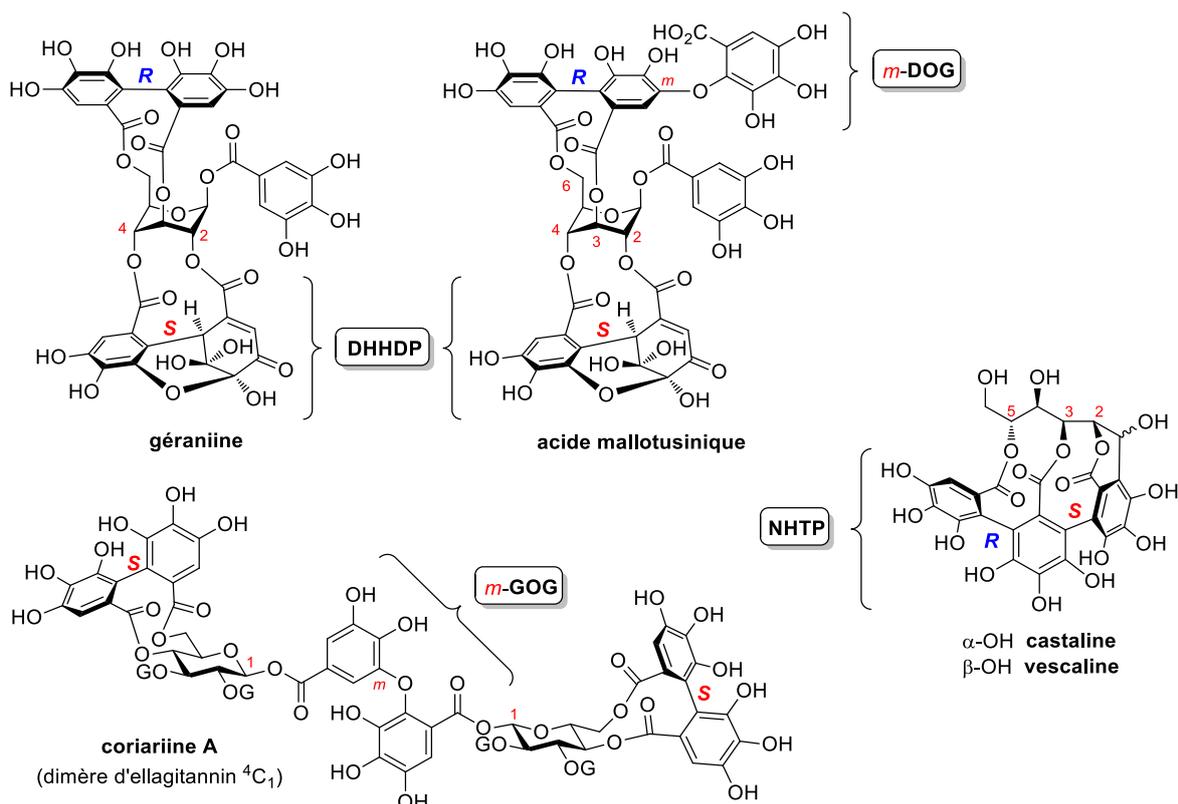


Figure 9. Exemples d'ellagitannins porteurs de motifs HHDP complexes

Enfin, certains ellagitannins possèdent une unité terarylique nonahydroxytriphényle NHTP qui provient d'un couplage oxydant entre une unité 2,3-(*S*)-HHDP et un galloyle en position 5. Les seuls exemples connus sont des groupements (*S,R*)-NHTP estérifiés aux hydroxydes 2, 3 et 5 d'un squelette glucosidique sous forme ouverte. Les épimères vescaline et castaline (voir figure 9) qui font partie de cette sous-classe d'ellagitannins comportent un D-glucose sous forme de chaîne ouverte comme nous allons le voir dans la partie suivante.

3. Classification des ellagitannins

Comme il a été indiqué précédemment, les ellagitannins appartiennent à la classe des tannins hydrolysables, au même titre que les gallotannins, tous deux constitués d'acide gallique et de D-glucose. Bien que la structure chimique des précurseurs constitutifs des tannins hydrolysables soit simple (plusieurs acides galliques estérifiés sur un D-glucose), les transformations secondaires peuvent conduire à une importante diversité de structures. Ces transformations sont principalement des oxydations, des couplages oxydants déshydrogénants C-C et C-O, des oligomérisations, des substitutions nucléophiles, des carboxylations, des condensations, des isomérisations de cycles (contractions et expansions). C'est pourquoi l'équipe d'E. Haslam a proposé en 1982 une classification

qui divise les tannins hydrolysables (gallo- et ellagitannins) en trois groupes principaux **A**, **B** et **C** (voir figure 10).^[44,54]

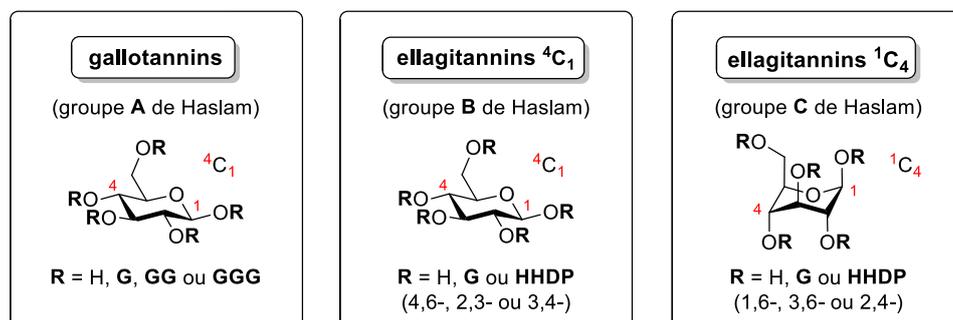


Figure 10. Classification A,B et C des tannins hydrolysables par E. Haslam^[44,54]

Les gallotannins sont constitutifs du groupe **A** (sucre 4C_1), le groupe **B** comprend l'ensemble des ellagitannins porteurs d'un sucre de conformation 4C_1 et le groupe **C**, les ellagitannins de conformation 1C_4 . Cependant, certains ellagitannins ne sont pas représentés dans cette classification, c'est le cas des ellagitannins C-arylglucosidiques qui possèdent un motif D-glucose sous forme linéaire. De plus, le nombre de substances polyphénoliques recensées appartenant aux groupes **B** et **C** est tellement élevé qu'ils méritent d'être divisés en sous-groupes de différents types.

Dans les années 2000, l'équipe japonaise de T. Okuda, qui a identifié la majeure partie des ellagitannins connus, a proposé une nouvelle classification plus complète qui tient compte des caractéristiques structurales des tannins hydrolysables mais aussi de l'évolution du degré d'oxydation des motifs aromatiques caractéristiques des ellagitannins naturels (galloyle \rightarrow HHDP \rightarrow DHHDP \rightarrow DHHDP transformé) et de la répartition de ces substances selon les espèces de plantes.^[55] Selon cette approche, T. Okuda établit 4 classes principales de tannins hydrolysables monomériques de complexité croissante (types **I-IV**) qui peuvent, après des transformations secondaires, conduire à 4 autres classes (types **I+** à **IV+**) (voir figure 11).

(1) Type **I** : Gallotannins (groupe **A** de Haslam). Les gallotannins de type **I+** sont des dérivés C-glycosidiques.

(2) Type **II** : Ellagitannins de conformation 4C_1 , possédant des unités 4,6- et/ou 2,3-(S)-HHDP. Les composés de ce type peuvent dériver vers le type **II+** : Ellagitannins possédant un D-glucose sous forme ouverte.

(3) Type **III** : Ellagitannins porteur d'un motif DHHDP. La formation d'une liaison C-O avec un polyphénol de ce type donne naissance aux ellagitannins de type **III+**

(4) Type **IV** : Ellagitannins dérivés du type **III** par transformation du motif DHHDP. La formation d'une liaison C-C avec un polyphénol de ce type donne naissance aux ellagitannins de type **IV+**

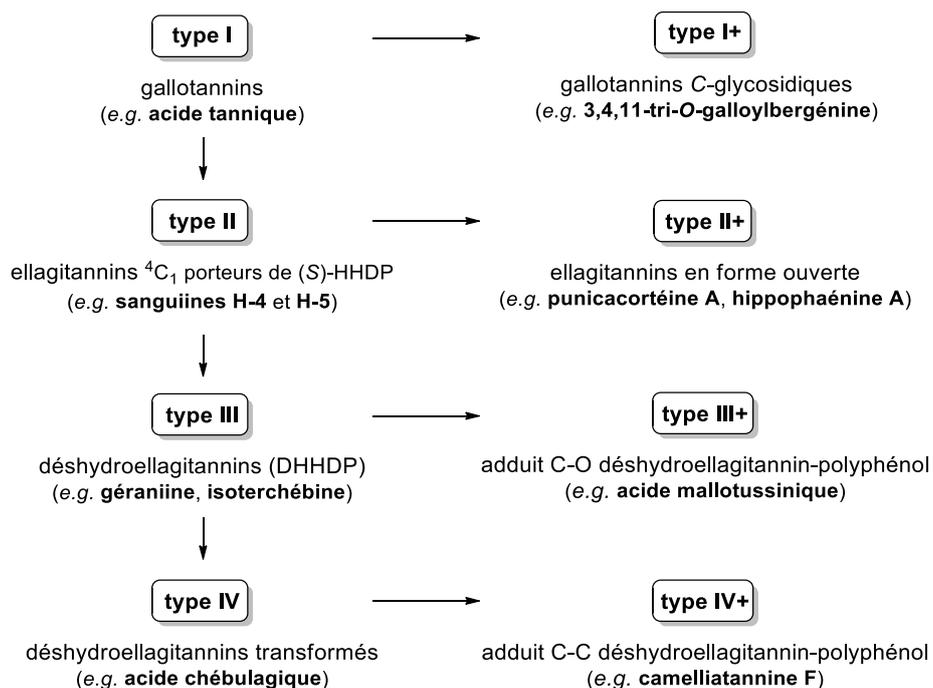


Figure 11. Classification des tannins hydrolysables par Okuda^[55]

Le type I (qui correspond au groupe A de Haslam) comprend les polyols naturels : les glycosides comme le D-glucose^[56,57] ou le D-hammelose,^[58] l'acide shikimique,^[59] ou encore l'acide quinique.^[60] Un exemple représentatif est l'acide tannique (voir figure 12).^[61] Les gallotannins de ce type peuvent évoluer vers des formes C-glycosidiques de type II+ dans lesquelles le sucre est ouvert. C'est le cas de la 3,4,11-tri-O-galloylbergénine, extraite pour la première fois de *Mallotus Japonicus*,^[57] polyphénol formé par tri-acylation des alcools de la bergénine (figure 12).



Mallotus japonicus

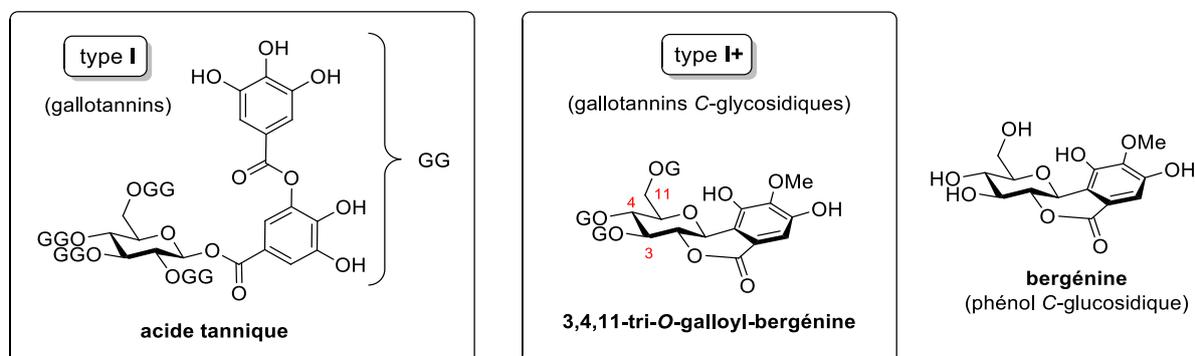


Figure 12. Exemples de gallotannins de type I et I+

Le type **II** (équivalent au groupe **B** de Haslam) rassemble tous les ellagitannins D-glucosidiques de conformation 4C_1 porteurs d'unités (S)-HHDP en 4,6- et/ou 2,3-. Les sanguines H-4 (anomère α) et H-5 (anomère β), qui ont un groupe 2,3-(S)-HHDP et un gallate en position 1 ainsi que les tellimagrandines I et II qui possèdent un motif 4,6-(S)-HHDP sont représentatifs de cette classe qui rassemble un grand nombre d'ellagitannins (voir figure 13). Les substances de cette classe peuvent subir des transformations secondaires conduisant à l'ouverture du D-glucose central.

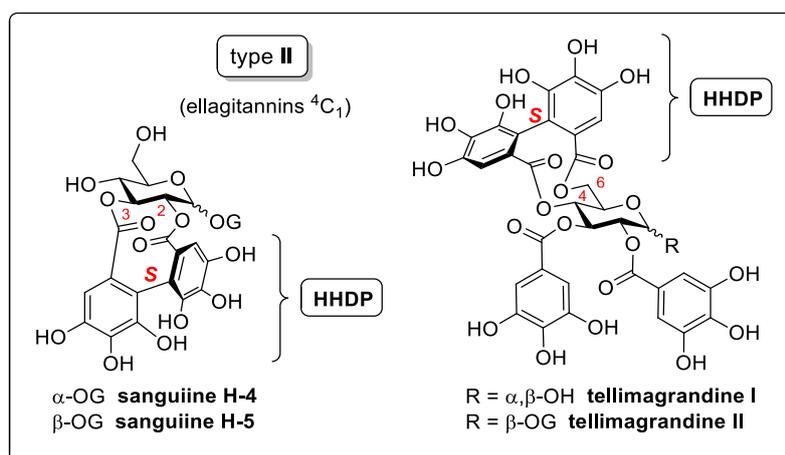


Figure 13. Exemples d'ellagitannins de type **II**



Hippophae rhamnoides

Ces dérivés polyphénoliques comportant un cœur D-glucosidique sous forme linéaire appartiennent au type **II+**. Deux sous-classes principales sont connues : les dérivés de l'acide D-gluconique comme l'hippophaeïne A, extraite de *Hippophae rhamnoides* par T. Okuda *et coll.*,^[62] et les ellagitannins C-glucosidiques principalement présents dans le bois,^[63–65] mais aussi dans les feuilles,^[66–70] l'écorce,^[71–73] les fruits^[74] et les racines^[75] de plusieurs espèces d'arbres et de plantes. Ces derniers constituent une famille de substances polyphénoliques formées à partir d'un sucre, le D-glucose et d'une ou deux unités hexahydroxydiphényle (HHDP) acylée sur les diols 2,3- et/ou 4,6- du glucose central parfois accompagné d'une ou plusieurs unités galloyles. Ce sucre peut également posséder une unité nonahydroxytriphényle (NHTP) liée aux positions 2,3,5- incluant ou non une unité HHDP en position 4,6- (voir figure 14).

La puniacortéine A et l'épipuniacortéine A, extraites pour la première fois de *Punica Granatum* en 1986^[72] mais également présentes dans *Osbeckia chinensis*^[76] et *Lagerstroemia speciosa*,^[70] sont des ellagitannins appartenant également au type **II+**. Les épimères α/β castaline/vescaline (voir figure 9) et castalagine/vescalagine sont probablement les composés les plus représentatifs du type **II+**, dans lesquels le D-glucose est maintenu sous forme ouverte en raison de la présence d'une liaison C-arylglicosidique (voir figure 14).



Punica granatum

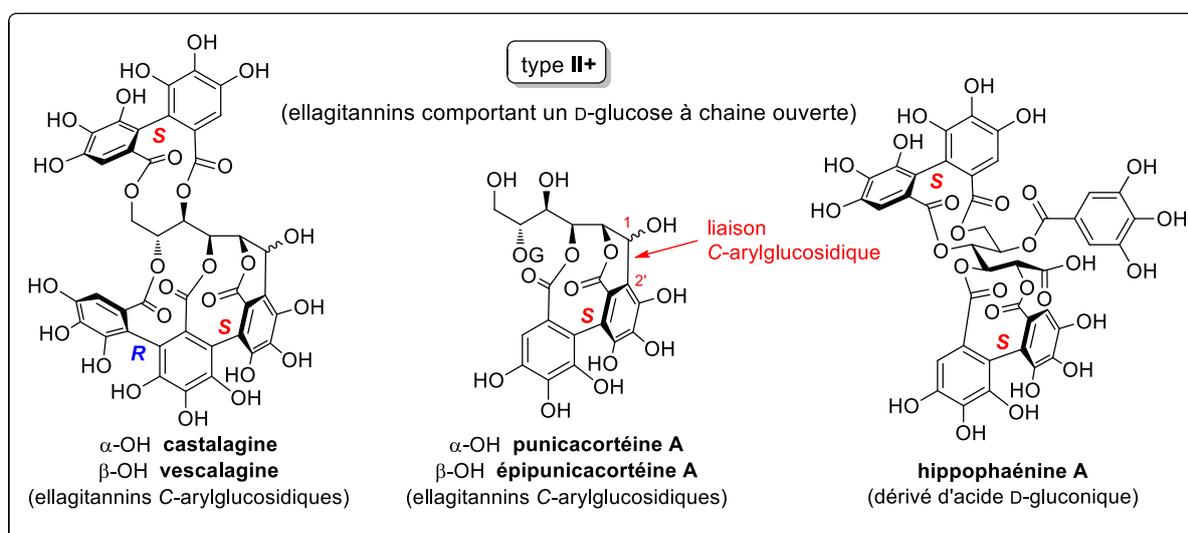


Figure 14. Exemples d'ellagitannins de type **II+**

Le type **III** fait référence aux ellagitannins porteurs de l'unité DHHDP. La géraniine, d'architecture 1C_4 , est la principale représentante des ellagitannins du type **III**. Elle a été isolée pour la première fois en 1975 de *Geranium thunbergii* dans le but d'identifier la substance active de cette plante médicinale



Geranium thunbergii



Cornus officinalis

traditionnellement utilisée en tant qu'antidiarrhéique au Japon.^[77]

C'est l'ellagitannin majoritaire des plantes de la famille des *Geraniaceae*.^[51,78] L'isoterchébine extraite de *Citynus hypocystis*, possède également un DHHDP, mais cette fois positionné sur le 4,6-diol d'un squelette D-glucopyranosique de conformation 4C_1 .^[66,79] Cet ellagitannin constitue une exception dans cette classe **III** qui rassemble

majoritairement des dérivés D-glucopyranosiques d'architecture 1C_4 comme la géraniine (figure 15).

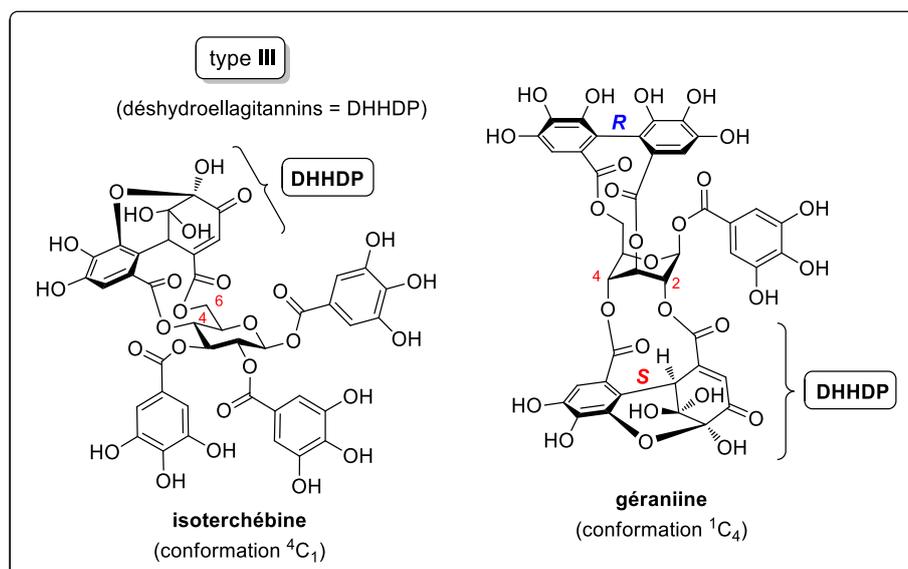


Figure 15. Exemples d'ellagitannins de type **III**

Le motif DHHDP très électrophile peut conduire à la formation d'adduits avec un polyphénol de nature différente. Lorsqu'une liaison C-O est formée (entre l'ellagitannin de type **III** et le polyphénol en question), l'ellagitannin obtenu est de type **III+** comme par exemple l'acide mallotusinique, extrait de *Mallotus japonicus*,^[80] représenté figure 16 alors que la création d'une liaison C-C fournit un ellagitannin de type **IV+** comme la camelliatannine F extraite de *Camellia japonica*^[81,82] (voir figure 16).



Camellia japonica

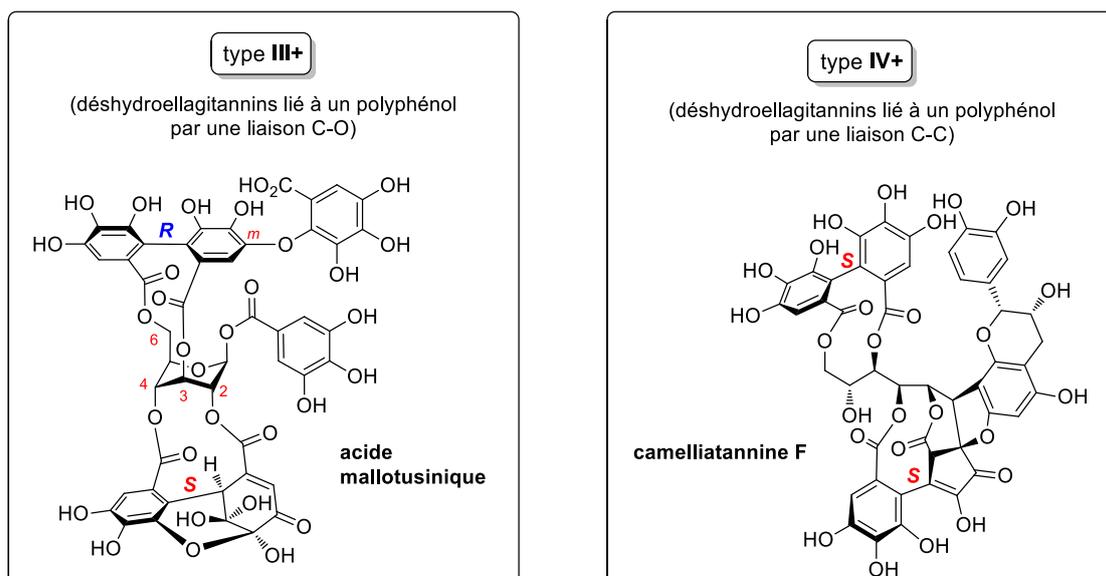


Figure 16. Exemples d'ellagitannins de type **III+** et **IV+**

Enfin, le type **IV** correspond aux ellagitannins porteurs d'un motif DHHDP transformé, pouvant donner par exemple l'unité chébuloye, l'unité désydrochébuloye, l'unité élaeocarpusoye et l'unité dicarboxyle de tétrahydrodibenzofurane (voir figure 17).

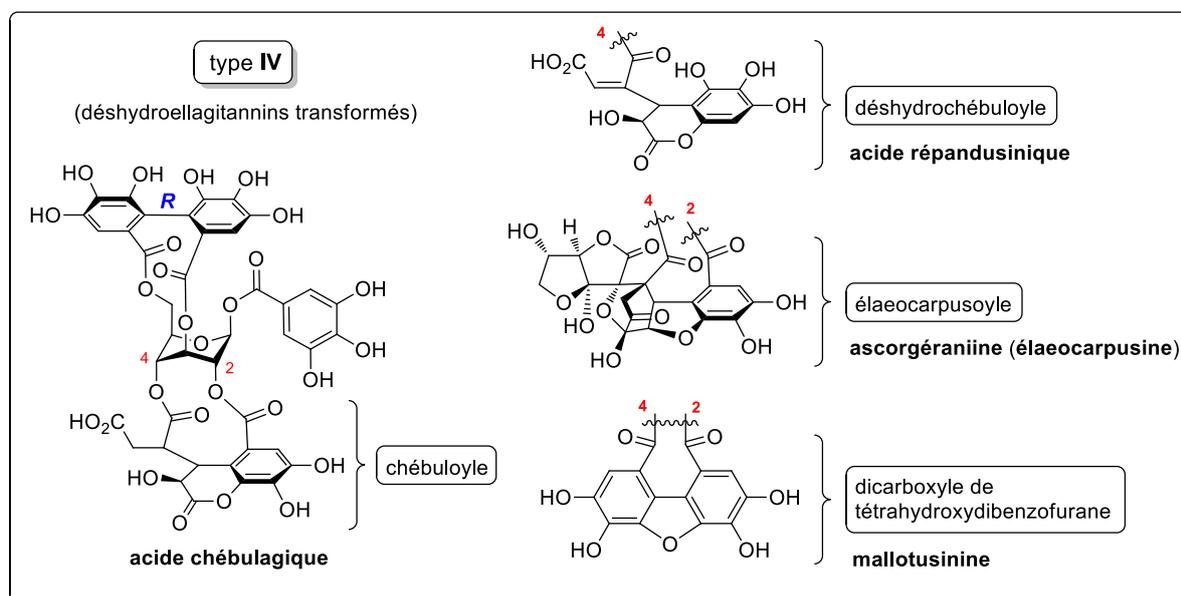


Figure 17. Motifs DHHDP transformés présents sur les ellagitannins de type **IV**

L'acide chébulagique, porteur d'un motif chébuloye, l'acide répandusinique muni d'une unité désydrochébuloye (unité chébuloye déshydrogénée), l'ascorgéranine, également nommé élaeocarpusine en raison de la présence du motif complexe élaeocarpusoye et la mallotusine sont tous représentatifs des ellagitannins de type **IV**.

Rappelons que les tannins sont des métabolites spécialisés (ou métabolites secondaires) que la plante produit pour s'assurer une défense chimique contre les agressions (*e.g.* parasites, herbivores). Quand on parle de métabolisme secondaire, on fait référence à des composés qui sont synthétisés en dehors des voies métaboliques primaires qui assurent l'autosuffisance et la survie des cellules. C'est ce rôle de défense chimique protecteur de la plante qui permet d'expliquer les activités biologiques que l'on observe.

2.2. Aspects de biosynthèse

Dans un contexte de synthèse totale d'un produit naturel, la connaissance et l'analyse de la biosynthèse de celui-ci est souvent décisive pour définir une méthode efficace de synthèse. L'élucidation de la biosynthèse d'un composé peut être réalisée par différentes approches : par marquage radioactif ou isotopique de précurseurs supposés administrés à la plante, par enzymologie si les protéines impliquées sont disponibles ; de façon plus moderne par génétique et protéomique, mais également par simple déduction établie sur la base des structures chimiques des intermédiaires biosynthétiques isolés et de leurs évolutions au cours du temps au sein de la plante.

Les ellagitannins font partie de la classe des tannins hydrolysables, au même titre que les gallotannins, tous deux constitués d'acide gallique et de D-glucose. Du fait de leur structure polyphénolique commune, les gallotannins et les ellagitannins présentent la même origine biosynthétique issue du β -penta-*O*-galloyl-D-glucopyranose ou β -PGG qui est un glucopyranose entouré de cinq unités galloyles et constitue le représentant le plus simple des tannins hydrolysables (schéma 2).^[40,44,83–86]

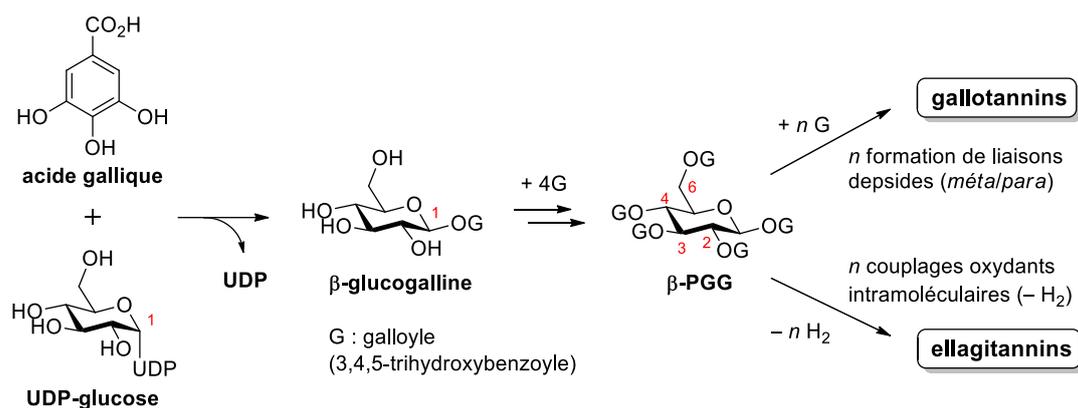


Schéma 2. Voie de biosynthèse commune aux gallo- et aux ellagitannins

La biosynthèse du β -PGG a été démontrée par G. G. Gross par enzymologie.^[86] Ce travail remarquable, compte tenu de la nature complexante de ces composés polyphénoliques vis-à-vis des protéines, a permis de montrer que quatre galloylations successives et régiosélectives se produisent sur

la β -glucogalline (galloyle en position 1) elle-même formée par substitution de l'uridine diphosphate (UDP) en position 1 du sucre par l'acide gallique.^[34,83] Dans ce processus biochimique, la β -glucogalline sert à la fois d'accepteur et de donneur d'unités galloyles selon l'ordre : OH₁ → OH₆ → OH₂ → OH₃ → OH₄.^[16,34,83,86-88] On notera que cet ordre correspond également à la réactivité intrinsèque du 1-benzyl ou du 1-méthyl- β -D-glucopyranose.^[86]

La voie spécifique de biosynthèse des ellagitannins à partir du β -PGG n'a par contre pas encore été totalement élucidée et reste à ce jour basée essentiellement sur des hypothèses principalement fondées sur la structure des intermédiaires biosynthétiques isolés de différentes sources naturelles.

Dans les années 50, O. T. Schmidt^[89] et E. Haslam^[44,83,84,87] proposèrent, sur la base de différentes structures d'ellagitannins isolés, que la chiralité (*S*)- ou (*R*)- des motifs HHDP biaryliques, biosynthétisées par couplage oxydant déshydrogénant d'une paire de galloyles vicinaux attachés au glucopyranose (¹C₄ ou ⁴C₁) catalysée par une pentagalloylglucopyranose oxydase, serait induite uniquement par la chiralité du sucre. Le processus biosynthétique exploiterait ainsi de façon avantageuse la chiralité établie du sucre sans faire appel à un contrôle spécifique de chiralité induite par l'enzyme. Sur la base de cette hypothèse, ils postulèrent que les motifs 2,3-HHDP du sucre adoptent une atropoisométrie (*S*), tout comme les 4,6- ou les 1,6-. Dans le cas des HHDP en position 3 et 6, l'atropoisométrie est préférentiellement (*R*), comme cela est observé dans le cas de la géraniine (voir figures 9 et 15) et de la corilagine (voir figure 7). Par contre, ils indiquent pour les 2,4-HHDP un mélange atropoisomérique (*R*)/(*S*) bien que la phyllanemblinine B présente une unité 2,4-(*R*)-HHDP (voir figure 7).

Ce postulat formulé par O. T. Schmidt et E. Haslam a été vérifié expérimentalement quelques décennies plus tard par R. Niemetz et G. G. Gross qui réalisèrent une oxydation biocatalytique régio- (en position 4,6-) et stéréo-spécifique (atropoisométrie *S*) du β -PGG en tellimagrandine II à l'aide d'une fraction protéique extraite des feuilles de *Tellima Grandiflora* (voir schéma 3).^[90,91]

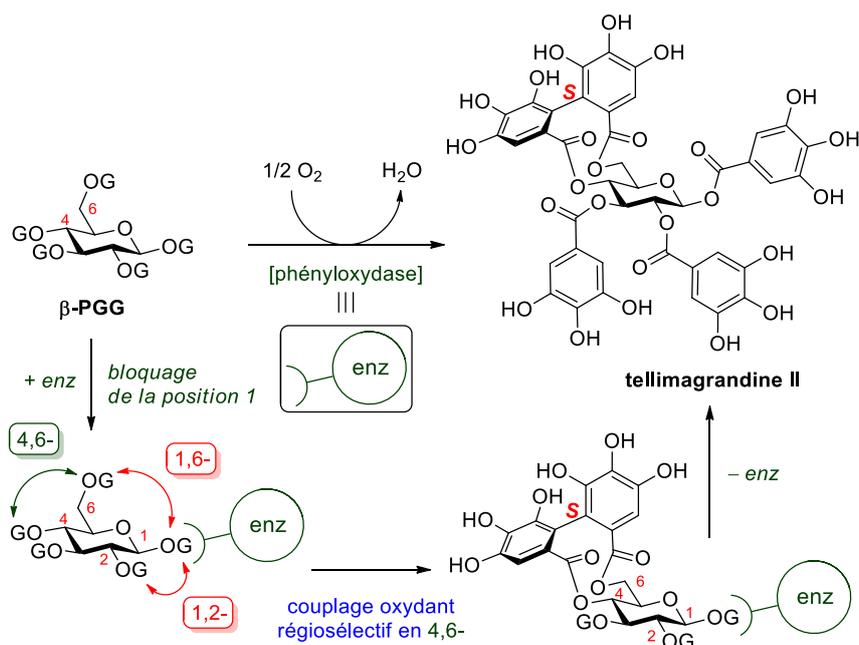


Schéma 3. Transformation biocatalysée du β -PGG en tellimagrandine II^[90,91]

Cette ou ces enzymes de type probablement laccase a été baptisée « pentagalloylglucose : O₂ oxydoréductase » (les laccases sont des enzymes impliquées dans la formation de la lignine et notamment dans les unités biaryliques générées par un processus de couplage radicalaire). Il s'agit à ce jour de la meilleure preuve que le β -PGG est effectivement le précurseur commun naturel de toute la famille des ellagitannins. Cependant, il a récemment été montré que le couplage oxydant du β -PGG réalisé par voie chimique conduit à des couplages en 1,6- ou 1,2- en quantité importante.^[41] De plus, ce type de couplage en 1,6- ou 1,2- n'est pas ou très rarement observé dans les ellagitannins naturels (*e.g.* absents du chêne *Quercus*). Nous pouvons donc légitimement supposer que, pour ces espèces végétales, l'enzyme ou l'association d'enzymes responsable de ce couplage dirige la régiosélectivité en 4,6- comme cela est observé dans la formation de la tellimagrandine II en neutralisant la réactivité du galloyle anomérique (voir schéma 3). Dans de très rares espèces végétales, la présence d'un groupement biarylique 1,6-(*S*)-HHDP comme dans la davidiine (*cf.* figure 7) extraite de *Davidia involucrata*,^[44,45] traduirait l'implication d'une laccase d'un autre type.

Si la biosynthèse de l'ellagitannin tellimagrandine II (conformation ⁴C₁) à partir de l'UDP-glucose peut être validée (schémas 2 et 3),^[83,86] les étapes suivantes qui conduisent à la formation des ellagitannins couplés en 2,3- et des ellagitannins *C*-arylglucosidiques, sont encore au stade d'hypothèses. Les principaux événements de biosynthèse menant de la tellimagrandine II à la castalagine et à la vescalagine, deux des principaux ellagitannins du bois de chêne *Quercus*, peuvent cependant être déduits des structures d'ellagitannins possiblement intermédiaires (ellagitannins ⁴C₁ et ellagitannins *C*-arylglucosidiques) observés dans certaines espèces végétales ou de certaines

hémisynthèses de ces produits naturels. Ces principaux évènements à partir du β -PGG dans l'ordre biosynthétique supposé sont listés ci-après :

- (1) Formation de la liaison biaryle par couplage oxydant intramoléculaire entre galloyles voisins en position 4,6- du glucose (construction du motif **4,6-HHDP**)
- (2) Formation de la liaison biaryle par couplage oxydant intramoléculaire entre galloyles voisins en position 2,3- du glucose (construction du motif **2,3-HHDP**)
- (3) **Ouverture du cycle** D-glucopyranosique avec création d'une liaison **C-arylglicosidique** en position 1 et acylation de l'alcool généré en position **5** par une unité galloyle
- (4) Formation de l'unité **2,3,5-NHTP** par couplage oxydant intramoléculaire entre le motif 2,3-HHDP et le gallate en position 5 du glucose.
- (5) Hydrolyse éventuelle du motif **4,6-HHDP** pouvant avoir lieu sans la présence de l'unité 2,3,5-NHTP.

En prenant en compte les principaux évènements biosynthétiques proposés conduisant à la naissance des ellagitannins de conformation 4C_1 ainsi que des ellagitannins C-arylglicosidiques identifiés à ce jour, la séquence biosynthétique conduisant à la vescaline et de ses analogues est proposée au schéma 4 :

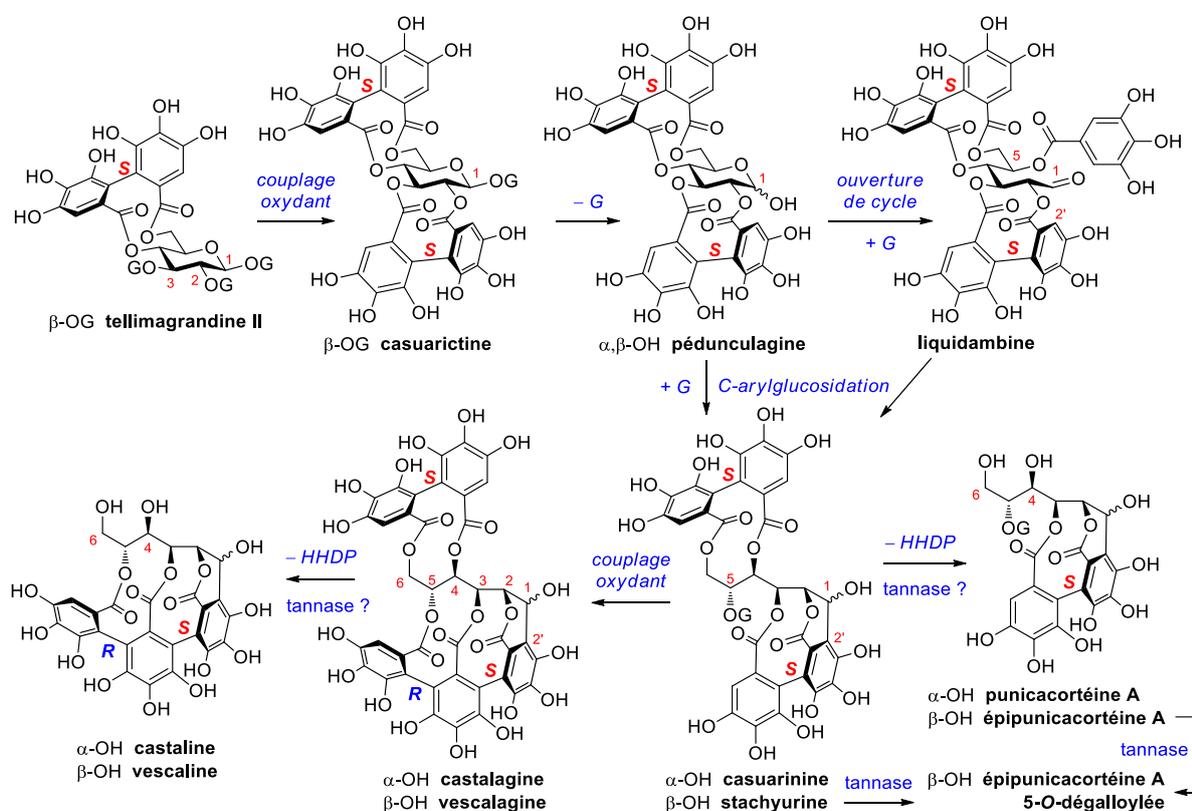


Schéma 4. Voie de biosynthèse supposée des ellagitannins C-arylglicosidiques basée sur des intermédiaires isolés et caractérisés

A partir de la tellimagrandine II, un couplage oxydant en 2,3- conduit à la formation de la casuarictine (anomère β) qui, par perte du galloyle en position 1, génère la pédunculagine. Cet ellagitannin peut également être obtenu par hydrolyse du gallate en position 1 de la tellimagrandine II (formation de la tellimangrandine I) suivie d'un couplage oxydant en position 2,3-. Par la suite, l'ouverture du cycle glucopyranose de la pédunculagine (phénomène de type mutarotation) conduirait aux ellagitannins C-glucosidiques casuarinine (α) et stachyurine (β) selon deux séquences possibles :

(1) L'attaque nucléophile de l'unité 2,3-HHDP sur l'aldéhyde en C₁ formé lors de l'ouverture de cycle suivie d'une galloylation régiosélective en position 5, conduit à la formation de la casuarinine et de la stachyurine.

(2) L'isolation de la liquidambine (extraite des feuilles de *Liquidambar formosana*)^[92] peut cependant suggérer un ordre différent pour ces deux étapes : le piégeage de la forme ouverte par 5-O-galloylation suivi de la C-arylglycosidation entre le 2,3-HHDP et l'aldéhyde en C₁.



Liquidambar formosana

Les épimères casuarinine et stachyurine subissent un dernier couplage oxydant phénolique entre l'unité 2,3-HHDP et le 5-O-galloyle qui engendre la formation du motif 2,3,5-NHTP propre à la castalagine et de la vescalagine. La castaline et la vescaline seraient ensuite obtenue par hydrolyse du motif 4,6-HHDP sous l'action éventuelle d'une tannase comme déjà observé dans le cas la transformation enzymatique de la stachyurine en épipunicacortéine A 5-O-dégallolylée par G. Nonaka.^[69]

Cette séquence biosynthétique de la tellimagrandine II à la vescalagine et la castalagine, comportant la pédunculagine comme intermédiaire, est réaliste si l'on tient compte du fait que la pédunculagine a également été isolée dans le bois de cœur des chênes *Quercus robur* et *Quercus petraea*. Cette séquence est également corroborée par la présence de certains de ces ellagitannins dans des feuilles de différents chênes et notamment chez *Quercus robur*.^[86] Les feuilles récoltées en avril comportaient majoritairement de la tellimagrandine II, alors que celles récoltées en mai comportaient majoritairement la pédunculagine, et enfin celles récoltées entre juillet et septembre comportaient majoritairement de la casuarinine, précurseur direct de la castalagine. Ces observations indiquent un ordre séquentiel biosynthétique dépendant très certainement de l'activation au cours des saisons de certaines enzymes responsables de ces différentes transformations.^[93] L'ordre exact dans lequel ces biotransformations ont lieu mais également leurs mécanismes exacts restent cependant incertains.

2.3. Extraction et isolation des ellagitannins C-glycosidiques

1. Sources naturelles des ellagitannins

A ce jour, plus de 1000 ellagitannins ont été isolés dans des quantités très variables d'un grand nombre d'espèces végétales mais la source la plus importante de vescalagine et de castalagine, les deux ellagitannins les plus abondants dans la nature, est probablement celle issue des espèces angiospermes hautement évoluées appartenant aux sous-classes *Rosidae*, *Hamamelidae* et *Dilleniidae*.^[40] Ces deux ellagitannins sont présents de façon importante dans le bois de coeur de la plus parts des espèces de chêne, de chataignier ou encore d'eucalyptus. Par exemple, le chêne du genre *Quercus* (photo en figure 18) ^[94] de la sous-classe Hamamelidae, composé principalement de divers biopolymères (cellulose, hemicellulose et lignines) qui forment un milieu insoluble, renferme également une part non négligeable d'ellagitannins C-glycosidiques qui peuvent représenter jusqu'à 10% en masse de l'extrait sec.^[63,64,95]



Figure 18. Photo d'un chêne *Quercus*

Ces ellagitannins sont généralement extraits du bois de chêne sec réduit en poudre à l'aide de solvants polaires. De manière générale, les principaux solvants utilisés pour extraire les ellagitannins sont les alcools (MeOH,^[94] EtOH, *n*-BuOH^[92,93]), ou l'acétone^[96,97] en mélange avec de l'eau.^[98]

L'identification des différents ellagitannins extraits d'un mélange de bois de chêne des espèces *Quercus Robur* et *Quercus Petraea* a été réalisée par l'équipe de J. L. Puech en 1996^[99] dans le cadre d'une étude relative à l'élevage du vin en fût de chêne. Pour cela, ils ont utilisé une solution aqueuse ajustée à pH 3,4 avec de l'acide tartrique (HO₂C-CHOH-CHOH-CO₂H) contenant 12% d'éthanol.

10 ellagitannins C-arylglycosidiques (6 monomériques et 4 dimériques), représentant au total 40 mg/g de bois sec, ont été isolés par ce procédé. Ces ellagitannins sont également accompagnés d'acide ellagique, initialement présent dans le milieu mais aussi probablement formé lors de

l'extraction. Les ellagitannins monomériques vescalagine (7 mg/g de bois sec) et castalagine (13 mg/g de bois sec) sont de loin les substances majoritaires.^[99,100] Les 6 ellagitannins C-arylglicosidiques monomériques identifiés sont : la vescalagine → la vescaline, la castalagine → la castaline, la grandinine et la roburine E (voir figure 19).

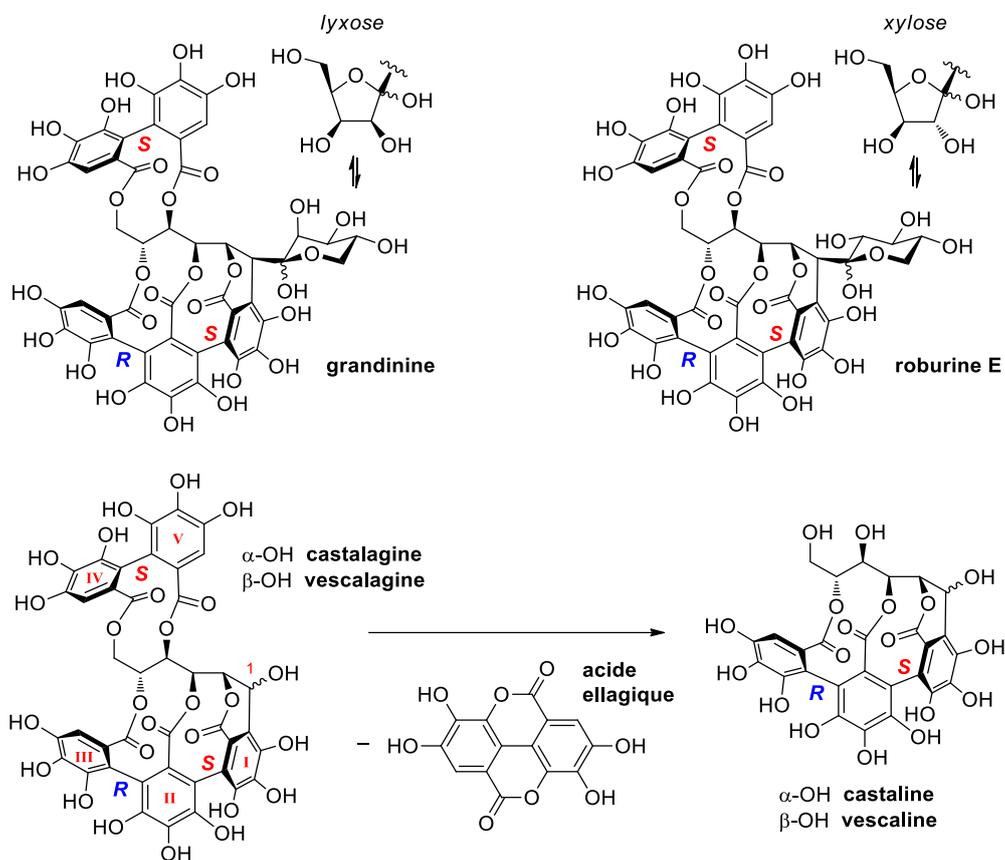


Figure 19. Ellagitannins C-glycosidiques monomériques extraits du bois de chêne *Quercus*

Dans le cas où le nucléophile est également un ellagitannin C-arylglicosidique, l'attaque s'effectue *via* l'unique site aromatique disponible sur le cycle **IV** sur la position benzylique électrophile de la vescalagine (position 1) afin de former différents dimères. Les dimères isolés et caractérisés sont : la roburine A (vescalagine + vescalagine), la roburine B (vescalagine + grandinine), la roburine C (vescalagine + roburine E) et la roburine D (vescalagine + castalagine). Leurs structures sont présentées ci-après (figure 20) :

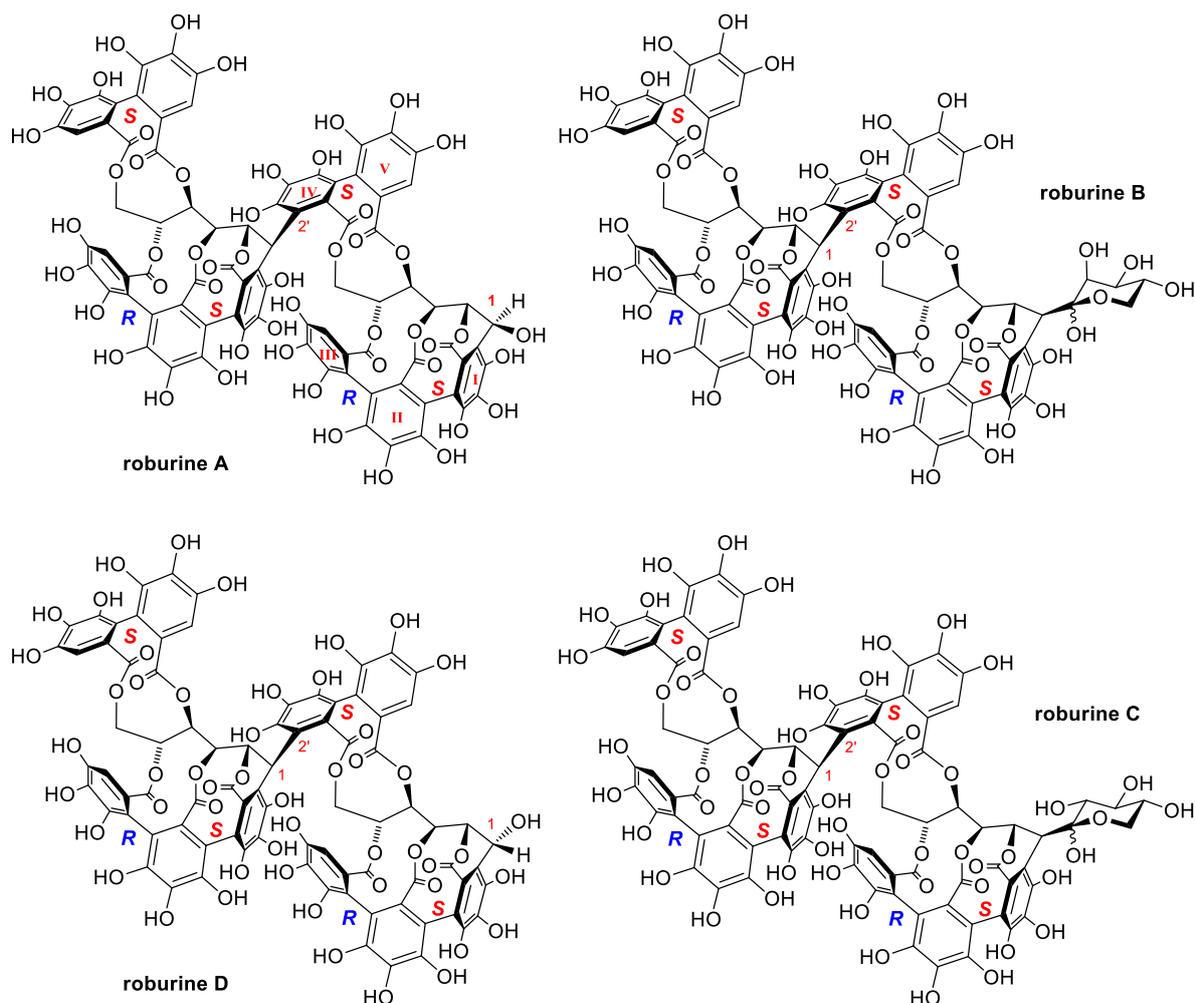


Figure 20. Ellagitannins *C*-glucosidiques dimériques extraits du bois de chêne *Quercus*

Les 4 dimères d'ellagitannins *C*-arylglicosidiques extraits par la solution d'éthanol sont tous issues d'une attaque nucléophile d'un ellagitannin *C*-glucosidique sur la position anomérique de la vescalagine. La castalagine, qui présente une anomérie α , ne peut pas adopter le rôle d'électrophile dans ce type de transformation, ce qui explique sa concentration plus élevée par rapport à la vescalagine qui a été partiellement consommée. Parmi les ellagitannins *C*-arylglicosidiques dimériques extraits du bois de chêne, la roburine A (dimère de vescalagine) présente un statut unique. Elle peut en effet subir une nouvelle attaque nucléophile en position 1 car elle présente un alcool de stéréochimie β en position 1 (ce qui lui confère un caractère électrophile) et ainsi conduire à la formation d'un trimère, ou d'oligomères si le nucléophile est la vescalagine.

Le bois de chêne est la matière première utilisée dans la fabrication de fûts de chêne utilisés au cours de la période du vieillissement de certains alcools tels que la bière, le whisky, certaines liqueurs et surtout le vin rouge dont la qualité finale dépend en partie du type de fût de chêne utilisé et de la durée du processus d'élevage.^[79,101–103]

2. Processus de vieillissement du vin en fût de chêne

Dans l'idée de rationaliser le phénomène de « french paradox »^[104] qui provient en fait du constat que la consommation régulière de vin rouge en faible quantité (habitude typiquement française, d'où le nom) s'accompagne d'un effet bénéfique pour la santé humaine, on a cherché à identifier les substances responsables de cette activité thérapeutique préventive. Au cours de cette étape de vieillissement du vin, les ellagitannins présents sur la surface interne du fût de chêne peuvent migrer et réagir avec les constituants du vin^[38,100,105] qui proviennent majoritairement du raisin. De cette manière, divers adduits sont formés en commençant par celui issu de la réaction de la vescalagine avec l'éthanol qui conduit à la formation de l'adduit β -1-*O*-éthylvescalagine (voir schéma 5).^[100,105]

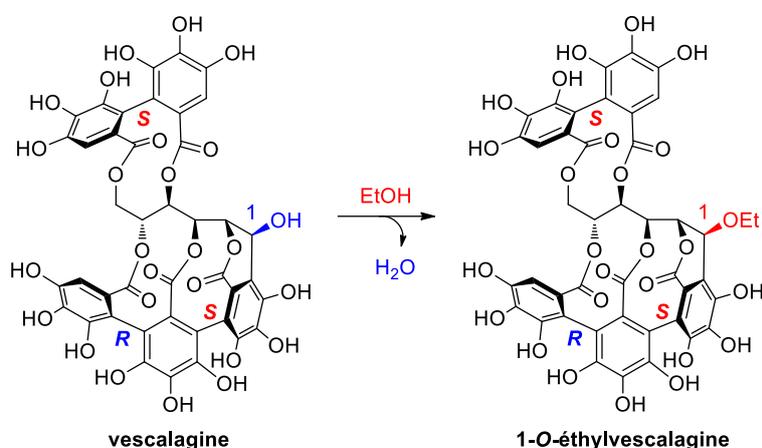


Schéma 5. Transformation de la vescalagine en 1-*O*-éthylvescalagine au contact d'éthanol^[100,105]

La diastéréosélectivité β observée provient en partie du fait que la face α , ou face *endo*, est plus encombrée stériquement que la face β , ou face *exo*. Cependant, la plus grande déficience de densité électronique de l'orbitale LUMO sur la face β du carbocation par rapport à la face α , comme illustré sur la figure 21, serait la principale cause de la sélectivité observée. L'approche du nucléophile se fait donc exclusivement par la face *exo* la plus électrophile.^[105]

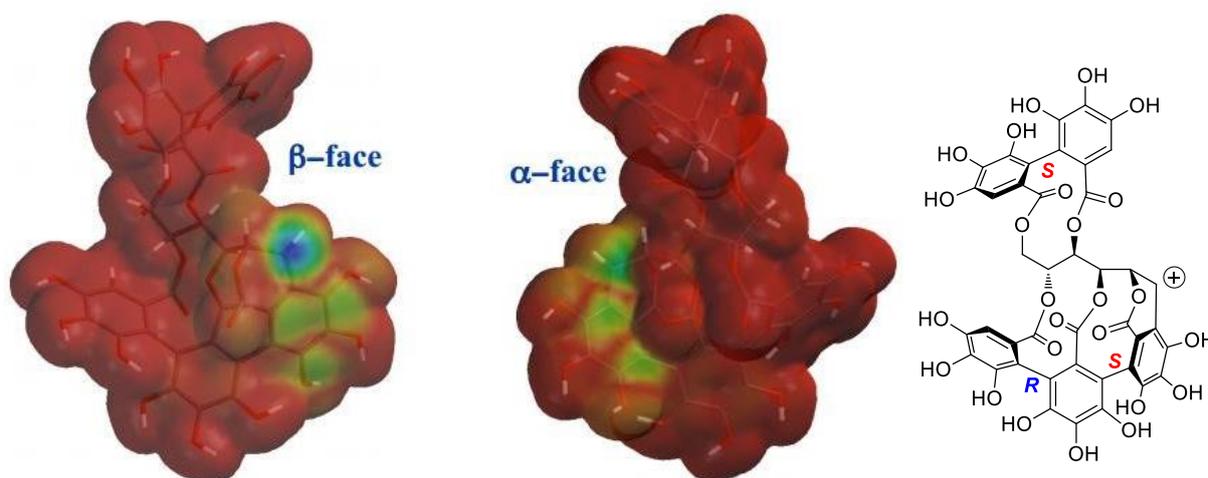


Figure 21. Modélisation au niveau AM1 de la densité électronique de l'orbitale LUMO du carbocation benzylique issu de la vescalagine^[105]

Les ellagitannins C-glucosidiques exposés au vin sont lentement solubilisés dès le début de la période de vieillissement du vin et sont progressivement dégradés en acide ellagique.^[101] Ces composés polyphénoliques hautement polaires interagissent fortement avec les protéines en provoquant leur précipitation. C'est pourquoi, certains vins trop riches en tannins subissent un processus de collage qui consiste à ajouter une protéine (caséine, gélatine ou albumine contenu dans le blanc d'œuf) afin de provoquer la coagulation (ou la floculation) des tannins. Grâce à ce procédé, après filtration, le vin obtenu a une plus faible teneur en tannins entraînant une clarification du liquide et une diminution de ses propriétés astringentes.

En effet, la complexation croisée de protéines salivaires riches en acides aminés prolines (proline-rich-proteins ou PRPs)^[106,107] par les constituants polyphénoliques provoque une sensation d'astringence en bouche.

2.4. Activités biologiques des ellagitannins C-arylglicosidiques

Pendant longtemps, l'activité biologique des ellagitannins a été attribuée à leur capacité anti-oxydante^[108] et leur capacité à complexer les protéines de manière non sélective. Par oxydation des phénols en quinones, ils sont en effet capables de piéger les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS comprennent les radicaux HO•, NO•, RO•, ROO• mais également des espèces non radicalaires comme H₂O₂ ou HOCl.^[109,110] Toutes ces espèces hautement réactives ont des effets délétères sur la santé. Les espèces réactives de l'oxygène peuvent par exemple être à l'origine de maladies cardiovasculaires^[40,111] et neurodégénératives (la démence sénile et la maladie d'Alzheimer par exemple).^[112]

Par ailleurs, les protocoles industriels d'extraction de métabolites spécialisés issus de plantes ont tendance à écarter ces substances hydrophiles lors des lavages aqueux des extraits organiques recueillis. Seules les molécules extraites dans le solvant organique sont par la suite évaluées pour leur activité biologique, vis à vis d'une cible définie.^[113,114]

En fait, il a été démontré que les ellagitannins étaient les principales substances actives responsables de l'activité biologique des mélanges de plantes utilisés dans la médecine folklorique.^[115] De fortes activités anticancéreuses et antivirales ont été rencontrées chez un certain nombre d'ellagitannins purifiés. Leur efficacité apparente pour le traitement de maladies impliquant des protéines est de l'ordre du nM- μ M.^[85] Les ellagitannins présentent effectivement de nombreuses propriétés biologiques prometteuses rapportées dans la littérature au cours des dernières décennies.

Bien que l'on sache que les ellagitannins, et les polyphénols en général interagissent préférentiellement avec des cibles biologiques de nature protéique, la compréhension des mécanismes d'action impliqués dans la reconnaissance polyphénol/protéine n'est pas encore tout à fait élucidée à ce jour. Malgré tout, les avancées récentes permettent de constater qu'il existe une différence entre les gallotannins et les ellagitannins.^[107] Ce constat peut s'expliquer par le fait que les ellagitannins présentent une rigidité structurale plus importante que les gallotannins, causée par la présence de cycles générés lors de la construction biochimique des motifs biaryliques. On peut donc s'attendre à ce que les ellagitannins qui présentent une structure tridimensionnelle plus contrainte et mieux définie soient capables d'interagir de manière plus spécifique avec un site actif d'une cible donnée.

1. Inhibition sélective de la topoisomérase II α

De nombreux ellagitannins présentent une forte activité cytotoxique,^[116] ce qui fait de ces substances polyphénoliques des candidats potentiels pour prévenir ou traiter des maladies impliquant une prolifération cellulaire anormale, que l'on observe dans les tumeurs cancéreuses.

Un mode d'action de cette nouvelle classe d'agents anticancéreux implique une inhibition sélective des enzymes impliqués dans la réplication de l'ADN chez l'homme en régulant l'enroulement des doubles-brins d'ADN.^[117] Il a été rapporté qu'un nombre élevé d'ellagitannins exercent une forte activité inhibitrice de la topoisomérase II de l'ADN humain, et plus particulièrement certains ellagitannins C-glucosidiques porteur d'un motif NHTP.^[118]

Afin d'aller plus loin dans ce domaine, une série d'analogues d'ellagitannins C-glucosidiques munis du motif NHTP a été testée vis-à-vis de l'inhibition de la topoisomérase II (enzyme qui contribue à la réplication de l'ADN en régulant sa topologie). La plupart des dérivés testés étaient bien plus actifs que l'étoposide (ou VP-16) ou la doxorubicine (médicaments anticancéreux actuellement sur le marché) à l'égard de l'inhibition *in-vitro* de la topoisomérase II.^[38,105] Ces résultats encourageants suggèrent que cette sous-classe d'ellagitannins C-glucosidiques pourrait être utilisée pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses.

Les topoisomérases II sont présentes chez l'homme sous forme de deux isoformes : α et β . Il a été démontré que la vescalagine cible préférentiellement la topoisomérase II α (ou TopII α) et non la topoisomérase II β (ou TopII β).^[119,120] Cela est profitable car l'inhibition de TopII β entrainerait le développement de tumeurs malignes secondaires. Par ailleurs, la présence d'un mécanisme catalytique a été démontrée pour cette inhibition sélective de TopII α .

2. Déstructuration sélective de l'actine-F

Enfin, il a récemment été découvert que les ellagitannins *C*-glucosidiques, plus précisément la vescalagine présente la capacité de cibler et de déstructurer sélectivement les filaments d'actine (actine-F) formés par assemblage supramoléculaire de protéines du même nom : l'actine globulaire (actine-G).^[121] La topologie de la vescalagine due à la présence des motifs HHDP et NHTP semble être responsable de cette reconnaissance spécifique. Lorsqu'elle s'associe au cytosquelette, la vescalagine provoque un effondrement de l'architecture cellulaire entraînant la perte des fonctions associées (voir figure 22).

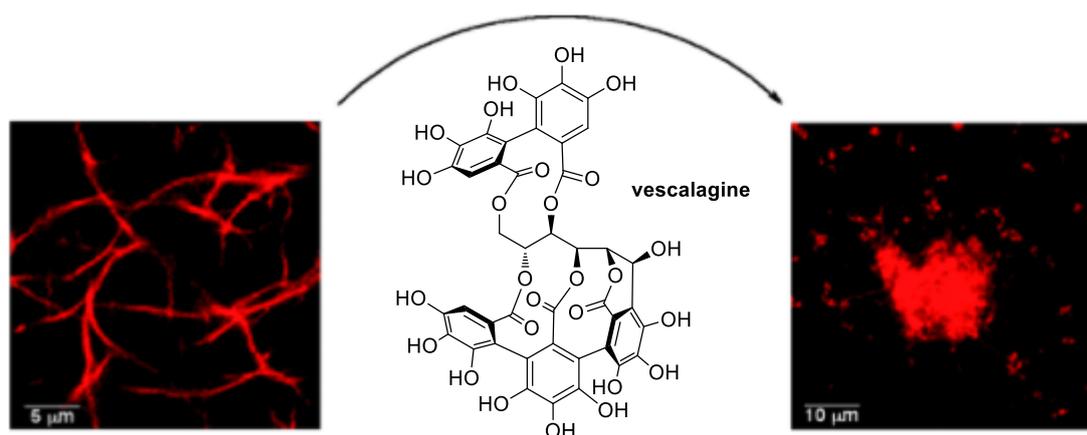


Figure 22. Repliement des filaments d'actine en agrégats au contact de la vescalagine^[121]

Ces premiers résultats très prometteurs permettent d'envisager une nouvelle stratégie thérapeutique pour le traitement de l'ostéoporose. D'autres membres de la famille des ellagitannins *C*-glucosidiques étaient déjà réputés pour inhiber la résorption osseuse, responsable de l'ostéoporose.^[82]

Pour interagir avec l'actine-F intracellulaire, la vescalagine franchit d'abord les membranes cellulaires, ce qui peut sembler étonnant au premier abord étant donnée l'hydrophilie prononcée de ce composé. Par ailleurs, la vescalagine interagit de manière sélective avec l'actine-F sans interférer ni avec les microtubules, qui sont d'autres protéines assurant la structure du squelette cellulaire, ni avec l'actine globulaire.

Des études visant à déterminer les sites de reconnaissance entre la vescalagine et l'actine-F sont actuellement à l'étude dans l'équipe.

En raison de leur intérêt biologique et de leur abondance naturelle dans les plantes et les fruits, les ellagitannins sont devenus des molécules-cibles de choix en synthèse chimique. C'est en 1994 que fut réalisée la première synthèse totale d'un ellagitannin naturel.

3. Synthèses totales d'ellagitannins

3.1. Premières synthèses totales d'ellagitannins naturels : les tellimagrandines I et II

C'est en 1994 que la première synthèse d'un ellagitannin naturel, la tellimagrandine I, extraite de *Tellima Grandiflora*,^[122] succomba aux efforts de synthèse totale. K. S. Feldman et son équipe parvinrent à relever ce défi en mettant au point une méthodologie efficace de couplage oxydant intramoléculaire permettant de créer une liaison C_{aryl}-C_{aryl} entre les deux galloyles en position 4,6- du glucopyranose en utilisant comme oxydant le tétraacétate de plomb (IV) en quantité stœchiométrique.

Une première voie synthétique consiste à coupler le 4,6-digallate **5** protégé sur les positions 1,2 et 3.^[123,124] Une seconde voie, plus ambitieuse, consiste à coupler deux galloyles régiosélectivement en 4,6- à partir du 2,3,4,6-tétragallate **4** protégé en position 1. Ces deux voies conduisent à la création de l'unité 4,6-(S)-HHDP avec une atroposélectivité totale. La construction de cette unité HHDP employant un sel de Pb^{IV} constitue l'étape clé de cette synthèse totale. Afin d'accomplir cette étape clé, les deux unités galloyles doivent être protégées en *para* et en *mé*ta. L'équipe de Feldman a opté pour un groupement diphenylcéta protecteur de deux phénols vicinaux (= catéchol *mé*ta/*para*) du pyrogallol. Ces deux voies de synthèse (voies 1 et 2) sont présentées sur le schéma 6 :

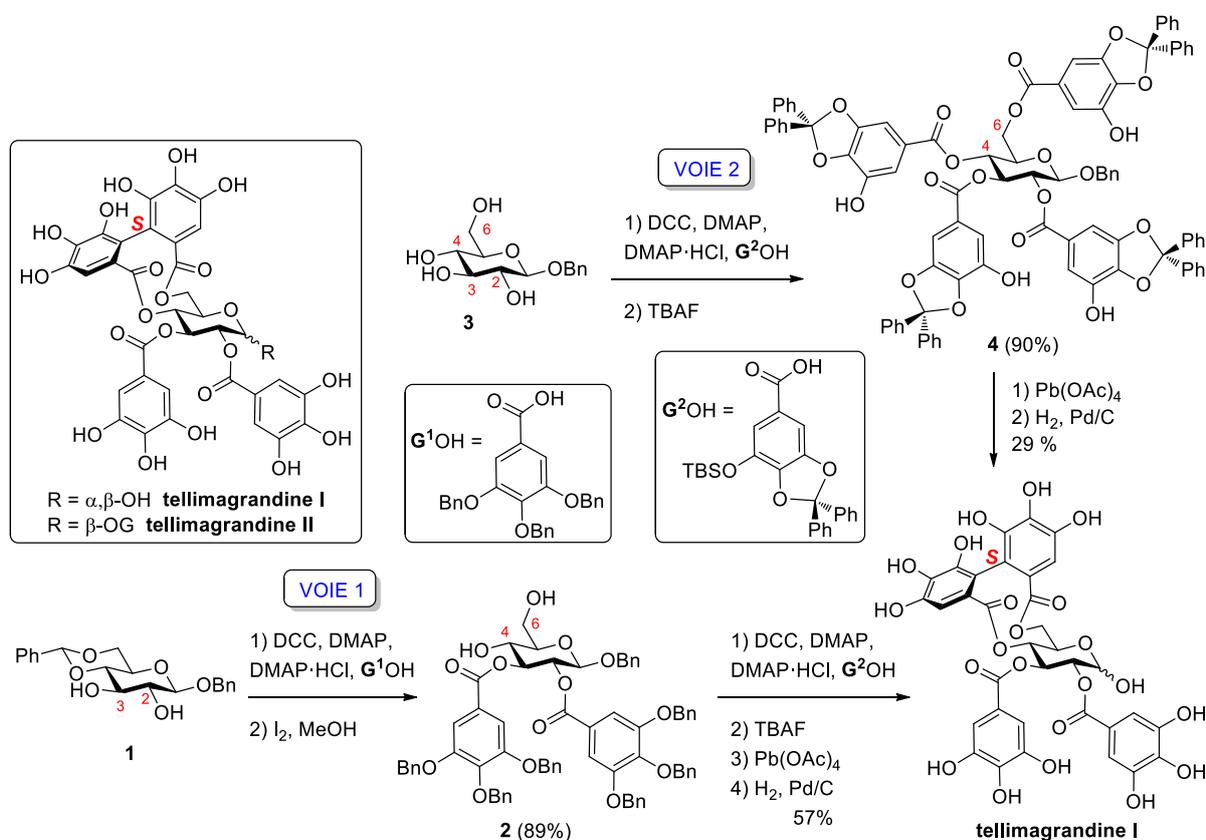


Schéma 6. Voies de synthèse de la tellimagrandine I par K. S. Feldman^[123]

Pour la voie 1, à partir du 2,3-diol **1** de départ (protégé par un 4,6-*O*-benzylidène et un benzyle en position 1), une diacylation de l'acide gallique tribenzylé (G^1OH), suivie d'une déprotection du benzylidène conduit à l'intermédiaire **2** avec 89% de rendement sur deux étapes. Les alcools **4** et **6** sont alors estérifiés par le galloyle G^2OH (protégé par un diphenylcétal sur le catéchol et un TBS sur le phénol restant) dans les conditions développées par W. Steglich (DCC, DMAP)^[125] modifiées par G. E. Keck (DCC, DMAP, DMAP·HCl)^[126] puis les positions silylées, en *mé*ta des deux groupements G^2OH , sont déprotégées à l'aide de TBAF.

Le composé diacylé **2** obtenu est alors engagé dans une oxydation au $Pb(OAc)_4$, également connue sous le nom d'oxydation de Wessely, pour générer la liaison biaryle du 4,6-HHDP. Grâce à l'induction de chiralité du squelette D-glucopyranose central, cette réaction s'effectue avec une diastéréosélectivité remarquable : seul l'atropoisomère (*S*) est formé ! Cependant, la protection asymétrique des galloyles engendre la formation d'un mélange de régioisomères (**6a-d**) qui complique l'analyse RMN de ce type d'intermédiaire (les régioisomères possibles sont illustrés sur le schéma 7).

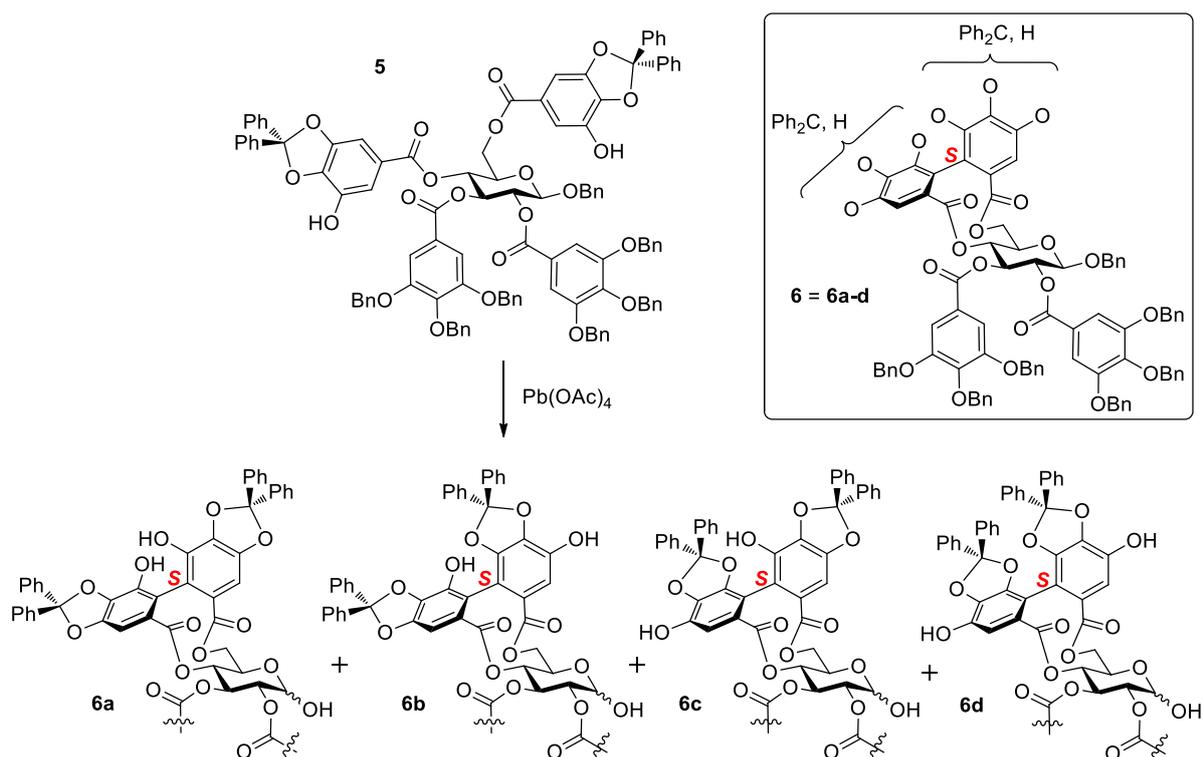


Schéma 7. Régioisomères **6a-d** formés lors du couplage oxydant au $Pb(OAc)_4$ ^[123]

Après hydrogénéolyse des éthers de benzyle, le mélange converge cependant vers un produit unique : la tellimagrandine I qui est obtenue avec 57% de rendement sur trois étapes à partir de **2**.

Pour la deuxième voie, les alcools 2,3,4 et 6 du dérivé D-glucopyranose **3** (protégé en position anomérique par un groupement benzyle) sont galloylés en présence d'un excès du dérivé d'acide gallique G²OH dans les conditions modifiées de Steglich. Après déprotection des 4 TBS, le produit du couplage biarylique **4** est isolé avec 90% de rendement. Le couplage oxydant effectué à l'aide de Pb(OAc)₄ suivi de la déprotection des éthers benzyliques conduit à la tellimagrandine I avec 29% de rendement, soit 26% de rendement global sur seulement 4 étapes de synthèse. K. S. Feldman a effectué par la suite des calculs de mécanique moléculaire qui confirment la régiosélectivité en 4,6- du couplage de Wessely et la diastéréosélectivité (*S*) du couplage oxydant.^[123,124]

Quelques années plus tard, K. S. Feldman prépara la tellimagrandine II (voir schéma 8) en remplaçant le groupe benzyle en position anomérique par un *ortho*-nitrobenzyle et en suivant une stratégie similaire à la voie 1 précédemment décrite (voir schéma 6).^[127]

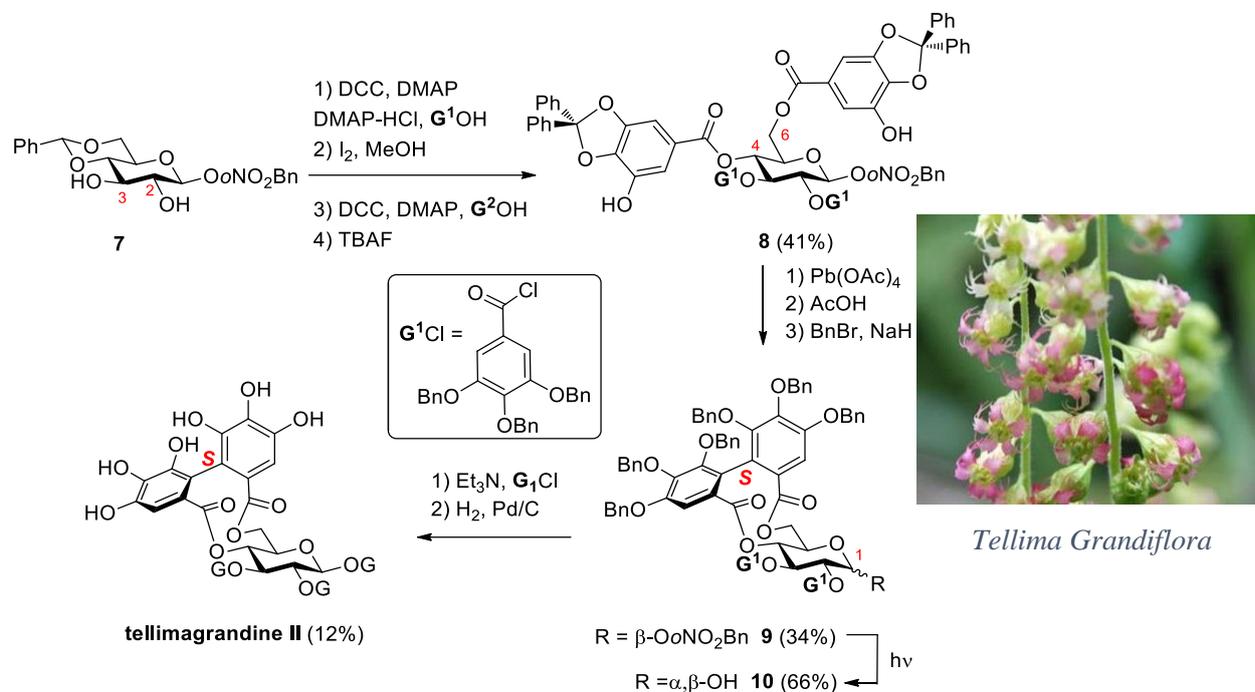


Schéma 8. Préparation de la tellimagrandine II par K. S. Feldman^[127]

Après installation des gallates G¹OH et G²OH en position respectivement 2,3- et 4,6- du D-glucopyranose **7** et désilylation au TBAF des TBS des galloyles G² (41% sur 4 étapes), le 4,6-(*S*)-HHDP est construit de la même manière que pour la tellimagrandine I : par couplage oxydant au Pb(OAc)₄ sur les positions 4,6- de l'intermédiaire **8**. Cette méthode de couplage phénolique sera généralisée par la suite pour toutes les synthèses totales d'ellagitannins réalisées par K. S. Feldman.^[123,128-131] Les phénols sont libérés par déprotection des diphenylcétales et les phénolates générés en milieu basique (base : NaH) sont ensuite perbenzylés à l'aide de bromure de benzyle pour former le composé **9** avec un rendement de 34% sur 3 étapes.

La photolyse chimiosélective de l'*o*-nitrobenzyle anomérique de l'intermédiaire **9** fournit l'hémiacétal **10** avec 66% de rendement. Une acylation β -sélective réalisée à l'aide du chlorure d'acyle G¹Cl en présence de triéthylamine, suivie d'une déprotection finale des groupements benzyliques (conditions d'hydrogénation catalysée par du palladium sur charbon) permet de générer la tellimagrandine II avec un rendement de 12% sur ces deux étapes.

La stratégie, adoptée par K. S. Feldman pour l'installation du 4,6-(*S*)-HHDP effectuée au cours des synthèses totales des tellimagrandines I et II peut être qualifiée de biomimétique car elle suit les étapes séquentielles des transformations enzymatiques décrites par G. G. Gross.^[86]

3.2. Deux stratégies de construction du motif HHDP

A l'instar de la synthèse historique de la tellimagrandine I (voir schéma 6), la construction de l'unité HHDP de stéréochimie définie constitue une étape décisive dans toutes les synthèses totales d'ellagitannins qui ont été proposées ultérieurement par différentes équipes de recherche. La formation de cette unité HHDP et son installation sur le sucre doivent donc être étudiées avec le plus grand soin. Deux voies de synthèse (A et B) conduisant à l'obtention d'ellagitannins ont été développées. Elles sont accompagnées pour chacune d'un exemple appliqué à la synthèse totale d'un dérivé perméthylé de la tellimagrandine I :

- (1) Voie A (stratégie dite « biomimétique » *via* l'acide gallique) : estérification de deux unités galloyles préalablement protégées sur un diol dérivé du D-glucose, suivie d'un couplage oxydant entre les deux galloyles voisins et déprotection (schéma 9).

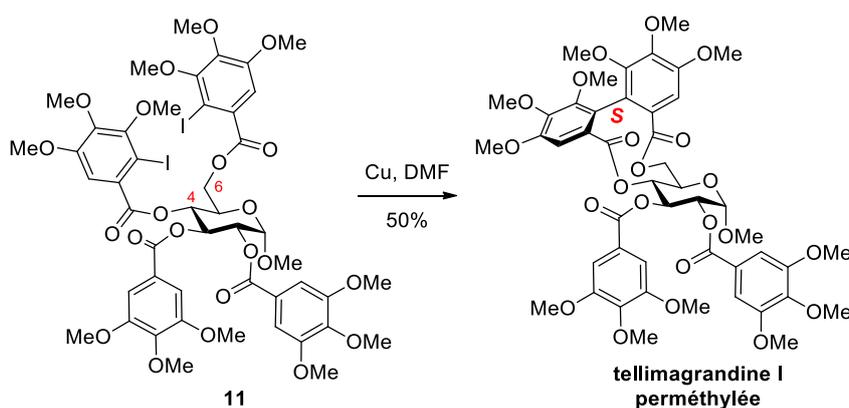


Schéma 9. Voie A : Couplage d'Ullmann réalisé par O. R. Martin au cours de la synthèse de la tellimagrandine I perméthylée^[132]

- (2) Voie B (stratégie dite « synthétique » *via* l'acide ellagique) : estérification directe d'un acide hexahydroxydiphénoïque (HHDP) protégé sur un diol dérivé du D-glucose puis déprotection (schéma 10).

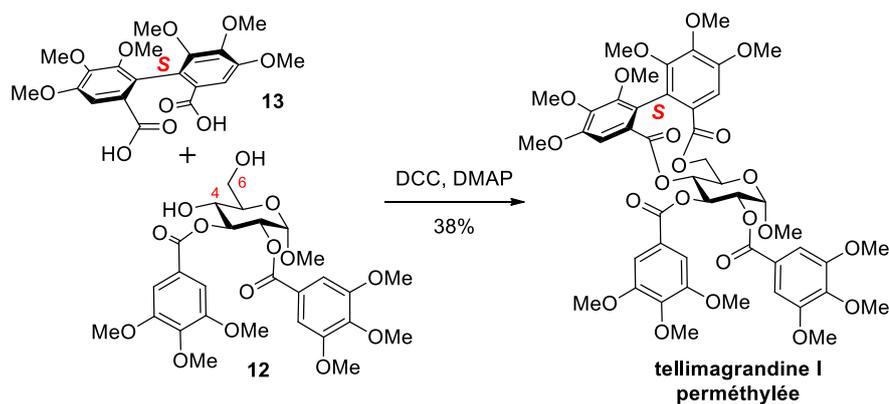


Schéma 10. Voie B : Installation d'une unité (*S*)-HHDP réalisée par A. I. Meyers au cours de la synthèse de la tellimagrandine I perméthylée^[133]

Un certain nombre d'articles décrivent la synthèse totale d'analogues d'ellagitannins perméthylés obtenus par la voie A.^[132-138] La synthèse totale de ces analogues est réalisée par un couplage biarylique dans les conditions d'Ullmann : couplage biarylique au Cu^0 entre deux iodures d'aryles (voir schéma 9). La présence de groupes méthoxy robustes sur les galloyles ou les unités HHDP permet d'éviter certaines réactions secondaires susceptibles de se produire sur ces sites particulièrement réactifs dans les conditions oxydantes nécessaires à la création de liaisons C-C biaryliques.

Par contre, la déprotection de groupements méthoxy, classiquement clivés par un acide de Lewis fort, BBr_3 par exemple, ne permet pas d'obtenir les structures originelles polyhydroxylées (incompatibilité avec la présence de fonctions esters propres aux tannins hydrolysables). De ce fait, la synthèse d'analogues perméthoxylés a donc peu à peu perdu de son intérêt au fil du temps.

Dans le cas de la voie A, l'induction d'asymétrie est totale, mais dans le cas de la bis-acylation d'un dérivé d'acide ellagique (voie B), l'induction d'atropoisométrie est partielle ou inexistante. Deux options se présentent alors pour obtenir l'atropoisomère naturel : (1) la préparation au préalable du motif (*R*)- ou (*S*)-HHDP atropopur puis acylé sur le diol adéquat^[133,134] ou (2) la séparation par dédoublement cinétique des deux diastéréoisomères générés lors de la bis-acylation.^[135,136]

Dans la plupart des synthèses totales d'ellagitannins, la mise en place de groupements protecteurs sur les galloyles et sur le sucre est essentielle pour mener à bien la préparation de ce type de composés. Ils permettent de différencier les alcools secondaires présents sur le D-glucopyranose de départ et ainsi d'assurer la fonctionnalisation régiosélective du squelette sucré dans l'ordre voulu.

Les méthodologies de formation de biaryles par couplage oxydant employées jusqu'à récemment présentaient certains inconvénients : formation d'un mélange de régioisomères (Feldman^[123,124,128]), protection trop robuste des phénols méthylés (Lipshutz,^[134] Martin,^[132] Meyers,^[133] Abe^[138]), fonctionnalisation des galloyles (Spring^[139]) ou simplement de rendements modestes.^[79,128] Une méthodologie mettant en œuvre un complexe $\text{Cu(II)}\cdot\text{amine}$ primaire, déjà réputé pour oxyder les

phénols,^[140] a été développée et appliquée au couplage oxydant de naphthols en 1977 par H. Wynberg et B. Feringa (voir schéma 11).^[141,142]

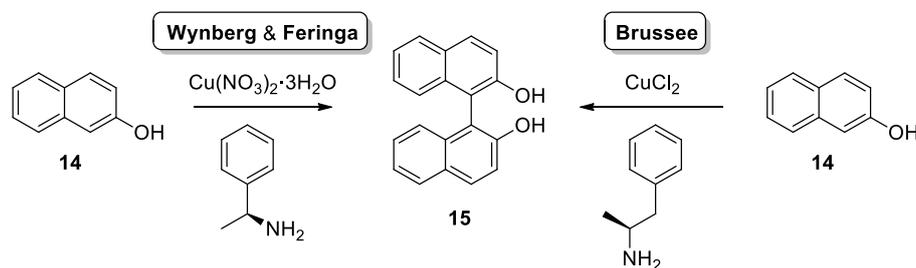


Schéma 11. Premiers couplages oxydants de 2-naphtol au complexe Cu(II)·amine primaire^[141,142]

Ce procédé appliqué au 2-naphtol **14** conduit à la formation du 2,2'-binaphtol **15** (ou BINOL). Leur objectif était d'induire une asymétrie par l'amine chirale et ils obtinrent des excès énantiomériques (abrégié *ee*) compris entre 2,8 et 7,9% accompagnés de rendements allant de 10 à 62% selon la nature de l'amine utilisée. Par la suite, J. Brussee améliore considérablement cette réaction énantioselective en utilisant un complexe Cu(II)·(+)-amphétamine comme source de chiralité. Il parvient à isoler, avec un *ee* de 95%, l'atropoisomère (*S*)-binaphtol, ou (*S*)-BINOL, avec un bon rendement de 85%.^[143,144]

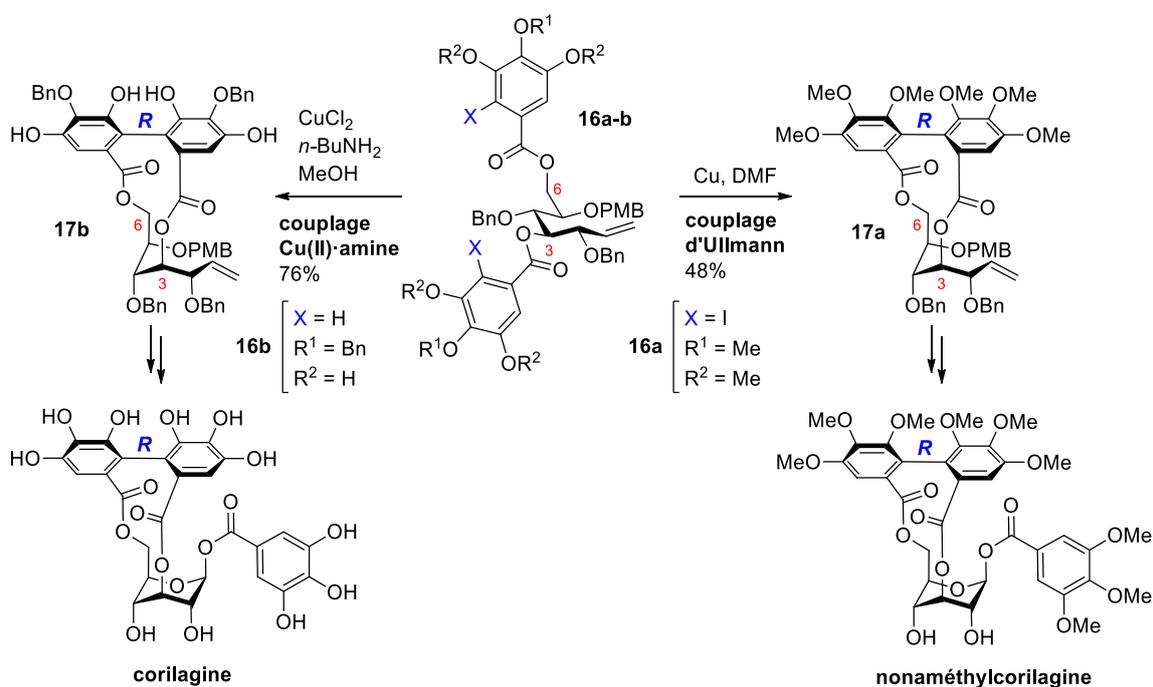


Schéma 12. Préparation de l'unité HHDP par couplage biarylique réalisée au cours des synthèses totales de la nonaméthylcorilagine et de la corilagine réalisées par H. Yamada^[137,145]

H. Yamada *et al.* ont réalisé les synthèses totales de la corilagine perméthylée (nonaméthylcorilagine)^[137] en 2004 puis de la corilagine naturelle en 2008 (voir schéma 12) en forgeant le motif 3,6-HHDP par couplage oxydant intramoléculaire à partir du digallate **16**.^[145] Dans les deux cas, il met en place une même stratégie de synthèse dans laquelle il réalise un couplage biarylique afin de former intramoléculairement l'unité 4,6-(*R*)-HHDP sur un dérivé de D-glucose en forme ouverte. Dans ces conditions, l'induction de chiralité du D-glucose permet de former exclusivement le biaryle d'atropoisomérisation (*R*).

Enfin, une dernière stratégie développée récemment par T. Kawabata et son équipe mérite d'être rapportée ici car elle s'affranchit de l'utilisation de groupe protecteur sur le sucre de départ. L'insertion des différents galloyles adéquatement protégés est effectuée de manière séquentielle en s'appuyant sur la différence de réactivité des alcools du D-glucopyranose et sur l'emploi d'un organocatalyseur chiral.

3.3. Synthèses totales d'ellagitannins porteurs d'un motif HHDP

1. Synthèses totales de la sanguine H-5 : un ellagitannin porteur d'un motif 2,3-HHDP

Dans la synthèse de la tellimagrandine I au cours de laquelle le 4,6-(*S*)-HHDP est construit par couplage oxydant au Pb(OAc)₄ à partir du dérivé 2,3,4,6-tétragalloylé **4**, K. S. Feldman a cherché à réaliser le couplage en 2,3- afin d'obtenir la pédunculagine (2,3-,4,6- bis-(*S*)-HHDP). Cependant, il n'a observé aucun couplage en 2,3-. Ces résultats l'avaient conduit à évaluer la faisabilité de la construction d'une unité 2,3-HHDP par couplage oxydant intramoléculaire (voie A). C'est dans ce contexte, qu'en 1995, K. S. Feldman a entrepris la réalisation de l'ellagitannin monomérique sanguine H-5,^[128] à l'origine baptisée isostrictinine par T. Okuda.^[146]

Le glucopyranose **7**, protégé sur les positions 1,4,6-, a été efficacement galloylé avec le dérivé G²OH dans les conditions de Steglich, et le diester généré a été désilylé pour fournir le précurseur de couplage **18** (voir schéma 13).

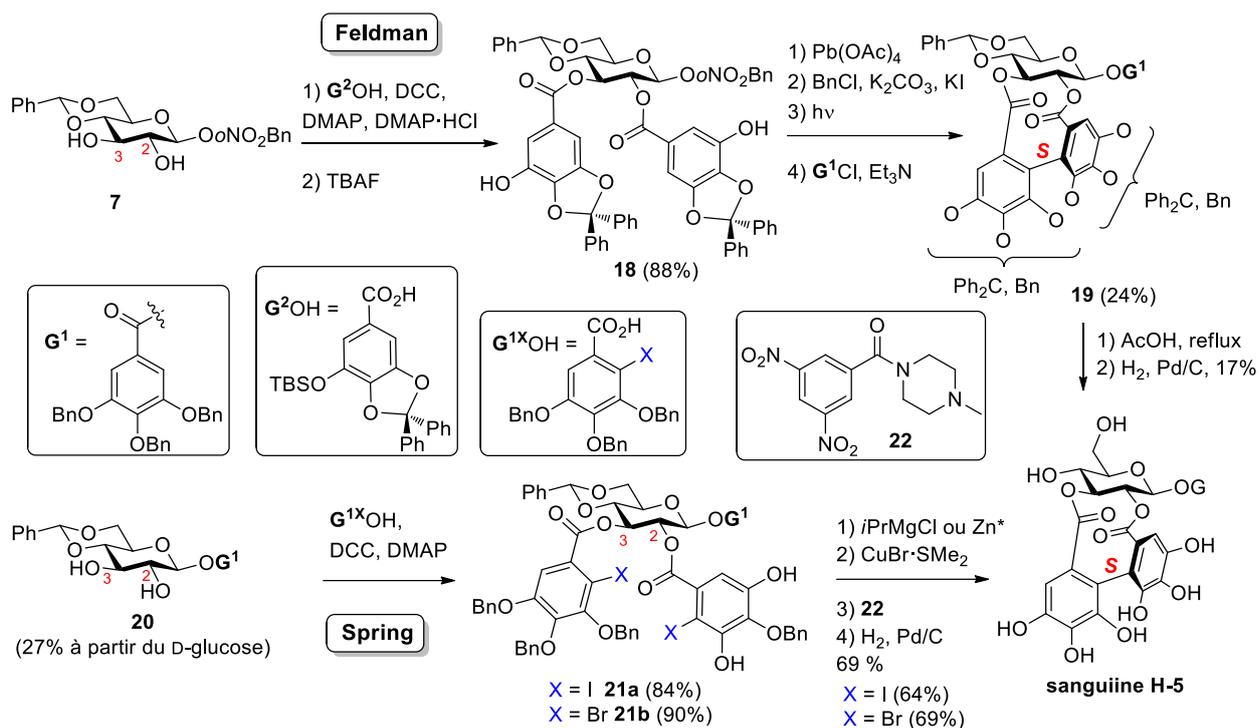


Schéma 13. Synthèses totales de la sanguine H-5^[128,139,147]

Cette étape clé de cyclisation opérée à l'aide de $Pb(OAc)_4$ engendre la formation d'un seul atropoisomère récupéré sous forme d'un mélange de régioisomère. Après purification, le mélange de régioisomères de diphenylcétales a été obtenu avec 46% de rendement. La benzylation des phénols libres de ce mélange, suivie d'une photolyse de l'*o*-nitrobenzyle anomérique et d'une galloylation β -sélective avec le chlorure de 3,4,5-(tribenzyloxy)benzoyle (G^1Cl) permet d'obtenir un mélange de régioisomères **19** avec un rendement de 24% sur 4 étapes. Après hydrolyse du 4,6-*O*-benzylidène, déprotection des diphenylcétales et hydrogénolyse des éthers de benzyle, la sanguine H-5 est isolée par CCM préparative en phase inverse avec 9% de rendement sur 3 étapes. Des expériences de dichroïsme circulaire ont permis de confirmer l'atropoisométrie (*S*) du motif 2,3-HHDP.

Plus récemment, D. R. Spring *et al.* ont rapporté une approche alternative qui consiste à limiter le nombre d'étapes de protection/déprotection afin d'améliorer l'efficacité de la séquence synthétique conduisant à la sanguine H-5. Pour cela, D. R. Spring a opté pour des conditions de couplage organométalliques basées sur un organocuprate afin de former diastéroselectivement l'unité 2,3-(*S*)-HHDP. Cette méthodologie de couplage est caractérisée par une séquence de réaction comme suit : (a) échange halogène-métal (MgI ou $ZnBr$), (b) transmétalement médiée par un sel de cuivre, (c) oxydation en organocuprate et (d) formation de la liaison biaryle.

Les précurseurs de couplage **21a-b** ont ainsi été préparés avec de très bons rendements par acylation de Steglich du dérivé halogéné d'acide gallique $G^{1X}OH$ sur le diol glucopyranosique **20** (schéma 13). D'une part, le traitement de l'intermédiaire di-iodé **21a** avec $iPrMgCl$ à $-20\text{ }^{\circ}C$, suivie d'une transmétallation avec le complexe $CuBr \cdot SMe_2$ et d'un couplage oxydant intramoléculaire en présence de l'oxydant **22** conduit après hydrogénolyse des benzyles à la sanguine H-5 avec un rendement de 64%.^[139,147] D'autre part, l'intermédiaire di-bromé **21b** est converti en dérivé organozincique par action du zinc de Riecke® (Zn^*) puis en organocuprate dans les mêmes conditions que pour le dérivé iodé **21a**. L'oxydation conduisant à la construction atroposélective du 2,3-(*S*)-HHDP suivie d'une hydrogénolyse fournit la sanguine H-5 avec 69% de rendement. La configuration (*S*) du motif 2,3-HHDP a été confirmée par comparaison des données spectrales publiées par Feldman.^[128]

2. Synthèses totales d'ellagitannins sans protection du D-glucose

A l'aide de cette méthodologie innovante qui s'affranchit de la protection des hydroxyles du D-glucose de départ, T. Kawabata a effectué en 2015 la synthèse de la strictinine et de la tellimagrandine II;^[148] puis en 2017 celle de la pterocarinine C.^[149]

Le schéma 14 met en relation les synthèses totales de la strictinine réalisées en 1997 par K. Khanbabaee^[150] puis en 2013 par H. Yamada^[151] en utilisant des groupes protecteurs sur le D-glucose (précurseurs D-glucosidiques **23** et **24**) avec celle de T. Kawabata (2015) qui utilise le D-glucopyranose comme produit de départ.

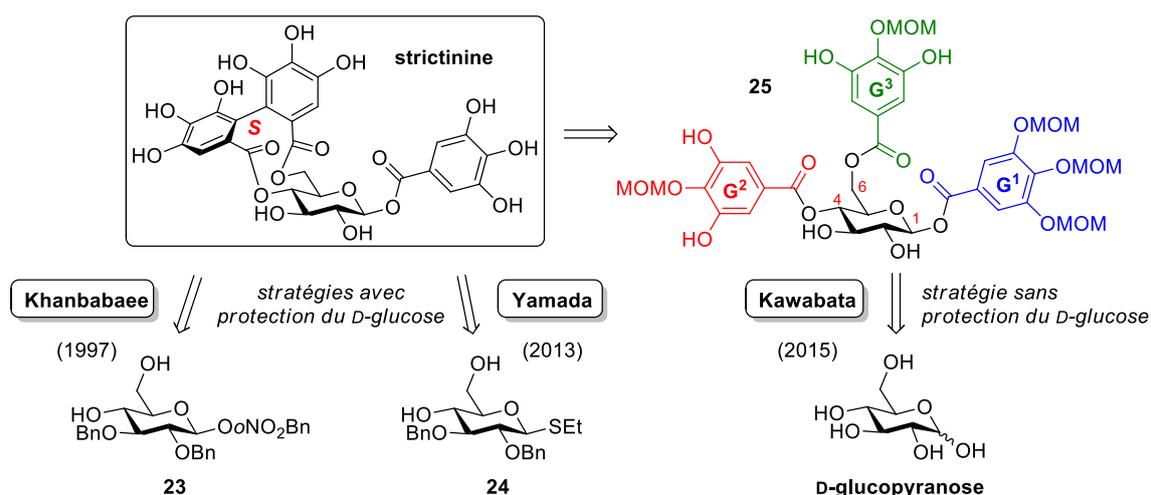


Schéma 14. Synthèses totales de la strictinine avec et sans utilisation de groupements protecteurs du D-glucopyranose^[148,149]

L'introduction en position 1 du premier galloyle, réalisée à l'aide d'une réaction de Mitsunobu, s'appuie sur le caractère électrophile propre à la position anomérique. La stéréosélectivité observée lors de cette *O*-glycosidation est remarquable ($\alpha/\beta = 1:99$). Le second galloyle est introduit sur la position 4 du dérivé **26** à l'aide de l'organocatalyseur **27** dérivé de la pyrrolidine (voir schéma 15).

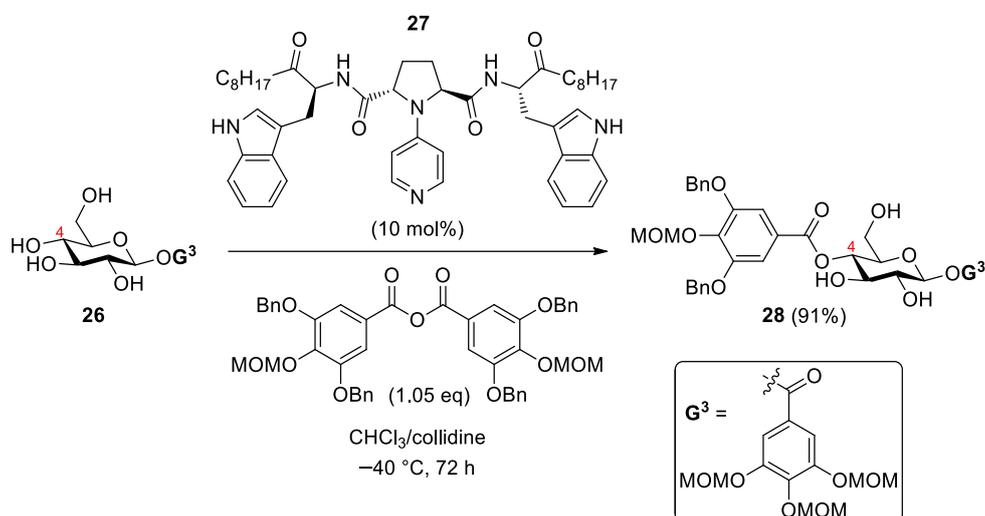


Schéma 15. Acylation régiosélective d'un dérivé D-glucosidique

Enfin, l'acylation du troisième et dernier galloyle conduisant au composé **25** (*cf.* schéma 14) est réalisée sur la position restante la plus réactive, soit l'alcool primaire en 6. La construction du motif 4,6-HHDP a par la suite été assurée par un couplage oxydant *via* un complexe Cu(II)-amine.

3. Autres synthèses totales d'ellagitannins

Afin de livrer une vue d'ensemble des travaux réalisés en synthèse totale dans le domaine des ellagitannins depuis la première synthèse totale réalisée par l'équipe de K. S. Feldman en 1994, les autres synthèses totales d'ellagitannins naturels, de dérivés perméthoxylés et certaines hémisynthèses rapportées à ce jour sont détaillées ci-après avec les références bibliographiques associées (figures 23 à 25) :

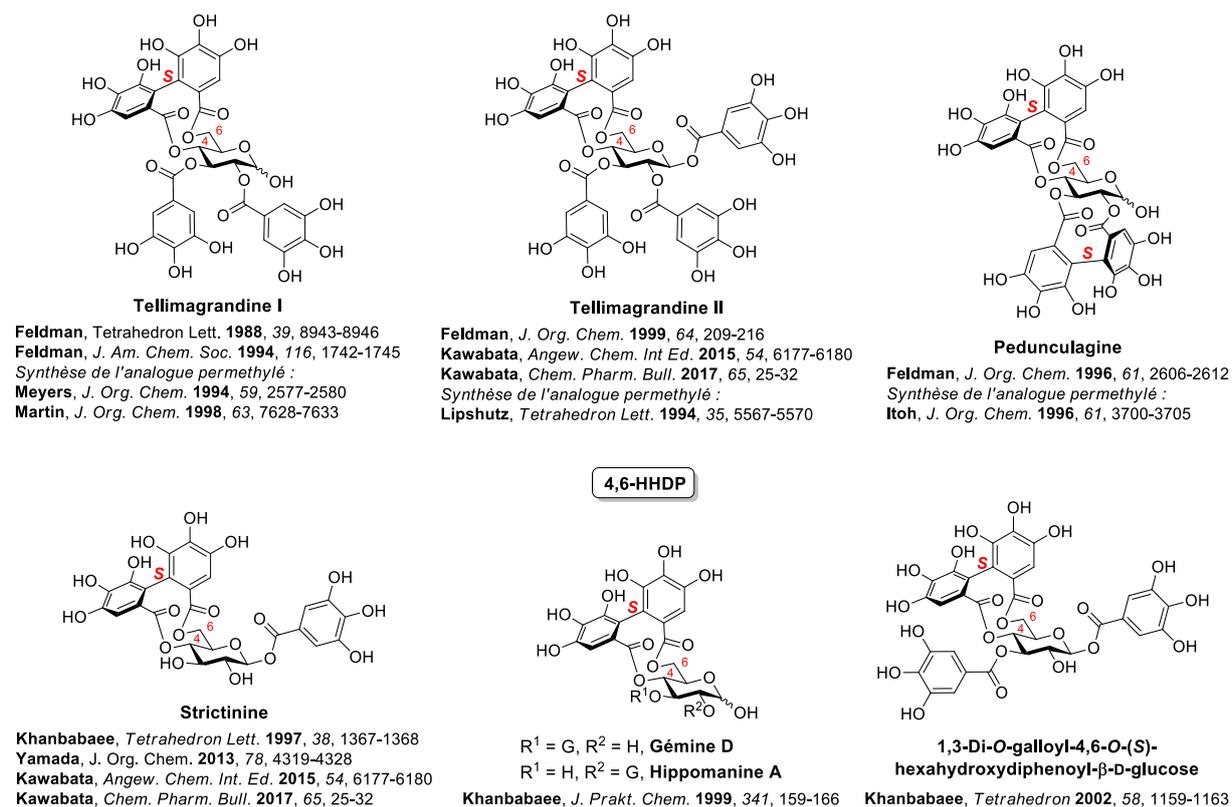
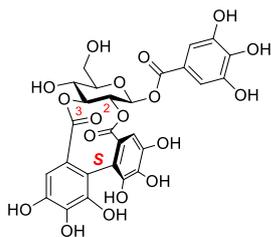
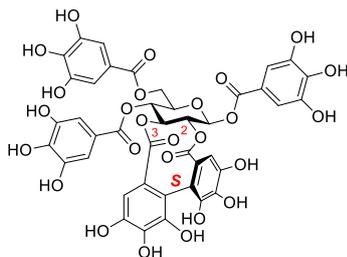


Figure 23. Synthèses totales d'ellagitannins porteurs d'un motif 4,6-HHDP



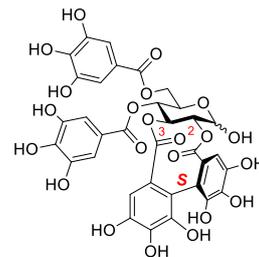
Sanguine H-5

Feldman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8171-8178
Spring, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2593-2596



Pterocaryanine C

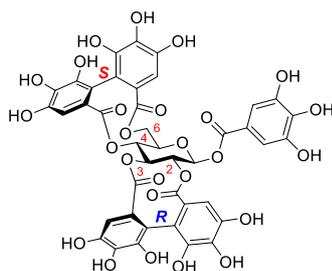
Khanbabaee, *Liebigs Ann. Chem. Recl.* **1997**, 1571-1575
Kawabata, *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 25-32



Praecoxine B

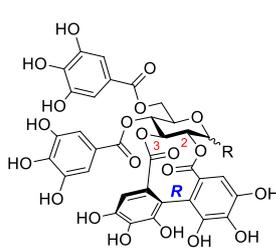
Khanbabaee, *Liebigs Ann. Chem. Recl.* **1997**, 1571-1575

2,3-HHDP



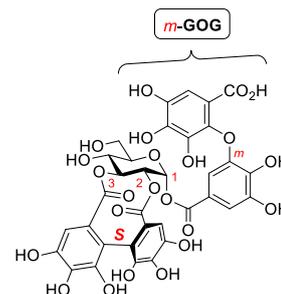
Roxbine B (Cuspinine)

Yamada, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5410-5417



R = β -OG **Mahtabine A**
R = α , β -OH **Pariine M**

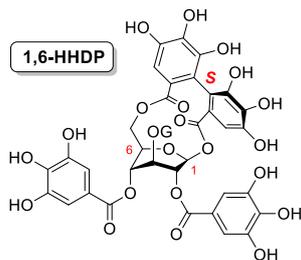
Khanbabaee, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8723-8728



Laevigatine A

Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7352-7359

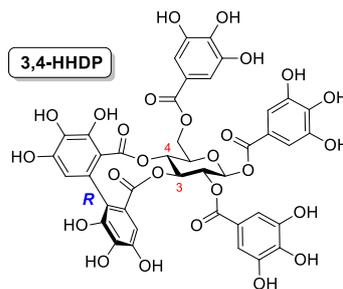
1,6-HHDP



Davidiine

Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 8150-8153

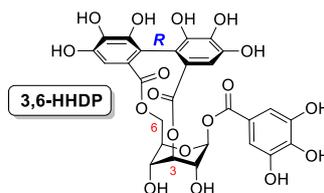
3,4-HHDP



Cercidine A

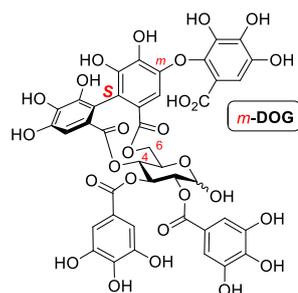
Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *130*, 7872-7875

3,6-HHDP



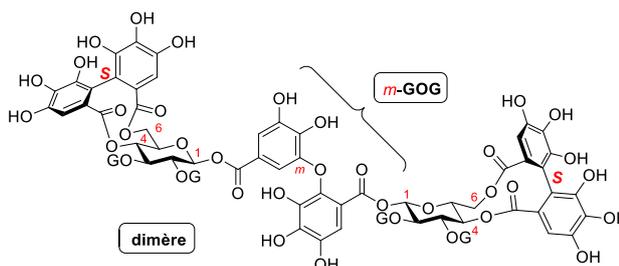
Corilagine

Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7566-7567
Hémisynthèse à partir de la géraniine :
Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2424-2428
Nonaka, *Heterocycles* **1992**, *33*, 375-383
Synthèse de l'analogue perméthylé :
Yamada, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 487-489



Rogusine B

Synthèse de l'analogue perméthylé :
Abe, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *67*, 1960-1970



Coriariine A

Feldman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7396-7397
Feldman, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8011-8019

Figure 24. Autres synthèses totales d'ellagitannins porteurs d'une unité HHDP

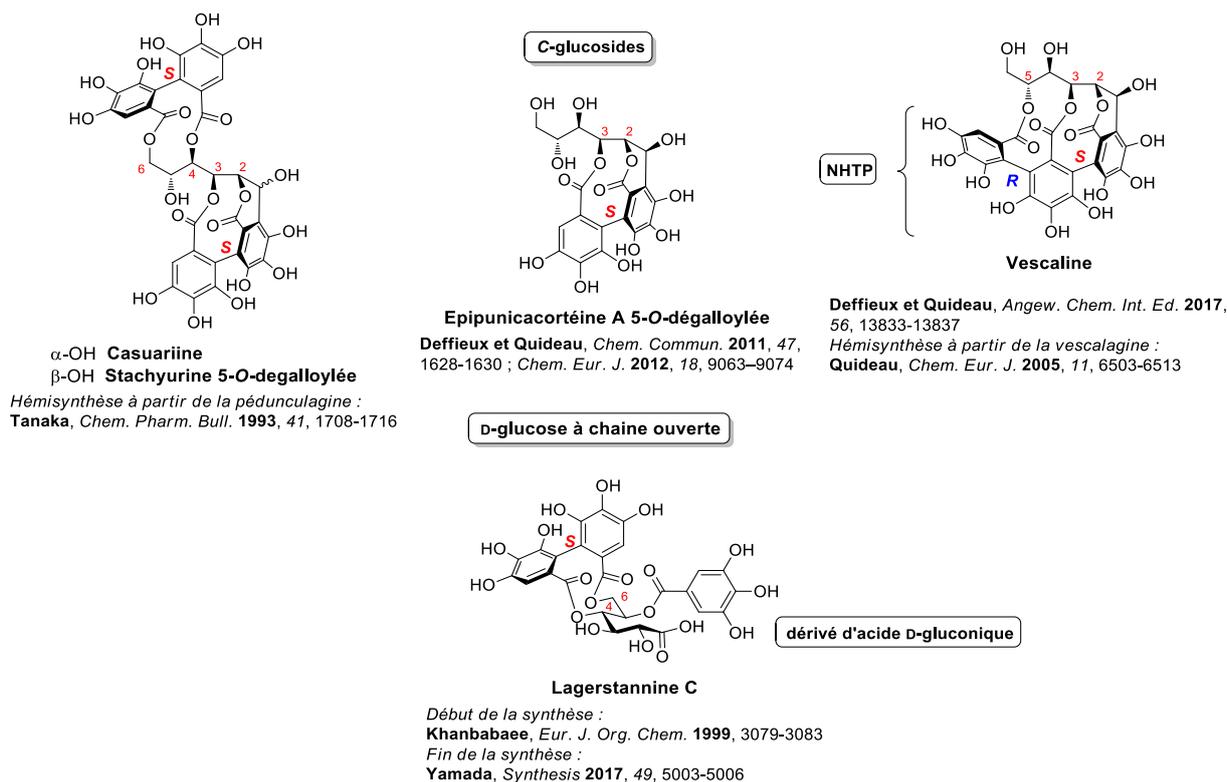


Figure 25. Synthèses totales d'ellagitannins comportant un D-glucose sous forme ouverte

3.4. Ouverture du glucopyranose et C-arylglicosidation

1. Hémisynthèses de la casuariine et de la stachyurine 5-O-dégallylée

Comme présentés précédemment, les ellagitannins tels que la vescalagine, la vescaline et leurs congénères C-glucosidiques présentent un glucose central maintenu sous forme ouverte par la présence de la liaison C-glucosidique. L'équilibre en solution, entre la forme ouverte et les formes cycliques thermodynamiquement largement favorisées : pyranose (6 chaînons *via* l'alcool 5, majoritaire) ou furanose (5 chaînons *via* l'alcool 4, très minoritaire), nommé mutarotation dans le cas du D-glucose, est également valable dans le cas des ellagitannins munis d'une fonction hémiacétal en position 1. On peut émettre l'hypothèse que l'aldéhyde électrophile généré par cette ouverture éphémère de l'hémiacétal en position 1 peut réagir avec le cycle aromatique nucléophile galloylé en position 2 pour créer la liaison C-arylglicosidique. La proximité de ces 2 sites réactifs serait à l'origine de la formation de ce type de composés.

En 1993, des premiers travaux réalisés par l'équipe de T. Tanaka ont permis de valider cette hypothèse biosynthétique en obtenant, par hémisynthèse, deux ellagitannins C-glucosidiques épimères en C₁ : la casuariine et la stachyurine 5-O-dégallylée (voir schéma 16).^[152]

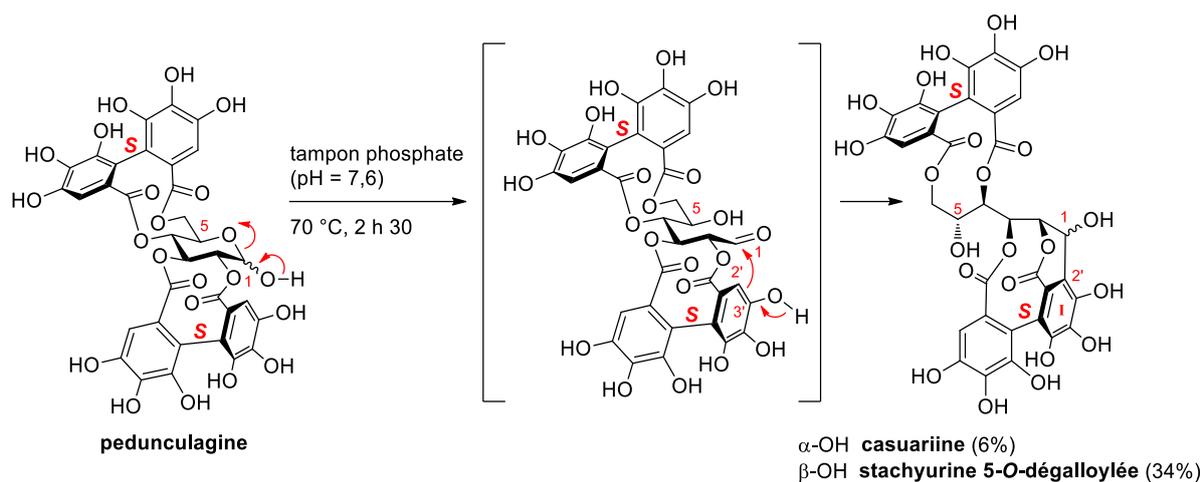


Schéma 16. Hémisynthèses à partir de la pédunculagine^[152]

Après 2 h 30 de réaction à 70 °C dans un tampon phosphate faiblement basique (pH = 7,6), la formation de la liaison *C*-arylglicosidique est observée. Cette liaison C₁(sp³)-C₂₁(sp²) est créée par attaque du carbone aromatique C₂₁ sur l'aldéhyde en C₁, issu de la fonction hémiacétal de la pédunculagine, pour donner un mélange de 2 anomères largement en faveur de l'anomère β thermodynamique. L'anomère α , la casuariine, est obtenu minoritairement avec un rendement de 6% alors que la stachyurine 5-*O*-dégallylée (anomère β) est isolée avec 34% de rendement.

Cette transformation opérée à 70 °C durant un temps relativement long indique que le processus naturel conduisant à la création de cette liaison *C*-arylglicosidique n'est probablement pas de nature purement chimique compte tenu des quantités importantes de ces composés rencontrés dans le bois de chêne.

Comme nous le verrons par la suite, cette tactique d'ouverture de glucopyranose par réaction de *C*-arylglicosidation opérée en solution aqueuse tamponnée à pH quasi-neutre a pu être adaptée à la synthèse de l'épipunicacortéine A 5-*O*-dégallylé, un ellagitannin *C*-glucosidique.

L'équilibre en solution des formes ouvertes / formes fermées des hémiacétals cycliques peut également être exploité pour préparer des structures acycliques en piégeant exclusivement la forme ouverte aldéhydique transitoire par oléfinatation de Wittig. L'équilibre est ainsi déplacé vers une oléfine terminale, interdisant le retour à une forme cyclique par hémiacétalisation.

2. Ouverture d'hémiacétals cycliques par réaction de Wittig

La réaction de Wittig a déjà été utilisée sur des espèces hémiacétaliques au cours de plusieurs synthèses totales (voir schéma 17).

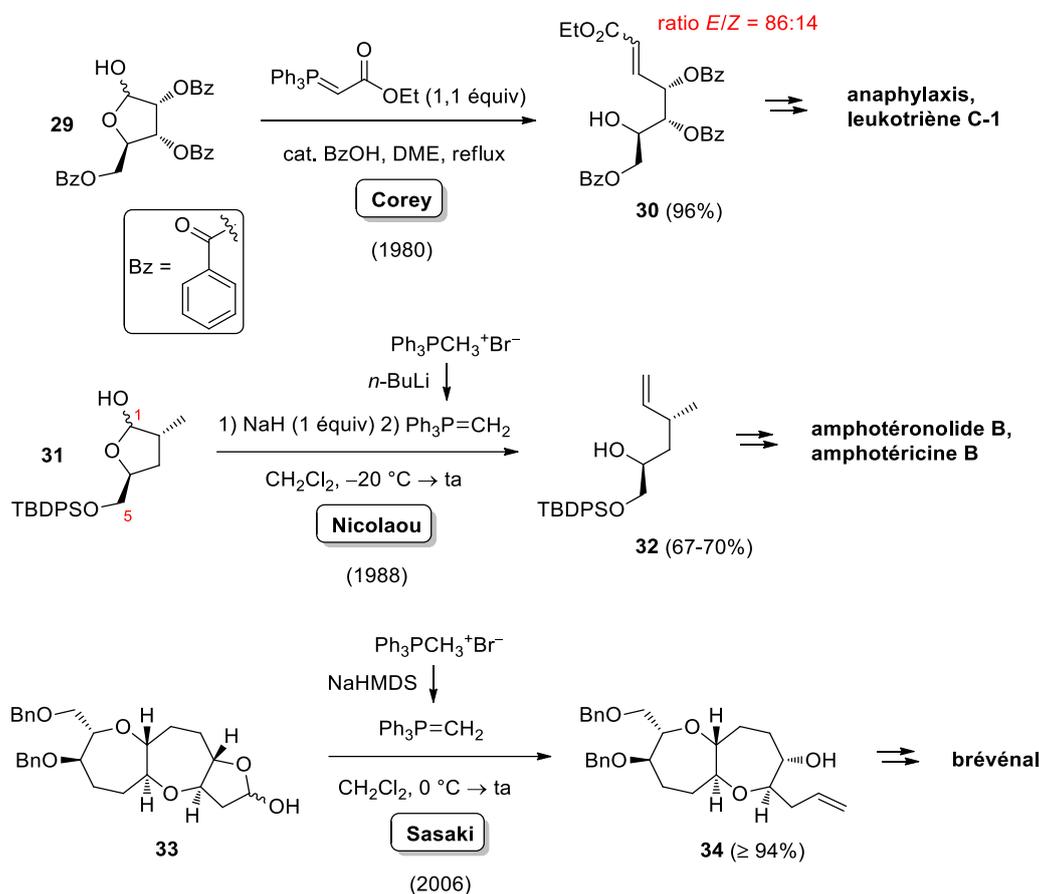


Schéma 17. Ouverture d'hémiacétals cycliques par oléfination de Wittig^[153–155]

Par exemple, au cours de la synthèse de l'anaphylaxis, leukotriène C-1 publiée en 1980, E. J. Corey *et al.* emploient des conditions douces afin de réaliser la réaction de Wittig sur l'hémiacétal **29** porteur de plusieurs fonctions esters (groupements benzoyles).^[153] L'ester éthylique α,β -insaturé **30** est préparé avec 96% de rendement en faisant réagir le phosphorane $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ sur l'hémiacétal **29** à reflux du diméthoxyéthane (DME) et en présence d'une quantité catalytique d'acide benzoïque (BzOH). Il ajoute cet acide faible au mélange réactionnel pour éviter l'addition conjuguée de l'alcool libéré à l'issue de la réaction sur l'oléfine α,β -insaturée.

L'équipe de K. C. Nicolaou est parvenue à ouvrir l'hémiacétal **31** à cinq chaînons en préparant l'ylure $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ à -20 °C avec du *n*-BuLi, puis, en élevant la température à température ambiante pour générer l'oléfine **32** avec un rendement d'environ 67-70%.^[154] La protection de l'alcool secondaire

en position 5 fonctionnalisé par un groupement silylé *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) permet d'éviter la formation du pyranose (cycle à 6 chaînons). Le composé **32** est un intermédiaire dans les synthèses totales de l'amphotéronolide B et de l'amphotéricine B.

L'hémiacétal **33**, un intermédiaire avancé dans la synthèse totale du brevénal,^[155] subit également la même transformation mais cette fois le sel de phosphonium $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ est déprotoné à l'aide de NaHMDS à 0 °C. Les deux benzyles présents sur le composé **33** résistent aux conditions utilisées et l'oléfine **34** est isolée avec un rendement d'au moins 94%.

Plus récemment, cette stratégie d'ouverture de D-glucopyranose a également été employée par l'équipe de H. Yamada dans le cadre de la synthèse totale d'ellagitannins : la nonaméthylcorilagine,^[137] et la corilagine^[145] (voir schéma 18).

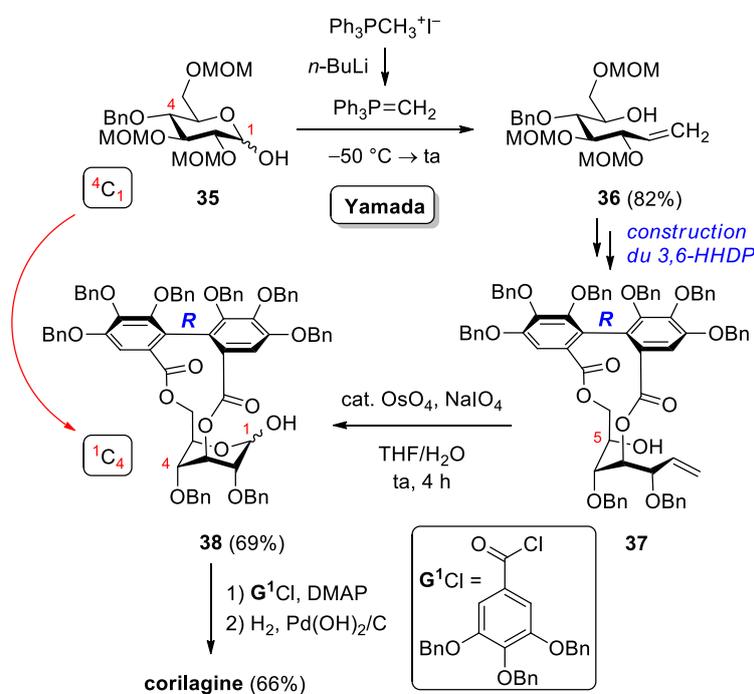


Schéma 18. Ouverture du dérivé D-glucopyranosique **35** à l'aide de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ réalisée au cours de la synthèse de la corilagine^[145]

A l'aide de cette stratégie, H. Yamada provoque l'ouverture du D-glucopyranose dans le but de passer de la conformation $^4\text{C}_1$ (riche en substituants équatoriaux) du substrat D-glucopyranosique **35** à celle de la corilagine, de conformation moins favorable $^1\text{C}_4$ (riche en substituants axiaux). Pour cela, l'intermédiaire **35** est mis en présence de l'ylure $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ préalablement formé à basse température ($-50\text{ }^\circ\text{C}$) à partir de l'iodure de phosphonium $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ déprotoné par du *n*-BuLi. L'oléfine désiré **36**

est alors obtenue avec un bon rendement de 82%. Les groupes protecteurs MOM et benzyles présents sur les alcools du sucre résistent à ces conditions d'oléfination.

Après avoir construit l'unité 3,6-(*R*)-HHDP (*cf.* schéma 12), H. Yamada régénère le D-glucopyranose, cette fois-ci en conformation 1C_4 . Pour effectuer cette cyclisation, l'oléfine **37** est traitée au moyen d'un mélange de tétroxyde d'osmium (OsO_4) et de périodate de sodium ($NaIO_4$). Ces conditions lui ont permis de former dans un premier temps un intermédiaire dihydroxylé qui, par oxydation, régénère l'aldéhyde issu de l'ouverture du sucre. Cet aldéhyde est aussitôt piégé par l'alcool OH_5 qui fournit l'intermédiaire **38** présentant la conformation 1C_4 souhaitée.^[145] Deux étapes supplémentaires permettent d'accéder à l'ellagitannin corilagine.

Les exemples présentés dans cette section nous confortent dans l'idée que cette stratégie d'ouverture d'hémiacétal peut être adaptée à la synthèse d'ellagitannins présentant un glucose sous forme ouverte (ellagitannins du type **II+** selon la classification établie par Okuda).^[55]

3.5. Synthèses totales d'ellagitannins comportant un D-glucose sous forme ouverte

1. Synthèses totales de la lagerstannine C, un ellagitannin dérivé de l'acide D-gluconique

Les lagerstannines A, B et C sont des ellagitannins peu communs qui possèdent un squelette central dérivé de l'acide D-gluconique (voir figure 26). Elles ont été conjointement isolées des fruits et des feuilles de *Lagerstroemia speciosa* en 1992 par le groupe de G. Nonaka.^[156]

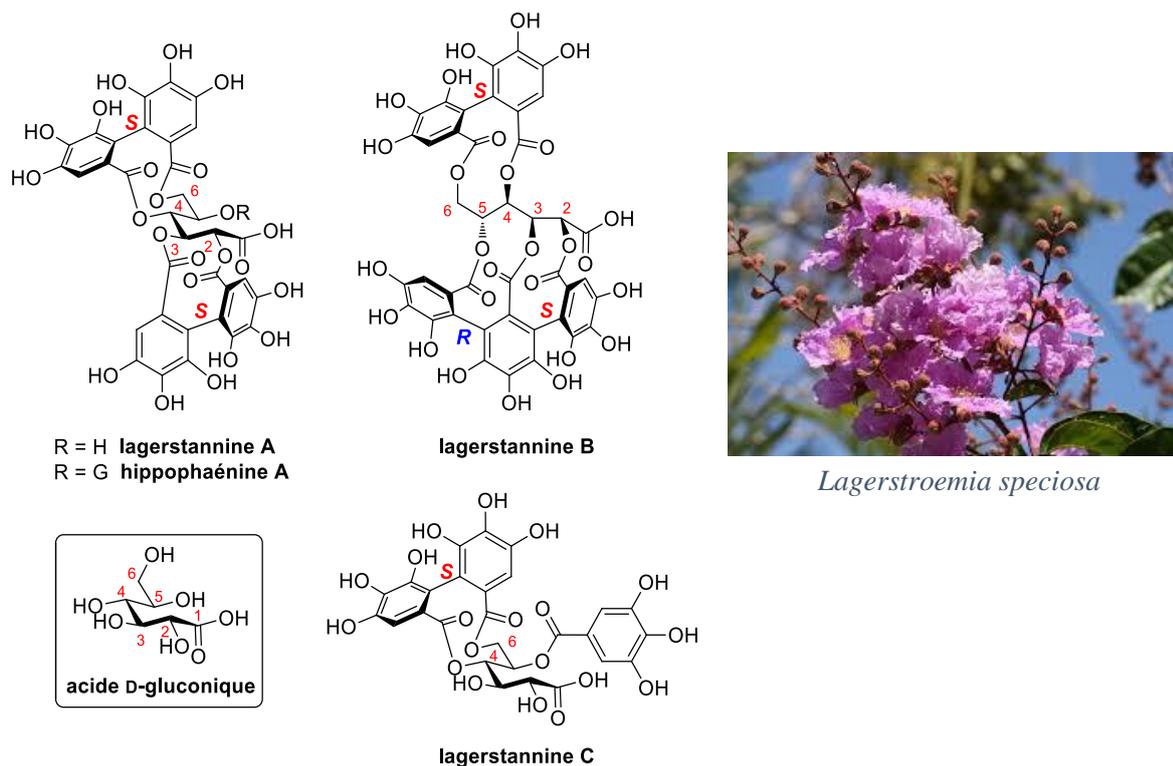


Figure 26. Structure des ellagitannins lagerstannines A-C

Le cœur D-gluconique, peu fréquent chez les ellagitannins présente un motif 4,6-(S)-HHDP pour chaque composé. La lagerstannine C est de plus fonctionnalisée par un gallate en position 5. Pour sa part, la lagerstannine A possède une unité 2,3-(S)-HHDP et la lagerstannine B présente un motif 2,3,5-(S,R)-NHTP, tout comme la vescaline. Par analogie avec la biogenèse des ellagitannins C-glucosidiques, il est légitime de proposer que l'hippohaénine A provient vraisemblablement d'une oxydation (aldéhyde → acide carboxylique) de la liquidambine (cf. schéma 4) et constitue un précurseur biosynthétique de la lagerstannine B. En effet, l'hippohaénine A (voir figure 26) peut être produite par galloylation régiosélective en position 5 de la lagerstannine A, et un couplage oxydant terarylique ultérieur fournit ensuite la lagerstannine B, porteuse du motif 2,3,5-NHTP. Par ailleurs, la castalagine,^[156] la vescalagine^[170] et la puniacortéine A^[70] sont également extraites de *Lagerstroemia speciosa*.

On peut donc ainsi supposer deux évolutions biosynthétiques possibles pour la pédunculagine. Soit une oxydation conduisant à la lagerstannine A ou à l'hippophanéine A si l'alcool OH₅ est par la suite galloylé, soit l'aldéhyde ou une forme activée de celui-ci subit une réaction de C-arylglicosidation pour fournir, après couplage terarylique la vescalagine et la castalagine ou encore la puniacortéine A et l'épipuniacortéine A si la C-arylglicosidation a lieu directement sur la lactone intermédiaire. Dans le cas du chêne, cette évolution serait absente par rapport à la seconde compte tenu des teneurs finales en vescalagine et castalagine.

Une première synthèse totale de la lagerstannine C protégée et donc inachevée a été rapportée par K. Khanbabaee en 1999 puis en 2001 (voir schéma 19) en utilisant la stratégie B (estérification directe de l'unité HHDP).^[157,158] En 2017, H. Yamada a mené à bien cette synthèse totale en utilisant la stratégie A « biomimétique » (couplage biarylique de galloyles).^[159] Dans les deux cas, un intermédiaire de type δ -lactonique est impliqué dans l'élaboration clé de l'acide D-gluconique. La formation d'un dérivé D-glucono- δ -lactone n'a pas été observée soit parce ce motif n'existe pas dans la nature soit parce qu'il est très sensible à l'hydrolyse et donc difficilement isolable.^[158]

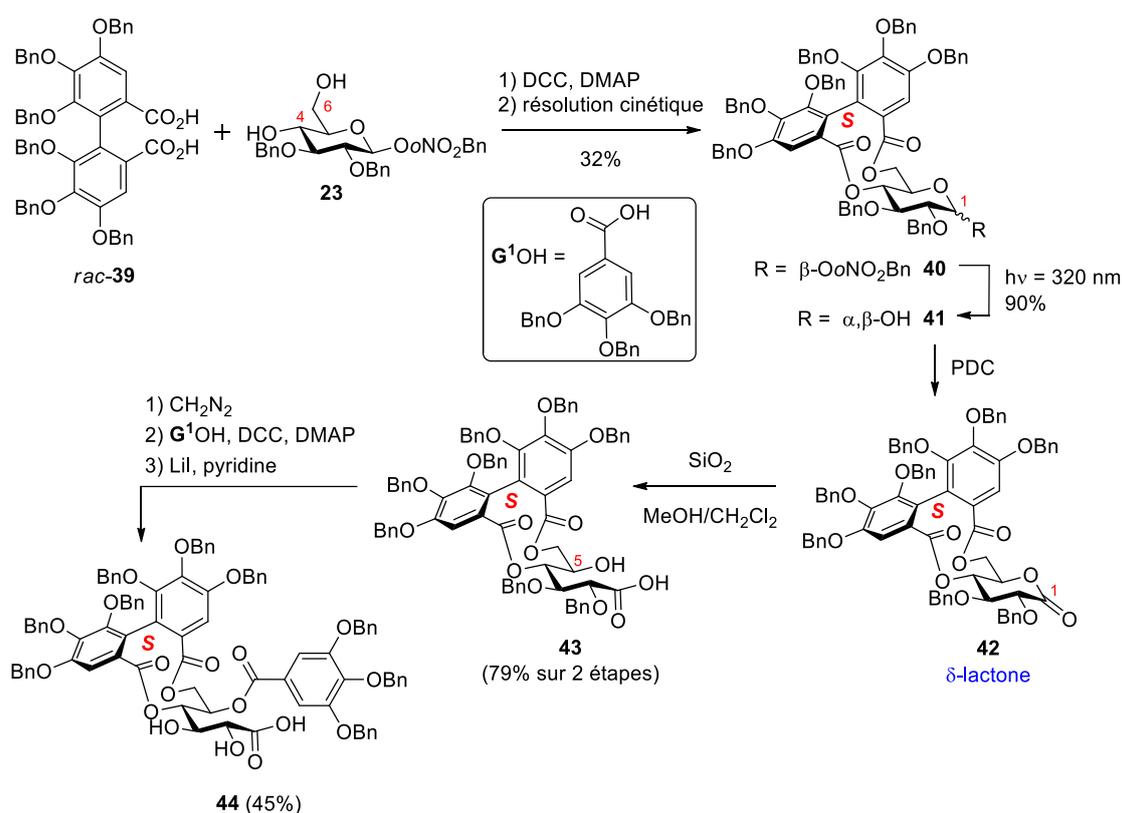


Schéma 19. Vers la synthèse totale de la lagerstannine C par K. Khanbabaee^[157,158]

K. Khanbabaee débute la synthèse de la lagerstannine C par une double acylation du diacide racémique **39** sur le 4,6-diol **23**. Cette 4,6-bis-*O*-acylation non atroposélective conduit à l'intermédiaire **40** sous forme d'un mélange d'atropoisomères (*R*)/(*S*) séparés par résolution cinétique pour fournir (*S*)-**40** avec 32% de rendement. L'estérification intermoléculaire croisée entre le diacide *rac*-**39** sur les alcools primaires en position 6 de deux dérivés glucopyranosiques **23** (réaction intermoléculaire) permet d'expliquer ce rendement modeste.

Après photolyse de l'*o*-nitrobenzyle anomérique conduisant à **41** (90% de rendement), la position 1 hémiacétalique est oxydée en δ -lactone **42** au moyen de dichromate de pyridinium (PDC). Le passage de **42** sur gel de silice (Eluant : MeOH/CH₂Cl₂) provoque l'ouverture de la D-glucono- δ -lactone par hydratation (+H₂O) et fournit le dérivé D-gluconique **43** avec 79% de rendement sur ces 2 étapes. Khanbabaee parvient à estérifier la position 5 avec G¹OH en protégeant transitoirement l'acide carboxylique en position 1 sous forme d'ester de méthyle.

K. Khanbabaee a ensuite réalisé une acylation de G¹OH sur l'alcool en position 5, en méthylant transitoirement l'acide carboxylique en position 1. Une saponification chimiosélective de l'ester méthylique en C₁ réalisée à l'aide d'iodure de lithium dans la pyridine permet d'obtenir l'intermédiaire **44** avec 45% de rendement sur 3 étapes. La déprotection des benzyles, qui aurait conduit au produit naturel, n'a pas été effectuée.

Très récemment, la synthèse totale de la lagerstannine C a été achevée par l'équipe de H. Yamada (schéma 20).^[159]

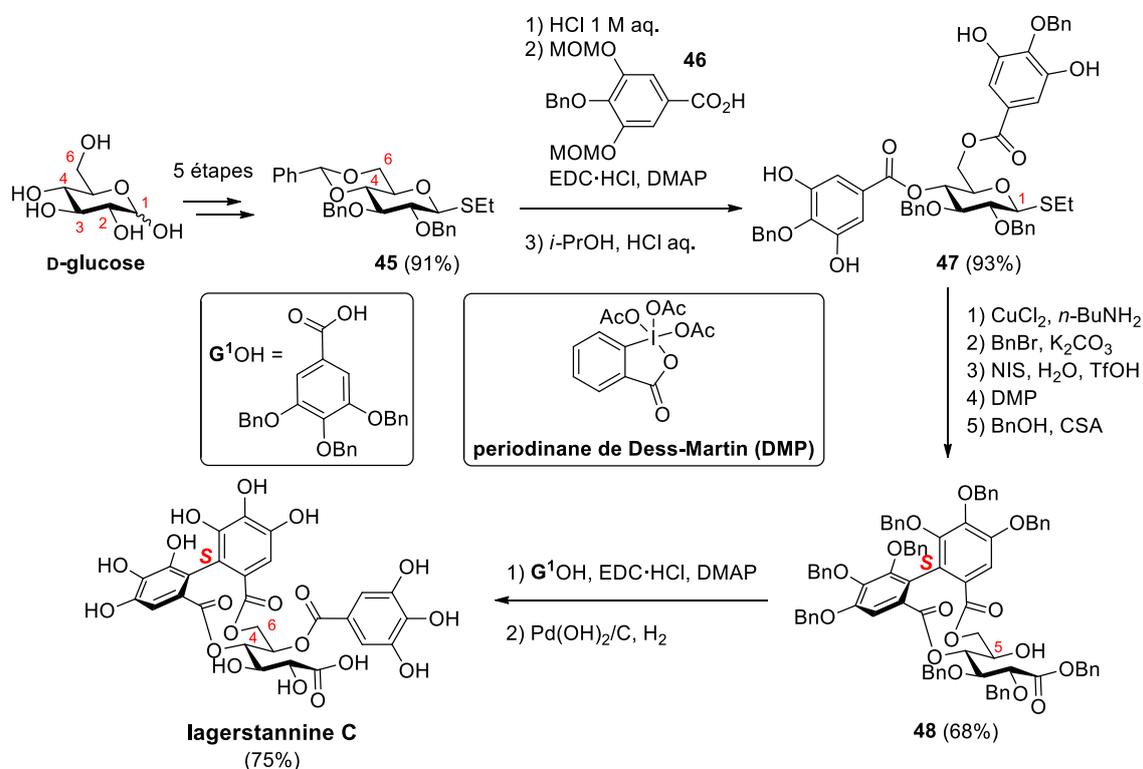


Schéma 20. Synthèse totale de la lagerstannine C par H. Yamada^[159]

Le précurseur D-glucopyranose **45** a été préparé à partir de D-glucopyranose avec 91% de rendement sur 5 étapes. La déprotection du 4,6-*O*-benzylidène en milieu fortement acide, suivie de la bis-acylation de l'acide **46** sur les alcools OH₄ et OH₆ et du clivage des MOM en *mé*ta a permis de fournir le composé *para*-protégé **47**.

Le motif 4,6-(*S*)-HHDP est préparé *via* un couplage oxydant intramoléculaire à l'aide d'un complexe Cu(II)·*n*-BuNH₂ généré *in-situ*. Une tétrabenzoylation des phénols libres en *mé*ta, puis un clivage du thioéther en C₁ génèrent un hémiacétal intermédiaire. L'oxydation en δ -lactone est réalisée à l'aide d'un iodane λ^5 : le périodinate de Dess-Martin (DMP). L'attaque de l'alcool benzylique en présence d'acide camphorsulfonique (CSA) permet d'ouvrir la lactone en protégeant l'acide en position 1 sous forme d'ester benzylique **48**, préparé avec 68% de rendement sur 5 étapes. La lagerstannine C est alors obtenue par estérification de l'acide **G¹OH** sur l'alcool en position 5 et hydrogénéolyse des éthers de benzyle avec 75% de rendement sur deux étapes. Cette transestérification efficace de la lactone n'est probablement pas la voie biosynthétique empruntée par la nature car des esters en C₁ de ce type de composés n'ont, à ce jour, pas été décrits.

2. Première synthèse totale d'un ellagitannin C-arylglucosidique naturel : l'épipunicacortéine A 5-O-dégalloylée

L'épipunicacortéine A 5-O-dégalloylée, rarement rencontrée à l'état naturel a pour la première fois été extraite de *Quercus aliena*, en présence d'épipunicacortéine A et de stachyurine.^[69] Elle est le produit d'une hydrolyse enzymatique de l'ester en position 5 de l'épipunicacortéine A ou bien d'un clivage régiosélectif du 4,6-HHDP et de l'ester en position 5 de la stachyurine. Dans les deux cas, une tannase est impliquée dans ces hydrolyses enzymatiques.^[69]



Osbeckia chinensis



Quercus aliena

L'anomère α , la punicacortéine A 5-O-dégalloylée avait auparavant été extraite par T. Osawa en 1988 à partir d'une source naturelle différente : *Osbeckia chinensis*.^[76] Lorsque l'anomère α est chauffé en solution aqueuse, une épimérisation en anomère β : l'épipunicacortéine A 5-O-dégalloylée est observée.

La synthèse totale d'ellagitannins C-arylglucosidiques a jusqu'à présent peu été abordée dans la littérature. Cependant, la synthèse totale de l'épipunicacortéine A 5-O-dégalloylée, un intermédiaire possible dans la synthèse de la vescaline, a été effectuée par l'équipe de S. Quideau. La structure de l'épipunicacortéine A et de son analogue 5-O-dégalloylé est composée d'un D-glucose sous forme ouverte, d'une unité 2,3-(S)-HHDP ainsi que d'une liaison C-arylglucosidique (voir figure 27).

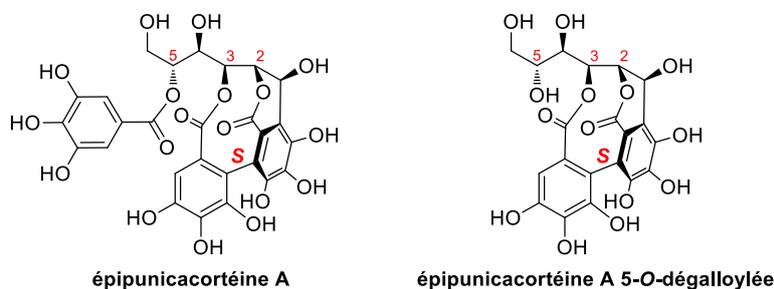


Figure 27. Structures de l'épipunicacortéine A et de l'épipunicacortéine A 5-O-dégalloylée

La préparation de l'épipunicacortéine A 5-O-dégallylée a d'abord été réalisée par A. Natangelo (voie B),^[8] puis par G. Malik (voie A)^[9] en employant deux voies synthétiques distinctes (schéma 21) :

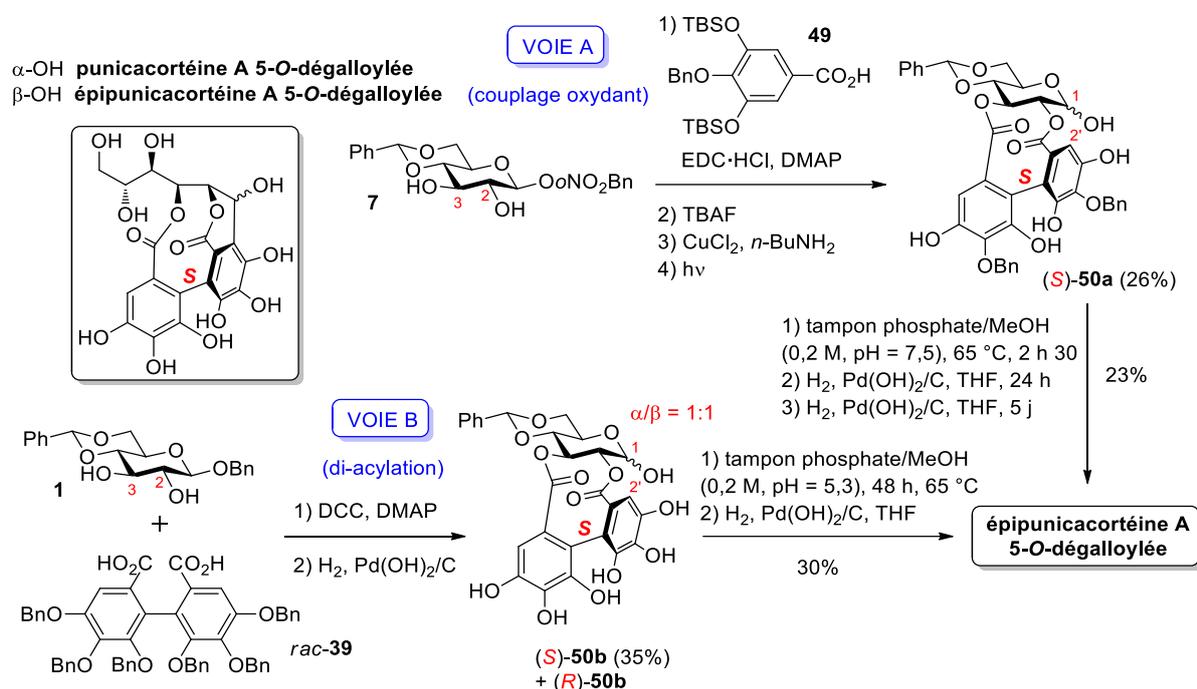


Schéma 21. Voies de synthèse de l'épipunicacortéine A 5-O-dégallylée^[8,9]

La première synthèse totale, publiée en 2011,^[8] a consisté en une di-estérification d'un dérivé racémique d'acide ellagique *rac-39* protégé (phénols benzylés) sur le 2,3-diol D-glucosidique **1** (voie B). Cette di-estérification n'est pas diastéréosélective car un mélange (S)/(R) = (1:1) des deux atropoisomères **50b** porteurs de l'unité 2,3-HHDP est observé lors de cette di-acylation. Ces deux atropoisomères intermédiaires sont ensuite séparés par colonne chromatographique sur silice. Après hydrogénolyse, le diastéréoisomère (S)-**50b** désiré, présent sous forme d'un mélange équimolaire des 2 anomères α/β- est obtenu avec 35% de rendement. L'étape clé de C-arylglicosidation est ensuite réalisée dans un mélange légèrement acide de tampon phosphate (pH = 5,3) à une concentration de 0,2 M / MeOH (1:1) pour fournir, après clivage du 4,6-O-benzylidène sous atmosphère d'hydrogène en présence du catalyseur solide Pd(OH)₂/C dans le THF (catalyse hétérogène), l'ellagitannin C-glucosidique naturel isolé avec 30% de rendement sur 2 étapes.

En 2012, la seconde stratégie (voie A)^[9] développée au laboratoire se rapproche de la biosynthèse du motif 2,3-HHDP mais est moins économique en terme de nombre d'étapes. Dans cette nouvelle voie, la création de l'unité 2,3-(S)-HHDP implique une étape biomimétique de couplage déshydrogénant entre galloyles voisins. La première étape est une bis-acylation du dérivé d'acide gallique **49** sur les alcools 2 et 3 du glucopyranose **7**. Les phénols en *méta* sont ensuite libérés par

déprotection des groupes TBS avec du TBAF. Une fois que l'*ortho*-nitrobenzyl en position 1 a été clivé par photolyse, la réaction de couplage déshydrogénant (voie A) est réalisée avec un complexe $\text{CuCl}_2 \cdot n\text{-BuNH}_2$. Ce couplage phénolique est accompagné d'une complète diastéréosélectivité induite par la stéréochimie du D-glucopyranose de conformation ${}^4\text{C}_1$. L'atropoisomère (*S*)-**50a** hémiacétalique obtenu de cette manière est isolé avec un rendement de 26% sur 4 étapes.

Une fois placée dans un mélange de tampon phosphate (pH = 7,5)/MeOH (1:1), la liaison C-arylglucosidique est générée après 2 h 30 à 65 °C entre l'aldéhyde en C₁ et le cycle I du HHDP à partir de l'hémiacétal (*S*)-**50a** (voir schéma 22).

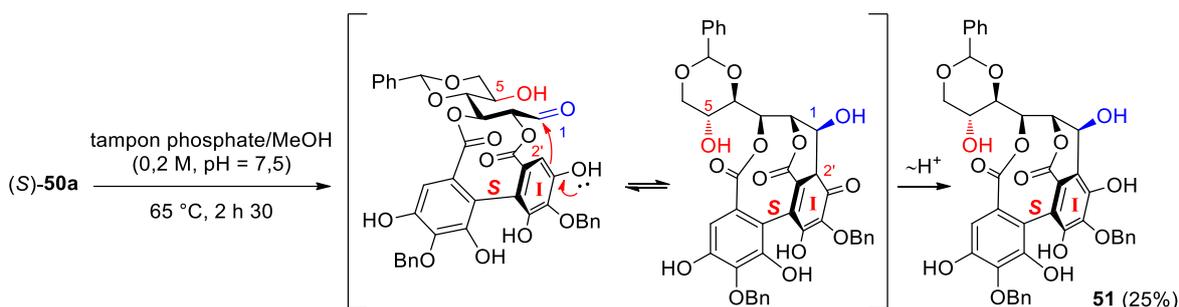


Schéma 22. Mécanisme de C-arylglucosidation conduisant à l'intermédiaire **51** (voie A)^[9]

Le faible rendement de 25% obtenu pour cette création de liaison C-glucosidique effectuée sur l'intermédiaire benzylé (*S*)-**50a** (voie A)^[9] est proche de celui obtenu avec l'analogue polyhydroxylé (*S*)-**50b** (32%) (voie B)^[8] ou de celui rapporté par T. Tanaka pour la stachyurine 5-*O*-dégallylée (34%).^[152] La formation de la liaison C-glucosidique ne semble pas être assurée par un processus purement chimique dans les espèces végétales et plus particulièrement dans le chêne.

La déprotection des benzyles phénoliques présents sur l'unité HHDP et du benzylidène est effectuée en deux temps dans les conditions d'hydrogénation déjà utilisées dans la voie B. Les benzyles, très labiles dans ces conditions, sont intégralement clivés après 24 h à température ambiante dans le THF alors que 5 jours sont nécessaires pour déprotéger le 4,6-*O*-benzylidène dans les mêmes conditions.

Que ce soit au cours de l'hémisynthèse réalisée par T. Tanaka ou de la synthèse totale décrite ici, le chauffage du milieu réactionnel (T = 65-70 °C) semble jouer un rôle capital dans la réussite de la réaction de C-arylglucosidation intramoléculaire. On peut supposer que l'agitation thermique favorise temporairement la proximité spatiale des deux sites réactifs (C₁ du sucre et cycle I du HHDP) pour permettre l'interaction souhaitée.

Quelle que soit la voie employée (voie A ou B), l'ouverture du pyranose et la création de la liaison C-arylglucosidique ont été réalisées au cours de la même étape. Bien que cette stratégie soit élégante car elle permet de réaliser l'ouverture du sucre et la C-arylglucosidation en une seule étape, elle pose divers problèmes. Tout d'abord, cette transformation ne fonctionne que sur des échelles très faibles (quelques mg) avec une répétabilité aléatoire et les rendements obtenus restent très modestes (25-32%). Par ailleurs, à l'issue de cette réaction de C-arylglucosidation, deux alcools secondaires sont générés (positions 1 et 5), il sera donc difficile de galloyler régiosélectivement l'alcool OH₅ afin de poursuivre la synthèse vers l'épipunicacortéine A et la vescaline.

C'est pourquoi nous avons envisagé une stratégie synthétique différente dans laquelle l'ouverture du cycle glucosidique et la formation de la liaison C-arylglucosidique sont réalisées séquentiellement.

4. Révision de structure des ellagitannins C-glycosidiques

4.1. Révision de la configuration de l'alcool en C₁ (1990)

La vescalagine, son épimère en C₁ la castalagine, ainsi que leurs dérivés d'hydrolyse : respectivement la vescaline et la castaline ont été isolés pour la première fois en 1967 à partir du même échantillon de chêne *Quercus Sesselijlora* par W. Mayer.^[160] L'architecture moléculaire de ces composés munie d'une unité triphényle (NHTP) attachée aux alcools 2,3,5- du D-glucose par liaison ester et au C₁ par liaison C-C fut définie à l'aide d'études hydrolytiques combinées à des méthodes d'analyses spectroscopiques (RMN principalement).^[161-164]

La structure de la vescaline proposée par W. Mayer en 1971^[163] est présentée sur la figure 28 :

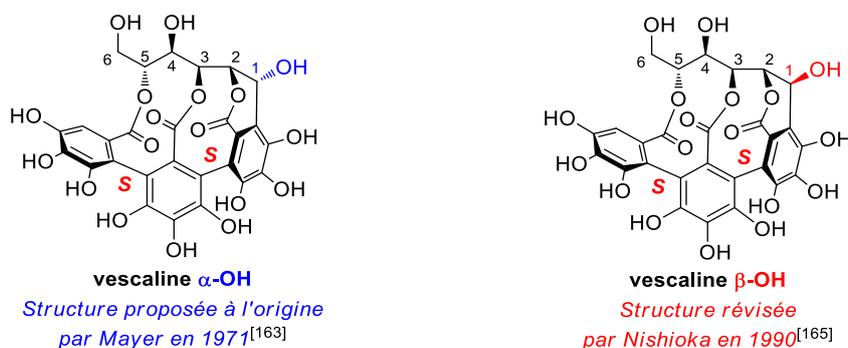


Figure 28. Révision de la stéréochimie de la position anomérique de la vescaline^[163,165]

La stéréochimie α/β de la position anomérique (C₁) avait à l'époque été déterminée par analyse de la constante de couplage $^3J_{H-1/H-2}$. Quelques années plus tard, T. Okuda et son équipe isolèrent les épimères stachyurine^[166] et casuarinine.^[67] présentant une architecture structurale commune au niveau du squelette glucopyranose sous forme ouverte. Sur la base des travaux de W. Mayer, ils déterminèrent la stéréochimie anomérique de ces composés en s'appuyant sur la valeur de cette même constante de couplage $^3J_{H-1/H-2}$ (voir figure 29).

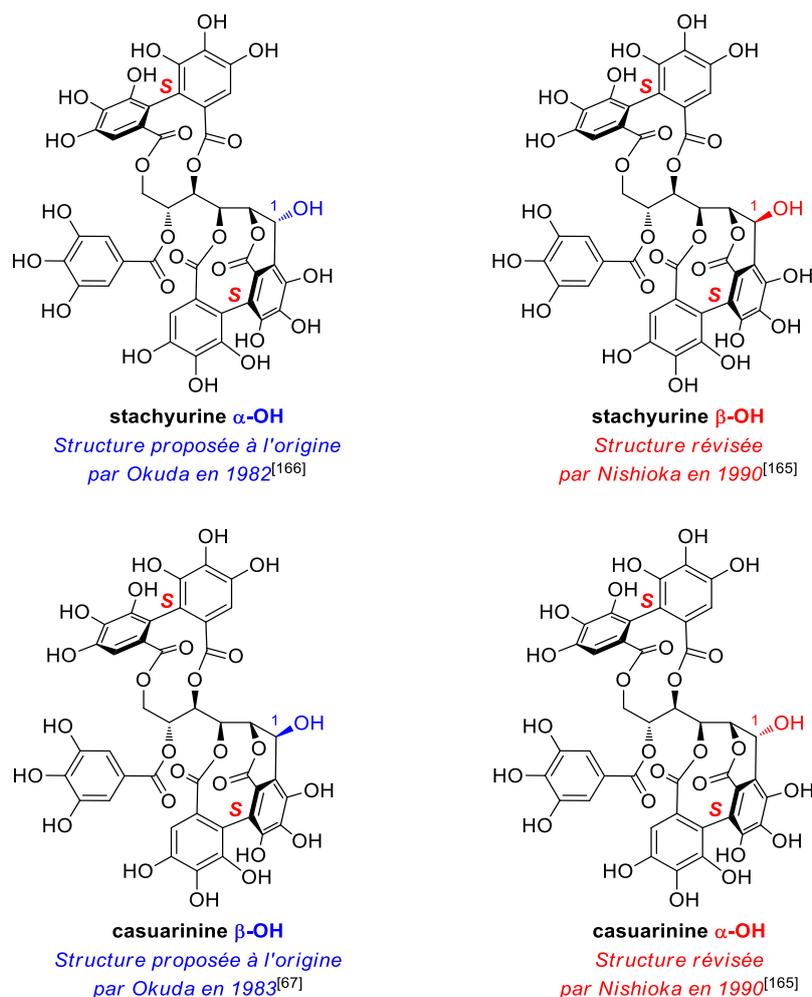


Figure 29. Révision de la stéréochimie de l'alcool anomérique de la stachyurine et de la casuarinine^[67,165,166]

L'observation d'une constante de couplage $^3J_{H-1/H-2}$ de l'ordre de 5 Hz plus élevée dans le cas de la castalagine et de la casuarinine que dans celui de la vescalagine et de la stachyurine ($^3J_{H-1/H-2} \approx 2$ Hz) avait conduit Mayer et Okuda à la conclusion que la vescalagine et la stachyurine présentaient un angle dièdre inférieur à 60° , compatible avec une anomérie α ; et la castalagine et la casuarinine un angle dièdre supérieur à 60° , en accord avec une anomérie β .

Cependant, en 1990, en partant du constat que les modèles de Dreiding ne révèlent pas de différence marquée entre les angles dièdres de ces deux épimères, I. Nishioka et son équipe proposèrent une révision de la stéréochimie de l'hydroxyle en C₁ (noté OH₁) des ellagitannins porteurs d'un lien C₁-arylglucosidique (voir figures 28 et 29).^[165]

Sur la base d'expériences RMN ¹H à une dimension, l'équipe de Nishioka a mis en évidence une corrélation spatiale H₁/H₃ pour la vescalagine et la stachyurine, qui n'est pas présente dans le cas de leurs épimères : la castalagine et la casuarinine, respectivement. En effet, une irradiation sélective du H₁ ($\delta_{H-1} = 4.92$ ppm pour la vescalagine dans un mélange D₂O/acétone-*d*₆ et $\delta_{H-1} = 4.96$ ppm pour la

stachyurine dans un mélange D₂O/acétone-*d*₆) permet d'observer un effet nOe avec les protons H₂ et H₃. Les résultats des expériences RMN proton et « NOE difference » pour la vescalagine et la stachyurine sont présentés sur la figure 30 :

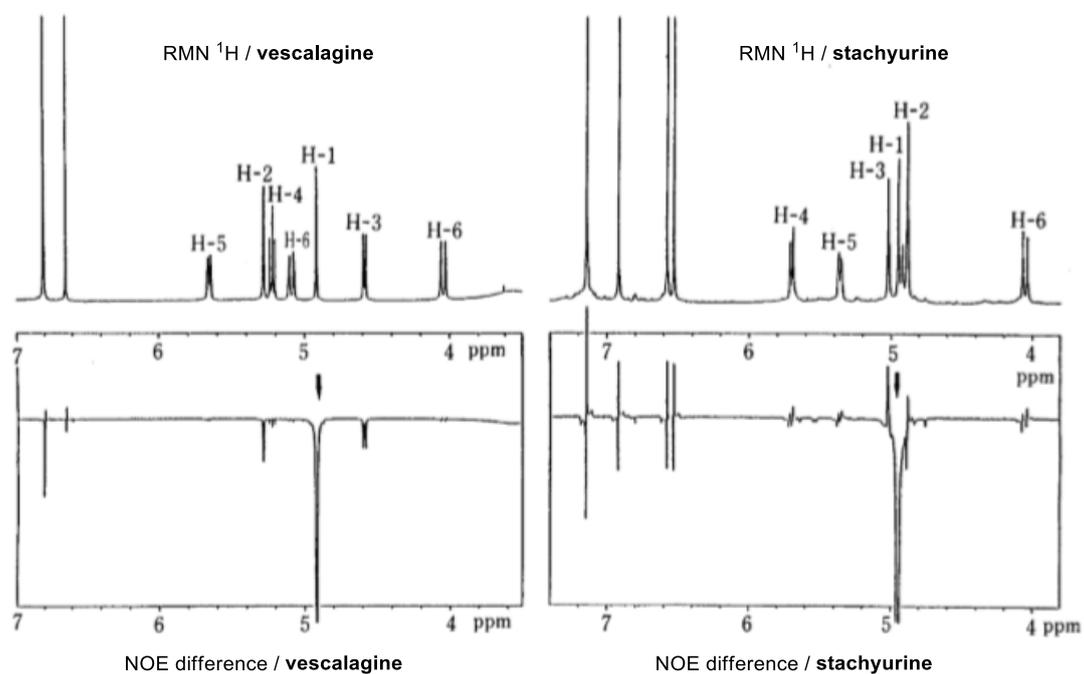


Figure 30. Expériences RMN ¹H (en haut) et NOE difference (en bas) de la vescalagine (à gauche) et de la stachyurine (à droite) (D₂O/acétone-*d*₆ / 400 MHz)^[165]

Cette observation, en désaccord avec la structure décrite plus tôt par Mayer, les a conduits à réexaminer la structure d'un certain nombre de dérivés C-arylglucosidiques. Plus récemment, ces effets nOe ont également été relevés par l'équipe de T. Tanaka entre les positions H₁/H₂ et H₁/H₃ du sucre par des analyses NOESY à 2 dimensions (voir figure 31).^[167]

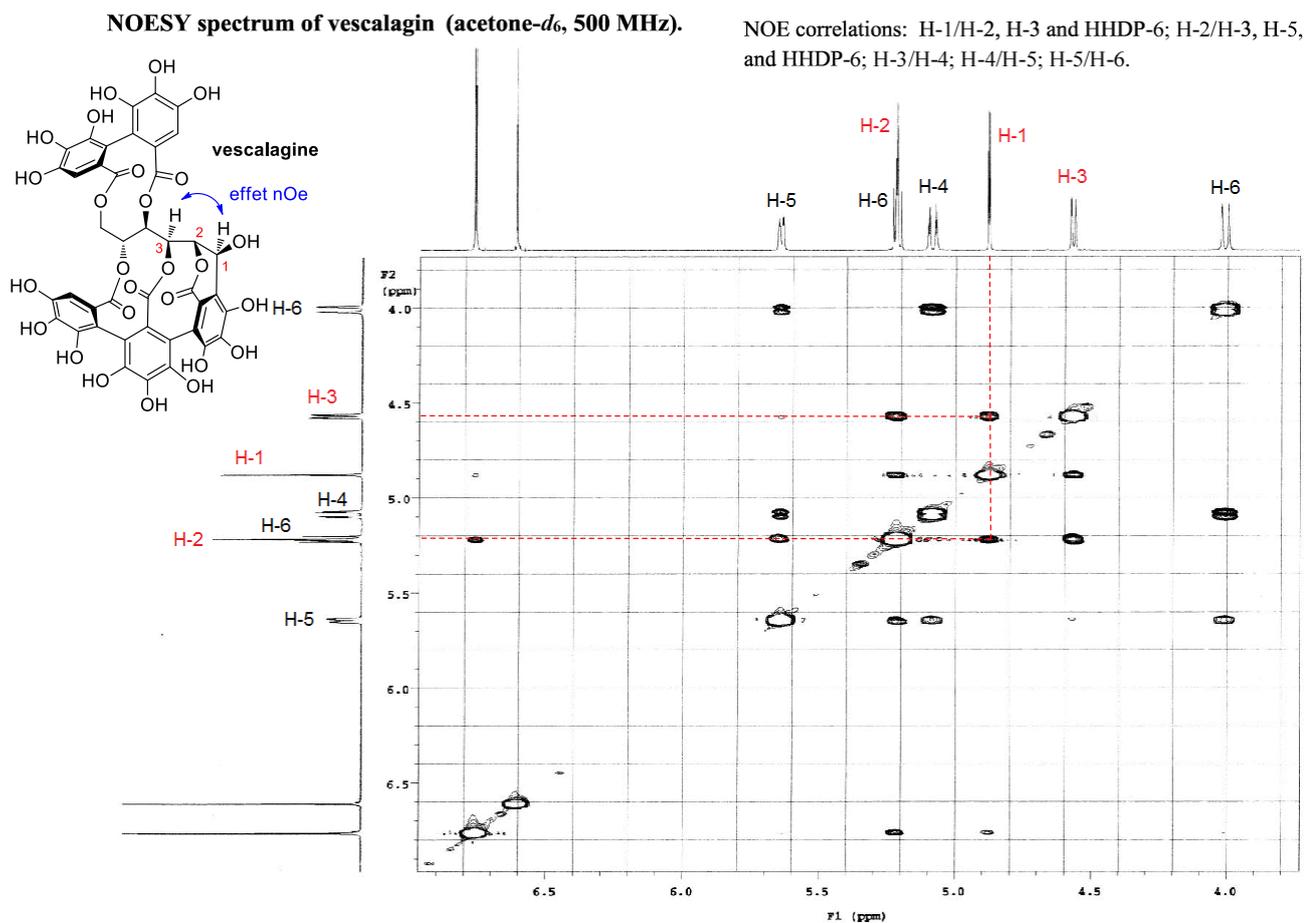


Figure 31. Mise en évidence des corrélations spatiales H_1/H_2 et H_1/H_3 (nOesy 2D) de la vescalagine (NOESY / acétone- d_6 / 500 MHz)^[167]

Toutes les données collectées jusqu'à présent permettent de conclure qu'une constante de couplage du H_1 de 0 à 2 Hz correspond en fait à une anomérie β alors qu'une constante comprise entre 4 et 5 Hz correspond à une anomérie α . Par ailleurs, il est également possible d'établir, de façon indirecte, la stéréochimie de la position 1 de ces composés en fonction des propriétés physico-chimiques des deux anomères.

Dans un article de 2004,^[168] N. Vivas *et al.* mirent en corrélation la stéréochimie α/β de l'alcool OH_1 de la castalagine/vescalagine avec les différences de propriétés physico-chimiques observées entre ces deux diastéréoisomères (polarité, polarisabilité, potentiel d'oxydation, stabilité thermique et réactivité chimique vis-à-vis des électrophiles). Par exemple, il a pu établir un ordre de stabilité thermique : vescalagine < castalagine et un ordre de lipophilie : vescalagine < castalagine et vescaline < castaline. Ces observations peuvent s'expliquer par le fait que l'hydroxyle anomérique $OH_\alpha \delta^-$ de la castalagine (et de la castaline) est engagé dans une liaison hydrogène intramoléculaire (avec le proton δ^+ du phénol lié au $C_{2'1}$) alors qu'il est « libre » dans le cas de l'autre épimère (voir figure 32).

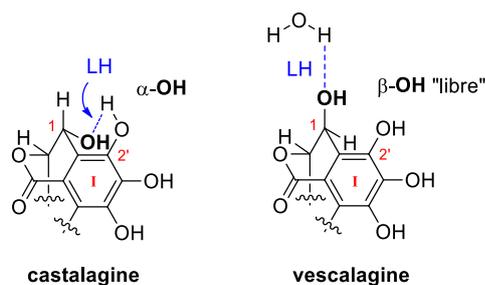


Figure 32. Liaisons hydrogènes intra-/intermoléculaires du OH₁ de la castalagine/vescalagine

L'alcool en position 1 de la vescalagine et de la vescaline (OH_β) est donc libre de former une liaison hydrogène de manière intermoléculaire, avec une molécule de solvant par exemple.

En conclusion, l'inversion de stéréochimie α/β de la position 1 des ellagitannins C-glucosidiques décrits avant les années 90 doit être appliquée à tous les autres polyphénols de la famille : la castaline, la vescaline, la puniacortéine A, l'épipuniacortéine A et l'épipuniacortéine A 5-O-dégallylée ; ainsi que les dérivés issus d'une substitution nucléophile sélective des ellagitannins d'épimérie β : acutissimine A, mongolicain A, grandinine, roburine A, roburine D, roburine E, etc...

4.2. Détermination de l'atropoisomérisation de l'unité NHTP (2015)

Dès lors qu'une molécule possède une liaison biaryle, il existe une quantité infinie de rotamères obtenus par rotation de la liaison σ biarylique. Si l'encombrement stérique autour de la liaison biaryle est assez important, la structure moléculaire converge vers deux rotamères stables, appelés atropoisomères. Dans le cas où des substituants aromatiques sont disposés de manière asymétrique de part et d'autre du biaryle, il y a naissance d'une chiralité axiale, également appelée *atropoisomérisation* (du grec *a* = négation, *tropein* = tourner et *meros* = partie). Pour chaque liaison biaryle présente, deux atropoisomères sont possibles : l'atropoisomère *S* (ou *P*) et l'atropoisomère *R* (ou *M*).^[169]

Le premier atropoisomère obtenu sous forme pure fut isolé en 1922 par G. H. Cristie et J. Kenner. L'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique (représenté en figure 33) fut séparé d'un mélange racémique par cocrystallisation avec la brucine, un alcaloïde dérivé de la strychnine.^[170]

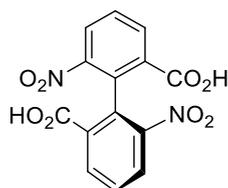


Figure 33. Structure de l'acide (*S*)-6,6'-dinitro-2,2'-diphénique

Par définition, un atropoisomère est considéré stable lorsqu'à une température donnée sa demi-vie $T_{1/2}$ est au moins égale à 1000 secondes.^[171] La fonctionnalisation en *ortho* de la liaison biaryle garantit presque toujours cette stabilité à 20 °C, ce qui est le cas pour les unités phénoliques HHDP et NHTP contenues dans les ellagitannins C-glucosidiques.

L'atropoisomérisation du motif 2,3,5-NHTP qui figure dans les structures de la vescalagine et des ellagitannins C-arylglucosidiques associés a initialement été définie comme étant (*S,S*) sur la base d'une analyse de dichroïsme circulaire effectuée par l'équipe de G. Nonaka.^[68] Ainsi, depuis 1987, l'ensemble des publications décrivant de telles structures indique cette stéréochimie.^[79,85,158,172] Néanmoins, l'équipe de N. Vivas a démontré dès 1995^[173] par des calculs de mécanique moléculaire (champ de force MM2) que l'atropoisomère le plus stable de la vescalagine et de la castalagine présenterait plutôt une stéréochimie (*S,R*) sans pour autant remettre en cause la structure proposée jusqu'alors.

La stéréochimie axiale (*S*) de la liaison biarylique en 3,5- de l'unité triphényle 2,3,5-NHTP a de nouveau été remise en question par le groupe de T. Tanaka en 2015 qui l'a conduit à proposer une révision de stéréochimie pour ce motif structural.^[167] Cette révision est basée sur la comparaison des spectres de dichroïsme circulaire électronique (ECD) obtenus de façon théorique de chaque atropoisomère possible (time-dependant Density Fonctionnal Theory ou TDDFT) et sur le résultat expérimental obtenu à partir de vescaline naturelle. Cette technique a déjà été utilisée pour définir la stéréochimie de divers produits naturels.^[174,175]

La superposition des spectres de dichroïsme circulaire électronique obtenus théoriquement avec celui enregistré dans le méthanol dans la gamme de longueur d'onde 200-350 nm pour la vescaline naturelle est illustrée en figure 34.

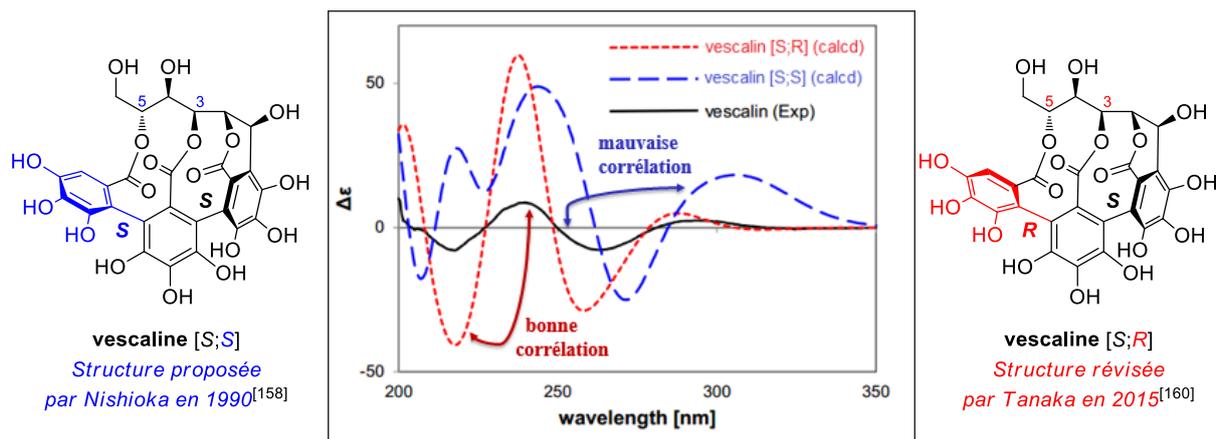


Figure 34. Spectres théoriques et expérimentaux de dichroïsme circulaire électronique (ECD) de la vescaline^[167]

La structure simplifiée de la vescaline a été préférée dans cette étude pour maximiser l'impact de l'atropoisométrie du NHTP sur les résultats de dichroïsme circulaire. Effectivement, les effets Cotton associés au 4,6-HHDP de la vescalagine sont bien plus intenses que ceux associés du NHTP de sorte qu'ils interfèrent avec les calculs TDDFT.

Cette révision s'appuie d'autre part sur des résultats d'expériences de RMN ¹H et ¹³C, COSY et NOESY comparés aux prédictions calculées par DFT. L'ensemble des résultats expérimentaux accumulés a conduit T. Tanaka à proposer une révision de structure de la vescalagine et de la castalagine dans laquelle l'atropoisométrie de l'unité nonahydroxytriphényle 2,3,5-NHTP est (*S,R*)^[167] et non (*S,S*) comme admis précédemment.^[68,165]

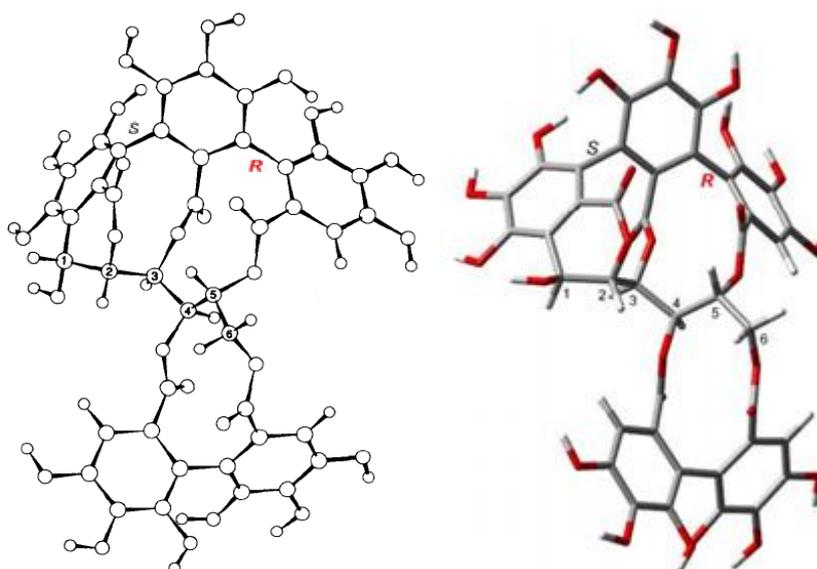


Figure 35. Modélisations 3D de la vescalagine (*S,R*) proposées par les équipes de N. Vivas (à gauche)^[168] et T. Tanaka (à droite)^[167]

La modélisation du conformère (*S,R*) de la vescalagine obtenue par T. Tanaka avec un modèle PCM au niveau B3LYP/6-31G (d,p) coïncide à celle proposée par N. Vivas précédemment (voir figure 35).^[168] Cette révision d'atropoisomérisation est également valable pour l'ensemble des ellagitannins – découverts ou non à ce jour – de structure semblable à celle de la vescalagine, c'est à dire possédant une unité flavogallonyle (NHTP) en position 2,3,5- du D-glucose en forme ouverte. La « 1-*O*-galloyl castalagine » (qui est en réalité la 1-*O*-galloyl vescalagine car elle date d'avant la révision de l'anomérisation en C₁ de 1990) extraite en 1987 des feuilles d'*Eugenia Grandis*,^[68] ainsi que la vescalagine, la castalagine, la castaline, la grandinine ainsi que la roburine E (voir figures 19 et 20) sont concernées par cette révision. Afin de confirmer définitivement la stéréochimie axiale de l'unité NHTP commune à certains ellagitannins *C*-arylglucosidiques, nous avons entrepris de réaliser une analyse de diffraction des rayons X (DRX) de la vescalagine.

5. Objectif initial de la thèse

Depuis plus d'une quinzaine d'année, l'équipe de Stéphane Quideau porte un intérêt scientifique à l'égard des composés polyphénoliques issus de plantes sous divers aspects à l'interface de la chimie et la biologie. L'extraction, la réactivité, la biogenèse, l'activité thérapeutique et la synthèse organique des ellagitannins en font partie. Au sein de cette grande famille (plus de 1000 substances isolées),^[17] l'équipe a démontré un intérêt particulier pour la sous-classe des ellagitannins C-glucosidiques. La structure atypique de ces ellagitannins composés d'un D-glucose sous forme ouverte et d'une unité biarylique (HHDP) et/ou d'une unité terarylique (NHTP) constitue en soi un défi pour le chimiste organicien.

La préparation d'ellagitannins présentant un squelette C-arylglicosidique comme c'est le cas pour la vescaline et la castaline nécessite le développement de nouveaux outils synthétiques liés à la nature particulière de ces substances naturelles, d'autant plus qu'il n'existe que peu de précédents dans la littérature. Le détail des caractéristiques structurales de la vescaline est présenté ci-dessous (voir figure 36)

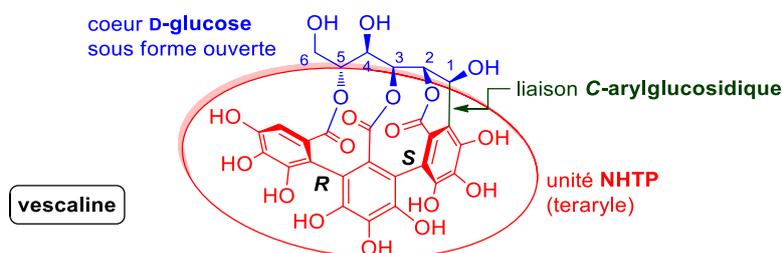


Figure 36. Architecture moléculaire de la vescaline

La principale nouveauté de cette synthèse est la présence d'une unité (*S,R*)-NHTP fixée sur les alcools 2,3 et 5 du D-glucose. En effet, les synthèses d'ellagitannins recensées jusqu'alors ne possèdent que des galloyles et des unités HHDP. C'est pourquoi, il est nécessaire de développer une méthodologie efficace pour ce couplage oxydant croisé intramoléculaire adapté aux substrats polyphénoliques. Le maintien du glucose en forme ouverte sera effectué par fonctionnalisation de l'alcool en position 5. De cette manière, il devient possible de créer la liaison C-arylglicosidique entre l'aldéhyde en position 1 du D-glucose et la position aromatique C₂₁ du cycle aromatique I (voir l'architecture détaillée de la vescaline en figure 36).

Au-delà du défi lancé au chimiste organicien, la mise en place d'une synthèse convergente, élaborée à partir de dérivés commerciaux du D-glucose et de l'acide gallique adaptés à cette famille de composés polyphénoliques, permettra :

(1) De valider les révisions de **structure** des ellagitannins C-glucosidiques, plus précisément celle concernant la stéréochimie axiale du groupe 2,3,5-NHTP

(2) De mieux appréhender la **réactivité** chimique en solution de cette famille de composés, et plus généralement les caractéristiques physico-chimiques.

(3) De valider les **hypothèses de biogenèse** des ellagitannins C-glucosidiques, et d'en formuler de nouvelles.

(4) De préparer en quantité importante la molécule-cible mais également d'accéder à des **analogues** structurels. Cette étape, nécessaire au cours de la conception d'un nouveau médicament, a pour but de moduler l'activité biologique vis-à-vis d'une cible définie. D'autre part, l'analyse des résultats des tests biologiques contribuera à la compréhension des relations structure/activité biologique (SAR) et à l'identification des pharmacophores impliqués (HHDP et NHTP) qui dirigent l'interaction avec le site actif.

Chapitre 2. Synthèse totale de la vescaline

1. Stratégie de synthèse bio-inspirée de la vescaline

La stratégie de synthèse envisagée s'inspire d'une analyse des étapes biochimiques démontrées ou supposées de la biogenèse des ellagitannins C-glucosidiques. Cette analyse met en avant les intermédiaires majeurs et les étapes clés de la stratégie conduisant à la vescaline. Le choix de l'ordre des connexions est à mettre en relation avec la biosynthèse de la vescalagine à partir de la pédunculagine. La formation intramoléculaire de l'ensemble des liaisons C-C biarylques sera effectuée *via* des couplages oxydants déshydrogénants entre résidus phénoliques du dérivé D-glucosidique cyclique ou linéaire. Enfin, l'induction d'asymétrie lors des couplages oxydants visant à construire le motif 2,3,5-NHTP sera supposée contrôlée par la nature chirale du dérivé du D-glucose.

L'analyse rétrosynthétique de la vescaline est illustrée sur le schéma 23 :

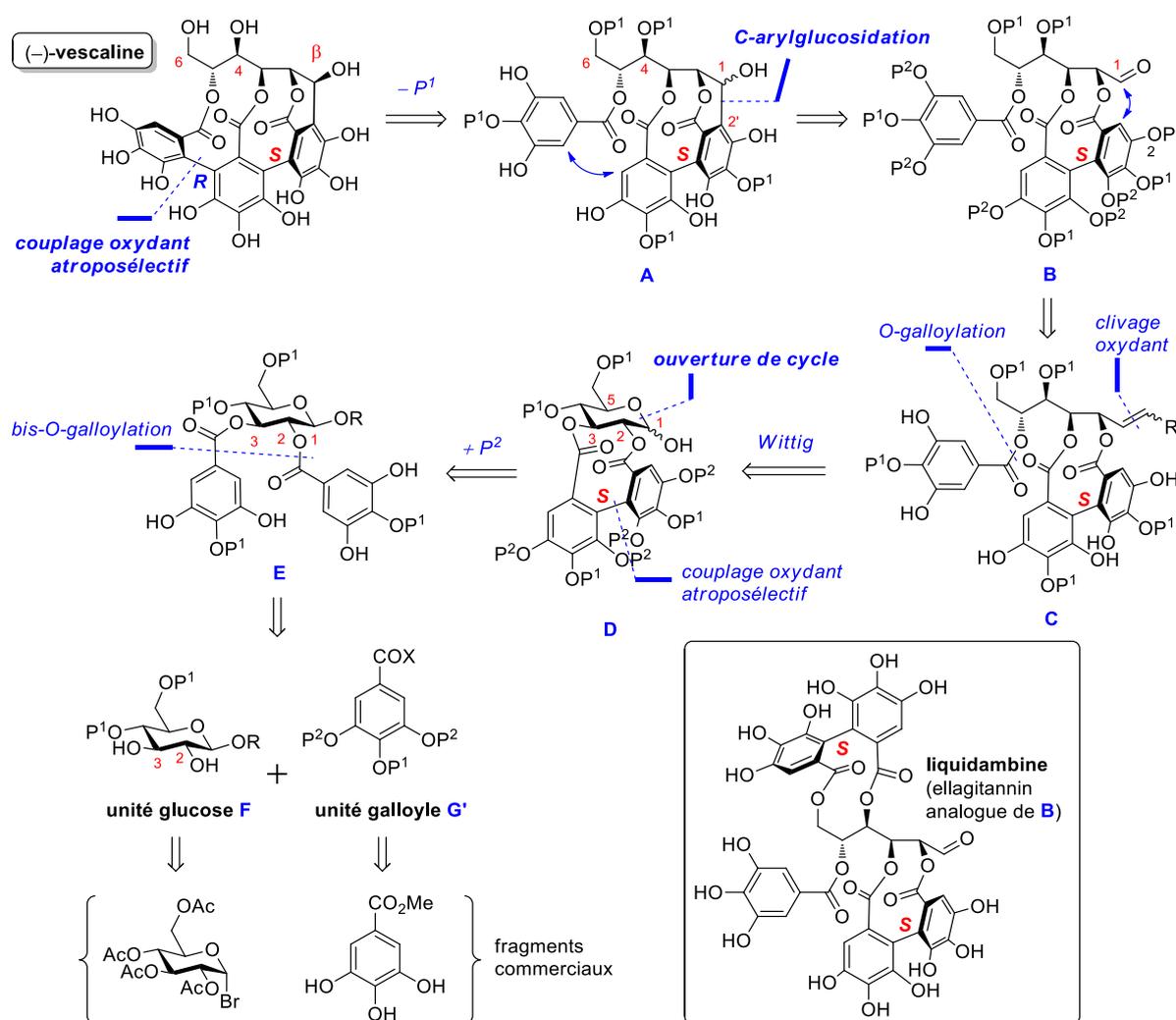


Schéma 23. Rétrosynthèse de la (-)-vescaline

La molécule-cible a pu être obtenue par des estérifications régiosélectives et des couplages oxydants visant à élaborer atroposélectivement l'unité 2,3,5-(*S,R*)-NHTP fixé à un glucose à chaîne ouverte. La séquence de réaction se fait dans un ordre biomimétique à partir de gallate de méthyle et d'un dérivé de D-glucopyranose disponibles commercialement.

L'intermédiaire clé (**A**) de la synthèse de la vescaline, devra être adéquatement protégé (diol en 4,6- et phénols en *para*) en vue du couplage oxydant phénolique prévu pour la formation du NHTP qui sera accomplie à la fin de la synthèse de la vescaline. La liaison C-arylglucosidique sera formée à partir de l'aldéhyde **B**, semblable à la liquidambine, par une hydroxyalkylation entre le 2,3-HHDP et l'aldéhyde en C₁. L'intermédiaire **B** sera obtenu par clivage oxydant de l'oléfine **C** préparée par estérification de l'alcool en position 5 avec le dérivé d'acide gallique **G'**. La fonctionnalisation de l'alcool en position 5 permettra de maintenir le cœur glucosidique sous une forme ouverte sans possibilité de recyclisation lors de la régénération de la fonction aldéhydique en position 1. La forme transitoirement ouverte du motif glucopyranose (phénomène de type mutarotation) sera obtenue par "piégeage" de l'aldéhyde en C₁ généré en solution. Ce "piégeage" sera effectué *via* une oléfination de Wittig entre l'hémiacétal **D** et l'ylure de phosphonium adéquat. L'intermédiaire **D**, se présentant sous forme d'un mélange d'anomères α/β , sera préparé par un couplage oxydant phénolique suivi d'une photolyse de l'*ortho*-nitrobenzyle en position anomérique de l'intermédiaire **E**. Le digallate **E** sera obtenu *via* une bis-estérification de Steglich entre les alcools 2 et 3 du précurseur glucopyranosique **F**, et du précurseur galloylé **G'**. L'intermédiaire **F** sera synthétisé en trois étapes à partir d'acétobromo- α -D-glucose obtenu commercialement. A partir du gallate de méthyle commercial, cinq étapes de synthèse conduiront à la formation du précurseur galloylé **G'**.

2. Synthèse du précurseur de couplage biarylique E

2.1. Synthèse des précurseurs galloyles G'

Souvent crucial dans le cadre de la synthèse totale d'ellagitannins C-glucosidiques, le choix des groupes de protection des précurseurs galloyles est principalement guidé par des contraintes propres à la méthode de couplage biarylique sélectionnée. Pour un couplage d'Ullmann^[132,176,177] les galloyles sont alkylés et fonctionnalisés avec un halogène sur les sites aromatiques réactifs. Dans le cas du couplage développé par Feldman,^[178] un catéchol du galloyle est protégé par un diphénylcétal. Dans le cas présent, c'est la méthodologie de couplage oxydant, *via* un complexe CuCl₂•amine formé *in-situ* dans le méthanol, utilisée par H. Yamada pour réaliser notamment la synthèse totale de la corilagine (*cf.* Chapitre 1, schémas 12 et 18)^[145] qui a été choisie à la fois pour sa sélectivité mais également son efficacité.^[151,159,179–183] Cette méthodologie met en jeu deux unités galloyles possédant des phénols libres en *mé*ta de la fonction acide carboxylique et protégés en *para* uniquement (voir figure 37).

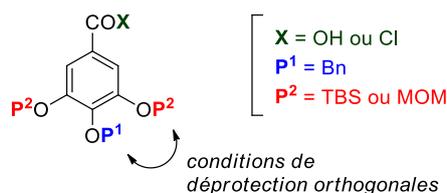


Figure 37. Architecture générale du précurseur galloyle G'

Cette fonctionnalisation symétrique des précurseurs galloyles permet d'éviter la formation de régioisomères observés dans les travaux de K. S. Feldman lors du couplage biarylique.^[123,124] On évite aussi le risque d'oxydation des phénols en quinones ainsi qu'une chélation désactivante du cuivre (II) utilisé lors de l'étape de couplage biarylique. La structure des précurseurs galloyles doit également être compatible avec les estérifications sur le cœur D-glucosidique. Cette condensation ultérieure réalisée en milieu basique met en jeu un dérivé d'acide gallique et un alcool du sucre. Pour cette estérification, les phénols libres doivent être proscrits afin d'éviter toute estérification parasite sur les phénolates plus nucléophiles que les alcools du glucose. Le phénol en *para* du carbonyle des galloyles sera régiosélectivement fonctionnalisé par un groupement P¹ (benzyle). Afin de cliver chimiosélectivement les groupements protecteurs P² avant chaque couplage oxydant, les conditions de déprotection de P¹ et P² doivent être orthogonales et compatibles avec le reste de la molécule. Deux groupements protecteurs P² (TBS ou MOM) seront donc installés sur les deux hydroxyles restants en *mé*ta (voir figure 37).

Les groupements protecteurs phénoliques P¹ et P² doivent avoir des conditions de déprotection orthogonales et compatibles avec le reste de la molécule. C'est pourquoi un benzyle (Bn) facilement

clivable en conditions d'hydrogénation a été choisi pour la protection du phénol en *para* (OP¹) et un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) clivable par l'action d'un fluorure a été sélectionné pour la protection des deux hydroxyles en *méta* (OP²). Ils sont installés sur le galloyle par action du chlorure correspondant, TBS-Cl (voir schéma 24).

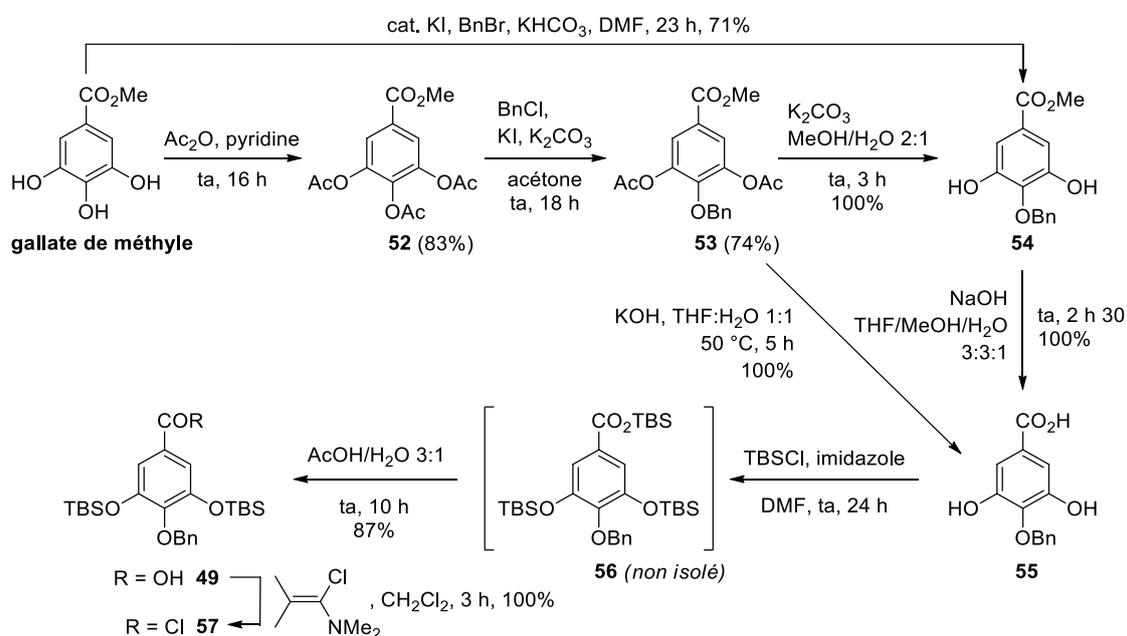


Schéma 24. Préparation du précurseur galloyle G'

Le groupement benzyle (P¹) en *para* du substrat galloyle G' peut être installé sur le gallate de méthyle commercial par deux tactiques distinctes (voir schéma 24). La première consiste en une peracétylation du gallate de méthyle au moyen d'anhydride acétique dans la pyridine selon les conditions établies par A. J. Pearson^[184] et J. Zhu.^[185] Après 16 heures de réaction à température ambiante, le composé triacétylé 52 est obtenu avec 83% de rendement. L'intermédiaire 52 ainsi préparé est dans un second temps régiosélectivement benzylé en *para* pour donner en une étape le composé 53 avec un rendement de 74% (cf. mécanisme schéma 25).

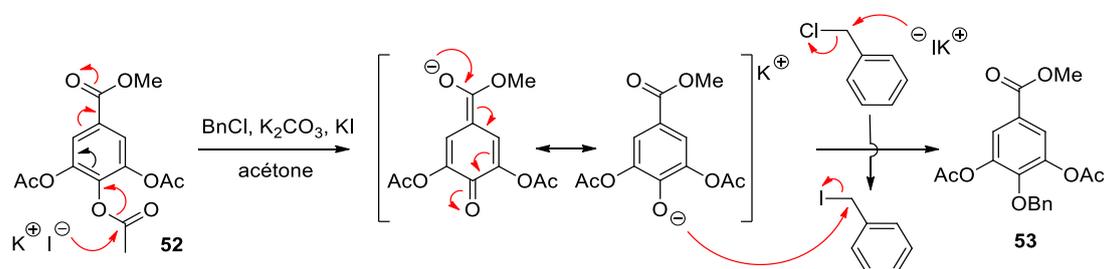


Schéma 25. Mécanisme conduisant à l'ester 53

Le carbonate de potassium faiblement basique (pKa = 10,3) permet de saponifier de manière chimiosélective les fonctions esters des deux acétyles phénoliques présents sur l'intermédiaire 53 et

conduit à l'isolation quantitative de l'ester méthylique **54**. Le dérivé **54** peut aussi être préparé en une seule étape à partir du gallate de méthyle selon les conditions développées par l'équipe de H. Yamada pour lesquelles le choix du bicarbonate de potassium (KHCO_3 , $\text{pK}_a = 6.4$) utilisé en tant que base fut décisif pour favoriser la régiosélectivité en *para*.^[151] Une quantité catalytique d'iodure de potassium associé à un excès de bromure de benzyle et de KHCO_3 en solution dans le DMF permet de préparer le dérivé *para*-benzylé **54** en une seule étape à partir du gallate de méthyle avec 71% de rendement. La régiosélectivité *para* observée lors de la benzylation conduisant à **53** ou **54** selon la méthode utilisée provient de la délocalisation électronique présente sur le cycle aromatique qui se traduit par la formation d'un intermédiaire anionique stabilisé (*cf.* mécanisme schéma 25). Ce dernier, par réaction avec le chlorure de benzyle, fournit quasi-exclusivement les composés benzylés sur le phénol en position *para* bien que l'agent alkylant soit présent en excès.^[185] Dans le cas de la formation de **54** à partir du gallate de méthyle, la régiosélectivité est affaiblie et on obtient une quantité minime des dérivés dibenzylé et tribenzylé.

L'hydroxyde de potassium ($\text{pK}_a = 15,7$) solubilisé dans un THF aqueux à 50 °C, saponifie tous les esters de **53** (acétyles phénoliques et ester méthylique) pour donner naissance à l'acide **55**. Ce même acide **55** peut également être obtenu à partir de l'ester **54** *via* l'action d'hydroxyde de soude dans un mélange THF/MeOH/H₂O en 2 h 30 à température ambiante. Dans les deux cas, l'acide **55** est généré quantitativement.

Dans un dernier temps, les groupes P² ont été installés sur les deux fonctions phénols en *méta* de l'acide **55** et transitoirement sur l'hydroxyle de la fonction acide carboxylique (composé tri-protégé **56** non isolé). Cette tri-silylation en conditions classiques (TBSCl/imidazole, DMF) suivie d'une déprotection sélective du groupement TBS de l'acide carboxylique assurée par un mélange faiblement acide AcOH/eau, fournit le précurseur galloyle **49** (voir schéma 24).

L'addition d'une α -chloroénamine, la 1-chloro-1-(diméthylamino)-2-méthylpropène, développée par l'équipe de L. Ghosez,^[186,187] sur l'acide **49** en solution dans le CH₂Cl₂, génère instantanément le chlorure d'acide **57**^[188] avec 100% de rendement (schéma 24). On notera que ce chlorure d'acyle **57** s'hydrolyse partiellement lors du dépôt sur CCM, ce qui engendre une difficulté pour le suivi de l'avancement de la chloration. Un complément d'analyse par RMN ¹H a cependant permis de confirmer la conversion totale du substrat **49** en chlorure d'acyle **57** après 3 heures de réaction à température ambiante. On peut également signaler qu'un traitement aqueux doit être proscrit afin d'éviter l'hydrolyse du chlorure d'acide **57** et un retour à l'acide carboxylique.

Un ester intermédiaire **58** porteur de deux fonctions MOM protectrices des phénols en *méta* est pour sa part préparé à partir de **54** avec 55% de rendement en utilisant un mélange de diméthoxyméthane CH₂(OMe)₂ et de pentoxide de phosphore P₂O₅ (en équilibre en solution avec le dimère P₄O₁₀). La fonction ester de **58** est ensuite quantitativement saponifiée en acide **46** à l'aide de LiOH dans un mélange THF/MeOH/H₂O porté à reflux pendant deux heures (schéma 26).

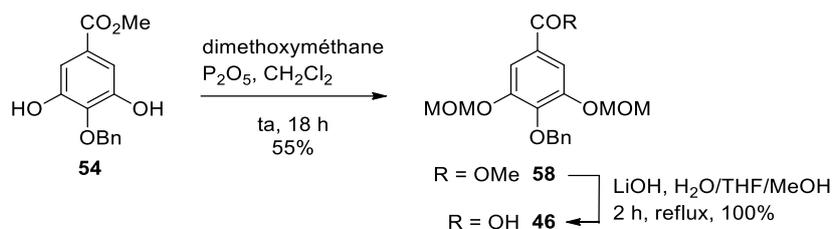


Schéma 26. Synthèse du précurseur galloyle **46**

En résumé, deux dérivés de l'acide gallique **49** et **46** (voir architecture générale figure 37) ont été préparés sur une échelle de plusieurs grammes. Les phénols sont adéquatement protégés en *para* (P¹) par un benzyle (déprotégé par hydrogénolyse) en vue du couplage oxydant. Les positions phénoliques en *métra* (P²) sont fonctionnalisées par un groupe TBS ou MOM déprotégeable respectivement par un fluorure ou en milieu acide. Le chlorure d'acyde silylé **57** a également été synthétisé. Les différentes architectures symétriques de **G'** conçue pour l'étape de couplage oxydant au cuivre (II) doivent également être compatibles avec l'estérification prévue sur le diol **F**, dont la synthèse va maintenant être décrite.

2.2. Synthèse du précurseur D-glucopyranosique **F**

Les positions 1,4 et 6 du précurseur glucopyranose **F** sont protégées afin de privilégier la réactivité sur le 2,3-diols. Un groupe *ortho*-nitrobenzyle (abrégé *o*NO₂Bn) photoclivable a été choisi pour protéger la position anomérique. Les groupements photolabiles constituent une alternative fiable aux méthodes de protection conventionnelles.^[189,190] Le motif *o*-nitrobenzyle, le plus couramment utilisé,^[191] est stable à la lumière du jour et dans de nombreuses conditions réactionnelles. Il se clive sélectivement en irradiant dans sa bande d'absorption UV autour de 300-350 nm.^[192,193] L'installation de ce groupe *o*-nitrobenzyle en position anomérique s'effectue à partir d'acétobromo- α -D-glucose commercial et de 5 équivalents d'alcool *ortho*-nitrobenzylique placés dans les conditions de glycosidation de Knoenigs-Knorr^[194] impliquant un excès de carbonate d'argent (Ag₂CO₃) et une quantité catalytique de diiode (I₂) dans le dichlorométhane.

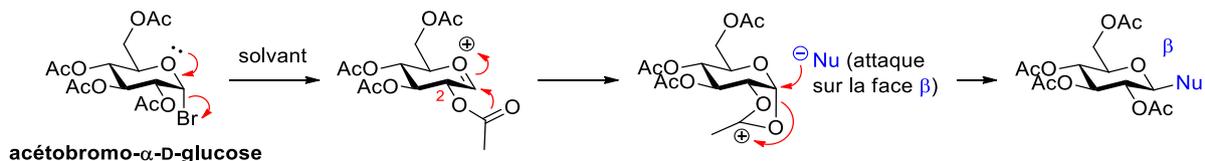


Schéma 27. Mécanisme d'*O*-glycosidation β -sélective de l'acétobromo- α -D-glucose

Le mécanisme d'*O*-glycosidation β -sélectif, illustré au schéma 27, passe par un intermédiaire cationique acyloxonium^[195] avec une assistance de l'acétyle en position 2 qui peut subir l'attaque d'une espèce nucléophile. Selon le carbone attaqué par l'alcool HO*O*NO₂Bn, on forme l'*O*-glycoside souhaité **59** (70%) ou l'orthoester **60** (19%). L'acide de Lewis BF₃·OEt₂ permet de convertir l'orthoester **60** non désiré en *O*-glycoside **59**^[196] avec un rendement de 71%. Une désacétylation du *O*-glycoside **59** en conditions classiques (méthanolate de sodium dans le méthanol)^[197,198] fournit quantitativement le sucre tétrahydroxylé **61**(voir schéma 28).

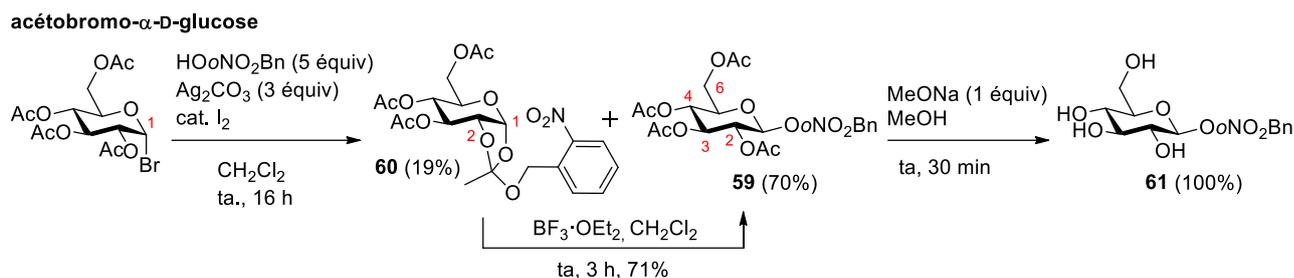


Schéma 28. Synthèse du dérivé D-glucosidique **61** en deux étapes

L'intermédiaire D-glucopyranosique **16** peut ensuite être régiosélectivement protégé par un cycle benzyldène utilisé comme substitut mimétique du 4,6-(*S*)-HHDP. Cette sélectivité totale en 4,6- provient de la formation d'un cycle à 6 chaînons thermodynamiquement favorisée et de la réactivité supérieure de l'alcool primaire en position 6 comparée à celle des alcools secondaires en 2, 3 et 4. Le 4,6-*O*-benzyldène est installé sur le sucre **16** par action du chlorure de zinc dans le benzaldéhyde afin de donner le précurseur D-glucopyranosique **17** (voir schéma 29) qui se retrouve dans un grand nombre de synthèses totales d'ellagitannins décrites précédemment.^[127,128,130,150,199,200]

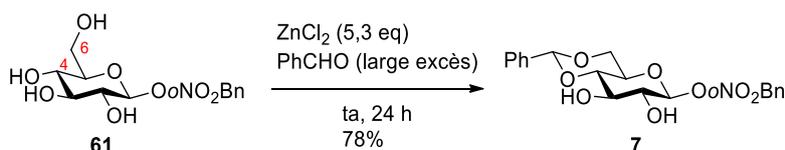


Schéma 29. Préparation du 2,3-diol **7** par protection régiosélective en 4,6-

Le dérivé D-glucosidique 1,4,6-tri-*O*-protégé **7** est ainsi préparé avec un rendement de 55% sur trois étapes à partir de l'acétobromo- α -D-glucose. A ce stade, nous avons en main les deux partenaires conçues pour la 2,3-bis-estérification à venir (l'acide **G'** et le diol **F**) nécessaire pour construire biomimétiquement le motif 2,3-HHDP caractéristique des ellagitannins.

2.3. Synthèse du digallate **E**

Des études préliminaires de la réaction d'acylation de dérivés galloyles effectuées par G. Malik au Laboratoire ont permis de sélectionner les conditions les plus efficaces pour cette transformation.^[9] La procédure « one-pot » conduisant à l'obtention des meilleurs rendements est une version modifiée de l'estérification de Steglich récemment rapportée par H. Yamada. Elles mettent en jeu un acide **G'**, un diol glucopyranosique **F** en solution dans le CH₂Cl₂ en présence d'un agent de couplage et de la 4-(diméthylamino)pyridine (4-DMAP ou DMAP) ajoutés en quantité stœchiométrique.

Afin de mieux répondre aux exigences des substrats concernés, le protocole d'estérification a été amélioré par H. Yamada en substituant l'agent activant dicyclocarbodiimide (DCC) par du chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI·HCl ou EDC·HCl ou EDC). L'EDC présente l'avantage de simplifier le traitement de la réaction par rapport au DCC habituellement utilisé pour cette réaction. En effet, la dicyclohexylurée (DCU), produit secondaire formé en quantité stœchiométrique lors de l'utilisation du DCC, est un sous-produit difficile à éliminer lors du traitement et rend les purifications souvent problématiques. Au contraire, le produit secondaire issu de l'EDC lors de l'estérification est un ammonium éliminé par un simple lavage aqueux.^[201]

Les quantités introduites de 4-DMAP et d'EDC·HCl furent ajustées à 7 équivalents et 5 équivalents, respectivement. L'estérification nécessite également l'introduction d'un léger excès d'acide carboxylique **G'** (1,25 équiv) pour chaque hydroxyle à acyler, soit 2,5 équivalents en tout. Ces conditions d'estérification, appliquées à l'unité galloyle **49** de type **G'** et au 2-nitrobenzyl-4,6-*O*-benzylidene-β-D-glucopyranoside **7** de structure **F** permet de former le digallate intermédiaire **62** avec un excellent rendement de 91% (voir schéma 30).

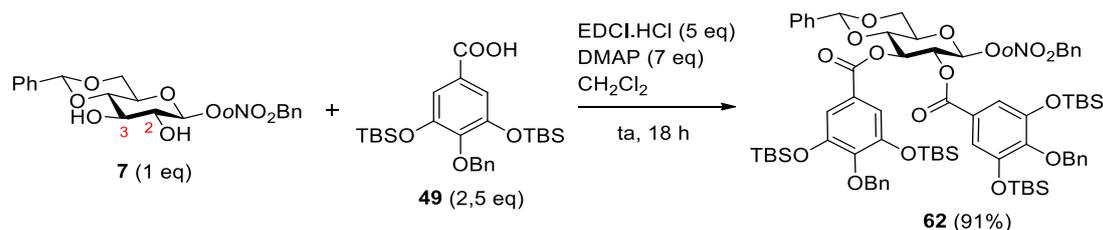


Schéma 30. Estérification conduisant à l'intermédiaire digalloylé **62**

La réaction produit également en faible quantité un produit mono-acylé sur l'un des deux alcools. Après purification, ce produit secondaire a été réengagé dans une réaction similaire d'estérification avec un équivalent d'acide **49** mais sans succès. Si le dérivé **49** est remplacé par le chlorure d'acide **57**, le produit bis-estérifié **62** en 2,3- est obtenu mais avec seulement 4% de rendement.

Enfin, on observe une faible conversion secondaire de l'acide **49** en ester méthylique **63** inerte dans les conditions d'acylation mises en œuvre. Un mécanisme dans lequel l'hydroxyle de l'acide

carboxylique de **49** faiblement nucléophile attaque l'espèce cyclique électrophile en équilibre avec l'EDC, est proposé sur le schéma 31 pour expliquer la formation de cet ester méthylique. Afin de contrebalancer cette consommation partielle de l'acide **49**, il est important d'introduire un léger excès d'acide **G'** par rapport au sucre **F**.

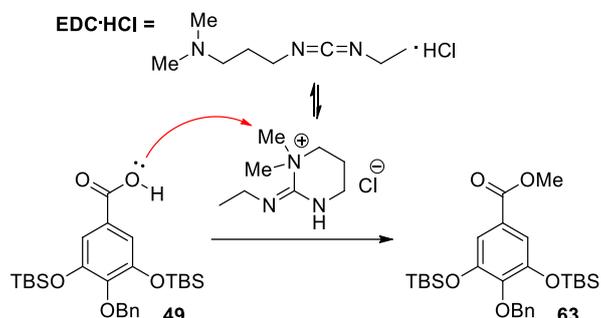


Schéma 31. Réaction secondaire de méthylation de l'acide carboxylique **63**

Les quatre groupements silylés *tert*-butyldiméthylsilyles (TBS) phénoliques, en *méta* des galloyles du dérivé **62** doivent à ce stade être déprotégés pour réaliser le premier couplage phénolique conduisant à la formation d'une unité HHDP. Les groupes silylés sont connus pour être clivés en milieu acide ou en présence de fluorure.^[202] Le groupement protecteur 4,6-*O*-benzylidène du D-glucopyranose **62** étant acidolabile, on a privilégié des conditions de déprotection orthogonales des groupements TBS à l'aide de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF). En présence d'un excès d'acide acétique (16 équivalents) dans le THF, le digallate **64** d'architecture **E** a été obtenu quantitativement à partir de **62** comme illustré au schéma 32.

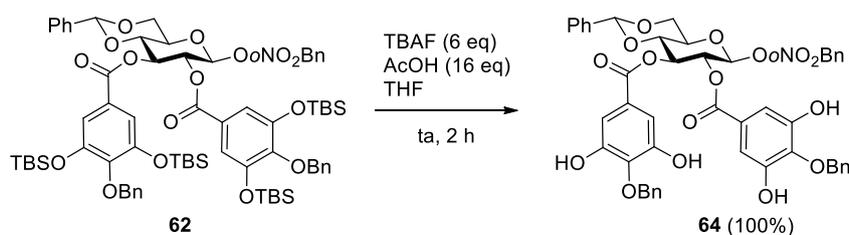


Schéma 32. Déprotection des groupements silylés de **62** fournissant le dérivé **64**

A ce stade, il est possible de réaliser dans un premier temps le photoclivage de l'*ortho*-nitrobenzyle anomérique puis dans un deuxième temps de procéder au couplage oxydant (*S*)-atroposélectif. Cette séquence a le désavantage de conduire dès la première étape à un mélange d'anomères α et β qui complexifie les analyses RMN par dédoublement des signaux. La séquence inverse a donc été privilégiée en réalisant dans un premier temps le couplage oxydant sur le digallate **64** d'architecture **E** (voir schéma 23) bien que la séparation substrat **64**/produit (*S*)-**65** à l'issue de la réaction soit réputée délicate.^[9]

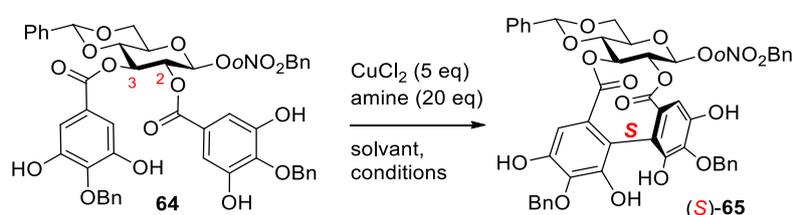
3. Synthèse de l'hémiacétal **D** porteur d'un HHDP

3.1. Préparation de l'unité 2,3-(*S*)-HHDP par couplage oxydant

On peut faire le constat que l'immense majorité des méthodologies de couplages oxydants qui ont porté leurs fruits dans le cadre de la synthèse totale d'ellagitannins font intervenir une forme oxydée du cuivre. L'emploi d'autres sels métalliques (Pb^{IV} , V^{V} , Tl^{III}) a été rapporté, mais leur utilisation reste marginale.^[178]

L'atome de ^{29}Cu est en revanche bien adapté pour ces transformations car c'est un oxydant à un électron efficace qui peut initier des transferts à un électron à partir de substrats électroniquement riches.^[203] On notera également qu'en biosynthèse les oxydases impliquées dans les réactions de couplages oxydants biochimiques telles que les phénoloxydases (les laccases en particulier) possèdent généralement des sites actifs à base de cuivre.^[204,205] Ce dernier point nous incite à penser qu'une stratégie de couplage à base de cuivre est très probablement l'une des plus efficaces dans le cas des composés phénoliques.

Les conditions de couplage phénolique initialement développées par H. Wynberg et B. Feringa (complexe CuCl_2 -amine primaire formé *in-situ*)^[141,142] puis plus récemment adaptées par H. Yamada pour construire efficacement le motif 3,6-(*R*)-HHDP de la corilagine (76% sur l'étape de couplage, cf. chapitre I, schéma 12)^[145] ont été reproduites en présence du substrat **64** (Table 1, entrée 1).



entrée	amine	solvant	conditions ^a	rendement (%) ^{b,c}
1	<i>n</i> -BuNH ₂	MeOH	ta, 30 min	58 (61)
2	<i>n</i> -BuNH ₂	MeCN	ta, 1 h	n.r.
3	<i>n</i> -BuNH ₂	HFIP	ta, 3 h	traces

^aEchelle de 22 mg. **[64]** = 25 mM. ^bRendement isolés. ^cLes rendements entre parenthèses sont basés sur la quantité de substrat récupérée après purification.

Table 1. Optimisation des conditions de couplage biarylique (*S*)-atroposélectif

En présence de 5 équivalents de CuCl_2 et 20 équivalents de *n*-butylamine à une concentration de 25 mM dans le méthanol, on observe une conversion quasi-complète du digallate **64** en plusieurs produits visibles par CCM (voir figure 38).

Eluant: acétone/CH₂Cl₂ (6:94)

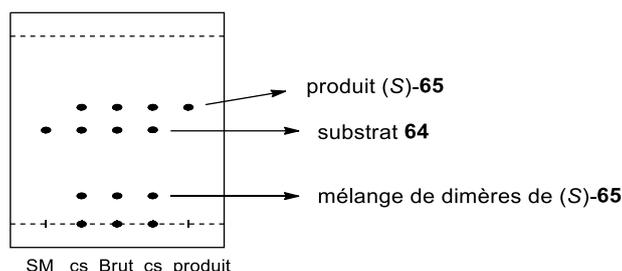


Figure 38. CCM du brut réactionnel (Table 1, entrée 1)

Le spot de R_f supérieur correspond au produit de couplage désiré **65** dont l'atropoisométrie de configuration exclusive *S* peut être démontré par RMN ¹H.^[9] Les autres produits UV-actifs formés se présentent sous forme d'un spot visible sur la ligne de base et d'un large spot en CCM, correspondant en fait à plusieurs produits de polarité similaire (visibles sous UV avec un éluant MeOH/CH₂Cl₂) dont l'analyse RMN ¹H/¹³C est complexe. Après une analyse par spectrométrie de masse en mode négatif, on obtient un signal très largement majoritaire à $m/z = 1767,3$ Da correspondant à l'anion [2M-H]⁻ de (*S*)-**65**. On en déduit que le principal sous-produit **66** de cette réaction résulte d'un couplage oxydant intermoléculaire entre deux produits (*S*)-**65** déjà couplés intramoléculairement (masse exacte théorique : 1768,46 g/mol). C'est cependant un mélange car il existe potentiellement 3 types de couplages (I-I, I-II ou II-II ; **65a-c** ; voir figure 39) et 2 atropoisomères possibles pour chacun. La création du dimère de (*S*)-**65** et non du dimère de **64** indique que la réactivité de l'unité HHDP est plus élevée que celle d'un galloyle dans ces conditions.

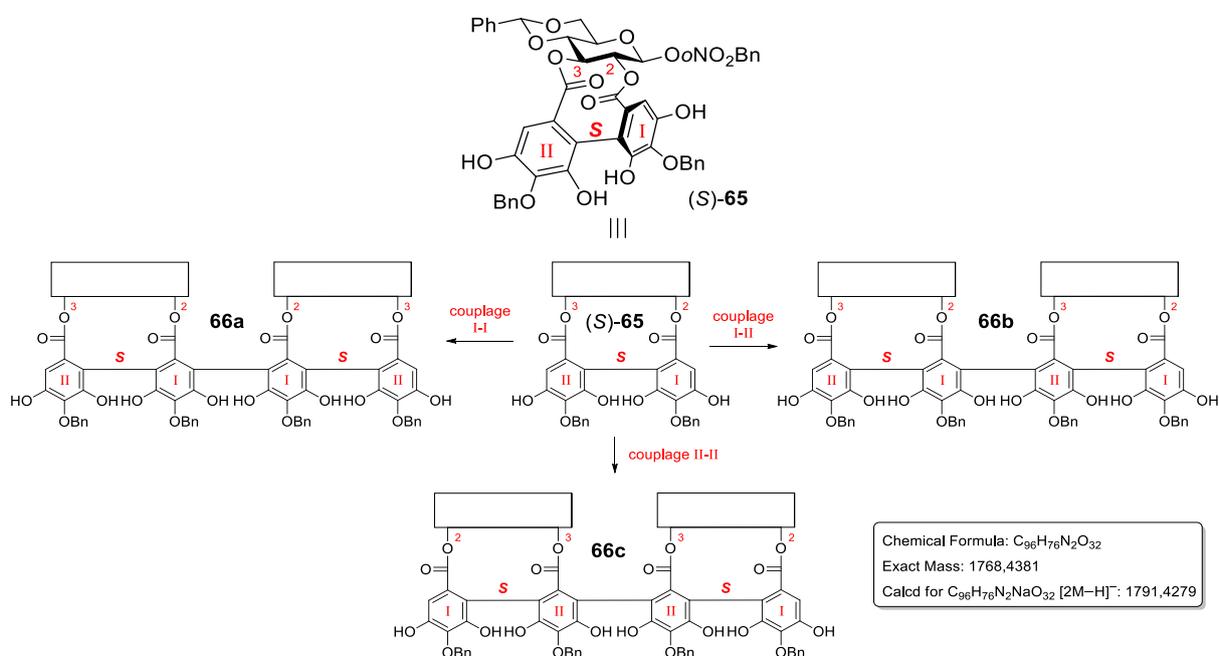


Figure 39. Dimérisation du produit (*S*)-**65** en dérivé **66** par couplage oxydant intermoléculaire

Le mélange du produit désiré (*S*)-**65** avec le substrat **64** a déjà été caractérisé dans l'équipe.^[9] En fin de réaction, un traitement effectué par le NH₄Cl, un acide faible, permet d'éviter une déprotection partielle du benzylidène qui survient lorsque le milieu réactionnel basique est neutralisé avec HCl 1 N. La polarité du produit (*S*)-**65** étant très proche de celle du substrat **64** (R_f similaires en CCM), la purification sur colonne est difficile car le réactif se convertit rarement en totalité lors de cette transformation.^[9] Cependant, en utilisant un mélange binaire acétone/CH₂Cl₂ comme phase mobile, on parvient à isoler le dérivé biarylique (*S*)-**65** pur avec 58% de rendement et 5% de substrat bis-acylé **64** qui n'a pas réagi.

Dans le but d'affiner la durée de réaction, le couplage phénolique a été suivi par RMN ¹H jusqu'à consommation complète du substrat et dégradation avancée du mélange (voir figure 40).

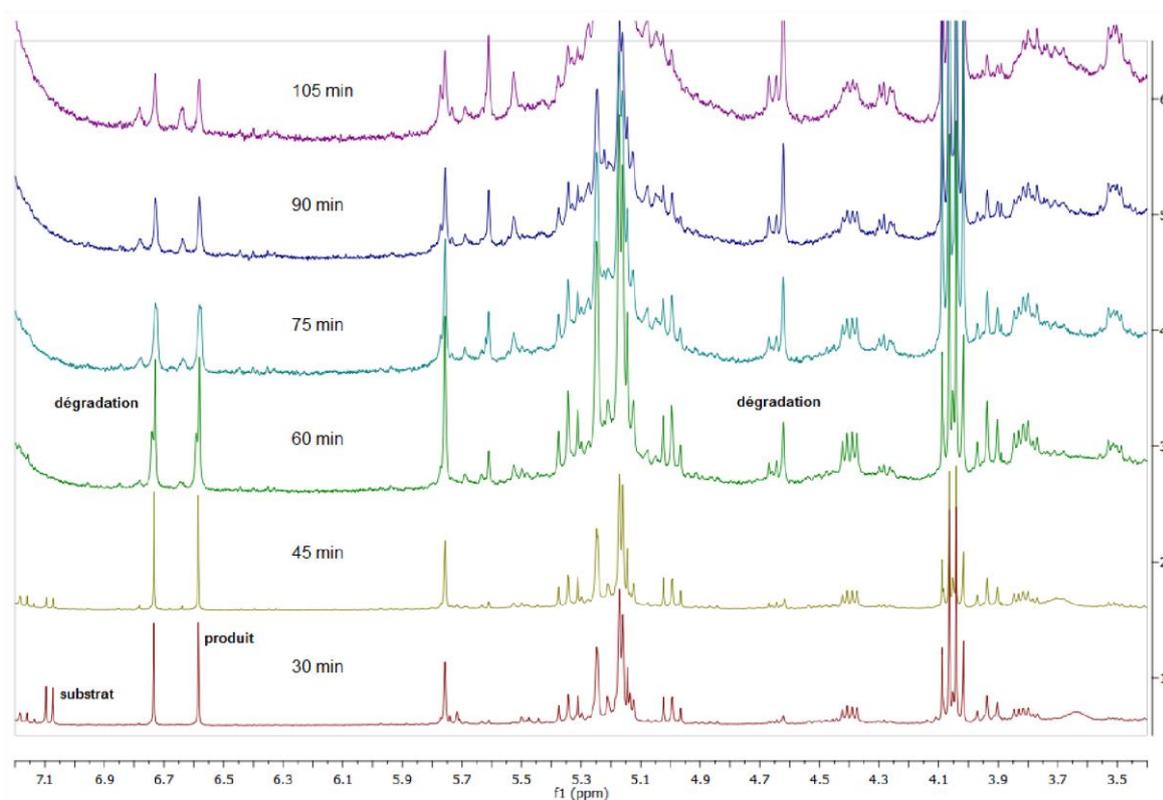


Figure 40. Suivi par RMN ¹H de la réaction de couplage oxydant biarylique

Le suivi RMN ¹H du couplage oxydant permet de rendre compte de la formation d'un milieu complexe après 105 minutes de réaction à température ambiante. On observe la diminution des signaux attendus de l'unité HHDP du produit souhaité (zone 6,5-6,8 ppm) après 60 minutes et la formation de produits secondaires. Par ailleurs, au bout de 45 minutes, on note la persistance des signaux des protons aromatiques des galloyles du substrat de départ (zone 7,0-7,1 ppm). Il y a donc un compromis à faire entre la conversion totale du substrat **64** et le rendement en produit couplé (*S*)-**65**. La réaction stoppée

au bout de 30 minutes permet d'obtenir un compromis acceptable, la quantité de substrat **64** n'ayant pas réagi pouvant être isolée lors de la purification sur colonne chromatographique.

Afin de s'affranchir du caractère nucléophile du méthanol, on a remplacé cet alcool par l'acétonitrile, moins nucléophile. Bien que plusieurs publications rapportent l'utilisation de ce solvant dans des couplages oxydants au cuivre,^[206–208] dans des conditions analogues à celle de l'entrée 1 (Table 1) aucun produit n'est formé après une heure de réaction. Le suivi de la réaction montre seulement une dégradation du substrat (Table 1, entrée 2). Enfin, le solvant fluoré HFIP, largement utilisé ces dernières années dans des transformations radicalaires, a également été essayé mais de nouveau sans grand succès (Table 1, entrée 3). On observe après 3 heures de réaction à température ambiante seulement des traces de produit (*S*)-**65**.

3.2. Protection des phénols en *méta* du motif 2,3-HHDP

La prochaine étape clé envisagée est l'ouverture du cœur D-glucopyranosique **D** en sucre ouvert **C**. Pour maintenir le cycle glucosidique sous forme ouverte, une réaction de Wittig avec un ylure de phosphonium a été choisie pour cette synthèse car cette stratégie a déjà fait ses preuves dans plusieurs synthèses totales nécessitant une transformation similaire.^[137,145,153–155] Il faut malgré tout au préalable neutraliser la réactivité des quatre phénols présents sur l'intermédiaire (*S*)-**65** pouvant interférer avec la réaction envisagée. Pour cette raison, ils seront protégés à l'aide de groupements silylés TBS, robustes en milieu basique.

Plusieurs tentatives ont été conduites avant de mettre au point les conditions de protection des quatre phénols de l'intermédiaire **65**. Les conditions classiques de silylation mettant en œuvre du chlorure TBSCl dans un mélange imidazole/DMF ou triéthylamine/dichlorométhane ne conduisent qu'à un mélange de produits partiellement protégés sur un, deux ou trois sites phénoliques différents. Lorsque qu'une faible quantité de 4-DMAP a été ajoutée au mélange réactionnel, on observe une conversion majoritaire du réactif **65** en 2 espèces seulement trisilylés malgré l'ajout supplémentaire d'un large excès d'imidazole et de TBSCl et/ou du chauffage du milieu réactionnel. L'emploi en large excès (30 équivalents) d'un agent de silylation plus réactif : le triflate de TBS (TBSOTf)^[209] dans un mélange DMAP/Et₃N/CH₂Cl₂ a conduit, après 24 heures à température ambiante, au composé tétrasilylé **67** souhaité avec un rendement satisfaisant de 70%. Ces conditions ont été par la suite optimisées en portant le mélange à reflux, ce qui a permis de diminuer le nombre d'équivalents de TBSOTf à 10, soit 2,5 équivalents par phénol, de réduire la durée de la réaction à 6 heures mais également d'augmenter le rendement à 94% (schéma 33).

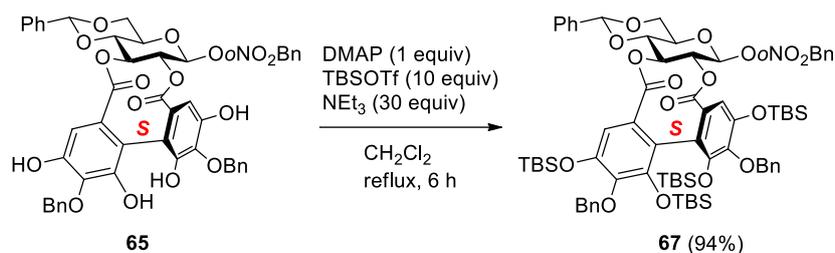


Schéma 33. Préparation du composé **67** par silylation des phénols du composé **65**

Le motif (*S*)-2,3-HHDP est à présent convenablement protégé pour la suite de la synthèse : l'ouverture du glucopyranose mais au préalable, il faut libérer l'hémiacétal en position anomérique.

3.3. Photolyse de l'*ortho*-nitrobenzyle anomérique

L'hémiacétal en position 1 du D-glucopyranose **D** est généré par simple clivage du groupement photolabile *ortho*-nitrobenzyle anomérique. Cette photolyse est réalisée dans un photoréacteur muni de quatre lampes UV en irradiant à 350 nm le composé **67** en solution dans un mélange THF/EtOH/H₂O (30:10:1). Le mécanisme de photoclivage conduit après deux jours d'irradiation à la formation de l'hémiacétal **68** sous forme d'un mélange équimolaire d'anomères α/β , ainsi qu'à l'*ortho*-nitrosobenzaldéhyde, sous-produit issu de l'*o*-nitrobenzyl **67** de départ (voir schéma 34).^[210]

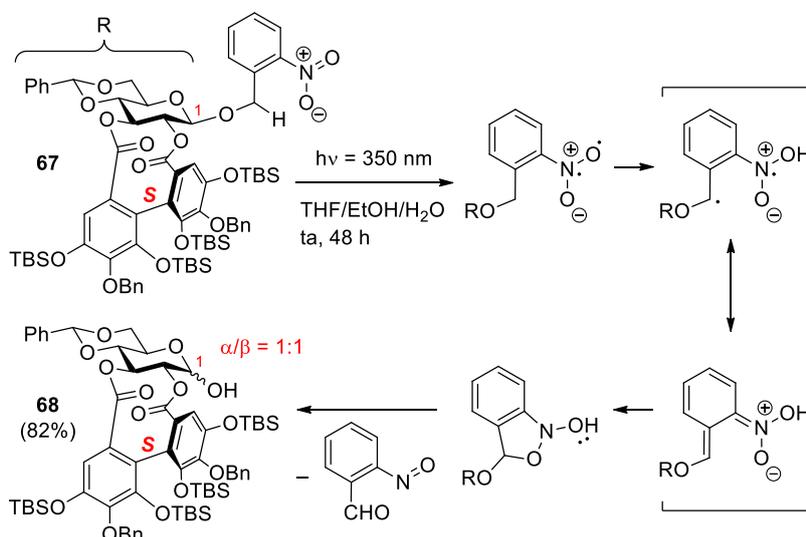


Schéma 34. Photolyse de l'*ortho*-nitrobenzyle anomérique conduisant à la formation de **68**

4. Ouverture du D-glucopyranose par réaction de Wittig menant à l'oléfine C

En solution, l'hémiacétal cyclique α,β -**68** de structure D-glucopyranosique **D** (cycle à six chaînons) est en équilibre avec les anomères glucopyranosiques α et β *via* un intermédiaire à chaîne ouverte dans un ratio α/β (ca 36:64). C'est le phénomène de mutarotation, illustré ci-après :

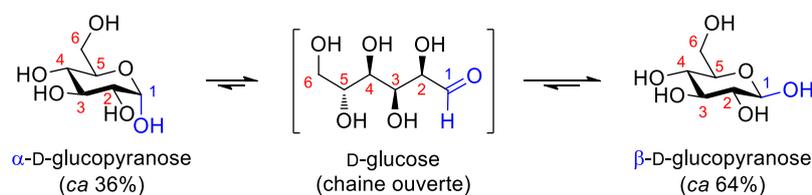


Schéma 35. Mutarotation du D-glucose en solution

Une réaction d'oléfination de Wittig permettra de maintenir le sucre sous une forme ouverte par réaction d'un ylure de phosphonium sur la fonction aldéhyde transitoire. Contrairement à la stratégie mise en place par H. Yamada qui réalise cette ouverture du D-glucopyranose dès la troisième étape de la synthèse totale de la corilagine^[145] sur un substrat robuste et peu fonctionnalisé (voir chapitre 1, schéma 17), l'ouverture du D-glucose intervient dans notre cas sur un intermédiaire plus avancé et plus sensible. En effet, le substrat **68** comporte un 4,6-*O*-benzylidène, des TBS et des benzyles phénoliques, mais surtout deux lactones hydrolysables en milieu basique. Les diverses réactions d'oléfination réalisées sur l'hémiacétal **68** sont présentées ci-après :

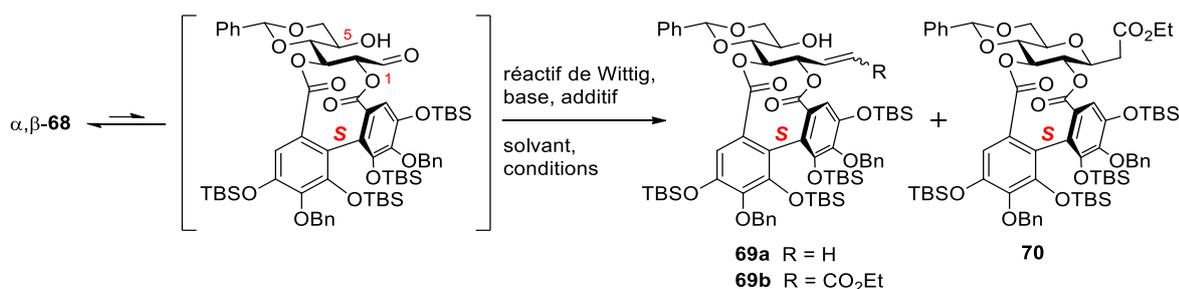


Schéma 36. Ouverture du dérivé D-glucopyranosique **68** par oléfination de Wittig

entrée	réactif de Wittig	base	additif	solvant	conditions	rendement (%) ^a			
						69a	69b	%E ^b	70
1	Ph ₃ PCH ₃ I	<i>t</i> -BuOK	–	THF	ta, 20 min	0	–	–	–
2	Ph ₃ PCH ₃ I	LiHMDS	–	THF	–50 °C → ta, 1h	0-20 ^c	–	–	–
3	Ph ₃ PCH ₃ I	<i>n</i> -BuLi	–	THF	–50 °C → ta, 2h	0-29 ^c	–	–	–
4	(EtO) ₂ POCH ₂ CO ₂ Et	Et ₃ N	–	CH ₂ Cl ₂	ta, 3 h	–	0	0	0
5	(EtO) ₂ POCH ₂ CO ₂ Et	DBU	–	CH ₂ Cl ₂	ta, 1 h	–	0	0	0
6	(EtO) ₂ POCH ₂ CO ₂ Et	NaH	–	THF	ta, 30 min	–	0	0	34
7	(EtO) ₂ POCH ₂ CO ₂ Et	NaH	–	THF	0 °C, 50 min	–	0	0	76
8	(EtO) ₂ POCH ₂ CO ₂ Et	Et ₃ N	LiCl	MeCN	reflux, 50 min	–	23	100	56
9	(EtO) ₂ POCH ₂ CO ₂ Et	Et ₃ N	LiCl	MeCN	35 °C, 3 h	–	28	100	51
10	Ph ₃ PCHCO ₂ Et	–	TFE	PhMe	60 °C, 5 h	–	86	81	traces

^aRendements isolés. ^bDéterminé par RMN ¹H pour **69b** (voir figure 41). ^cFormation majoritaire de produits partiellement désilylés dérivés du substrat α,β -**68**.

Table 2. Optimisation de la réaction de Wittig

Un premier essai effectué sur l'hémiacétal **68** en équilibre avec son aldose, est conduit avec un ylure formé en conditions thermodynamiques équilibrées. La déprotonation de l'iodure de phosphonium Ph₃PCH₃⁺I[–] (pKa = 22,4) par le *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK, pKa = 17) dans le THF, ne conduit pas à l'oléfine **69a** attendue (Table 2, entrée 1). Lorsque cet ylure est formé en conditions cinétiques, non équilibrées, par action du LiHMDS (pKa = 26) ou du *n*-BuLi (pKa = 40), l'aldose issu de l'hémiacétal cyclique α,β -**68** se transforme en oléfine désirée **69a** avec cependant de faibles rendements non répétables inférieurs à 20% (Table 2, entrée 2) et 28% (Table 2, entrée 3) respectivement et accompagnée majoritairement dans les deux cas de dérivés **68** désilylés. La méthylation d'hémiacétals cycliques pourtant largement utilisée en synthèse totale avec des substrats sensibles *O*-benzylés^[145,155] et *O*-silylés^[154] n'a, dans notre cas, pas fourni l'oléfine attendue (Table 2, entrées 1 à 3). Ces problèmes de faibles rendements et de mauvaise répétabilité nous a conduit à envisager une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) qui emploie le phosphonoacétate de triéthyle (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et (pKa = 18,6), déprotonable à l'aide d'une base plus faible que dans le cas d'un phosphonium (entrées 4-9).^[153] Plusieurs essais ont été réalisés avec des bases azotées variées (Table 2, entrées 4-5, 8-9). En présence de phosphonoacétate, la triéthylamine (pKa = 10,7) en solution dans le dichlorométhane n'entraîne aucune conversion du substrat **68** (Table 2, entrée 4), c'est également le cas pour la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (ou DBU) de pKa égal à 14,2. Ces bases ne sont pas assez fortes pour déprotoner efficacement le phosphonoacétate, de sorte que l'aldose **68** ne réagit pas ; il est récupéré inchangé après traitement acide de la réaction. Par contre, on observe une réactivité lorsque de l'hydruure de sodium NaH (pKa = 35) est utilisé. A température ambiante, on obtient un nouveau dérivé cyclique non souhaité. Ce produit cyclique **70** obtenu avec un rendement de 34% (entrée 6) résulte d'une addition conjuguée (addition 1,4-) intramoléculaire de type « oxa-Michael »^[211,212] sur l'oléfine α,β -insaturée **70** (voir schéma 37). Ce type de réactions en cascade Wittig → oxa-Michael a déjà été décrite dans la littérature.^[213–215]

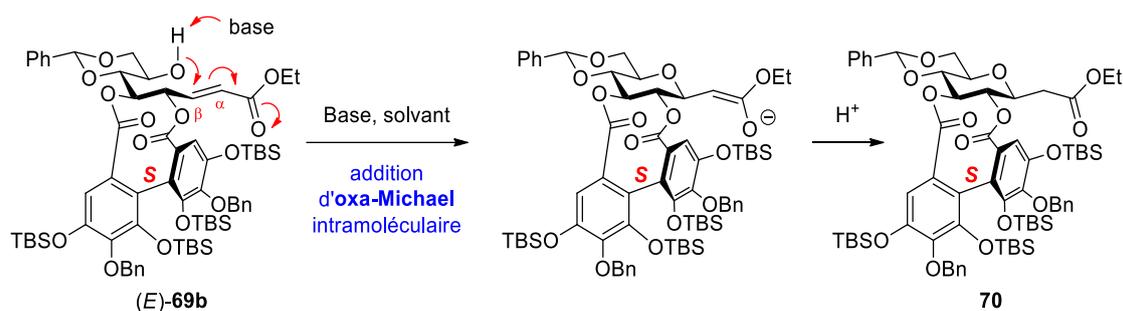


Schéma 37. Formation de **70** par addition conjuguée de type oxa-Michael intramoléculaire sur **69b**

Cette réaction reproduite à 0 °C pour limiter cette cyclisation non-désirée conduit également au C-glucoside **70** avec toutefois un meilleur rendement de 76% (Table 2, entrée 7). Une petite quantité de l'oléfine recherchée **69b** (23%) est cependant produite lorsque la base Et_3N est utilisée en présence de chlorure de lithium (LiCl) au reflux de l'acétonitrile. Ces conditions expérimentales particulières méritent un complément d'informations. Elles ont été initialement développées par S. Masumune^[216] en 1984 pour l'oléfination de substrats sensibles aux bases. Par exemple, il forme avec 85% de rendement l'oléfine **72** à partir de l'aldéhyde **71** en utilisant la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) qui possède un pKa équivalent à celui de la triéthylamine, associée à du LiCl introduit en quantité stœchiométrique (schéma 38).

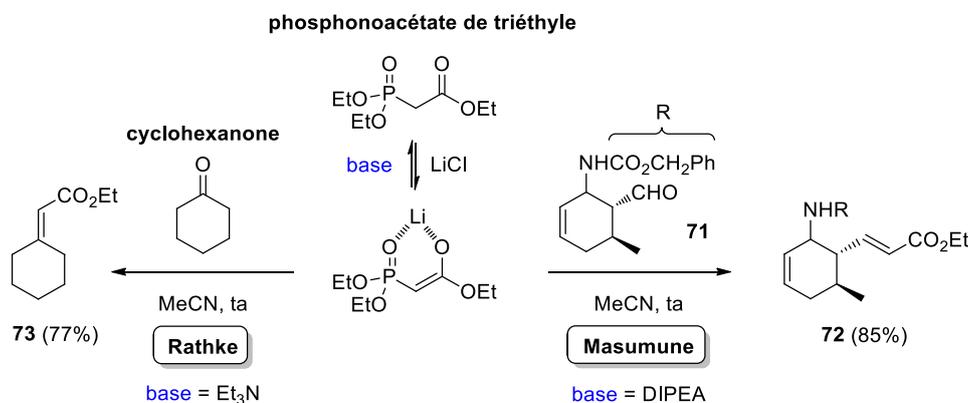


Schéma 38. Conditions de HWE rapportées par M. W. Rathke^[217] et S. Masumune^[216]

La même année, M. W. Rathke rapporte la formation efficace du produit **73** par oléfination de la cyclohexanone en utilisant la triéthylamine associée au chlorure de lithium dans des conditions expérimentales similaires à celles de S. Masumune : $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ dans l'acétonitrile à température ambiante.^[217] Dans ces deux exemples, le cation Li^+ libéré en solution vient complexer le carbonyle du phosphonoacétate et permet sa déprotonation par la triéthylamine en abaissant le pKa du proton en α , comme il est montré sur le schéma 38.

Dans notre cas, la réaction conduite au reflux de l'acétonitrile est terminée en 50 minutes mais le produit majoritaire reste le produit cyclique **70** (56%) malgré la présence de LiCl associée à la triéthylamine. Lorsque la réaction est conduite à une température de 35 °C, on augmente que très légèrement le ratio en faveur de **69b** (28%, Table 2, entrée 9). On notera que dans ces conditions de HWE, la stéréochimie de la double liaison formée est exclusivement (*E*). Cette oléfine (*E*)-**69b** isolée par cette méthode sera par la suite utilisée pour caractériser les composés (*E*)-**69b** et, après estérification l'oléfine (*E*)-**77b**.

Ce problème de cyclisation intramoléculaire par addition conjuguée d'oxa-Michael irréversible (schéma 37) est causé par la présence de base dans le milieu, qui est cependant indispensable pour former un ylure *in-situ*. J. Vilarrasa, confronté à cette problématique dans le cas d'un cycle à cinq chaînons, a contourné cette difficulté en mettant directement en jeu un phosphorane Ph₃PCHCOR stabilisé (R : morpholine ou OEt).^[218] En l'absence de base additionnelle et en ajustant la température, il prépare ainsi quantitativement les oléfines **75** et **76** (voir schéma 39) à partir de l'hémiacétal **74**.

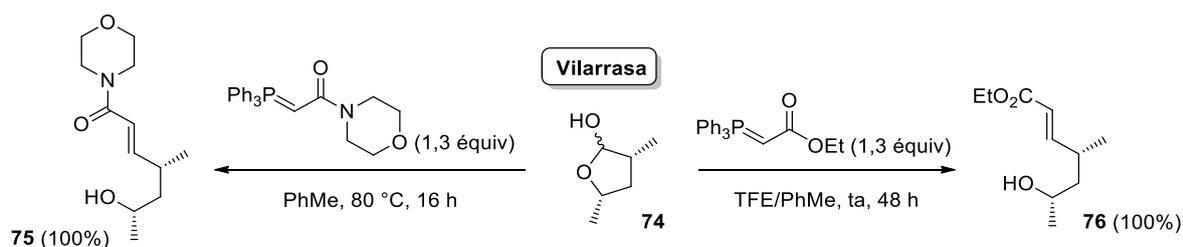


Schéma 39. Exemples d'ouverture d'un hémiacétal cyclique selon les conditions de J. Vilarrasa^[218]

Sur la base de ces résultats obtenus par J. Vilarrasa, l'ylure de phosphore Ph₃PCHCO₂Et est engagé dans la réaction de Wittig dans le toluène à 60 °C. On parvient ainsi à former majoritairement l'oléfine **69b** avec un rendement de 86% (Table 2, entrée 10). J. Vilarrasa,^[218] probablement inspiré de travaux initialement conduits par E. J. Corey,^[153] utilise une petite quantité d'un acide faible (2 équivalents) : le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) afin de neutraliser la basicité de l'ylure Ph₃PCHCO₂Et (pKa = 8,5). De cette manière, seules quelques traces de dérivé cyclique **70** sont observées.

La stéréochimie de l'oléfine **69b** a été déterminée par RMN à l'aide de la constante de couplage oléfinique entre H₁ et H₂. La forte constante oléfinique observée ³J de 15,6 Hz est caractéristique d'une double-liaison (*E*), ce qui est attendu lorsqu'un réactif de Wittig stabilisé est utilisé. Alors que la stéréosélectivité (*E*) est totale lorsque la réaction est conduite avec le phosphonate stabilisé (Table 2, entrées 4 à 9), une formation minoritaire de (*Z*)-**69b** est constatée dans la réaction avec l'ylure de phosphonium (entrée 10). Le ratio diastéréoisomérique *E/Z* = 8:2 observé a été déterminé par intégration des signaux en RMN ¹H (voir figure 41). L'isomère (*Z*) qui présente une constante de couplage ³J_{H-1/H-2} de 11,6 Hz sera discuté dans la partie concernant l'étape de dihydroxylation.

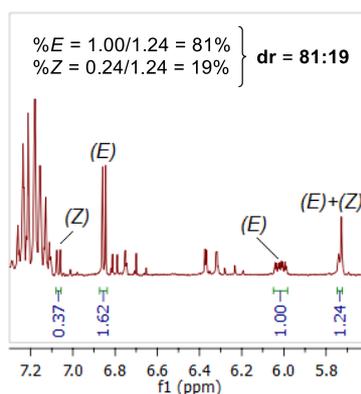


Figure 41. Ratio *E/Z* de l'oléfine **69b**

L'oléfination de Wittig appliquée au substrat **68** permet de former un alcool secondaire en position 5 du squelette D-glucose des composés **69a-b**. La prochaine étape consiste à fixer un groupement galloyle sur cet alcool afin d'accéder, après couplage avec l'unité 2,3-(*S*)-HHDP déjà présente, au motif 2,3,5-(*S,R*)-NHTP de la molécule-cible. La séquence biomimétique adoptée impose cependant que cette galloylation en position 5 soit directement suivie par la régénération de l'aldéhyde en C₁ pour former la *C*-arylglicosidation avant le couplage terylique final.

Cette galloylation en position 5 du dérivé glucosidique obtenu sous forme ouverte a été réalisée dans les conditions *one-pot* modifiées de Steglich (EDC·HCl, DMAP) précédemment utilisées lors de la bis-*O*-estérification des positions 2 et 3 du diol **7** à l'aide des précurseurs galloyles **49** (et **57**). Cette mono-estérification du composé **69b** à l'aide du galloyle **46**, comportant des groupes protecteurs MOM sélectivement clivables en présence de ceux de l'unité HHDP (TBS et Bn), aurait permis d'orienter l'oxydation du couplage final afin d'obtenir le motif NHTP. Cette stratégie qui ne sera pas explorée par la suite dans la synthèse totale de la vescaline (voir partie 7.1) est une alternative au couplage diradicalaire généralement proposé dans le cas de réactifs cuivrés. Cette stratégie alternative est basée sur l'oxydation préférentielle d'un phénol libre par rapport à un éther de phénol dont le potentiel d'oxydation est plus élevé. Cet éther de phénol joue alors le rôle de nucléophile lors du couplage. Ce type de couplage a notamment été développé avec succès par S. R. Wadvogel pour des phénols libres couplés à des éthers de phénols silylés par oxydation électrochimique.^[219]

Appliquées au substrat **69a** et à l'acide **49**, les conditions d'acylation, fournissent, en seulement 3 heures à température ambiante, le produit d'estérification **77a** avec un excellent rendement de 92% (schéma 40).

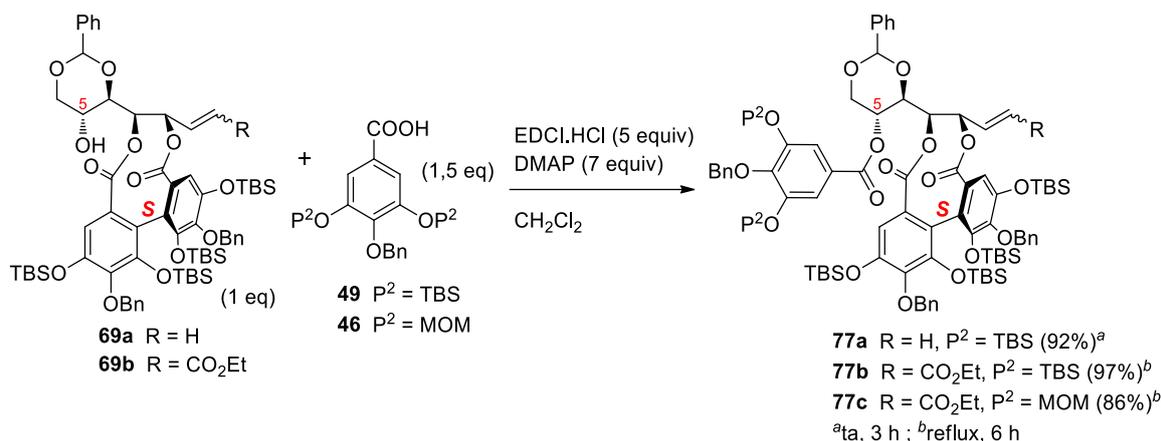


Schéma 40. Préparation de l'intermédiaire **77a-c** par 5-*O*-galloylation

Dans le cas du mélange d'isomères (*Z/E*)-**69b**, il a été nécessaire de chauffer le mélange au reflux du dichlorométhane pour obtenir une bonne conversion. Après 6 heures, le mélange d'esters (*Z/E*)-**77b** formés à l'aide de l'acide **49** est isolé avec 97% de rendement. Dans les mêmes conditions, le mélange d'esters (*Z/E*)-**77c** est obtenu avec un rendement similaire à partir du galloyle **46** et du mélange d'isomères (*Z/E*)-**69b**. Notons que les conditions de déprotection des groupes P² du galloyle (MOM) et du HHDP (TBS) sont orthogonales dans le cas du mélange d'isomères (*Z/E*)-**77c**.

Arrivé à ce niveau avancé de la synthèse, deux options stratégiques peuvent être envisagées. La première consiste à réaliser l'étape de *C*-arylglycosidation puis de créer la liaison terarylique similaire à la séquence biomimétique supposée. La seconde possibilité est de changer l'ordre de ces deux étapes. Par la suite, seule la première stratégie sera explorée. Ce choix est guidé également par l'hypothèse que la formation de la liaison *C*-arylglycosidique rendra l'architecture moléculaire du composé plus rigide, et dans ce cas favorisera l'atroposélectivité de l'étape suivante de couplage oxydant.

5. Préparation de l'aldéhyde **B** analogue de la liquidambine

5.1. Dihydroxylation de l'oléfine **77**

En nous appuyant sur les éléments de biosynthèse de la vescalagine, nous avons privilégié la stratégie consistant à créer en premier lieu la liaison C-arylglicosidique puis la construction du 2,3,5-(*S,R*)-NHTP. De cette manière, nous mimons la séquence biosynthétique supposée : pédunculagine → liquidambine → stachyurine → castalagine/vescalagine rappelée au schéma 41. L'alcène d'architecture **C** peut être transformé en aldéhyde de type **B** par un clivage oxydant.

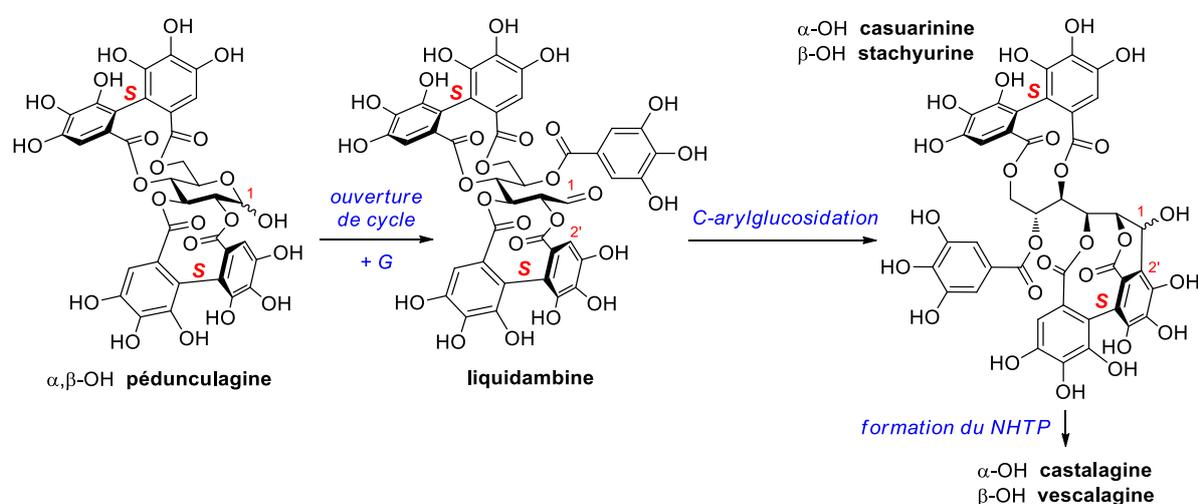


Schéma 41. Rappel des événements majeurs de la biosynthèse des ellagitannins C-glicosidiques

La coupure oxygénante de l'oléfine **C** peut être menée à bien selon deux procédés. La méthodologie classique pour cette transformation nécessite d'oxyder la double liaison en *syn*-1,2-diol à l'aide de tétraoxyde d'osmium (OsO_4) introduit en quantité catalytique, associé à un co-oxydant comme la *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde (NMO) puis à cliver le diol vicinal résultant au moyen d'un second oxydant comme le NaIO_4 ou le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Une réaction d'ozonolyse permettrait également de former l'aldéhyde **B** désiré en une étape sans emploi de catalyseur métallique.

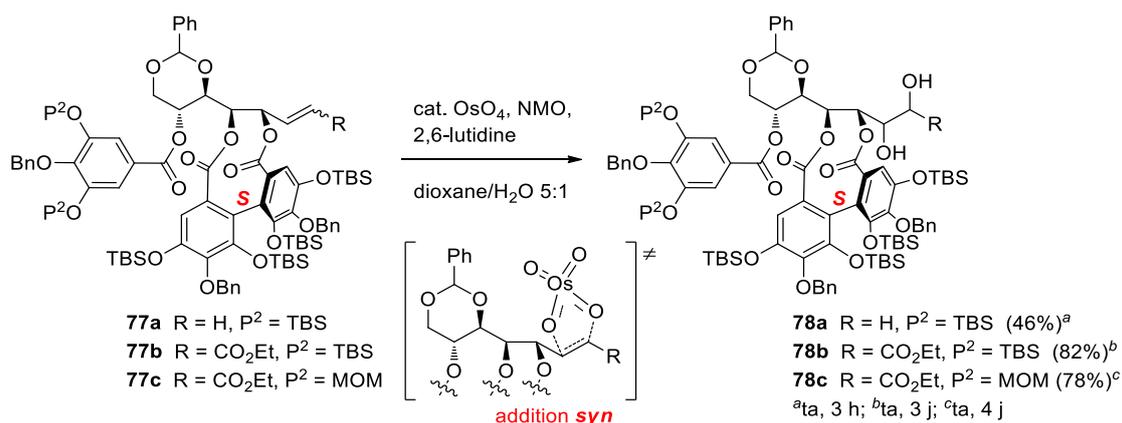


Schéma 42. Préparation des diols **78a-c** par dihydroxylation des oléfines **77a-c**

Le couple OsO₄/NaIO₄ mis en solution avec l'oléfine **77a** permet de former directement l'aldéhyde **79**, mais en très faible quantité, accompagné d'autres produits dont le diol **78a**. La dihydroxylation en présence d'une quantité catalytique d'OsO₄, et d'un léger excès de co-oxidant NMO a donc été réalisée dans un premier temps. L'ajout de 2,6-lutidine permet de réduire la quantité des produits d'oxydation secondaires et ainsi d'améliorer le rendement obtenu.^[220] Les diols **78a-c** sont ainsi obtenus avec des rendements satisfaisants (voir schéma 42).

Lors de la purification en fin de réaction de dihydroxylation de l'oléfine **77b** constituée d'un mélange de deux isomères (*Z/E*) ; seul l'isomère de configuration (*Z*) est récupéré. On conclut que seule l'oléfine (*E*), formée majoritairement lors de la réaction de Wittig (Table 2, entrée 10), est réactive dans les conditions de dihydroxylation employées (voir schéma 41).

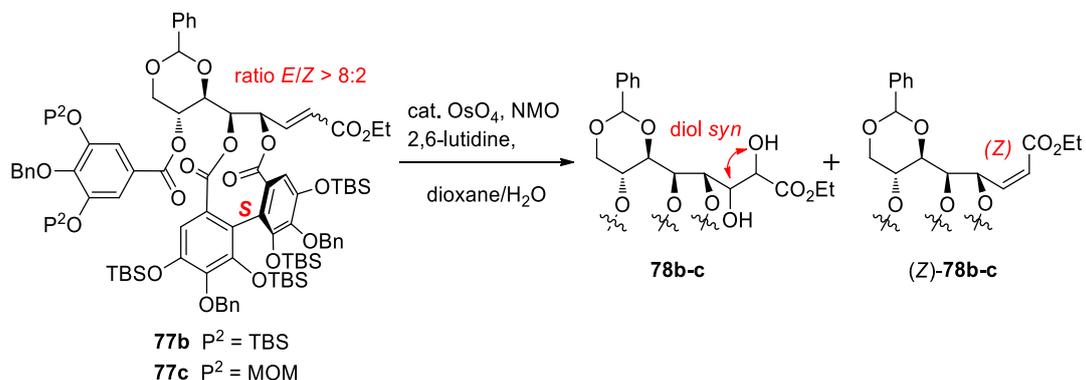


Schéma 43. Différence de réactivité des oléfines (*E*)-**77b-c** et (*Z*)-**77b-c** vis-à-vis de la dihydroxylation

La dihydroxylation à l'aide de tétraoxyde d'osmium s'effectuant via une *syn*-addition de 2 oxygènes liés à l'osmium central (*cf.* état de transition au schéma 42), les diols **78b-c** obtenus sont de configuration *syn*. Ces diols peuvent à présent être oxydés pour générer le carbonyle attendu en position 1 du sucre.

5.2. Clivage oxydant conduisant à l'aldéhyde **79** intermédiaire

Une fois le diol vicinal intermédiaire **78b** isolé, il est mis en réaction avec le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ pour transformer le 1,2-diol en aldéhyde **79** par clivage oxydant (schéma 44). Etant donné que la conversion en aldéhyde **79** est à la fois totale et sélective par cette méthode, le produit **79** peut être utilisé dans la suite de la synthèse sans purification.

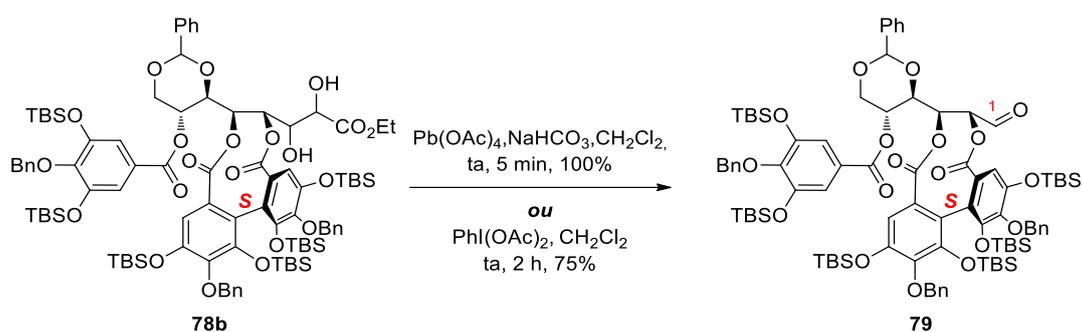


Schéma 44. Préparation de l'aldéhyde **79** par coupure oxydante du diol **78b**

Afin de s'affranchir de l'utilisation de réactifs métalliques toxiques, il est possible de substituer l'acétate de plomb (IV) par un iode hypervalent. Une procédure efficace de clivage oxydant des diols, obtenus précédemment par dihydroxylation, est réalisée au moyen d'un iodane λ^3 : le diacétate d'iodobenzène (ou PIDA).^[221] La réaction libre de l'iodobenzène (PhI) qui peut être retiré du mélange obtenu à l'aide d'une filtration sur gel de silice. Bien que la conversion de **78b** en aldéhyde **79** soit également complète par cette méthode, le rendement isolé est de seulement 50% lorsqu'une colonne de silice est utilisée pour purifier le produit. On parvient à augmenter ce rendement isolé en désactivant au préalable la silice avec 1% de triéthylamine dans l'éluant (MeOH/ CH_2Cl_2). L'aldéhyde **79** purifié par cette méthode est récupéré avec un rendement correct de 75% (voir schéma 44). Pour le diol **78c** comportant des groupements MOM, l'oxydation au PIDA permet d'obtenir l'aldéhyde **80** avec un rendement quantitatif (voir schéma 45).

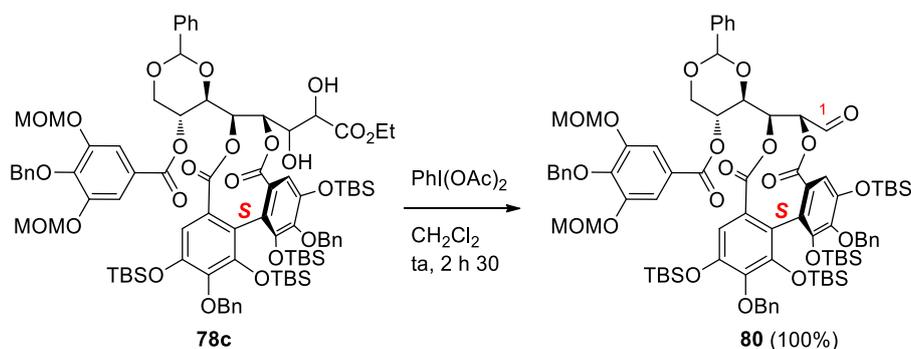


Schéma 45. Préparation de l'aldéhyde **80** par coupure oxydante des diols **78c**

Par la suite, seul l'aldéhyde **79** d'architecture **B** a été engagé dans l'étape de création de la liaison *C*-arylglycosidique entre le cycle I du HHDP (position C₂₁) et le carbone C₁ de la fonction aldéhyde nouvellement créée (voir schéma 45).

6. Synthèse du C-arylglycoside intermédiaire A

6.1. Rappels

Nous allons à présent nous intéresser à la création de la liaison C-arylglycosidique entre l'aldéhyde en position 1 et le carbone aromatique C₂₁ de l'unité 2,3-(S)-HHDP indispensable pour construire l'intermédiaire C-arylglycosidique **A** central dans cette famille d'ellagitannins. Après désilylation de l'aldéhyde **79**, cette transformation s'apparente à une substitution électrophile aromatique (S_EAR), plus précisément une hydroxyalkylation de Friedel-Craft. Cette transformation peut également être décrite comme une aldolisation entre un phénol et l'aldéhyde en C₁ qui conduit dans les deux cas à un mélange α,β -**82** (voir mécanisme proposé sur le schéma 46). Il est à noter qu'une réactivité similaire serait attendue avec l'aldéhyde analogue **80**. La nécessité d'avoir un 2,3-HHDP et un 4,6-O-benzylidène (ou un 4,6-HHDP) pour la C-arylglycosidation a déjà été prouvée expérimentalement et par le calcul.^[9] La conformation privilégiée qui est adoptée par la molécule due à la présence de ces deux motifs permet d'établir une distance inter-atomes C₁/C₂₁ favorable au couplage.

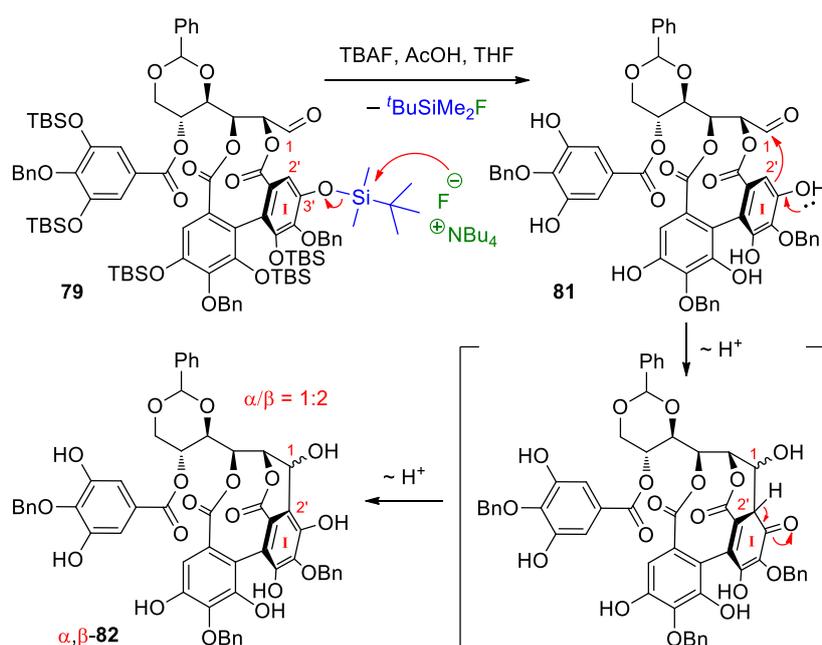


Schéma 46. Mécanisme de C-arylglycosidation menant à α,β -**82**

La méthodologie de C-arylglycosidation n'ayant pas été décrite dans la littérature dans le cas du composé **79** comportant un galloyle en position 5, plusieurs conditions ont été testées. Afin de favoriser au maximum la transformation intramoléculaire, on a choisi de travailler à une concentration faible (10 mM) pour l'ensemble des expériences réalisées.

6.2. C-arylglicosidation conduisant au dérivé α,β -82

Le premier essai de déprotection des TBS phénoliques a été conduit en présence d'un léger excès de TBAF (1 M dans le THF) à température ambiante (Table 3, entrée 1). L'ajout progressif de TBAF a permis de déterminer que trois équivalents de fluorure étaient nécessaires pour observer une conversion complète du produit de départ **79** en de nombreux dérivés partiellement désilylés. Ces conditions bien que faiblement basiques conduisent à une dégradation du substrat qui se traduit par une perte des signaux RMN des protons $H_{2'III}/H_{6'III}$ caractéristiques du galloyle en 5 (*ca* 7 ppm) et des protons $H_{2'I}/H_{6'II}$ de l'unité 2,3-HHDP (6.5-6.7 ppm). L'absence de signal dans la zone caractéristique des aldéhydes ($\delta_{H-1} \approx 10$ ppm) et du proton en α de l'aldéhyde fortement déblindé ($\delta_{H-2} \approx 5.9$ ppm) a également été notée (figure 42).

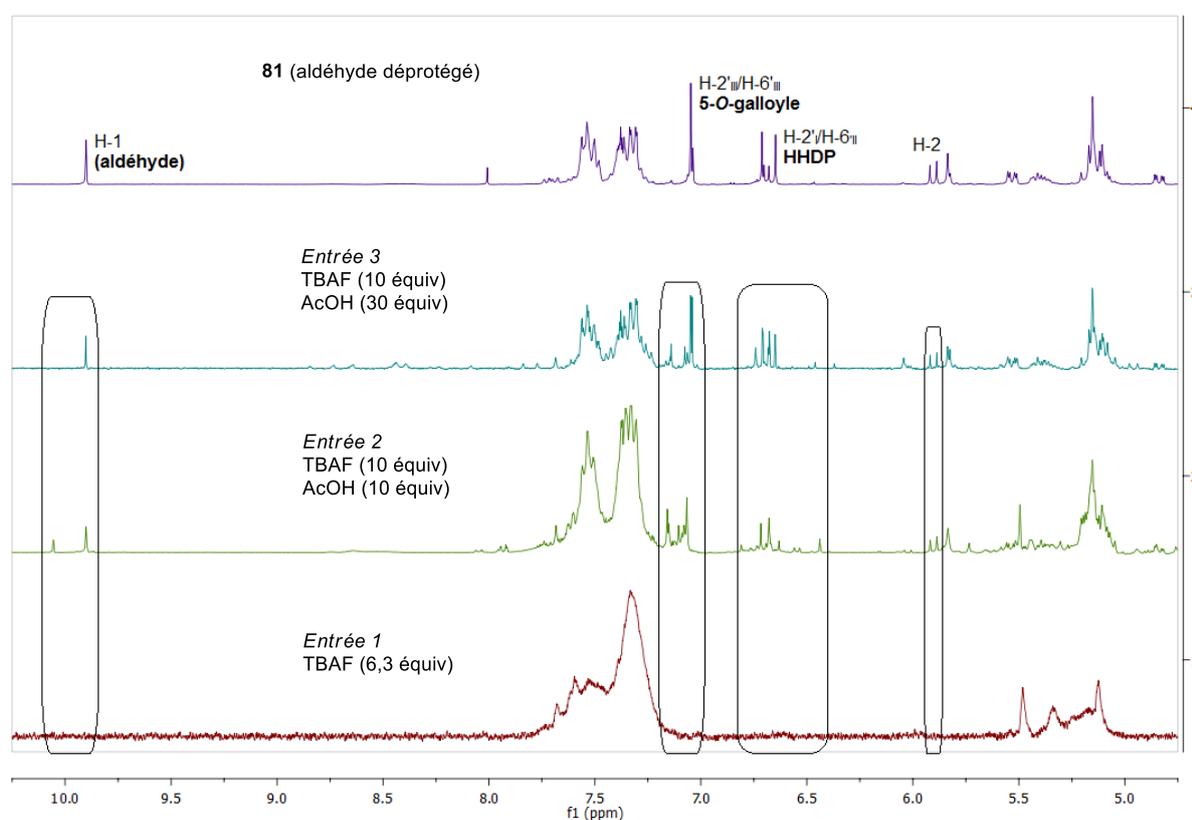


Figure 42. Analyses RMN des bruts réactionnels (Table 3, entrées 1-3)

On peut expliquer ce résultat par la facilité d'oxydation des ellagitannins et la saponification possible de leurs fonctions esters, toutes deux favorisées en conditions basiques. En effet, le TBAF jamais totalement anhydre, confère une certaine basicité au milieu *via* la formation d'ions hydroxydes. On peut cependant neutraliser cette basicité en ajoutant de l'acide acétique. Un plus grand excès de fluorures (10 équivalents) a également été considéré, avec un ratio TBAF/AcOH = 1:1.

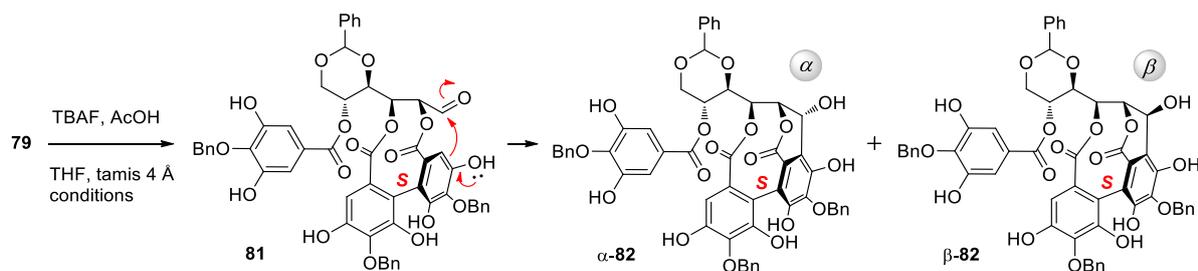


Schéma 47. Désilylation et C-arylglicosidation conduisant aux composés **81**, α -**82** et β -**82**

entrée	TBAF (equiv)	AcOH (equiv)	conditions ^a	rendement (%) ^b		
				81	α - 82	β - 82
1	6.3	–	rt, 24 h	0	0	0
2	10	10	rt, 20 h	25	0	0
3 ^c	10	30	rt, 28 h	72	0	8
4 ^c	10	30	rt, 18 h puis 40 °C, 24 h	0	14	18
5 ^c	10	30	rt, 21 h puis reflux, 4 h	0	25	56
6 ^c	10	30	reflux, 5 h	0	17	42

^a[**79**] = 10 mM. ^brendements isolés. ^céchelle de 60 mg.

Table 3. Optimisation des conditions de C-arylglicosidation

Avec 10 équivalents d'acide acétique et 10 équivalents de TBAF, un grand nombre de composés sont générés dont 25% d'aldéhyde **81** désilylé (Table 3, entrée 2) qui est accompagné d'un autre aldéhyde qui n'a pas été complètement identifié (voir figure 42 : table 3, entrée 2). Un ratio TBAF/AcOH = 1:3 permet de former majoritairement l'aldéhyde **79** (72%) accompagné de 8% de β -**82** (Table 3, entrée 3) issu de la C-arylglicosidation souhaitée (voir figure 42 : table 3, entrée 3). En conservant ce ratio TBAF/AcOH = 1:3, la déprotection des TBS effectuée à température ambiante pendant 18 h, puis à 40 °C durant 24 h génère l'anomère α -**82** que l'on isole avec 14% de rendement et son épimère β -**82** avec un rendement modeste de 18% (Table 3, entrée 4). Après 21 h à température ambiante, le mélange réactionnel totalement désilylé est porté au reflux du THF ($T_{eb} = 66$ °C) pendant 4 h pour activer la formation de la liaison C-arylglicosidique. Les anomères α -**82** et β -**82** sont alors isolés séparément par colonne chromatographique avec de bons rendements de 56% et 25%, respectivement (Table 3, entrée 5). Enfin, lorsqu'on porte le mélange à reflux dès le départ, la durée de réaction peut être réduite mais les quantités de C-glycosides α -**82** (17%) et β -**82** (42%) obtenus sont plus faibles (Table 3, entrée 6).

L'analyse de ces résultats conduit à plusieurs conclusions. En premier lieu, bien que rapide à haute température, la déprotection des TBS est préférable à température ambiante afin de ne pas dégrader de manière précoce l'aldéhyde **79** de départ relativement instable en solution. En second lieu, la formation intramoléculaire de la liaison C-arylglicosidique à partir de l'aldéhyde intermédiaire **81** désilylé est favorisée à haute température. L'agitation thermique permet d'activer la réactivité entre la nucléophilie du C₂₁ et l'électrophilie du C₁ pour réagir de manière intramoléculaire.

La détermination de structure des composés obtenus a été déduite des analyses RMN et de spectrométrie de masse. Une même masse $m/z = 991$ Da a été mesurée en mode négatif pour l'ensemble des trois produits **81**, α -**82** et β -**82**. Les RMN 1D montre la disparition de l'aldéhyde en C₁ (voir partie expérimentale). Les expériences HMBC mettent en évidence des corrélations entre les protons H₁/H₂ et les carbones C_{1'}/C_{2'} du 2,3-(*S*)-HHDP; ce qui constitue une preuve de l'existence d'une liaison C-arylglucosidique entre le C₁ et le C_{2'} devenu quaternaire (voir figure 43).

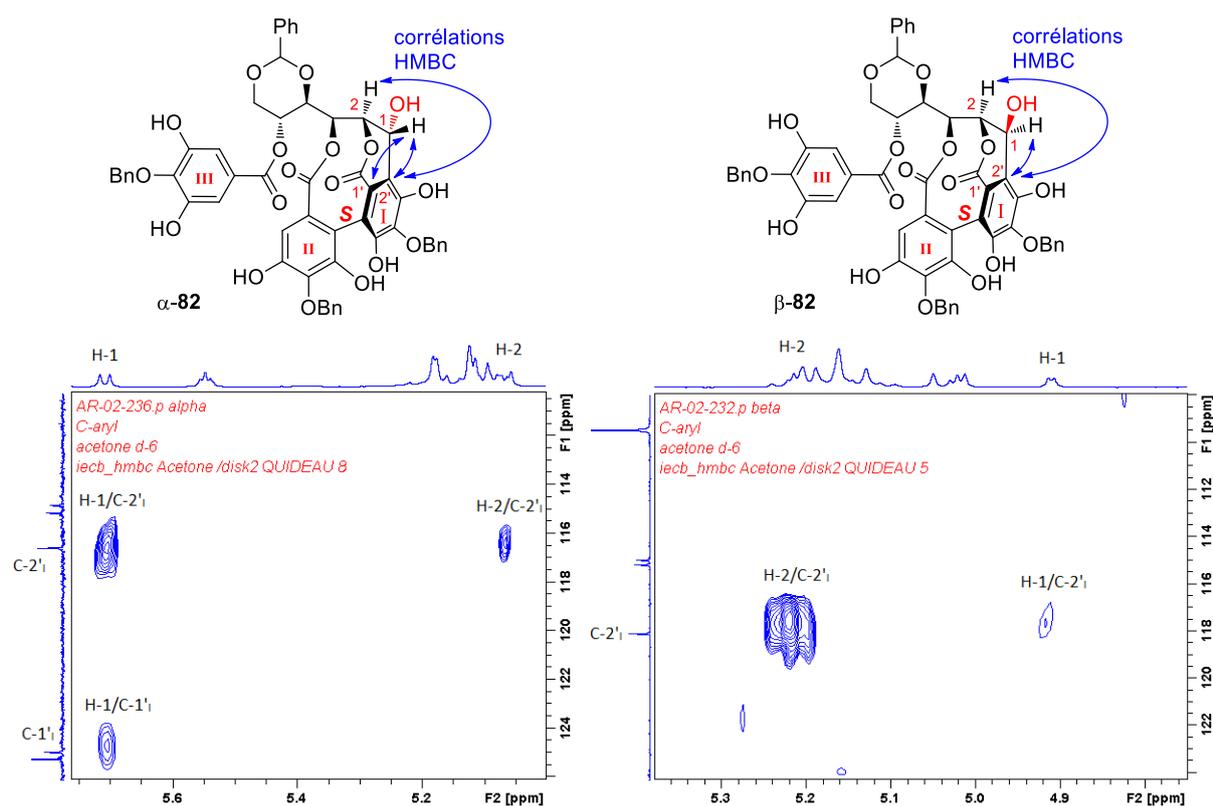


Figure 43. Corrélations HMBC entre les protons H₁ et H₂ et le 2,3-HHDP des intermédiaires C-glucosidiques α -**82** et β -**82**

L'anomérisation des composés α -**82** et β -**82** a été déterminée en examinant la constante de couplage 3J entre H₁ et H₂ par analogie avec la punicaortéine A ($J = 4,4$ Hz)^[70] et l'épipunicaortéine A ($J = 2,0$ Hz)^[69] naturelles. Une constante $^3J_{H-1/H-2}$ de 4,8 Hz a été mesurée pour l'anomère α -**82** et une valeur de 2,0 Hz a été mesurée pour l'anomère β -**82**.

Une fois l'intermédiaire clé β -**82** isolé et parfaitement caractérisé, il s'agit de mettre au point les conditions de couplage tertiaire entre le galloyle en 5 et le 2,3-(*S*)-HHDP afin de former l'unité 2,3,5-(*S,R*)-NHTP caractéristique de la vescaline.

7. Développement de nouvelles conditions de couplage oxydant terarylique

7.1. Notion de couplage oxydant croisé

La réaction de couplage croisé implique un couplage oxydant entre 2 phénols de nature différente qui engendre une distinction des rôles des deux partenaires lors de la réaction de couplage (principe général illustré sur la figure 44).^[222]

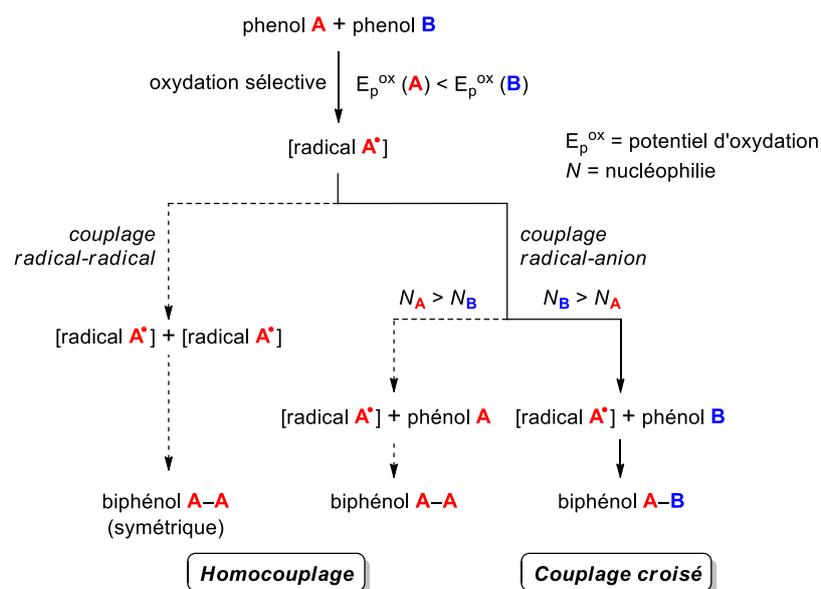


Figure 44. Principe général du couplage croisé phénolique^[222]

Le composé aromatique qui possède le potentiel d'oxydation le plus faible (phénol A) est sélectivement oxydé pour donner un radical A[•] par abstraction du radical hydrogène phénolique (ou H-atom transfert : HAT) ou un radical-cation A^{•+} par transfert mono-électronique (ou single-electron transfert : SET). Cette espèce radicalaire peut par la suite être attaquée par une espèce identique (couplage radical-radical) ou par un des phénols qui aura le rôle de nucléophile (couplage radical-anion). L'attaque du phénol A sur le radical A[•] conduira à un homocouplage alors que l'attaque du phénol B sur le radical A[•] donnera lieu à un couplage croisé. Afin de favoriser le couplage croisé, donc l'attaque du phénol B, ce dernier peut être introduit en excès, d'autant plus si sa nucléophilie est similaire à celle du phénol A.

Afin de bien saisir ce concept de couplage oxydant croisé entre 2 phénols de nature différente et les enjeux qui en découlent, nous allons nous attarder sur les travaux de couplages croisés phénoliques réalisés par les équipes et de M. Jeganmohan^[223] et de D. Pappo (voir schéma 48).^[222]

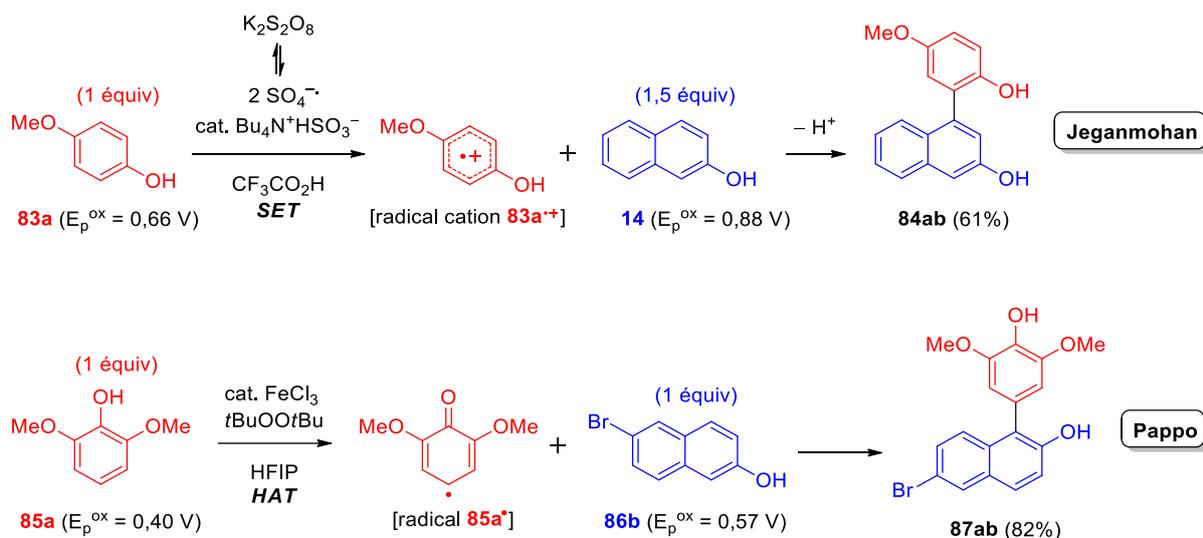


Schéma 48. Exemples représentatifs du principe général du couplage croisé

Le phénol **83a**, qui possède un potentiel d'oxydation plus faible que le naphthol **14**, est oxydé en radical cation **83a^{•+}** en transférant un électron (SET) capté par le radical anion $\text{SO}_4^{\cdot-}$, issu de la rupture homolytique de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Le liquide ionique $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_3^-$ introduit en quantité catalytique permet une solvataion du radical **83a^{•+}** limitant ainsi le mécanisme d'homocouplage radical-radical. La réaction de couplage croisé est également favorisée par le léger excès du naphthol **14** (1,5 équivalent) ajouté. Dans ces conditions optimisées, le produit de couplage croisé **84ab** est obtenu avec un rendement de 61%.

En présence d'une quantité catalytique de FeCl_3 et d'une quantité stœchiométrique de $t\text{BuOO}t\text{Bu}$, le phénol **86a** perd un radical H^\cdot (HAT). Le radical **85a[•]**, stabilisé par le solvant fluoré hexafluoroisopropanol (HFIP),^[224] subit ensuite une attaque du naphthol **86b** plus nucléophile que **85a**. Le produit **87ab** est ainsi préparé avec un bon rendement de 82%.

En s'appuyant sur les données de la littérature,^[222,225] on peut en déduire que le couplage phénolique croisé sera favorisé si :

- 1) Le phénol A est sélectivement oxydé, soit $E_p^{\text{ox}}(\text{A}) < E_p^{\text{ox}}(\text{B})$ (cf. figure 44)
- 2) Un mécanisme de type radical-anion est impliqué
- 3) Le phénol B est un meilleur nucléophile que le phénol A, soit $N_B > N_A$
- 4) Le phénol B est en excès par rapport au phénol A

Afin de répondre à ces critères propres au couplage croisé, d'autres tactiques ont été employées dans la littérature (voir schéma 49).

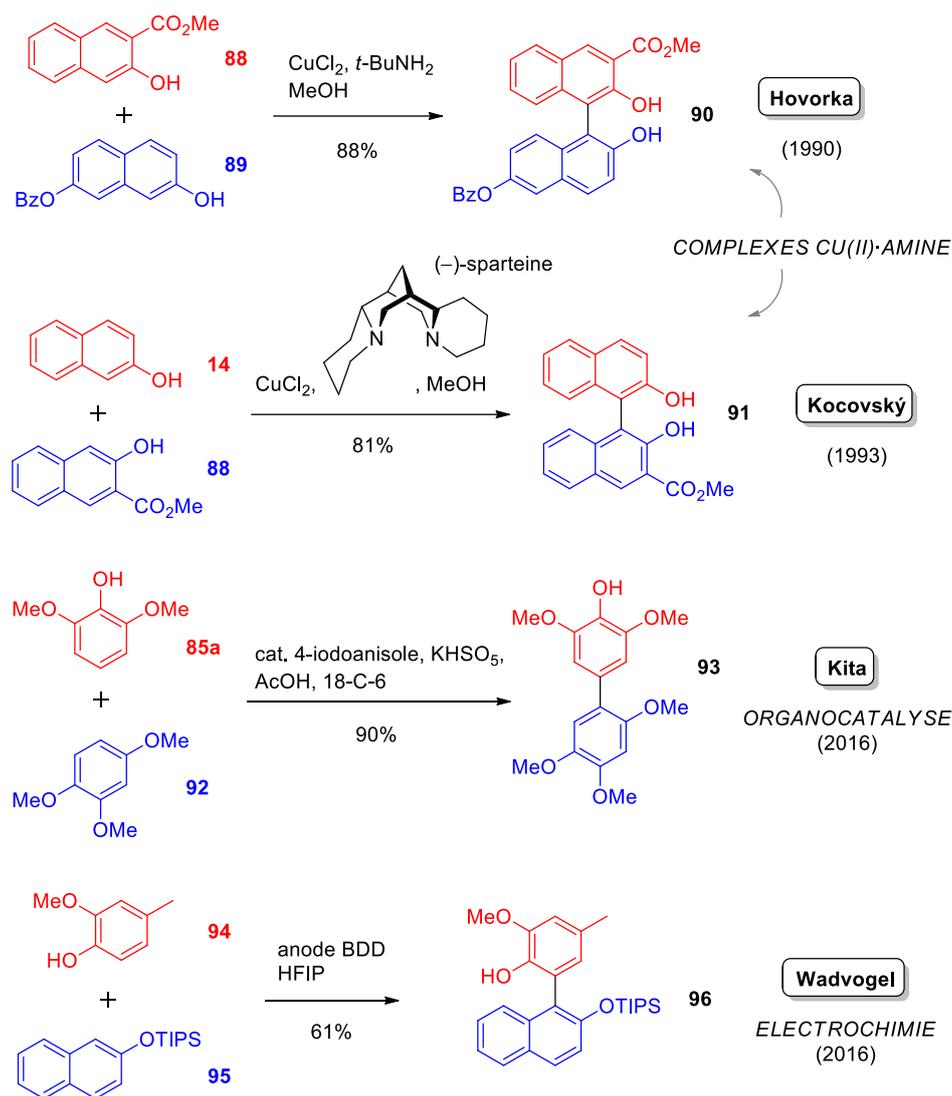


Schéma 49. Exemples choisis de couplages croisés^[219,226–228]

Dès 1990, M. Hovorka utilise un complexe Cu(II)·*t*-BuNH₂ pour réaliser un couplage croisé de deux naphthols distincts avec un rendement de 88%.^[226] Avec une approche similaire, P. Kočovský utilise un complexe chiral Cu(II)·(–)-sparteine afin de préparer des binaphthols asymétriques.^[227,229] Plus récemment, l'utilisation d'iodes hypervalents générés *in-situ* par l'équipe de Y. Kita a conduit également à la formation d'un couplage croisé entre deux phénols avec un excellent rendement de 90%.^[228] Enfin, S. R. Wadvogel a réalisé un couplage croisé *via* une oxydation sélective électrochimique à l'interface solution-anode BDD entre un phénol et un naphthol silylé.^[219] Ce dernier résultat, inédit dans la littérature, pourrait être mis à profit dans le contexte de la synthèse multi-étapes. En effet, l'oxydation par électrochimie est une méthode douce (compatible avec de nombreux substrats fonctionnalisés) et écologique car on s'affranchit de réactif oxydant ou réducteur.

Lors de l'élaboration de conditions de couplage oxydant adaptées aux ellagitannins, H. Yamada a décrit une réaction modèle pour laquelle il fait réagir le galloyle *para*-protégé **54** avec un complexe Cu(II)·amine primaire en faisant varier la nature de l'amine primaire.^[145] Il observe dans ces conditions la formation majoritaire du dimère ($n = 0$) indépendamment de l'amine utilisée mais également une petite quantité de trimère ($n = 1$) et des traces d'oligomères ($n \geq 1$) (voir schéma 50).

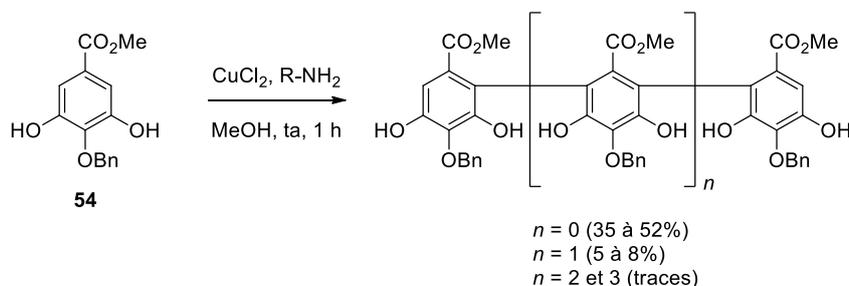


Schéma 50. Couplage oxydant intermoléculaire entre unités galloyles *para*-benzylées^[145]

La formation majoritaire du dimère ($n = 0$) (35 à 52%) est issue de l'attaque intermoléculaire de deux molécules **54**. Les partenaires de la réaction étant identiques, cette transformation est qualifiée d'homocouplage. En revanche, l'obtention du trimère ($n = 1$) est nécessairement le fruit d'un couplage oxydant croisé entre deux unités galloyles distinctes : le biaryle et le gallate de méthyle *para*-benzylé **54**. La formation du trimère est certes minoritaire (5 à 8%) mais elle prouve que ces conditions peuvent être envisagées dans le contexte d'un couplage croisé terarylique. De plus, on peut légitimement supposer qu'une version intramoléculaire de ce couplage oxydant croisé soit plus favorable que la version intermoléculaire réalisée par H. Yamada.

Ce résultat encourageant nous a conduits à transposer nos conditions efficaces au niveau de l'homocouplage biarylique intramoléculaire, à l'hétérocouplage terarylique croisé entre le motif 2,3-(*S*)-HHDP et le galloyle libre en position 5 du composé β -**82**.

7.2. Premiers essais de couplage oxydant croisé dans les conditions de H. Yamada

Avec l'épimère majoritaire β -**82** en main (*cf.* schéma 46), nous avons entrepris de réaliser la troisième et dernière étape clé de cette synthèse : la formation du 2,3,5-NHTP par couplage terarylique. L'unité 2,3,5-(*S,R*)-NHTP, caractéristique de la vescaline, sera forgée par création d'une liaison C-C entre le motif 2,3-(*S*)-HHDP et le galloyle voisin en position 5. Il s'agit donc d'un couplage croisé intramoléculaire dans lequel nous avons pu observer une oxydation préférentielle du HHDP. Ici, la stœchiométrie ne peut pas être contrôlée mais la transformation intramoléculaire peut être favorisée en travaillant à faible concentration (5-10 mM). Les différents essais de couplage croisé sont consignés dans la Table 4.

Une première tentative est réalisée dans des conditions semblables à celle du couplage de gallate de méthyle *para*-protégé en utilisant un complexe $\text{CuCl}_2 \cdot n$ -butylamine. En présence de 2 équivalents de CuCl_2 et 30 équivalents de $n\text{-BuNH}_2$,^[151] après 30 min de réaction à température ambiante dans le MeOH (Table 4, entrée 1), on observe la conversion de β -**82** en un produit majoritaire **97** plus polaire, obtenue avec un faible rendement de 15%. Ce rendement monte à 49% lorsqu'on utilise l'acétonitrile comme solvant (Table 4, entrée 2). Des analyses par spectrométrie de masse nous renseigne sur la nature de ce composé : il provient d'une déshydrogénation (-2 Da) du 2,3-HHDP suivie d'une addition de $n\text{-BuNH}_2$ ($+73$ Da) (voir figure 45 et schéma 51).

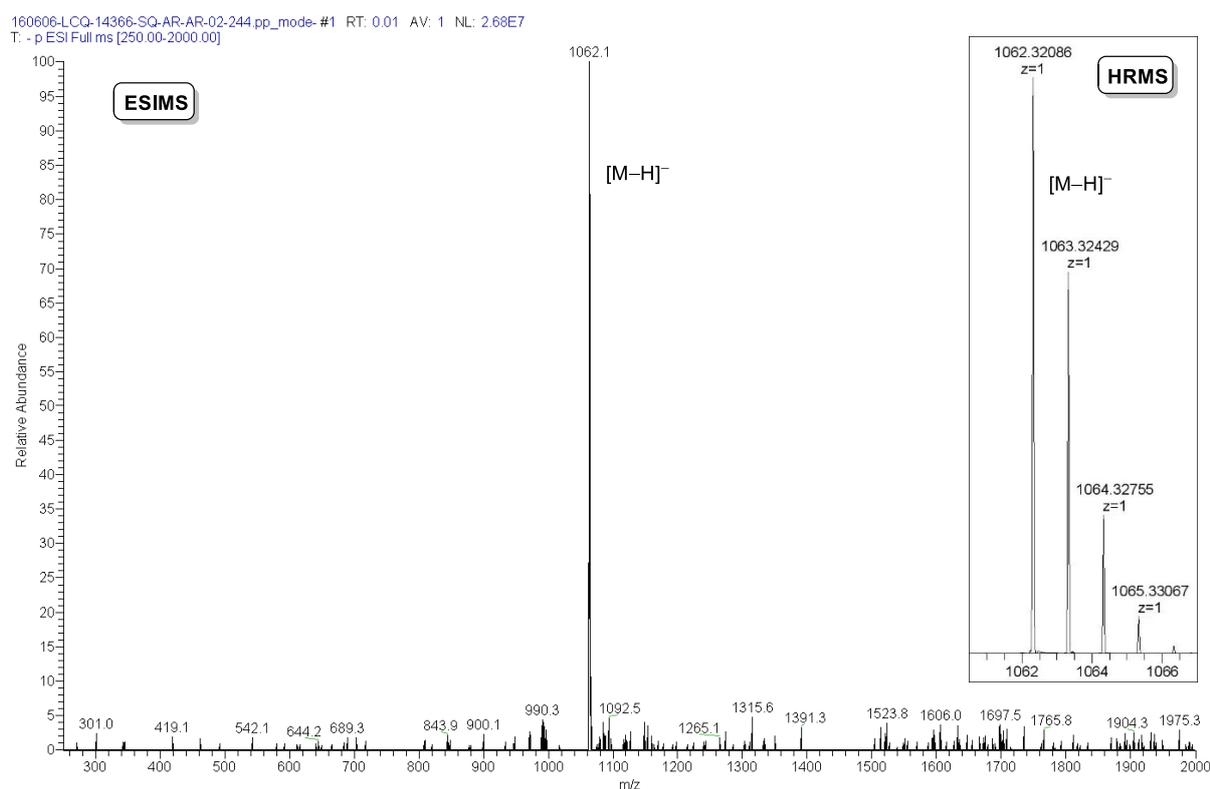


Figure 45. Analyses de spectrométrie de masse (mode négatif) de l'adduit n -butylamine **97**

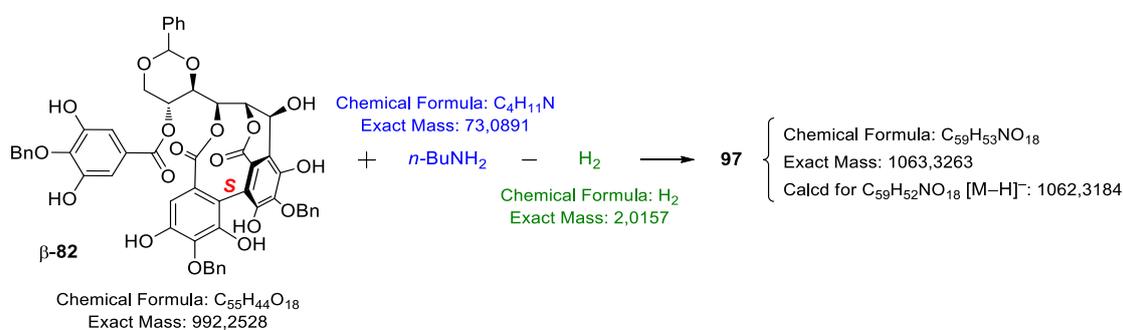


Schéma 51. Formation du composé **97** par oxydation du HHDP et addition de n -butylamine

Une corrélation HMBC démontre l'existence d'une liaison C-N avec la butylamine. Les données RMN indiquent aussi que les protons aromatiques du 2,3-HHDP et du galloyle en 5 sont présents sur le composé **97**, le couplage terarylique n'a donc pas eu lieu. Même si la structure exacte de l'adduit de *n*-butylamine **97** n'a pas pu être complètement déterminée, les observations recueillies nous ont permis de comprendre que la nucléophilie de l'amine primaire était la cause de l'échec du couplage désiré. De plus, l'oxydation préférentielle du HHDP indique un potentiel d'oxydation inférieur de cette unité par rapport à celui du résidu gallate en position 5. Deux alternatives se présentent : la première consiste à augmenter la nucléophilie du galloyle par rapport à l'amine primaire *n*-BuNH₂, la seconde, à remplacer la base azotée par une amine moins nucléophile.

Ceci nous a conduits à remplacer la *n*-butylamine (pKa = 10,78) par une amine moins nucléophile, la modulation de la nucléophilie du galloyle en 5 étant difficilement envisageable. L'utilisation de la diamine TMEDA (2,5 équiv) en présence de CuCl₂ (10 équiv) entraîne une dégradation totale du substrat bien que sa basicité soit moins élevée (pKa = 8,97) que celle de la *n*-butylamine (Table 4, entrée 3).

7.3. Optimisation des conditions de couplage oxydant croisé terarylique

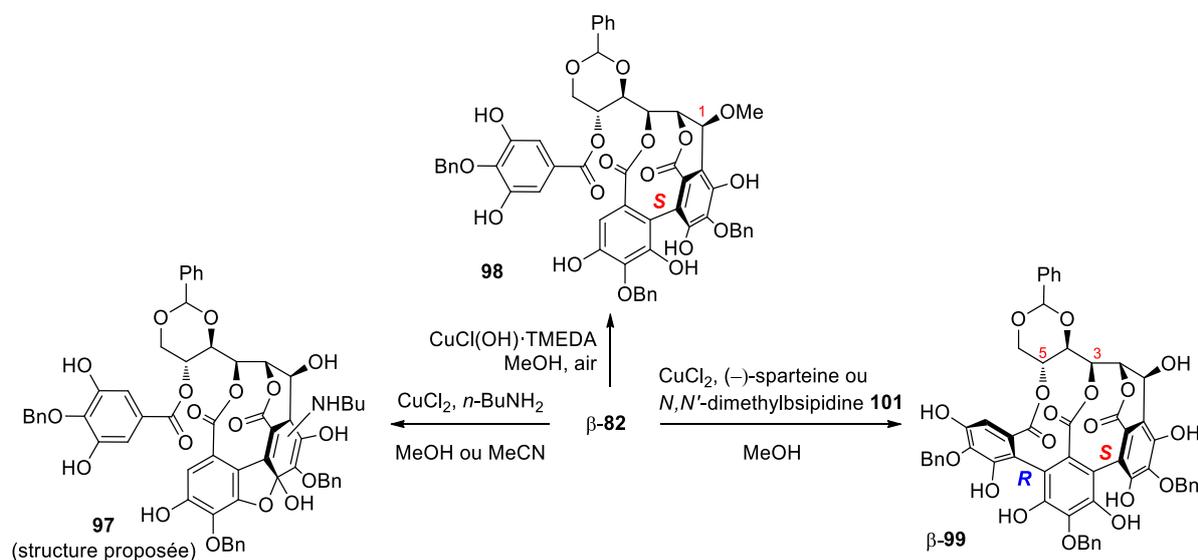


Schéma 52. Essais de couplages oxydant terarylique

entrée	sel de cuivre	(equiv)	amine	(equiv)	solvant	conditions ^a	rendement (%) ^{c,d}		
							97	98	β-99
1 ^a	CuCl ₂	(2)	<i>n</i> -BuNH ₂	(30)	MeOH	rt, 30 min	15	0	0
2 ^a	CuCl ₂	(2)	<i>n</i> -BuNH ₂	(30)	MeCN	rt, 30 min	49 (54)	0	0
3 ^a	CuCl ₂	(2.5)	TMEDA	(10)	MeOH	rt, 60 min	0	0	0
4 ^b	CuCl ₂	(2.5)	(-)-sparteine	(10)	MeOH	rt, 60 min	0	0	17 (20)
5 ^b	CuCl ₂	(5)	(-)-sparteine	(20)	MeOH	rt, 10 min	0	0	27 (30)
6 ^b	CuCl ₂	(5)	bispidine 101	(20)	MeOH	rt, 15 min	0	0	41 (50)
7 ^b	CuCl(OH)·TMEDA	(0.2)	–	–	MeOH	60°C, 23 h ^e	0	60 (66)	0

^a[β-82] = 10 mM. ^b[β-82] = 5 mM. ^cRendements isolés. ^dLes rendements entre parenthèses sont basés sur la quantité de substrat récupéré après purification. ^eSous air.

Table 4. Optimisation des conditions du couplage oxydant terarylique

Le composé souhaité β-99 porteur d'un NHTP a finalement été isolé avec un rendement modeste de 17% mais avec une totale atroposélectivité en additionnant le dérivé β-82 au complexe Cu(II)·amine formé *in-situ* à partir de 2,5 équivalents de CuCl₂ et 10 équivalents de (-)-sparteine dans du méthanol (Table 4, entrée 4). La sparteine est bien connue pour sa capacité à chélater certains métaux, et en particulier le Cu(II).^[230,231] Cette diamine optiquement active a été utilisée dans plusieurs transformations énantiosélectives comme par exemple l'addition sur des cétones insaturées^[232] ou des réactions de lithiation.^[233,234] D'autre part, le complexe CuCl₂·(-)-sparteine a été employé dans des aldolisations énantiosélectives.^[235,236] L'encombrement stérique et la rigidité de l'alcaloïde sparteine est responsable de l'induction d'asymétrie observée dans ces réactions. On peut également noter, que le complexe CuCl₂·(-)-sparteine a déjà été utilisé par P. Kočovský pour réaliser une version atroposélective du couplage oxydant de 2-naphtols avec une excellente énantiosélectivité pouvant atteindre 100% (*cf.* schéma 49).^[225,227,229]

Dans notre cas, lorsque la stœchiométrie du complexe CuCl₂·(-)-sparteine est doublée par rapport au substrat β-82, la cinétique du couplage oxydant augmente considérablement (la durée de réaction passe de 60 à 10 minutes) et le produit désiré β-99 est isolé avec 27% de rendement (Table 4, entrée 5).

On peut souligner que la dégradation partielle du substrat et du produit de couplage liée à la basicité du milieu (solvolysse des fonctions esters) pourrait-être limitée en utilisant une version cristallisée du complexe CuCl₂·(-)-sparteine au lieu de le former *in-situ* à l'aide d'un mélange CuCl₂/excès de diamine. Une moindre basicité du mélange réactionnel serait dans ce cas attendue. Ce complexe CuCl₂·(-)-sparteine a déjà été cristallisé et sa structure moléculaire a été déterminée par une analyse de diffraction des rayons X. Le cuivre (II) central est chélaté par deux chlores et les deux sites azotés de la molécule de (-)-sparteine se trouvent dans un environnement pseudo-tétrahédral distordu (voir figure 46).^[230,237,238]

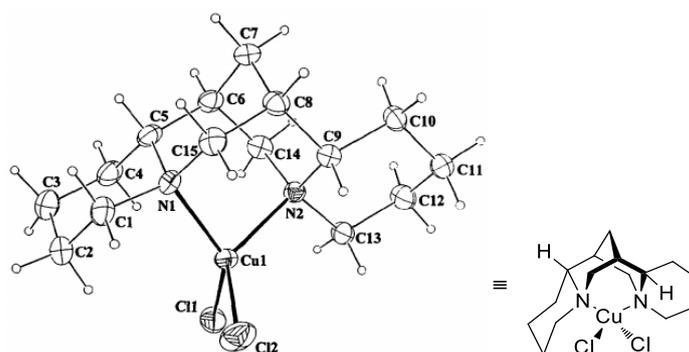


Figure 46. Structure moléculaire du complexe $\text{CuCl}_2 \cdot (-)\text{-sparteine}$ ^[238]

Afin de vérifier que l'induction totale d'atropoisomérisation (supposée *R*) observée lors du couplage oxydant terarylique est contrôlée par le squelette D-glucose optiquement actif comme proposé par O. T. Schmidt et E. Haslam et non par le complexe cuivré chiral, nous avons sélectionné un autre ligand diazoté de structure rigidifiée similaire à la sparteine mais non chiral, la *N,N'*-diméthylbispidine **101**.

Bien que ces premiers résultats de couplage soient particulièrement positifs, l'utilisation de sparteine comporte quelques contraintes. Tout d'abord, cet alcaloïde est difficilement disponible chez les principaux fournisseurs commerciaux. De plus, les synthèses totales de la (-)-sparteine et de la (+)-sparteine connues à jour sont réalisées en respectivement 6 étapes^[239] et 15 étapes.^[240] Pour finir, l'utilisation du complexe chiral $\text{CuCl}_2 \cdot (-)\text{-sparteine}$ ne permet pas de conclure sur l'origine de la totale atroposélectivité (supposée *R*) observée lors du couplage oxydant terarylique qui peut être induite soit par le complexe cuivré chiral, soit par le squelette D-glucose optiquement actif du substrat comme postulé par O. T. Schmidt et E. Haslam, soit par un effet synergique des deux.

Pour ces différentes raisons, l'obtention en peu d'étapes d'un ligand diazoté de structure rigidifiée similaire à la sparteine mais non chiral, pouvait s'avérer avantageux. En se basant sur l'architecture du squelette central 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane de sparteine, nous avons opté pour la *N,N'*-diméthylbispidine **101**. La synthèse en deux étapes de cet alcaloïde analogue achiral de la sparteine est décrite sur le schéma suivant :^[241,242]

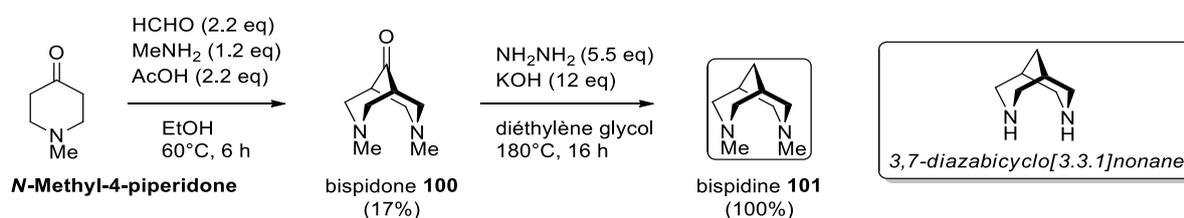


Schéma 53. Synthèse de la *N,N'*-diméthylbispidine **101**

Une double réaction de Mannich par action de la méthylamine sur la *N*-méthyl-4-pipéridone, obtenue commercialement, fournit la *N,N'*-bispidin-[4]-one bicyclique **100** avec 17% de rendement. La *N,N'*-diméthylbispidine **101** est par la suite obtenue quantitativement par décarbonylation de Wolff-

Kishner de la bispidone intermédiaire **100**. Une fois préparées, ces deux diamines **100** et **101** ont été engagées dans les conditions de couplage oxydant.

Le complexe $\text{CuCl}_2 \cdot N,N'$ -diméthylbispidine conduit à la formation du composé β -**99** désiré après 15 minutes de réaction à température ambiante avec un rendement de 41% (Table 4, entrée 6). Dans les entrées 4 à 6 de la table 4, la conversion du substrat β -**82** n'étant jamais totale, on récupère 15-17% de β -**82** qui n'a pas réagi. Comme lors du couplage biarylique, un seul diastéréoisomère est isolé : l'atropoisomère (supposé *R*) qui démontre de ce fait que l'induction atroposélective est exclusivement contrôlée par la stéréochimie du carbone en position 5 et de l'unité HHDP préalablement formée. Ce nouveau résultat contribue donc également au postulat d'O. T. Schmidt et E. Haslam.

La polarité du produit terarylique β -**99** étant très proche de celle du substrat β -**82**, la purification classique sur colonne n'a pas permis d'obtenir le produit β -**99**. On parvient cependant à séparer les 2 produits par CCM préparative par éluions successives (4 à 5 en moyenne) dans un mélange quaternaire 5:5:45:45 acétone/MeOH/CH₂Cl₂/CHCl₃, ce qui permet d'obtenir environ 1,5 à 2 mg de produit β -**99** pur avec 1 à 1,5 mg de substrat β -**82** qui n'a pas réagi (voir figure 47).

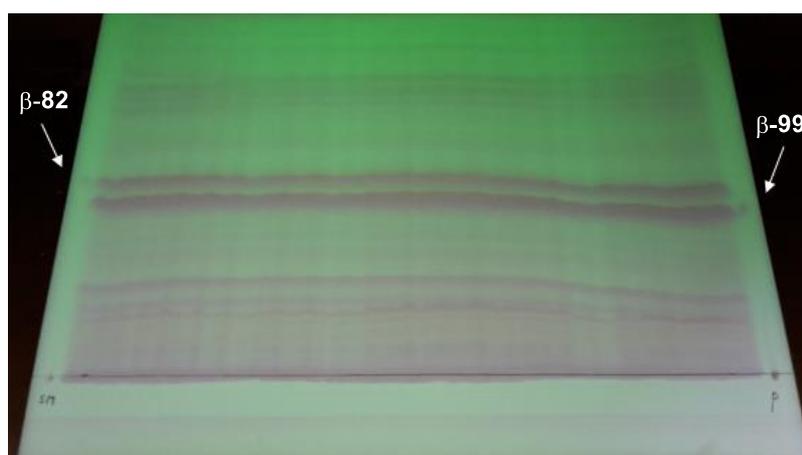


Figure 47. CCM préparative sous UV ($\lambda = 254$ nm) après 4 éluions avec un mélange acétone/MeOH/CH₂Cl₂/CHCl₃ (5:5:45:45)

La preuve de l'existence d'une liaison C-C forgeant le NHTP est apportée par les analyses RMN ¹H, RMN ¹³C et DEPT 135 (voir figures 48 et 49).

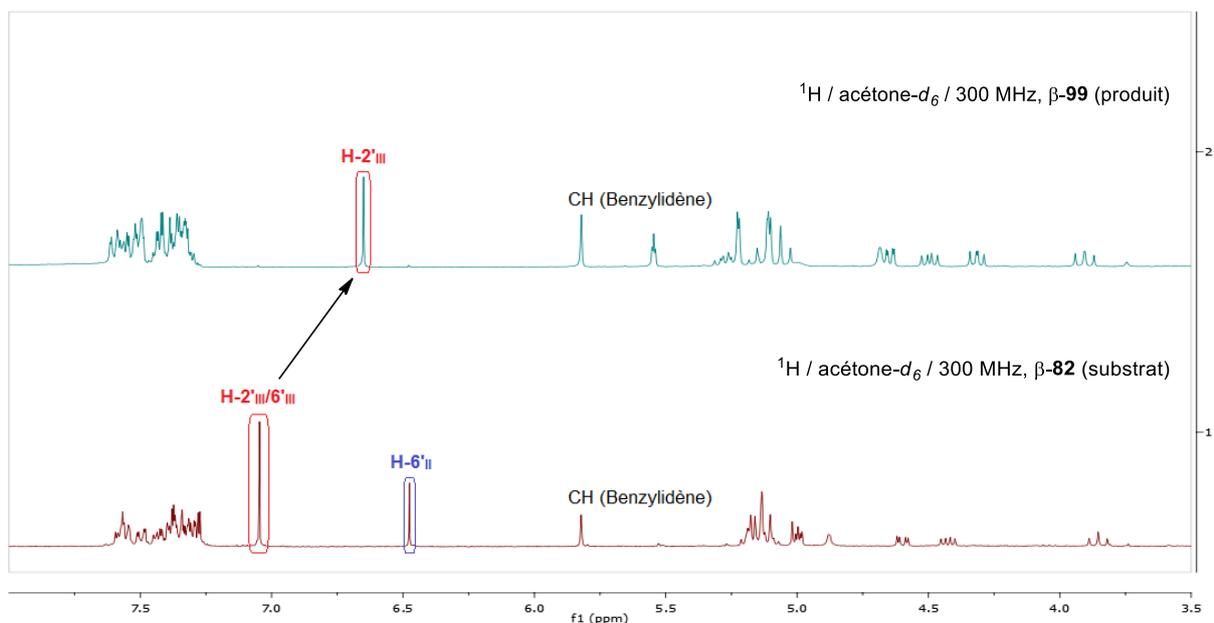
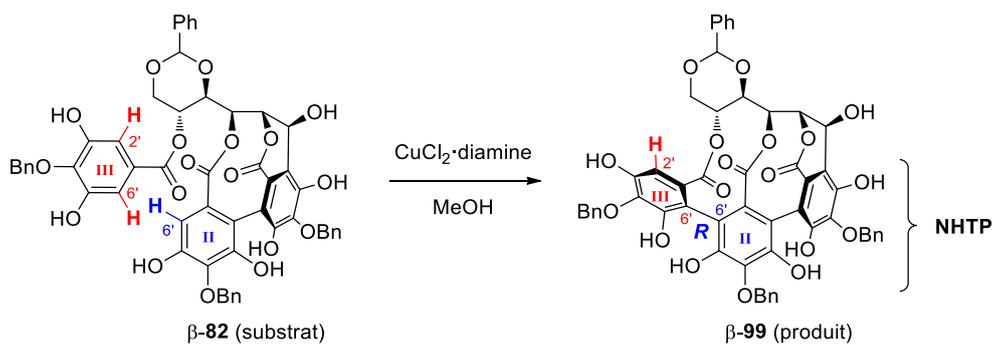


Figure 48. Formation de l'unité NHTP démontrée par RMN ^1H

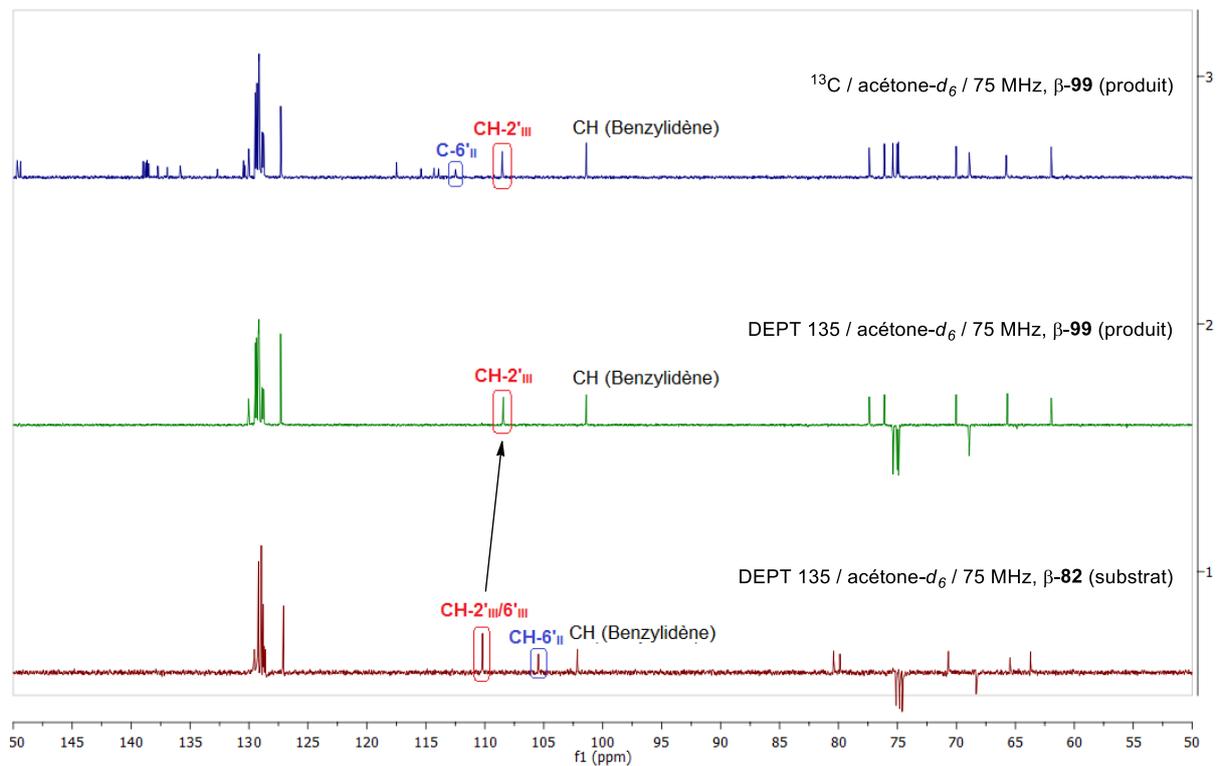


Figure 49. Formation de l'unité NHTP démontrée par RMN ^{13}C et DEPT 135

Enfin, une réaction de couplage en conditions catalytiques, de nouveau exploitée dans la littérature dans le contexte du couplage oxydant de 2-naphtols^[243] a été essayée avec 0,2 équivalents du réactif de Koga CuCl(OH)·TMEDA (aussi appelé complexe Cu·TMEDA). Cette transformation aérobie catalysée par l'oxygène de l'air conduit à la formation d'un nouveau produit majoritaire **98** moins polaire isolé à 60% (Table 4, entrée 7). Ces caractérisations par spectrométrie de masse et RMN ¹H nous indiquent qu'il s'agit du produit de substitution de l'alcool anomérique benzylique par le MeOH utilisé comme solvant de la réaction. Cette substitution nucléophile β-sélective catalysée ici par un acide de Lewis est bien connue pour les dérivés de ce type.^[38,105,119,121,244] Une réactivité similaire a déjà été observée au cours de la formation acido-catalysée β-sélective de l'adduit 1-*O*-éthylvescalagine qui résulte d'une attaque d'éthanol sur la vescalagine comme déjà évoqué dans le chapitre 1 (*cf.* schéma 5).^[100,105]

Les conditions optimisées utilisant le complexe CuCl₂·*N,N'*-dimethylbispidine (Table 4, entrée 6) ont été reproduites à de nombreuses reprises afin d'accumuler 50 mg de β-**99** pur. Dans le cadre d'une montée en échelle, cette purification laborieuse opérée par CCM préparative constituerait un frein car les quantités récoltées par cette technique sont très faibles (de l'ordre du milligramme).

Cet intermédiaire-clé possède déjà l'architecture générale de la vescaline : un D-glucose maintenu sous forme linéaire par une liaison C-arylglucosidique avec le 2,3,5-(*S,R*)-NHTP caractéristique. Afin d'achever la synthèse de la vescaline, il suffit de déprotéger les benzyles phénoliques et le groupement benzylidène. Cette ultime étape peut sembler triviale mais l'étonnante robustesse du 4,6-*O*-benzylidène déjà observée sur cette famille de composé C-glucosidique doit être prise en considération.^[8,9]

8. Préparation de la vescaline

Les benzyles phénoliques de l'intermédiaire tribenzylé β -99 sont rapidement déprotégés par hydrogénation en présence du $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sur charbon (ou catalyseur de Pearlman), dans le THF pour fournir avec une excellente conversion l'intermédiaire β -102 qui sera engagé dans l'étape suivante sans purification. Bien que l'hydrogénolyse des benzyles soit complète après une heure à température ambiante, le groupement benzylidène résiste à ces conditions de déprotection même après plusieurs jours de réaction. On observe ainsi la diminution de l'intensité des signaux en HPLC, liée à la dégradation des composés contenus dans le milieu. On a donc fait le choix d'isoler l'intermédiaire débenzylé β -102 pour cliver ensuite le 4,6-*O*-benzylidène de façon indépendante (voir schéma 54).

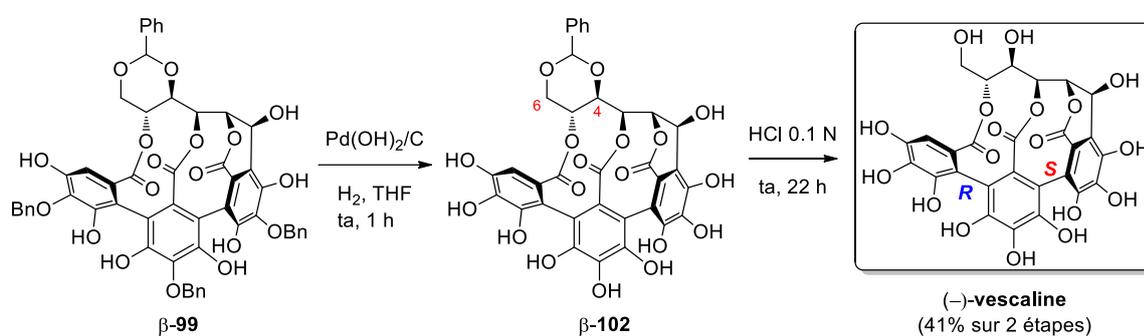


Schéma 54. Déprotections finales conduisant à la (-)-vescaline

Après avoir étudié les méthodes de clivage du groupement protecteur benzylidène, nous nous sommes orientés vers une hydrolyse réalisée en milieu acide compatible avec la nature de l'intermédiaire sensible β -102.^[202] Une nouvelle contrainte est apparue sur le choix de l'acide car la vescaline est soluble dans l'eau et ne peut donc être extraite par un solvant organique après un traitement acido-basique classique. Notre choix s'est donc porté sur l'acide chlorhydrique (HCl) qui peut être évaporé en fin de réaction.

En s'appuyant sur les conditions théoriques de stabilité du benzylidène en milieu aqueux (figure 50), nous avons déterminé que ce groupe peut être hydrolysé à température ambiante si le pH est inférieur ou égal à 1. En utilisant la formule $[\text{H}_3\text{O}^+] = 10^{-\text{pH}}$ (avec $\text{pH} = 1$), la concentration minimale d'acide chlorhydrique est calculée : $[\text{HCl}] = 10^{-1} = 0,1 \text{ M}$.



Figure 50. Stabilité théorique du benzylidène en fonction du pH
(Source : <http://www.organic-chemistry.org>)

La déprotection finale de l'intermédiaire β -**102** par hydrolyse acide du 4,6-*O*-benzylidène est suivie par HPLC analytique en phase inverse (voir annexe 1). Après 22 heures de réaction à température ambiante, la totalité du substrat est converti en (–)-**vescaline**, la solution aqueuse est ensuite lyophilisée. Le résidu solide obtenu est purifié par HPLC préparative en phase inverse pour fournir 15 mg de (–)-vescaline pure. Les données spectrales obtenues sont en accord avec celles décrites dans la littérature.^[105,245] Les superpositions de spectres RMN ^1H et ^{13}C de l'échantillon synthétisé et d'un échantillon naturel de vescaline sont montrées sur les figures 51 et 52 :

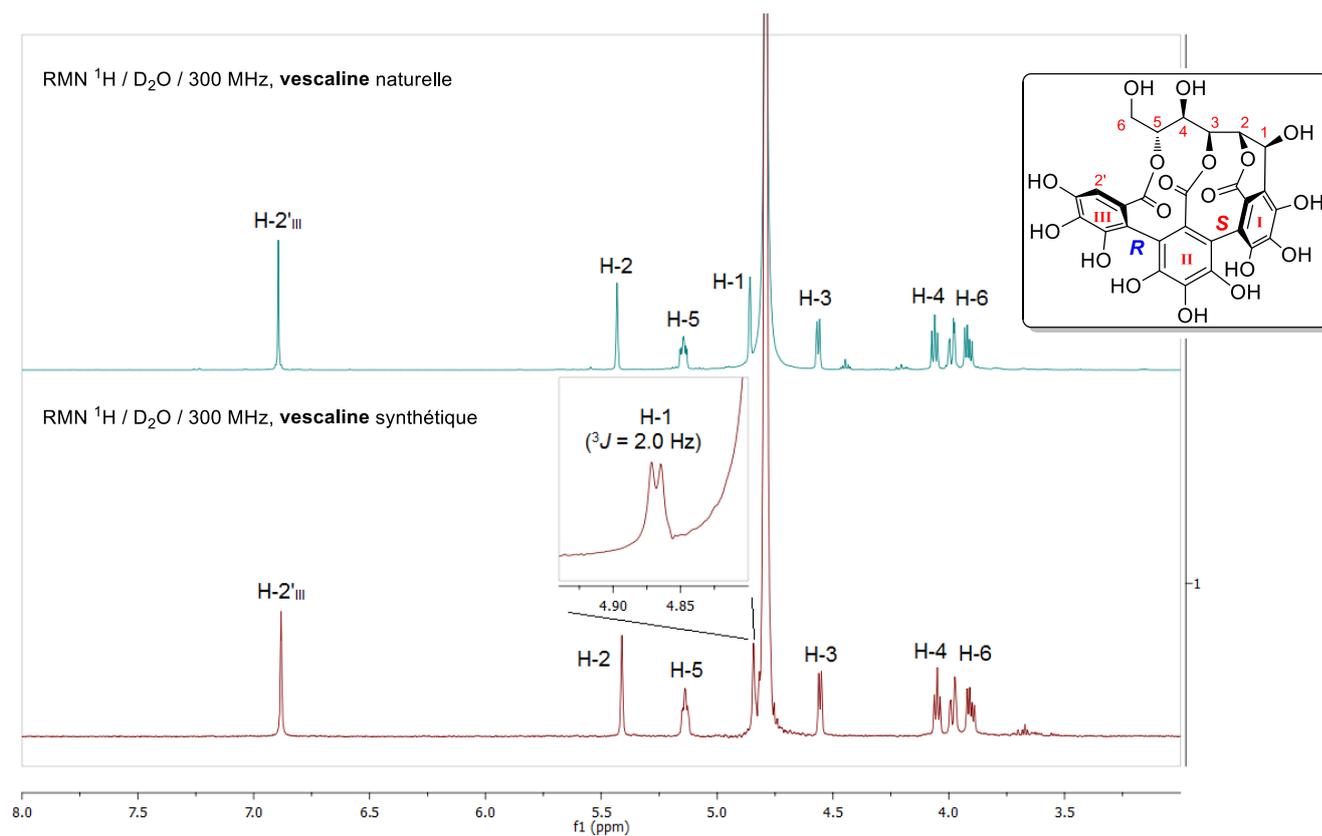


Figure 51. RMN ^1H (3-8 ppm) de la **vescaline** synthétique (en bas) et naturelle (en haut) (D_2O / 300 MHz)

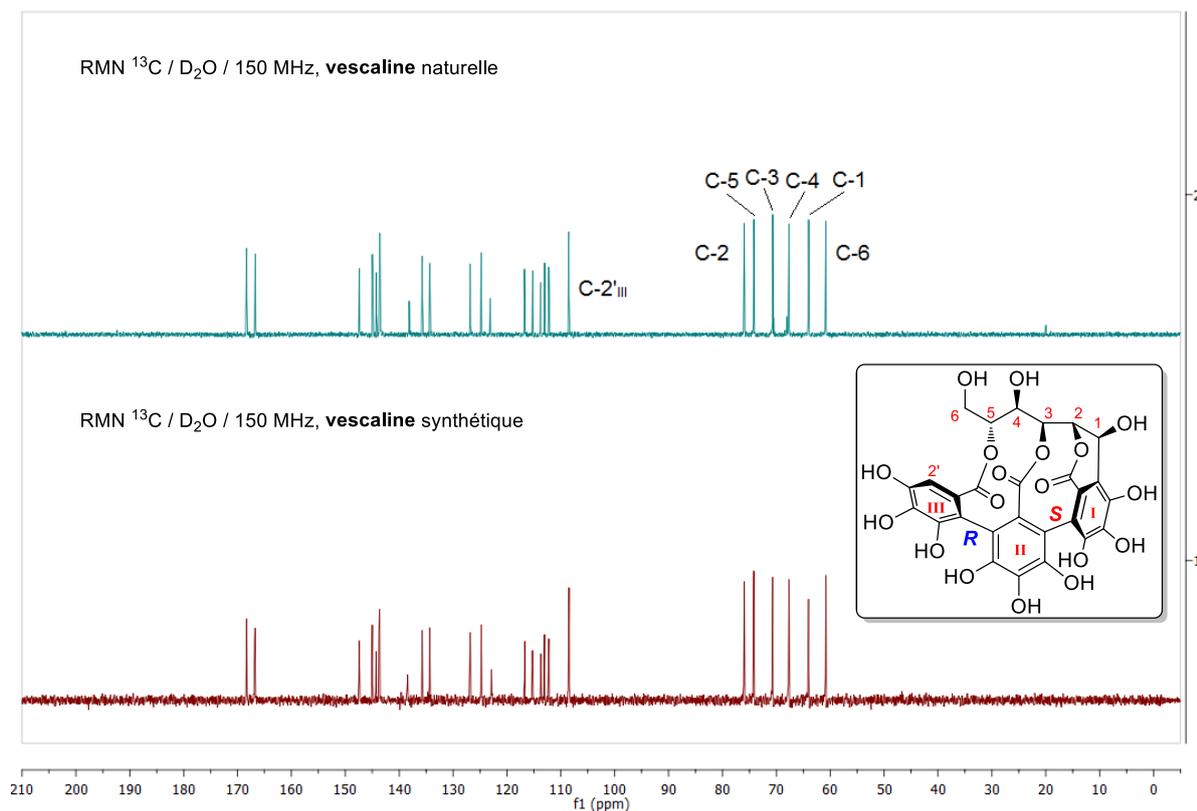


Figure 52. RMN ^{13}C de la **vescaline** synthétique (en bas) et naturelle (en haut) (D_2O / 150 MHz)

Des analyses de dichroïsme circulaire ont été menées sur l'échantillon synthétisé et sur un échantillon de vescaline naturelle extraite du bois de chêne au laboratoire. La superposition des spectres enregistrés dans le méthanol est présentée à la figure 53.

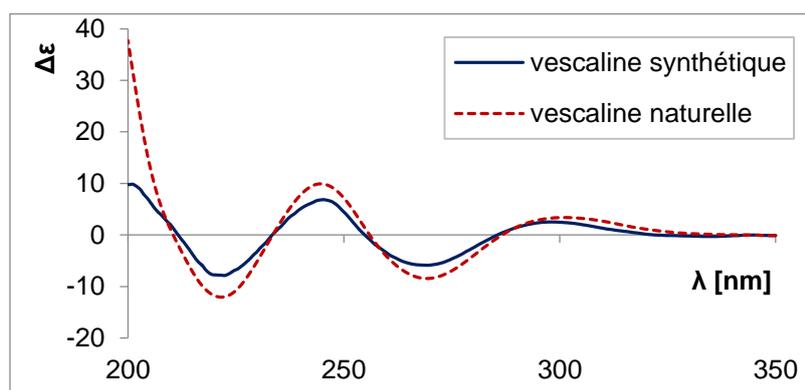


Figure 53. Spectres expérimentaux de dichroïsme circulaire de la **vescaline** synthétique et naturelle

Les deux courbes expérimentales de dichroïsme circulaire obtenues à partir de l'échantillon coïncident parfaitement. De plus, les données spectrales obtenues sont en accord avec la révision de structure de l'atropoisomérisation du NHTP (S,S) \rightarrow (S,R) proposée par T. Tanaka en 2015.^[167]

L'objectif premier de mon projet de thèse fut le développement d'une stratégie de synthèse totale permettant l'accès à un composé de la sous-classe des ellagitannins C-arylglicosidiques : la **vescaline**. Cet objectif atteint, des modifications mineures de cette stratégie ont permis également de préparer l'épimère en C₁ de la vescaline : la **castaline** présente dans de nombreux extraits d'ellagitannins issus de différentes sources naturelles et deux autres produits naturels par déprotection de deux intermédiaires obtenus en cours de synthèse de la vescaline : la **punicacortéine A** et **l'épupunicacortéine A** extraites de *Punica Granatum*^[72] mais également présentes dans *Osbeckia chinensis*^[76] et *Lagerstroemia speciosa*.^[70] Dans le prochain chapitre, nous présenterons les synthèses totales de ces trois composés naturels pour lesquels nous n'avons pas trouvé de précédent dans la littérature.

Chapitre 3. Synthèses totales de la puniacortéine A, de l'épipuniacortéine A et de la castaline

1. Synthèses totales de la puniacortéine A et de l'épipuniacortéine A

A partir de l'intermédiaire avancé C-arylglucosidique **A** (schéma 23), il est possible d'obtenir, par déprotection des groupements P¹, deux ellagitannins naturels : la (-)-puniacortéine A (anomère α) et la (-)-épipuniacortéine A (anomère β), produits biosynthétisés à partir de la casuarinine (α) et de la stachyurine (β) par hydrolyse enzymatique du 4,6-(S)-HHDP.

La réaction de déprotection a été engagée sur une échelle d'environ 30 mg de substrat α - et β -**82** obtenu au cours de la synthèse de la vescaline. Après 16 heures de réaction à température ambiante dans le THF, l'intermédiaire α -**82** est entièrement consommé. On filtre alors le mélange réactionnel afin de séparer le catalyseur solide du produit. Après purification sur HPLC préparative en phase inverse, la (-)-**puniacortéine A** est isolée avec 76% de rendement. Dans le cas de l'anomère β , deux jours sont nécessaires pour convertir totalement le dérivé 4,6-O-benzylidène β -**82** intermédiaire en (-)-**épipuniacortéine A** avec 68% de rendement. Les données spectrales de ces deux composés comparées à celles relevées dans la littérature confirment que les structures synthétiques sont identiques à celles des produits naturels (voir chapitre 6, partie expérimentale).^[69,70,72,76]

Le suivi d'avancement de la réaction par HPLC analytique en phase inverse indique que les trois benzyles sont clivés quasi-instantanément à température ambiante dans le THF, aussi bien pour l'anomère α -**82** que pour β -**82** (voir schéma 55). La lente déprotection du groupement benzylidène observée pour ces deux composés indique une accessibilité ou une réactivité limitée de ce motif à la surface du catalyseur de Pearlman par rapport aux trois groupements benzyles.

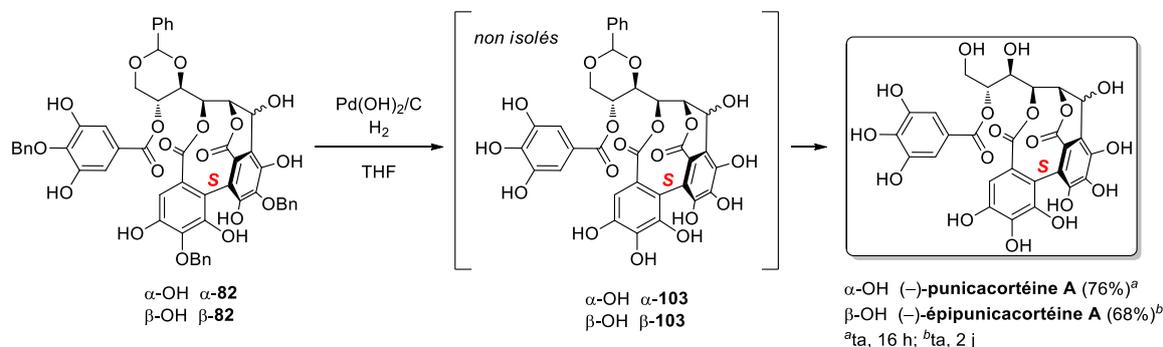


Schéma 55. Obtention de la (-)-puniacortéine A et de la (-)-épipuniacortéine A

D'autre part, on remarque que le 4,6-*O*-benzylidène de l'anomère α -**103**, précurseur direct de la puniacortéine A, est plus rapidement déprotégé que celui de l'épimère β -**103** (précurseur de l'épipuniacortéine A). On peut expliquer cette observation par le fait que le β -OH anomérique est plus éloigné du groupement benzylidène, comme il a été montré précédemment par calcul dans le cas des deux épimères α -**104** et β -**104** 5-*O*-dégallyloylées (figure 54).^[8,9] Ce β -OH anomérique plus "libre" que l'alcool en α pourrait perturber de façon plus importante l'approche du substrat vers le catalyseur solide et/ou moduler la réactivité du palladium, ce qui aurait pour conséquence une cinétique plus lente au niveau de l'hydrogénolyse du 4,6-*O*-benzylidène de β -**103**.

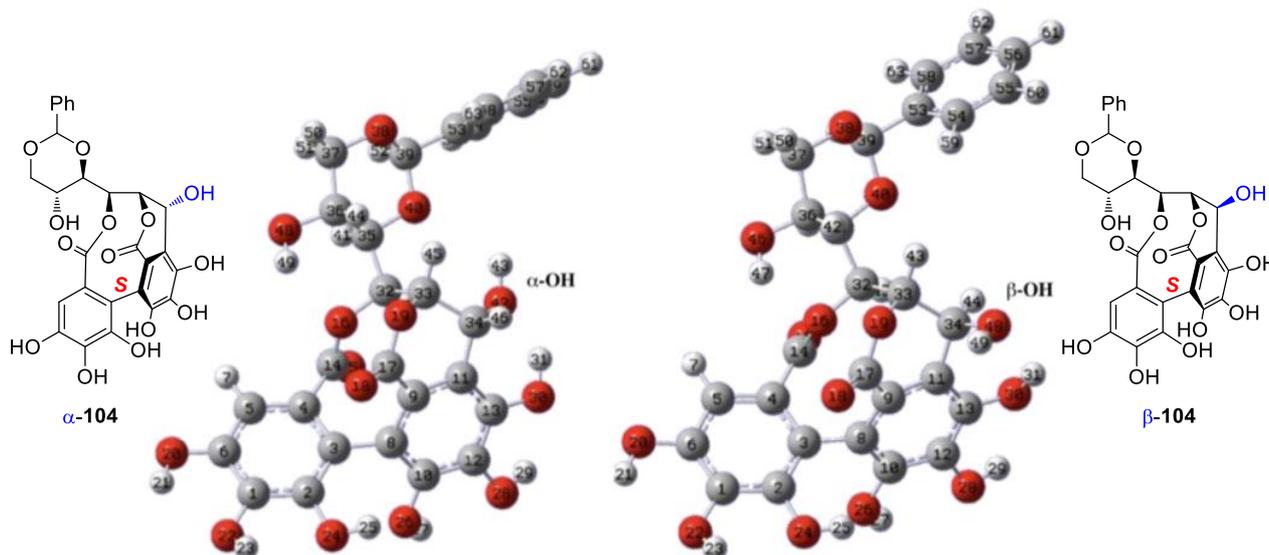


Figure 54. Modélisation des conformères de plus basse énergie des composés α -**104** et β -**104**^[9]

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C de la puniacortéine A et de l'épipuniacortéine A synthétisées sont représentés ci-après (voir figures 55 et 56) :

RMN ^1H / $\text{D}_2\text{O}/\text{acétone-}d_6$ 1:9 / 300 MHz, **punicacortéine A**

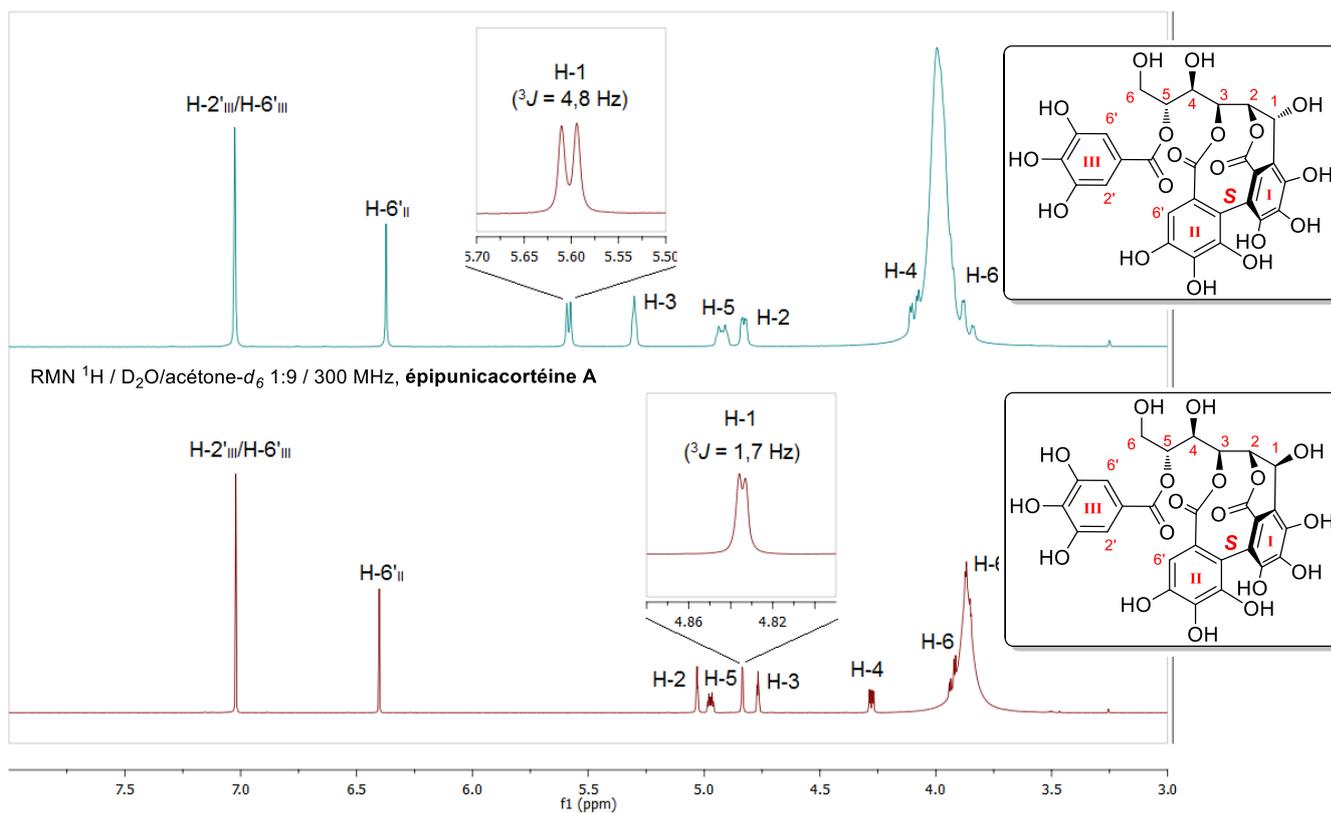


Figure 55. Spectres de RMN ^1H (3-8 ppm) des échantillons synthétiques de **punicacortéine A** et d'**épipunicacortéine A** ($\text{acétone-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ / 300 MHz)

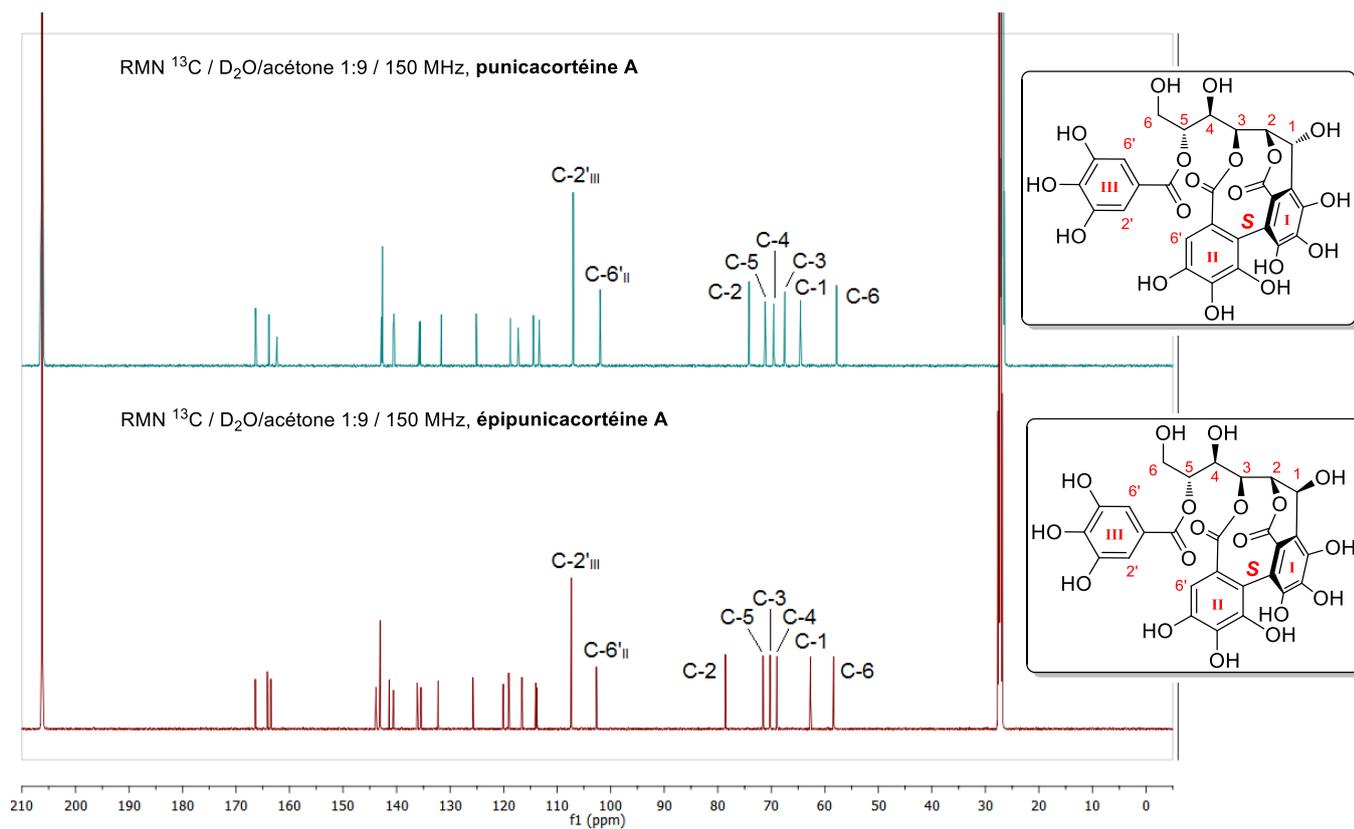


Figure 56. Spectres de RMN ^{13}C des échantillons synthétiques de **puniacortéine A** et d'**épipuniacortéine A** (acétone- d_6 / D_2O / 150 MHz)

2. Synthèse totale de la castaline

A partir de l'épimère minoritaire α -**99** généré lors de l'étape C-arylglicosidation (ratio $\alpha/\beta = 1:2$), il a été possible de préparer l'épimère en C₁ de la (-)-**vescaline** : la (+)-**castaline**.

Le couplage oxydant réalisé sur α -**99** avec le complexe $\text{CuCl}_2 \cdot (-)\text{-spartéine}$ dans le méthanol a permis d'obtenir après 15 minutes à température ambiante un mélange équimolaire de **castaline** protégée α -**99** (28%) en présence de substrat qui n'a pas réagi α -**82** (28%). Ce résultat correspond à un rendement de 39% basé sur la conversion du produit de départ. La purification de ce mélange de dérivés de polarité très semblable est plus délicate que dans le cas de l'anomère β , démontrant, encore une fois, la différence des propriétés physico-chimiques rencontrée pour les anomères de cette famille d'ellagitannins de poids moléculaire relativement élevé qui ne diffère que par la configuration d'une fonction alcool. De ce fait le mélange inséparable a été conservé à l'issue de la purification et engagé en mélange dans l'étape de débenzylation suivante.

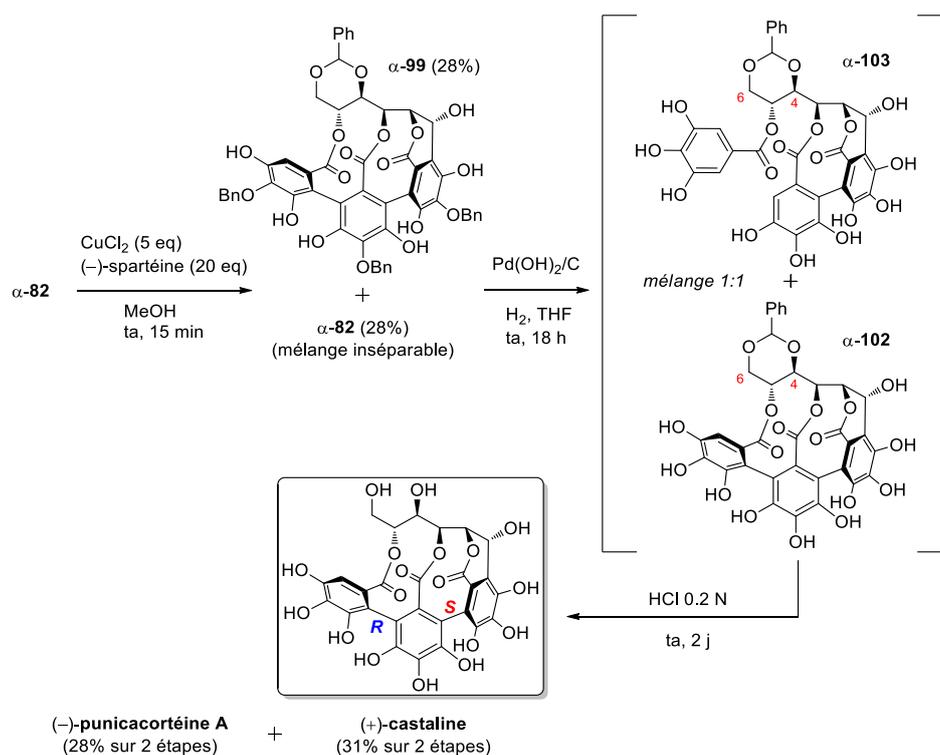


Schéma 56. Synthèses conjointes de la (+)-**castaline** et de la (-)-**punicacortéine A**

Comme nous avons pu le voir dans le cas de la vescaline, le 4,6-*O*-benzylidène du précurseur α -**102** de la (+)-**castaline** se révèle également très stable dans les conditions d'hydrogénation. Nous pouvons supposer que la structure hémisphérique et rigide de la (+)-**castaline** (ou de la (-)-**vescaline**) engendre un encombrement stérique qui nuit à l'approche du Pd(II), car aucune conversion de l'intermédiaire polyhydroxylé α -**102** n'est observée après 18 heures d'hydrogénation à température

ambiante. Etant donné que l'anomère α est plus facilement déprotégé que l'anomère β (voir plus haut), on peut finalement proposer un ordre de stabilité du benzylidène dans les conditions d'hydrogénation (H_2 , $Pd(OH)_2/C$) à température ambiante et à une concentration de 10 mM dans le THF : Punicacortéine A (α) < Epipunicacortéine A (β) \ll Castaline (α) \approx Vescaline (β).

Le benzylidène α -**102** résistant aux conditions d'hydrogénolyse a pu être cependant clivé par hydrolyse acide (HCl 0,2 N) après deux jours à température ambiante, dans des conditions similaires à celles utilisées pour préparer la vescaline. Le ratio du mélange **castaline/punicacortéine A** (ca 1:1) obtenu a été déterminé par RMN 1H dans le D_2O (voir figure 57).

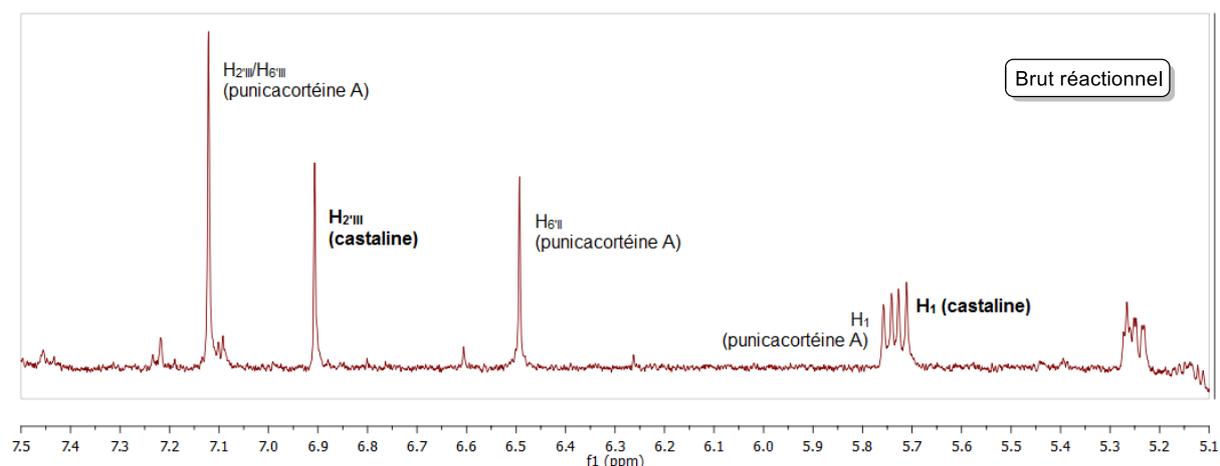


Figure 57. RMN 1H (5.1-7.5 ppm) du brut de l'hydrolyse acide du mélange α -102/ α -103

Après séparation par HPLC préparative en phase inverse, 3 mg de (+)-**castaline** pure sont obtenus. La caractérisation réalisée à ce jour sur la castaline synthétique (RMN 1H , RMN ^{13}C , ESIMS, HRMS) est en parfait accord avec les données spectrales de la castaline naturelle et de la littérature.^[105,245]

On remarque une bonne concordance en RMN 1H et ^{13}C (voir figures 58 et 59) excepté pour les signaux d'acide formique présents dans l'échantillon synthétique (171 ppm en RMN du ^{13}C).

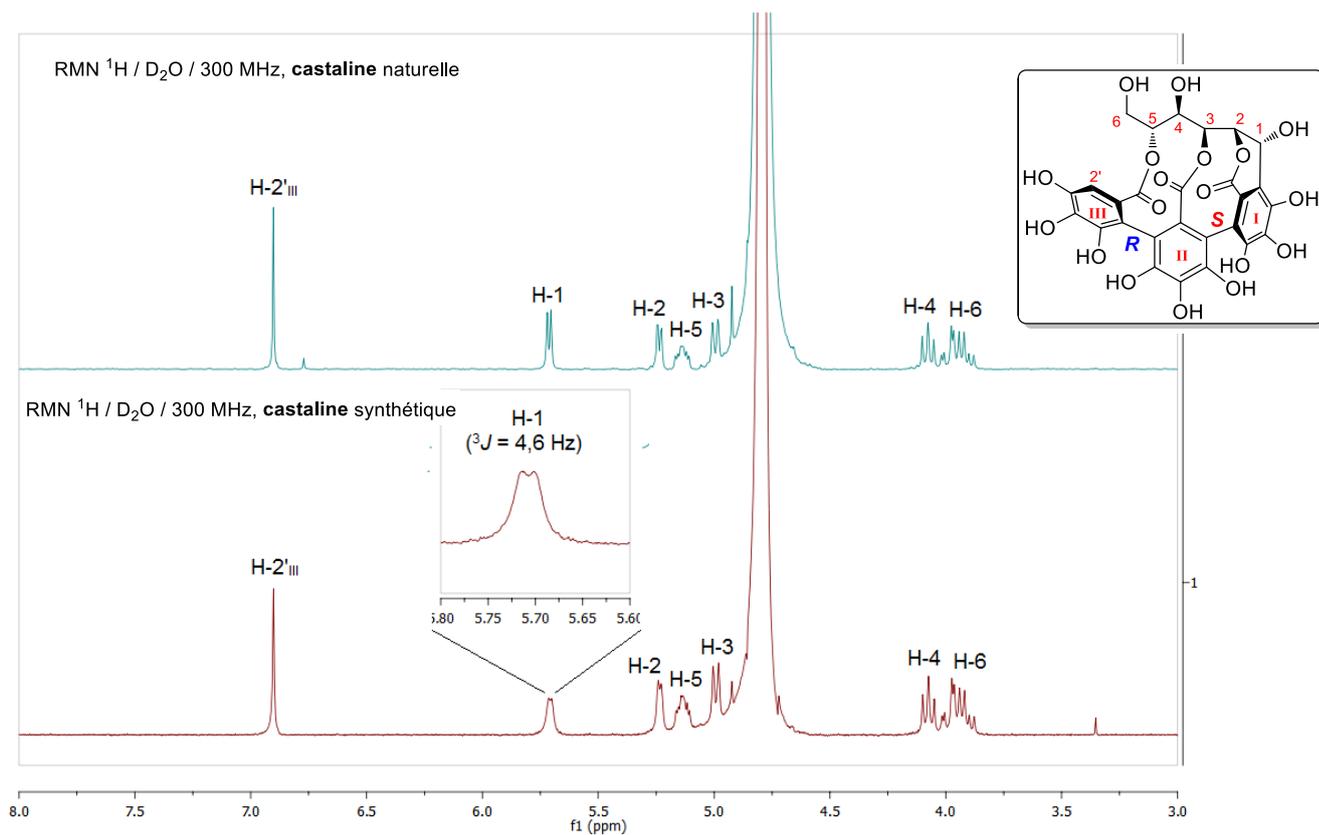


Figure 58. RMN ^1H (3-8 ppm) de la **castaline** synthétique (en bas) et naturelle (en haut) (D_2O / 300 MHz)

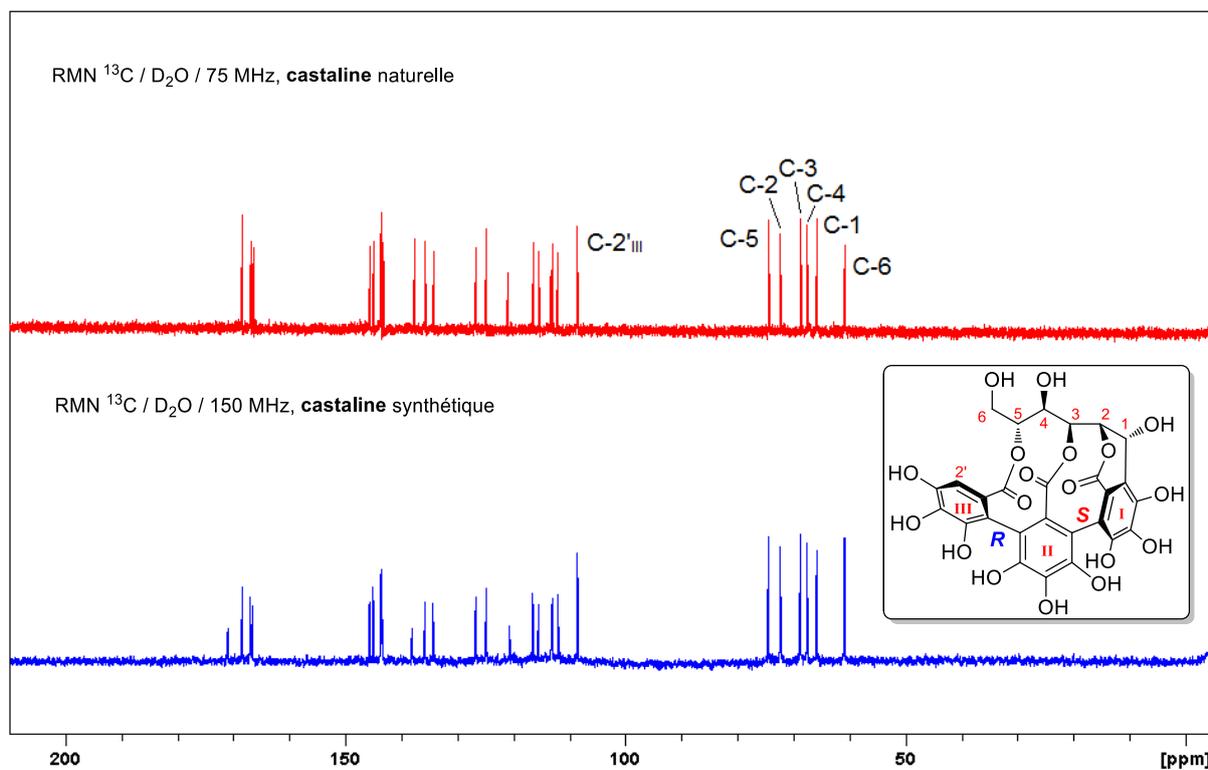


Figure 59. RMN ^{13}C de la **castaline** synthétique (en bas) et naturelle (en haut) (D_2O)

La purification de la **castaline** (séparation avec la puniacortéine A) à l'issue de la déprotection finale pourrait également être envisagée dans le cas de la vescaline : le mélange des intermédiaires couplé (β -**99**) et non couplé (β -**82**) serait conservé jusqu'à la déprotection finale des groupement P¹ à l'issue de laquelle l'épipuniacortéine A ($R_t = 7.7$ min) serait facilement séparée de la vescaline ($R_t = 6.8$ min) par HPLC préparative en phase inverse. Cela permettrait un gain de temps et une possibilité de montée en échelle (scale-up) de l'ensemble de la synthèse.

Chapitre 4. En route vers la synthèse de la vescalagine et de la castalagine

En adaptant la voie de synthèse établie pour la vescaline, nous pouvons proposer une stratégie permettant l'accès à d'autres membres monomériques de la famille des ellagitannins C-arylglicosidiques comportant un motif (*S*)-HHDP additionnel sur la position 4,6- du glucose. Cette nouvelle stratégie cible en particulier les deux ellagitannins phares de cette famille compte tenu de leurs propriétés biologiques et leur importance biosynthétique : la **vescalagine** et la **castalagine**.

1. Première proposition d'une séquence synthétique permettant d'accéder aux ellagitannins C-arylglicosidiques

Une première voie de synthèse consiste à réaliser séquentiellement les couplages oxydants (2,3-HHDP → 4,6-HHDP → 2,3,5-NHTP) comme illustré sur le schéma 57.

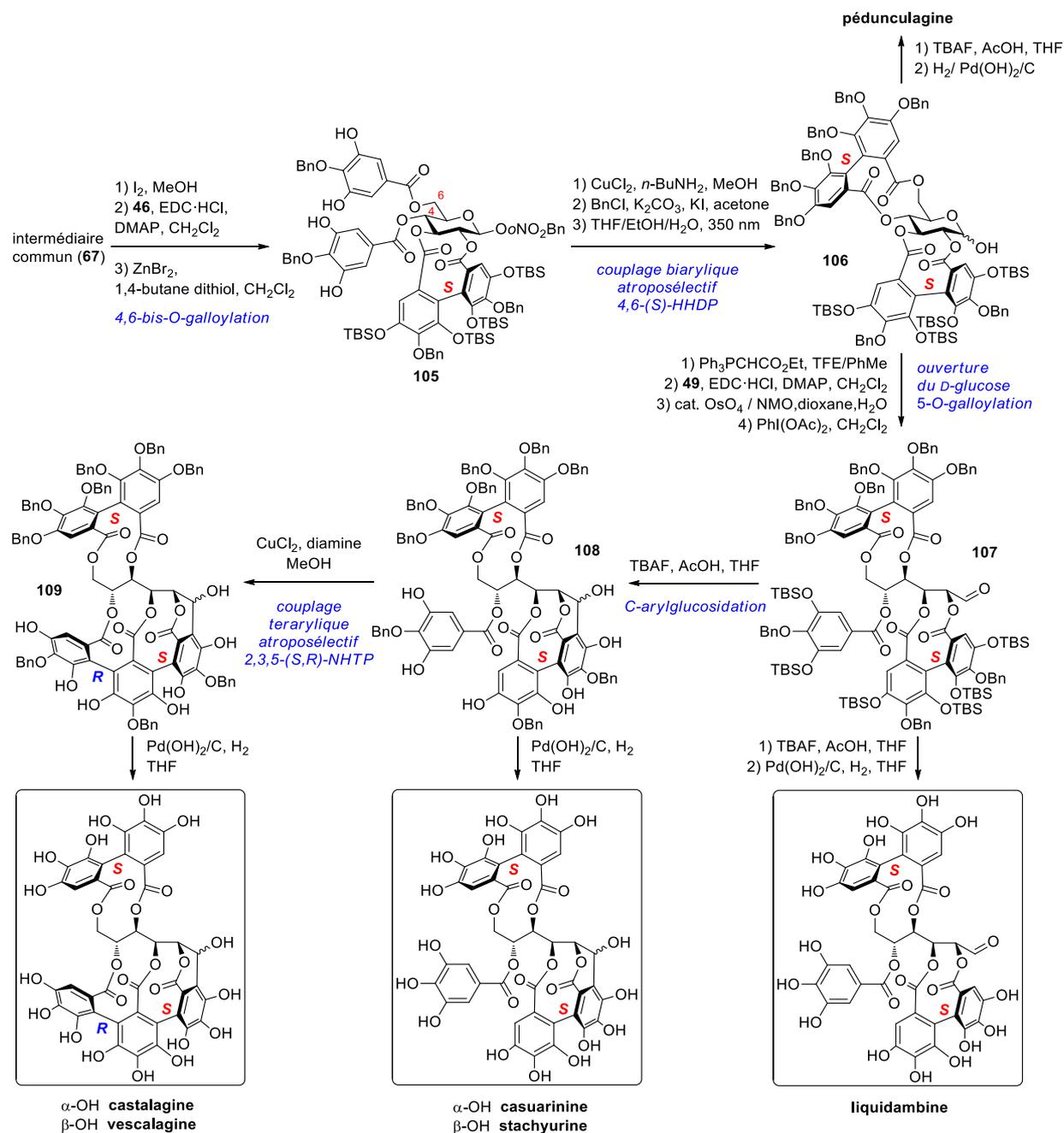


Schéma 57. Stratégie adaptée pour les ellagitannins porteurs d'une unité 4,6-(S)-HHDP

La séquence est décrite à partir de l'intermédiaire **67** porteur d'un groupe 2,3-HHDP obtenu lors de la synthèse totale de la vescaline (la préparation de ce dérivé commun **67** est décrite au chapitre

2, partie 3). Le clivage du 4,6-*O*-benzylidène de **67** suivi d'une double acylation du galloyle **46**, d'une déprotection sélective des groupements MOM (en *méta* de ces galloyles) puis d'un couplage oxydant à l'aide de CuCl₂·*n*-butylamine permet d'achever la construction de l'unité 4,6-(*S*)-HHDP. Par la suite, la déprotection de l'alcool anomérique et des unités galloyles permet de générer la pédunculagine. L'ouverture du sucre suivie d'une estérification de l'alcool en position 5 donne naissance à un aldéhyde en C₁, précurseur synthétique de la liquidambine. La formation du lien C-arylglycoside, suivie de la déprotection des benzyles phénoliques génère les anomères casuarinine (α) et stachyurine (β). Le motif 2,3,5-NHTP, propre à la castalagine et à la vescalagine, peut finalement être obtenu par couplage oxydant dans les conditions précédemment mises au point (complexe CuCl₂·(-)-diamine dans le méthanol).

Dans l'idée de réduire le nombre d'étapes de synthèse, une seconde voie de synthèse impliquant une tactique de couplage phénolique 2,3-/4,6- « one-pot » permettant l'obtention combinée des unités 2,3-HHDP et 4,6-HHDP a été envisagée. Après formation du groupement 2,3,5-NHTP par couplage oxydant intramoléculaire, il devient possible d'accéder à la **vescalagine** par cette stratégie proche de la biosynthèse. Elle permet d'éviter une série de protections/déprotections des phénols, nécessaire à la construction séquentielle des 2,3- et 4,6-HHDP (voir schéma 57).

2. Etude bibliographique relative au double couplage en 2,3-/4,6- du D-glucopyranose

Cette tactique de double couplage en 2,3-/4,6- du D-glucopyranose a déjà été entreprise par K. S. Feldman qui avait pour objectif de préparer la pédunculagine porteuse des unités 2,3-HHDP et 4,6-HHDP à partir du 2,3,4,6-tétragallate **4** (Chapitre 1, schéma 6). En utilisant sa méthodologie de couplage oxydant au $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Feldman parvient à générer le produit de couplage en 4,6- à partir du D-glucopyranose protégé en position anomérique par un benzyle^[123] ou un *o*-nitrobenzyle^[127] mais la réaction ne permet pas d'obtenir le second couplage souhaité en 2,3-, malgré l'ajout supplémentaire d'un large excès du sel de plomb (IV). De cette manière, il parvient à préparer la tellimagrandine I (voir chapitre 1). Un second couplage en 2,3- doit cependant être réalisé pour obtenir la pédunculagine munie d'un 2,3-4,6-(*S,S*)-bis-HHDP.^[129]

Plus récemment, H. Yamada a réalisé une étude visant à appréhender le comportement du β -PGG sous des conditions d'oxydation non-enzymatique (voir figure 60).^[41]

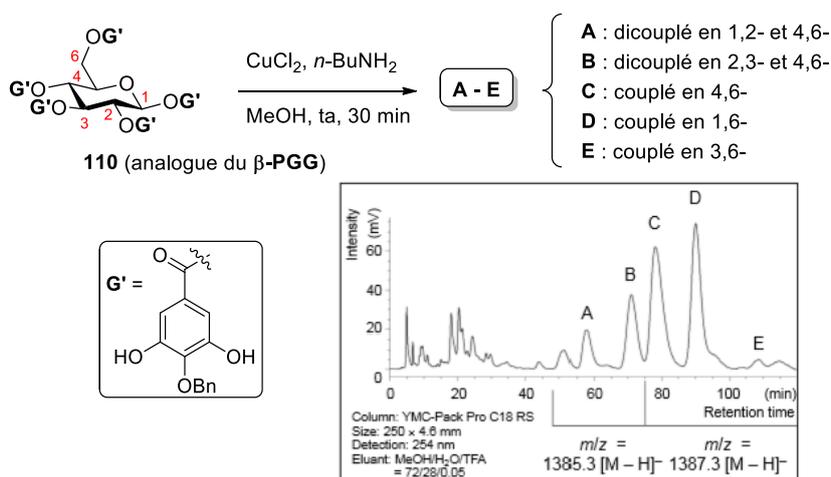


Figure 60. Chromatogramme et produits obtenus par oxydation de **110**^[41]

Lors de cette étude, l'analogue **110** du β -PGG muni de galloyles *para*-protégés a été soumis aux conditions de couplage biarylique induit par le complexe $\text{CuCl}_2 \cdot n\text{-BuNH}_2$ dans le méthanol. Après 30 minutes à température ambiante, les dérivés **A-E** possédant une ou plusieurs unité(s) HHDP sont générés et leurs concentrations sont évaluées par HPLC. Une analyse par spectrométrie de masse permet de séparer les produits obtenus en deux groupes : le premier rassemble les produits dicouplés (composés **A** et **B**) (deux motifs HHDP) alors que les dérivés **C** à **E**, appartenant au deuxième groupe, résultent d'un monocouplage (un seul motif HHDP). La position des motifs HHDP formés est ensuite déterminée par RMN.

L'obtention d'un tel mélange d'ellagitannins indique que l'oxydation non enzymatique du β -PGG dans ces conditions s'effectue de manière non contrôlée (figure 60). Les produits **A-E** sont tous générés par création(s) de liaison(s) C-C entre paires de galloyles voisins en positions 1,2-, 1,6-, 2,3- et 4,6- du D-glucopyranose. L'analyse du chromatogramme (figure 60) permet de déduire que les couplages 4,6- et 1,6- (obtenus à partir de l'analogue de β -PGG **110** dans les conditions $\text{CuCl}_2 \cdot n\text{-BuNH}_2$) sont cinétiquement favorisés. Cela démontre que la régiochimie 4,6- vs 1,6- dépend fortement de la topologie du substrat penta-galloylé **110**. On peut alors supposer que le processus biosynthétique de transformation du β -PGG en tellimagrandine II (4,6-HHDP) est induit par une ou des enzyme(s) de type laccase qui neutralise la réactivité du gallate en position 1 pour orienter le couplage en 4,6-.

D'autre part, parmi les dérivés obtenus, la formation du produit **B** porteur d'un 2,3-4,6-(*S,S*)-bis-HHDP d'architecture similaire à celle de la casuarictine (voir structure schéma 4) est observée. L'isolation de ce composé **B** apporte la preuve que le double couplage en 2,3-/4,6- est réalisable lorsque le complexe $\text{CuCl}_2 \cdot \text{amine}$ est utilisé comme oxydant. L'absence de dérivé issu d'un monocouplage phénolique en 2,3- et l'isolation conjointe de **B** (2,3-4,6-bis-HHDP) et **C** (4,6-HHDP), permettent de confirmer l'ordre préférentiel des couplages 4,6-HHDP \rightarrow 2,3-HHDP lié à la topographie du sucre et de ces substituants bien que la voie soit non enzymatique.

Pour notre part, nous avons également tenté ce double couplage sur le tétragallate **111** en protégeant la position anomérique par un *o*-nitrobenzyle (sélectivement clivable en présence de benzyles phénoliques) pour favoriser la régiosélectivité du couplage sur les paires de gallates en positions 2,3- et 4,6-. De cette manière, le nombre de produits couplés potentiels est considérablement réduit. Les essais effectués sur le tétragallate **111** avec le complexe $\text{CuCl}_2 \cdot n\text{-BuNH}_2$ fournit uniquement des traces non isolées d'un composé monocouplé (probablement en 4,6-), le reste du matériel s'étant dégradé. Nous avons donc reconsidéré le couplage oxydant biarylique en explorant la réactivité des complexes $\text{CuCl}_2 \cdot \text{amine}$, avec une préférence pour les diamines non nucléophiles : spartéine ou bispidine, développés précédemment dans le cas du couplage oxydant terarylique croisé (*cf.* Table 4).

3. Etude du couplage oxydant à l'aide de CuCl_2 ·diamine appliqué au digallate **64**

Ce travail exploratoire a été réalisé sur le digallate **64** protégé en 4,6- par un benzylidène pour des raisons de simplification (Schéma 58). Ce substrat permettait également d'optimiser le couplage biarylique (58%) obtenu à l'aide du complexe CuCl_2 ·*n*-BuNH₂ lors de la synthèse totale de la vescaline (voir chapitre 2, partie 3.1). Les différents résultats de ce couplage réalisé sur le composé **64** sont indiqués dans la table 5.

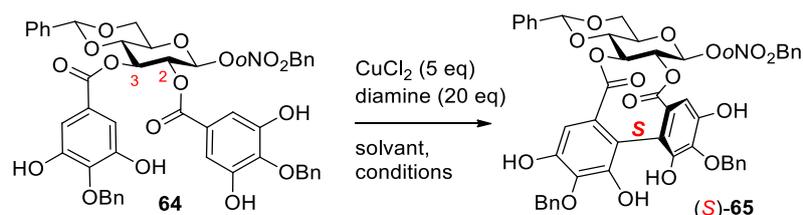
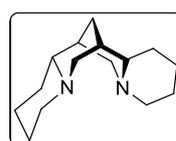


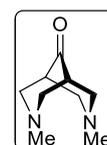
Schéma 58. Préparation du composé (*S*)-**65** par couplage biarylique atroposélectif

entrée	diamine	solvant	conditions ^a	rendement (%) ^{b,c}
1	TMEDA	MeOH	ta, 1 h	n.r.
2	(-)-sparteine	MeOH	ta, 10 min	68 (80)
3	(+)-sparteine	MeOH	ta, 10 min	70
4	bispidone 100	MeOH	ta, 10 min	44
5	bispidine 101	MeOH	ta, 10 min	48

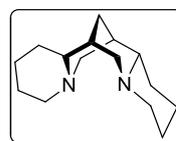
^aEchelle de 22 mg. [**64**] = 25 mM. ^bRendements isolés. ^cLes rendements entre parenthèses sont basés sur la quantité de substrat récupérée après purification.



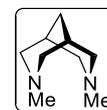
(-)-sparteine



N,N'-diméthyl-bispidin-4-one (**100**)



(+)-sparteine



N,N'-diméthyl-bispidine (**101**)

Table 5. Utilisation de complexes CuCl_2 ·diamine pour le couplage biarylique

L'utilisation du complexe CuCl_2 ·TMEDA, formé *in-situ* dans le méthanol, déjà inefficace pour construire l'unité NHTP par couplage terarylique (Table 4, entrée 3) s'avère également infructueux dans le contexte du couplage biarylique et entraîne seulement la dégradation du digallate **64**. (Table 5, entrée 1) L'alcaloïde (-)-sparteine permet de former en 10 minutes avec 68% de rendement, le biaryle (*S*)-**65** accompagné de 15% de substrat **64** n'ayant pas réagi (Table 5, entrée 2). Afin d'évaluer l'existence d'une induction d'asymétrie potentiellement engendrée par la diamine chirale, des conditions de réaction identiques furent exécutées avec (+)-sparteine. Un rendement équivalent (70%) a été obtenu avec l'énantiomère de la (-)-sparteine : la (+)-sparteine (Table 5, entrée 3). On confirme à partir des deux essais précédents que l'induction d'asymétrie ne provient pas de la chiralité de l'amine (absence de cas match/mismatch selon la chiralité de l'alcaloïde) mais bien de la nature asymétrique du cœur D-glucosidique comme déjà évoqué lors du couplage terarylique (*cf.* chapitre 2, partie 7.3). Le ligand intermédiaire *N,N'*-diméthylbispidin-4-one **100** a également été testé dans les conditions de

couplage biarylique du dérivé diacylé **64**. Dans ces conditions (Table 5, entrée 4), le produit de couplage (*S*)-**65** est obtenu avec un rendement correct de 48%. L'utilisation de la *N,N'*-diméthylbispidine **101** (Table 5, entrée 5) fournit un rendement semblable (44%) après 10 minutes de réaction à température ambiante dans les deux cas. On dégage une tendance à l'issue de cette étude au niveau de la cinétique qui semble plus faible avec l'amine primaire *n*-BuNH₂ (Table 1) qu'avec les diamines (Table 5) à stœchiométrie équivalente.

Compte tenu de leur efficacité démontrée lors d'un monocouplage d'unités galloylées, les deux complexes CuCl₂·*N,N'*-diméthylbispidine et CuCl₂·(-)-spartéine ont été testés au niveau du double couplage biomimétique attendu sur le tétragallate **111**.

4. Etude du double couplage oxydant biomimétique à l'aide de CuCl_2 ·diamine appliqué au tétragallate **111**

L'oxydation du composé tétragalloylé **111**, réalisée dans le méthanol à température ambiante avec le complexe CuCl_2 ·*N,N'*-diméthylbispidine, s'est avérée inefficace conduisant, comme dans le cas de l'oxydation à l'aide du complexe CuCl_2 ·*n*-BuNH₂, à des traces d'un composé monocouplé. Ce résultat pourrait éventuellement être expliqué par une absence de réactivité liée à la formation de ces complexes. Par contre, lorsque la (-)-spartéine commerciale est utilisée comme ligand du Cu(II), on parvient à convertir intégralement en 40 minutes le substrat **111** en produit souhaité (*S,S*)-**113** résultant du couplage séquentiel en 4,6- (intermédiaire monocouplé (*S*)-**112** non isolé) puis 2,3- (voir schéma 59).

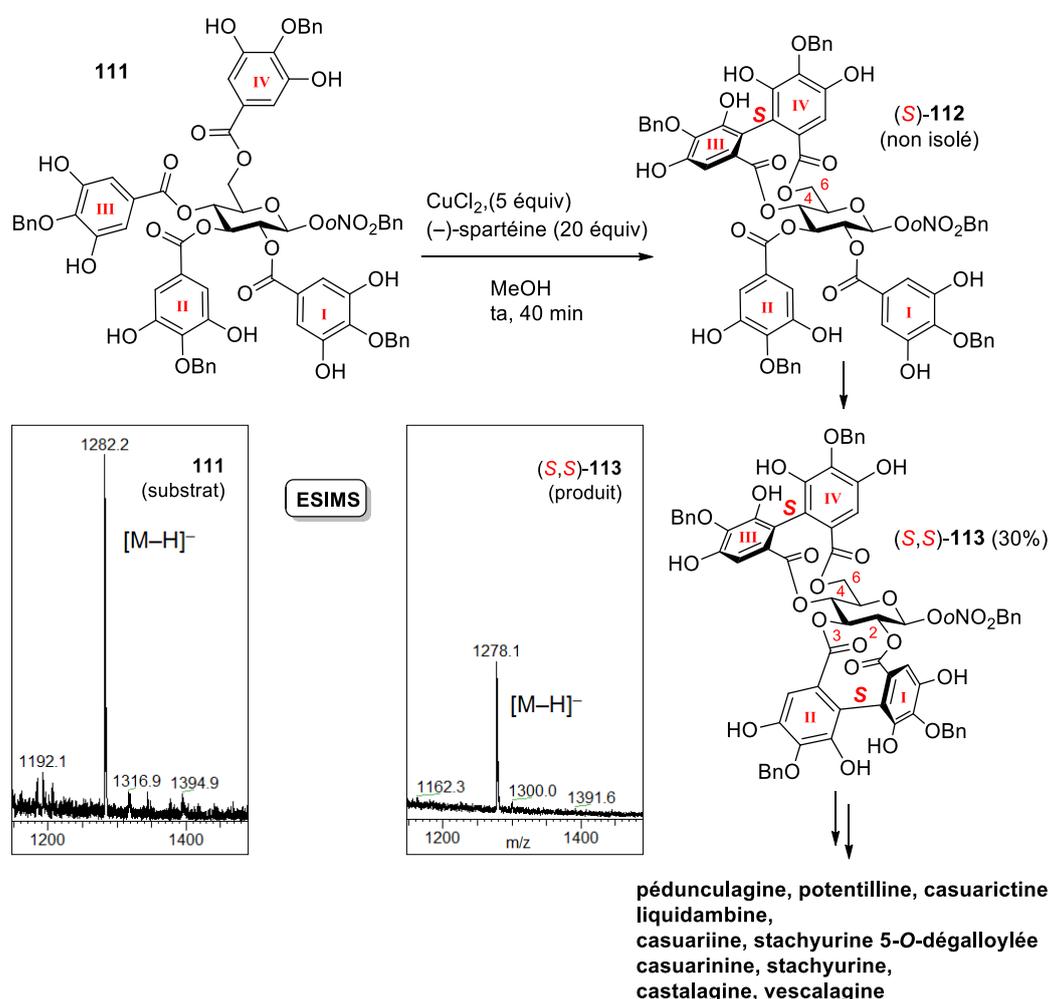


Schéma 59. Couplage oxydant sur le tétragallate **111** conduisant au produit dicouplé (*S,S*)-**113**

L'avancement du couplage oxydant a été contrôlé par RMN ¹H (figure 61). La fenêtre d'observation est choisie entre 5,8 et 8,0 ppm pour suivre l'évolution des singulets caractéristiques des galloyles (7 ppm) et des motifs HHDP (6,5 ppm). L'évolution des signaux aromatiques caractéristiques des galloyles I à IV permet d'avancer un mécanisme de bis-couplage oxydant en cascade passant par

un intermédiaire monocouplé (*S*)-**112** visible à $t = 5$ min. Comme on l'observe sur le suivi RMN (voir figure 61), le mélange converge vers un produit di-couplé unique (bien visible à $t = 40$ min). On déduit de ce suivi que les cinétiques des couplages en 4,6- et 2,3- sont proches même si la formation du 4,6-HHDP (entre les galloyles III et IV) est la plus favorable.

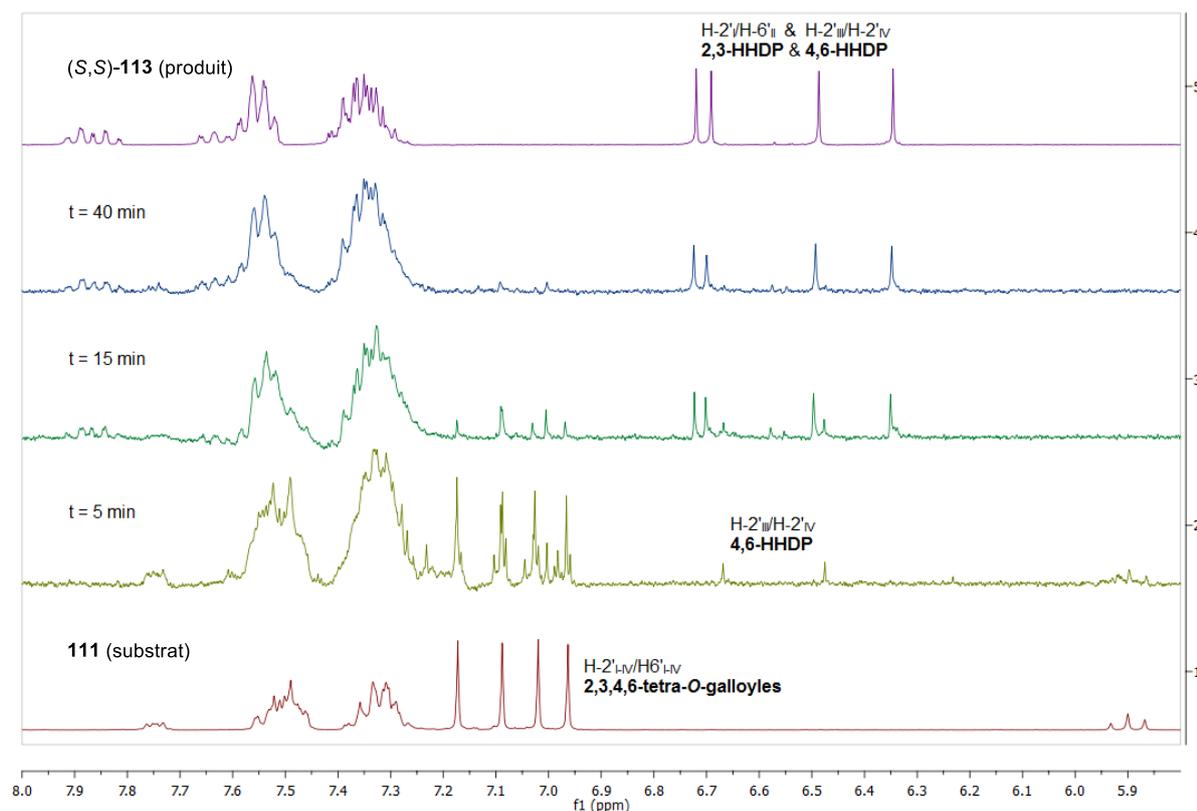


Figure 61. Suivi par RMN ^1H de la réaction de double couplage oxydant

La structure du produit dicouplé (*S,S*)-**113** a été déterminée par RMN et confirmée par spectrométrie de masse dans laquelle on observe une perte de masse de 4 Da correspondant à 4 hydrogènes (-2H_2). Après purification, le dérivé **113** porteur de deux unités (*S*)-HHDP est récupéré avec un rendement non optimisé de 30% malgré la conversion quasi-quantitative du tétragallate **111** observée par RMN ^1H .

5. Proposition d'une séquence synthétique biomimétique permettant d'accéder aux ellagitannins C-aryglucosidiques

Compte tenu de l'ensemble des résultats obtenus au cours de cette thèse, il est possible de proposer une séquence synthétique biomimétique probablement la plus aboutie à ce jour bien que les couplages oxydants ne soient réalisés de façon catalytique. Elle permet cependant l'accès à de nombreux ellagitannins.

Une simple déprotection (*o*-nitrobenzyle et benzyles) fournirait la pédunculagine en seulement 2 étapes de synthèse à partir de **111**, ce qui confère un attrait certain à cette stratégie biomimétique. Après clivage de l'*o*-nitrobenzyle en C₁, il devient possible d'accéder en une étape à la pédunculagine hémiacétalique (schéma 59) par hydrogénolyse des benzyles ou de poursuivre la synthèse vers d'autres ellagitannins plus complexes possédant un D-glucose sous forme ouverte : liquidambine, casuarinine, stachyurine, castalagine et vescalagine (voir schéma 59) en adaptant légèrement la stratégie mise au point pour la vescaline (schéma 23). Cette réaction de bis-couplage en cascade, totalement régiosélective en 4,6- → 2,3- permettra l'accès, en un nombre réduit d'étapes, à de nombreux ellagitannins dont les ellagitannins C-aryglucosidiques monomériques (voir figure 62) mais également dimériques obtenus par synthèse totale. C'est en outre un pas supplémentaire vers l'établissement de la biosynthèse de cette famille de polyphénols.

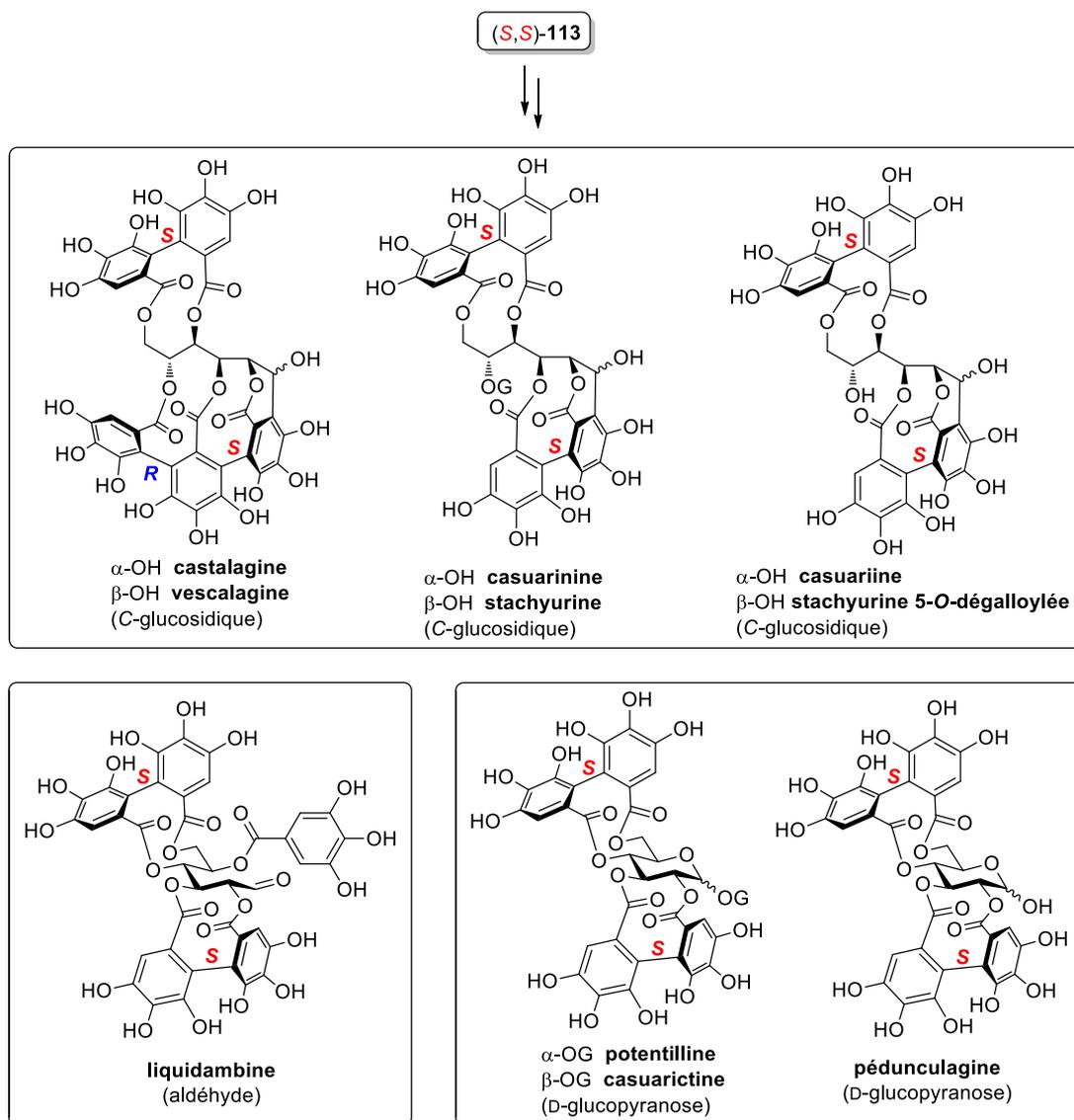


Figure 62. Ellagitannins accessibles à partir de (S,S)-113

En marge de ce travail de synthèse totale d'ellagitannins, la question concernant la stéréochimie exacte de l'unité NHTP présente dans certains ellagitannins C-arylglycosidique reste posée. Peut-on affirmer de façon absolue que cette double atropisométrie est réellement de configuration 2,3,5-(S,R) ? La réponse est probablement non, compte tenu que la stéréochimie en 3,5-(R) révisée par T. Tanaka en 2015 s'appuie sur la comparaison d'une simulation des spectres de dichroïsme circulaire électronique de chaque atropoisomère possible (*cf.* chapitre 1, partie 4.2, figure 34).^[167] Bien que cette technique de déduction de stéréochimie ait déjà été utilisée avec succès pour divers produits naturels,^[174,175] une analyse directe de ce type d'ellagitannins par diffraction aux rayons X permettrait de caractériser de façon définitive la structure de ces composés.

Chapitre 5. Tentatives de cristallisation d'ellagitannins C-arylglucosidiques

1. Premiers essais de cristallisation d'ellagitannins C-arylglucosidiques

L'obtention d'un cristal analysable par diffraction des rayons X d'un ellagitannin C-arylglucosidique possédant une unité 2,3,5-NHTP permettrait d'établir de façon absolue, comme proposé par T. Tanaka, l'atropoisométrie (*R*) de la liaison biaryle entre les positions 3 et 5 du D-glucose (illustrée en figure 63 avec la vescalagine).^[167]

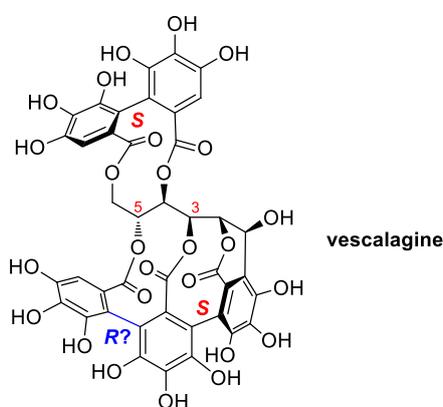


Figure 63. Mise en évidence de la liaison C-C biarylique concernée par la révision de structure

Les tentatives de cristallisation ont été réalisées sur deux ellagitannins C-arylglucosidiques structurellement proches de la vescalagine : la grandinine et la roburine E (voir structures figure 64) disponibles en quantité suffisante par extraction du bois de chêne réalisée au laboratoire. Ils présentent tous deux une unité NHTP sur les positions 2,3,5- du D-glucose et l'hydroxyle en C₁ de la vescalagine est substitué par un pentose : lyxose et xylose respectivement. Les tentatives de cristallisation par diffusion liquide/liquide et les essais dans les boîtes de cristallisation sous différentes conditions n'ont cependant donné aucun résultat.

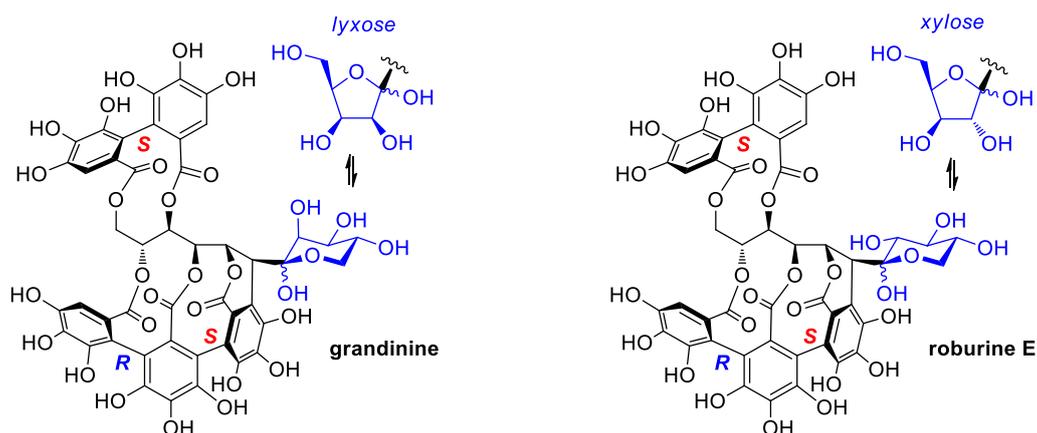


Figure 64. Structure de la grandinine et de la roburine E

Des premiers résultats encourageants ont été obtenus par lyophilisation de solutions aqueuses d'ellagitannins C-arylglucosidiques porteurs du motif NHTP mais ces expériences ont uniquement conduit à la formation de cristaux « mous » non analysables par DRX. La recristallisation par évaporation lente dans un solvant polaire (eau et DMSO) a fourni les résultats les plus prometteurs car des cristaux sont générés au cours de ce processus. Cependant, ces monocristaux n'ont pas donné une diffraction suffisante lorsqu'ils sont exposés aux rayons X pour conduire à une détermination de structure moléculaire. Ces différentes tentatives de cristallisation d'ellagitannins C-arylglucosidiques porteurs d'un groupement 2,3,5-NHTP n'ayant donné aucun résultat, nous nous sommes orientés vers une stratégie de cristallisation vectorisée.

2. Reconnaissance galactose-lectine LecA mise à profit pour la cristallisation de molécules organiques

Dans ce contexte, nous avons débuté une collaboration avec l'équipe de Jean-Louis Reymond de l'Université de Berne qui a développé un procédé permettant de co-cristalliser des molécules de poids moléculaire et polarité variables associées à un motif D-galactose avec de la lectine LecA ou de la lectine LecB, deux glycoprotéines. Ce procédé met à profit d'une part la reconnaissance spécifique du D-galactose pour ces glycoprotéines et d'autre part la facilité de co-cristallisation de ce sucre avec ces protéines.^[246–248]

En suivant cette stratégie de cristallisation, Jean-Louis Reymond est parvenu avec succès à cristalliser toute une bibliothèque de composés de structures variées allant de la petite molécule apolaire aux dendrimères peptidiques de haut poids moléculaire (voir exemples **114a-d** figure 65).^[249,250]

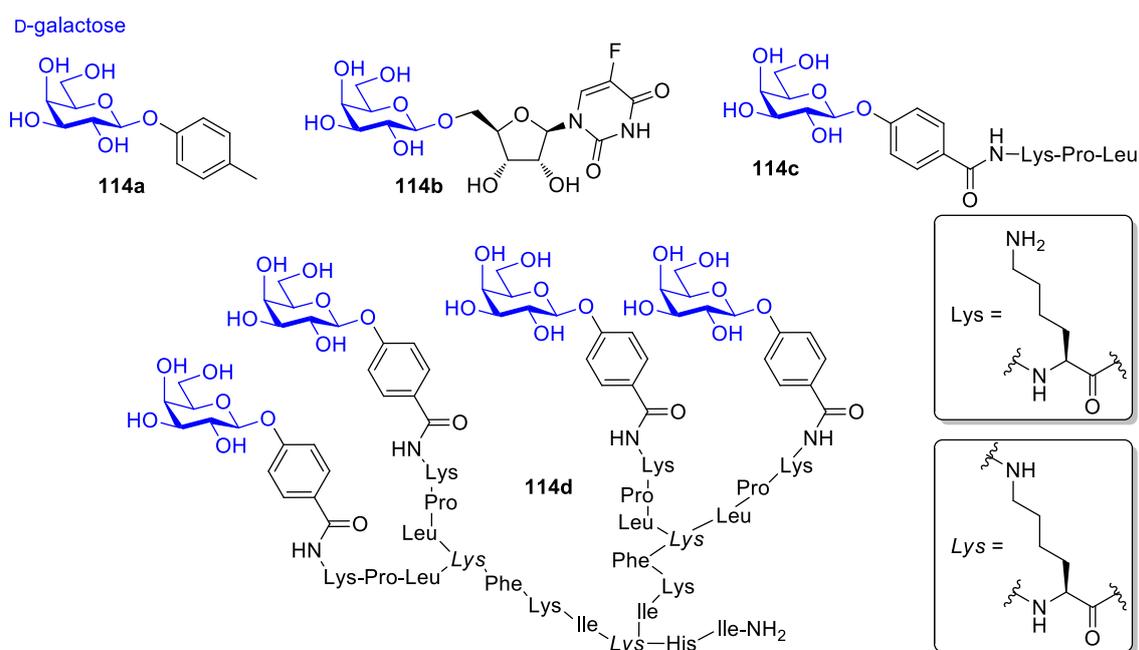


Figure 65. Exemples de composés préparés par l'équipe de J. L. Reymond^[249,250]

Par ailleurs, l'équipe de J. L. Reymond a montré que l'ajout d'un linker aromatique entre la molécule à analyser par DRX et le galactose permet d'accroître la reconnaissance avec la lectine LecA en créant une interaction supplémentaire CH – π « T-shape » entre les électrons π du cycle aromatique (δ^-) et un proton (δ^+) de l'histidine 50 de la protéine (illustré en figure 66).^[250]

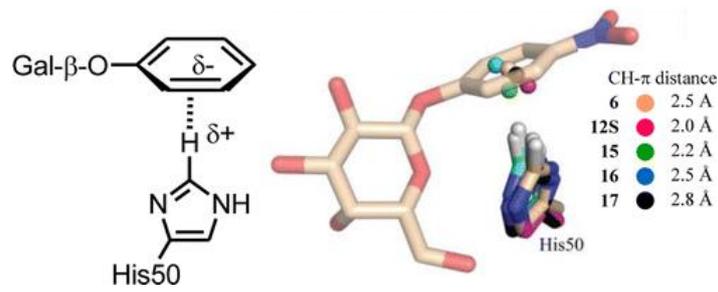


Figure 66. Interaction CH – π « T-shape »^[250]

En suivant ces recommandations, nous avons élaboré une architecture moléculaire de type vescalagine-linker-galactose présentée ci-dessous (figure 67) :

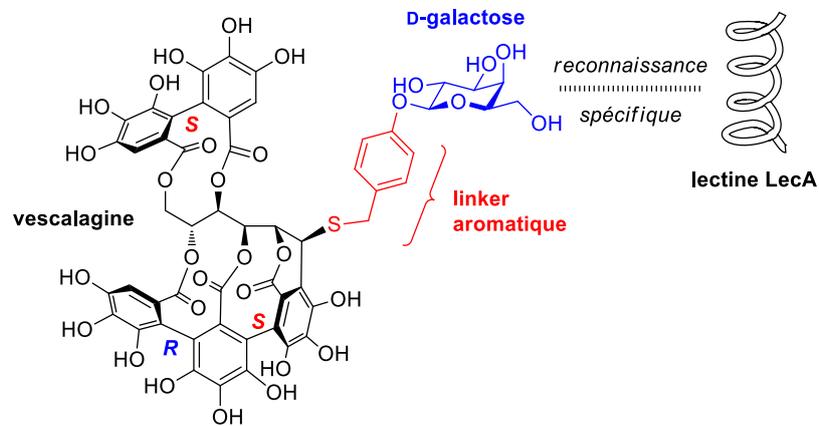


Figure 67. Architecture moléculaire de la molécule-cible reconnue par la lectine LecA

3. Stratégie de construction d'un ensemble vescalagine-linker-galactose

La rétrosynthèse imaginée pour la molécule-cible comporte deux déconnexions principales (voir schéma 60).

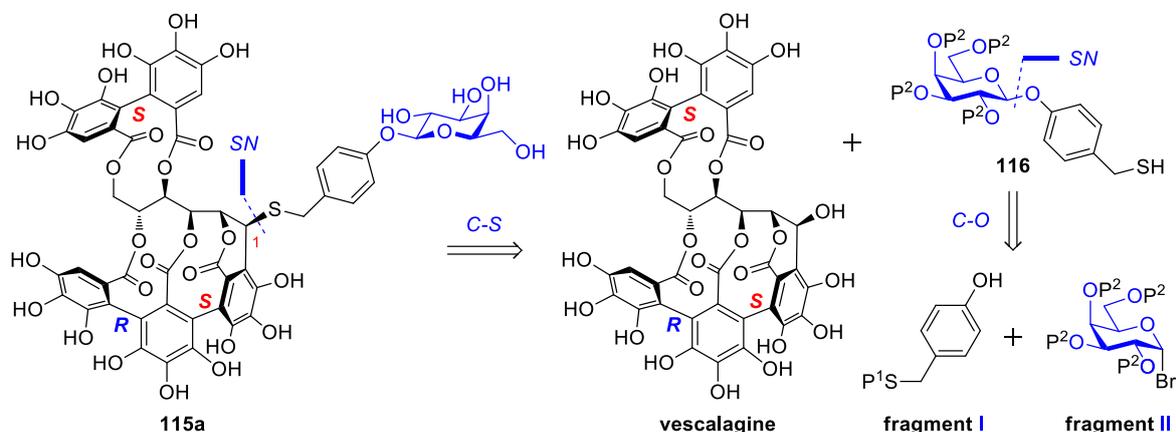


Schéma 60. Rétrosynthèse de la molécule-cible **115a** de type vescalagine-linker-galactose

Un thiol ayant une nucléophilie nettement supérieure à celle des alcools primaires et secondaires présents sur le galactose, est attendue alors une substitution nucléophile chimiosélective du linker soufré sur le carbone 1. De plus, la liaison C-S entre le linker aromatique et la vescalagine du composé-cible **115a** sera formée par une substitution nucléophile β -sélective de l'hydroxyle anomérique de la vescalagine par le thiol **116**. L'intermédiaire **116** sera préparé par une *O*-galactosidation d'un phénol sur un D-galactopyranose α -bromé et protégé au niveau des alcools. La stratégie convergente établie conduit à 3 précurseurs de départ : la vescalagine disponible au laboratoire par extraction du bois de chêne, le linker (fragment **I**) qui présente un thioéther benzyle à une extrémité et un phénol à l'autre, et enfin le galactose protégé α -bromé en position anomérique (fragment **II**).

Selon cette stratégie de synthèse, les groupes protecteurs choisis pour les fragments **I** (P¹) et **II** (P²) doivent avoir des conditions de déprotection orthogonales (voir figure 68).

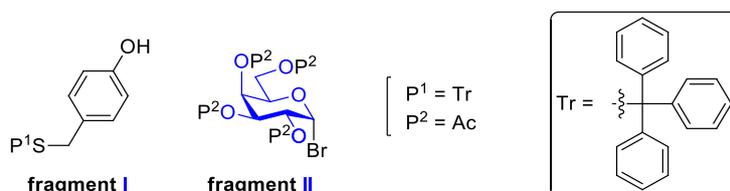


Figure 68. Choix des groupements protecteurs P¹ et P²

Un groupement triphénylméthyle $C(Ph)_3$ (appelé trityle ou Tr par la suite) robuste en milieu basique, a été choisi pour protéger le thiol benzylique du fragment **I** et des groupements acétyles ont été privilégiés pour les alcools du galactose (fragment **II**). On peut noter que dans notre cas, les hydroxyles du galactose devront être entièrement déprotégés avant que l'ensemble galactose-linker soit installé sur la vescalagine. Cette déprotection préalable est nécessaire afin de ne pas cliver les différentes fonctions esters présentes au sein de l'ellagitannin ciblé **115a** dans les conditions fortement basiques de déprotection des acétyles.

4. Synthèse de l'ensemble vescalagine-linker-galactose

1. Synthèse du linker (fragment I)

Le fragment **I** est préparé en 4 étapes à partir du *para*-crésol commercial (voir schéma 61 ci-dessous).

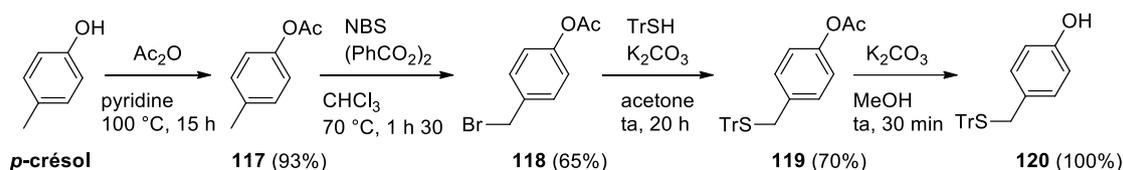


Schéma 61. Voie de synthèse du composé **120** (fragment **I**)

En premier lieu, le *para*-crésol est acétylé dans un mélange d'anhydride acétique et de pyridine.^[251] La pyridine basique permet de former le phénolate mais elle joue également un rôle de catalyseur nucléophile dans cette réaction. Après 15 heures à 100 °C, l'intermédiaire **117** est obtenu avec 93% de rendement.

La réaction suivante est une bromation radicalaire du *para*-crésol acétylé (composé **117**) en position benzylique.^[252] Après initiation thermique par chauffage à 70 °C, le radical benzoate (BzO[•] ou PhCO₂[•]) généré par rupture homolytique du peroxyde de benzoyle capture un radical hydrogène benzylique de **117**. Le radical benzylique nucléophile résultant, stabilisé par délocalisation sur le cycle aromatique, capte ensuite un brome du *N*-Bromo-Succinimide (NBS) pour fournir le composé **118**.

Le bromure benzylique **118** est par la suite engagé dans une substitution nucléophile avec le thiolate, issu du triphénylméthane-thiol (TrSH) déprotoné par K₂CO₃.^[253,254] Cette réaction conduit à la formation du dérivé **119**. Ce composé **119** acétylé est finalement placé dans des conditions de méthanolyse afin de le convertir en phénol **120**, obtenu avec un rendement quantitatif. Le phénol **120** qui possède l'architecture du fragment **I** a ainsi été obtenu avec un rendement global de 42% sur 4 étapes.

2. Synthèse de l'ensemble galactose-linker

Le phénol **120** (fragment **I**) est solubilisé dans l'acétone en présence de K_2CO_3 et d'acéto-bromo- α -D-galactose (fragment **II**), disponible commercialement. Cette *O*-glycosidation constitue l'étape clé dans la synthèse de l'ensemble galactose-linker.

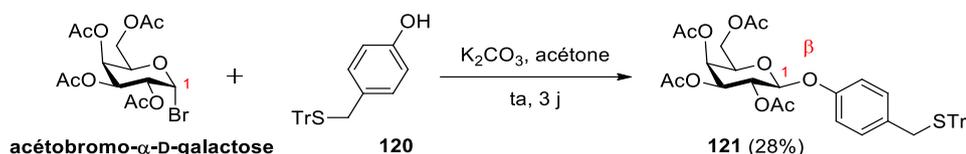


Schéma 62. Synthèse de l'*O*-galactoside **121**

Cette substitution se produit avec une stéréosélectivité totale car seul l'*O*-glycoside **121** de stéréochimie β (schéma 62) est obtenu, avec cependant un rendement modeste de 28%. L'anomérisation en C_1 a été déterminée en utilisant la loi de Karplus qui établit une corrélation entre l'angle dièdre entre H_1 et H_2 (donc la stéréochimie) et la constante de couplage $^3J_{H-1/H-2}$.^[255]

Une valeur de constante $^3J_{H-1/H-2}$ élevée (ca 7-8 Hz) rend compte d'une stéréochimie relative axiale/axiale ou équatoriale/équatoriale alors qu'une constante $^3J_{H-1/H-2}$ de l'ordre de 2 à 3 Hz est observée dans le cas d'une stéréochimie axiale/équatoriale pour laquelle l'angle dièdre ($H_1-C_1-C_2-H_2$) est plus réduit. Nous observons dans notre cas une constante de 7,9 Hz entre les protons 1 et 2 du D-galactopyranoside **121** qui indique une stéréochimie β (H_1 axial) car le proton H_2 du squelette galactose est également en position axiale.

Cette réaction de substitution nucléophile se produit avec une inversion de configuration totale bien que le substrat soit relativement encombré pour un mécanisme exclusivement SN_2 . Dans le cas présent, on peut invoquer une assistance anchimérique du groupement acétoxy en α du brome (position 2) pour expliquer ce résultat. Après la perte du bromure anomérique du galactose de départ, l'acétyle en position 2 attaque la position 1 de l'oxonium par la face α . S'en suit une seconde inversion avec l'attaque du phénolate (formé par déprotonation du phénol **120**) pour donner un galactose de configuration β (cf. schéma 27).

Une fois l'*O*-galactoside **121** en main, les alcools du sucre sont régénérés et le groupement protecteur trityle (P^2) est éliminé afin de libérer le thiol benzylique. La déprotection des acétyles de **121** est réalisée dans les conditions de méthanolyse de Zemplén,^[197] impliquant une solution de méthanolate de sodium (MeONa) dans le méthanol utilisé en tant que réactif et solvant (voir schéma 63). Le produit formé quantitativement lors de cette méthanolyse n'a pas besoin d'être purifié avant d'être engagé dans l'étape de déprotection suivante.

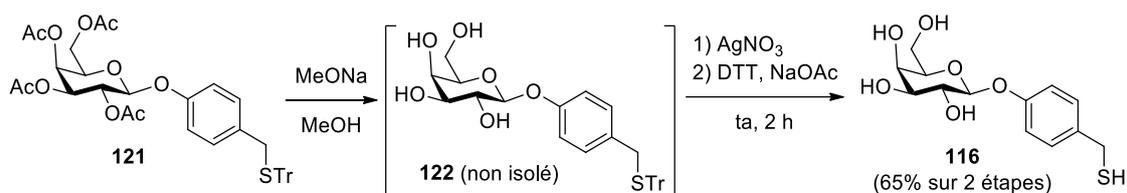


Schéma 63. Synthèse du composé **116**

Plusieurs conditions ont été testées pour déprotéger le groupement trityle mais aucune conversion de l'intermédiaire **122** n'a été observée. La déprotection en milieu acide n'a pas été testée afin d'éviter le relargage du phénol. Le trityle de **121** est finalement clivé dans des conditions douces à l'aide d'un sel d'Ag²⁺ introduit en quantité stœchiométrique.^[256] Le nitrate d'argent (AgNO₃) réagit avec le thioéther **122** et fournit un complexe intermédiaire. On libère le thiol **116** en brisant la liaison S-Ag à l'aide de *DL*-dithiothréitol (DTT) en milieu faiblement basique (schéma 63).

3. Synthèse de l'ensemble vescalagine-linker-galactose

La dernière étape de la synthèse consiste à fixer l'ensemble galactose-linker **116** sur la vescalagine. La réactivité particulière de la position anomérique de la **vescalagine** comme déjà évoqué à plusieurs reprises dans ce mémoire a été étudiée au laboratoire vis-à-vis de divers nucléophiles^[38,102,105,120,121,244] dont des thiols.^[105,244] Cette substitution de l'alcool benzylique (OH₁) s'effectue en milieu acide à l'aide de TFA qui favorise la formation d'un carbocation sur la position anomère de la **vescalagine** (*cf.* figure 21). Dans ces conditions, la substitution nucléophile de type SN₁ de l'alcool en position 1 de la **vescalagine** par le thiol **116** s'effectue avec une rétention de configuration remarquable.

Cette réaction de substitution nucléophile *exo* sélective en C₁ sur la **vescalagine** a par le passé été réalisée au laboratoire avec le glutathion,^[105] un tripeptide porteur d'une cystéine (voir schéma 64).

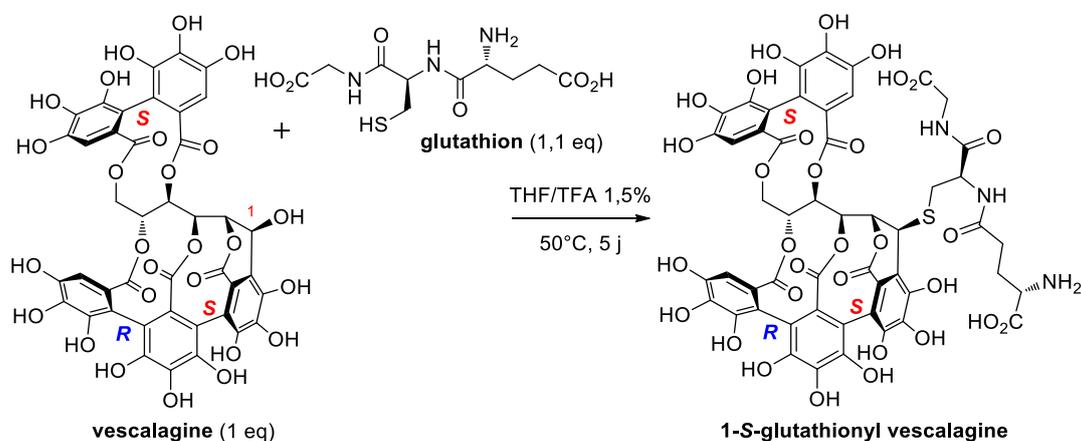


Schéma 64. Condensation β-sélective du glutathion sur la **vescalagine**^[105]

Après 5 jours à 50 °C dans un mélange TFA/THF (1.5:98.5), le produit de substitution nucléophile du glutathion sur la **vescalagine** est isolé avec un rendement de 51%. Lorsque ces conditions sont appliquées à la **vescalagine** avec 5 équivalents du nucléophile **116**, l'adduit **102a**, isolé par HPLC préparative en phase inverse, est obtenu avec un rendement semblable de 55% (voir schéma 65).

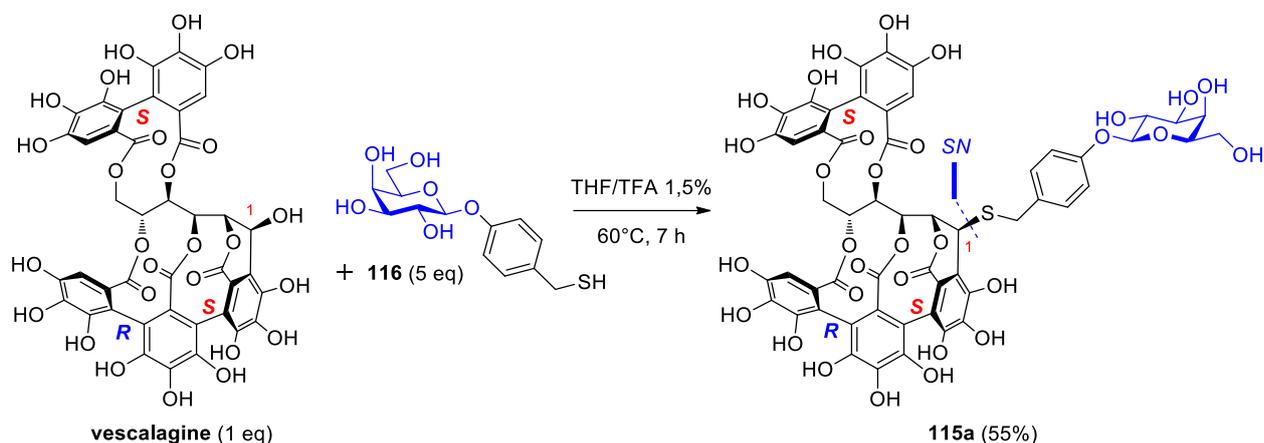


Schéma 65. Synthèse du composé **115a**

On notera ici que cette réactivité particulière observée de la position C₁ de la **vescalagine** peut expliquer la présence privilégiée à l'état naturel dans le bois de chêne des ellagitannins C-arylglucosidiques monomériques (roburine E et grandinine) ou dimériques (roburines A-D), toutes présentant une stéréochimie β au niveau du C₁ du C-arylglucoside initial (voir chapitre 1, figure 19 et 20) dont le contrôle n'est probablement pas d'ordre enzymatique.

5. Essais de co-cristallisation de l'ensemble vescalagine-linker-galactose avec la lectine LecA

Plusieurs tentatives de co-cristallisation du dérivé de vescalagine **115a** (représenté au schéma 65) en présence de lectine LecA ont été réalisées par l'équipe de J. L. Reymond. Les premiers résultats de DRX des cristaux analysés montrent que la partie galactose-linker ainsi que le carbone C₁ de la vescalagine sont observables mais pas le reste de la molécule.

Rappelons que la vescalagine est un tannin, elle possède donc une forte affinité pour les structures protéiques qui lui confèrent d'ailleurs ses propriétés astringentes. Afin d'expliquer cette absence totale de diffraction, on peut invoquer des interactions relativement fortes mais non spécifiques entre la vescalagine et la lectine Lec A, en compétition avec l'affinité galactose-lectine LecA, qui perturbe l'arrangement moléculaire nécessaire à la formation de cristaux analysables par DRX. Afin de remédier à ce problème, trois composés-cibles ont été envisagés (figure 69) mais non synthétisés faute de temps. La poursuite de ce travail constituera une autre perspective de cette thèse.

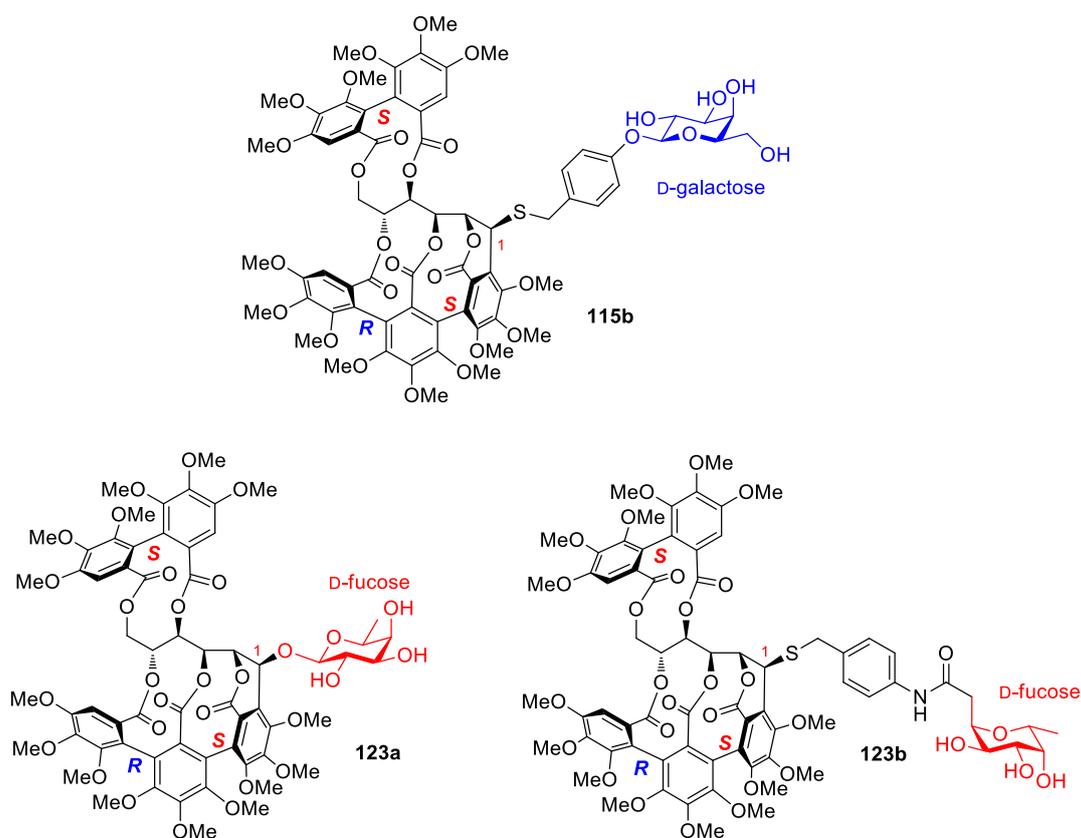


Figure 69. Structures des dérivés **115b**, **123a-b**

Une perméthylation chimiosélective des phénols de **115a** conduisant au dérivé **115b** permettrait de réduire l'interaction parasite entre la **vescalagine** et la lectine LecA en favorisant l'affinité avec le galactose. On pourrait ainsi déterminer la structure du dérivé **115b** et remonter à la structure de la **vescalagine** naturelle. La nature de l'unité de reconnaissance, le D-galactose reconnu par la lectine LecA peut être remplacée par le D-fucose, spécifique quant à lui de la lectine LecB^[257,258], avec laquelle l'interaction CH – π « T-shape » n'a pas été démontrée (composé **123a**). Cette seconde stratégie permettrait de s'affranchir du linker aromatique qui est présent sur **115a**. Cependant, la présence du linker aromatique est préférable pour le suivi HPLC car il confère une activité UV à l'unité de reconnaissance ; un second dérivé **123b** porteur d'un linker aromatique pourrait donc être également envisagé.

Une autre alternative serait de réaliser la synthèse des deux atropoisomères possibles (*S,S*) et (*S,R*) du motif 2,3,5-NHTP puis de les acyler sur les alcools 2,3,5- du dérivé D-glucosidique approprié afin de former la **vescalagine** en connaissant la configuration absolue de l'unité NHTP. La comparaison des données de caractérisation (RMN, dichroïsme circulaire, chromatographie HPLC) de chaque diastéréoisomère synthétisé avec celles de la **vescalagine** naturelle indiquera quel diastéréoisomère correspond au produit naturel. Il est cependant envisageable que seul l'atropoisomère naturel puisse être synthétisé à cause de l'induction d'asymétrie causée par le squelette D-glucosidique de la triple estérification. On notera toutefois que cette induction n'est pas observée dans le cas de la double estérification d'une unité racémique HHDP en 2,3- d'un D-glucopyranose protégé en position 1,4 et 6. Dans ce dernier cas les deux diastéréoisomères sont obtenus en quantités similaires.^[8]

Conclusion générale et perspectives

Nous avons abordé à travers ce manuscrit divers aspects de la chimie des ellagitannins *C*-arylglicosidiques.

Dans le premier chapitre, nous avons établi l'état de l'art concernant la chimie des polyphénols, notamment celui propre à la classe des ellagitannins *C*-arylglicosidiques dont les représentants principaux sont la vescalagine et la castalagine. Les aspects connus de biosynthèse, les sources naturelles et les activités biologiques des substances de cette famille ont ensuite été décrits. Les principales stratégies relatives à la synthèse totale d'ellagitannins ont ensuite été passées en revue. La première partie s'achève avec la description des révisions de structure des ellagitannins *C*-arylglicosidiques. En 1990, la stéréochimie de l'alcool en position 1 a été révisée par RMN sur la base de corrélations nOesy. Plus récemment, l'atropoisomérisation de l'unité triphénoyle NHTP a également été révisée par une étude de modélisation et de dichroïsme circulaire électronique.

Dans le second chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale d'un ellagitannin *C*-arylglicosidique porteur d'une unité NHTP : la vescaline. La synthèse a été accomplie à partir de deux unités structurales propres à cette famille : un cœur glucidique, le D-glucopyranose et différentes unités galloyles, dérivés de l'acide gallique. Les substrats de départ sont l'acétobromo- α -D-glucose et le gallate de méthyle tous deux disponibles commercialement.

La synthèse totale de la vescaline comporte quatre étapes clés :

- (1) la formation intramoléculaire de l'unité 2,3-(*S*)-**HHDP** par couplage oxydant
- (2) l'**ouverture du D-glucopyranose** par piégeage de l'aldéhyde *via* une réaction de Wittig
- (3) la création de la **liaison C-glicosidique** entre la position 1 du sucre et le carbone C_{2'}
- (4) la formation intramoléculaire de l'unité 2,3,5-(*S,R*)-**NHTP** par couplage oxydant

La voie de synthèse conduisant à la vescaline, obtenue avec un rendement global d'environ 2% sur 16 étapes, est résumée ci-dessous (schéma 66) :

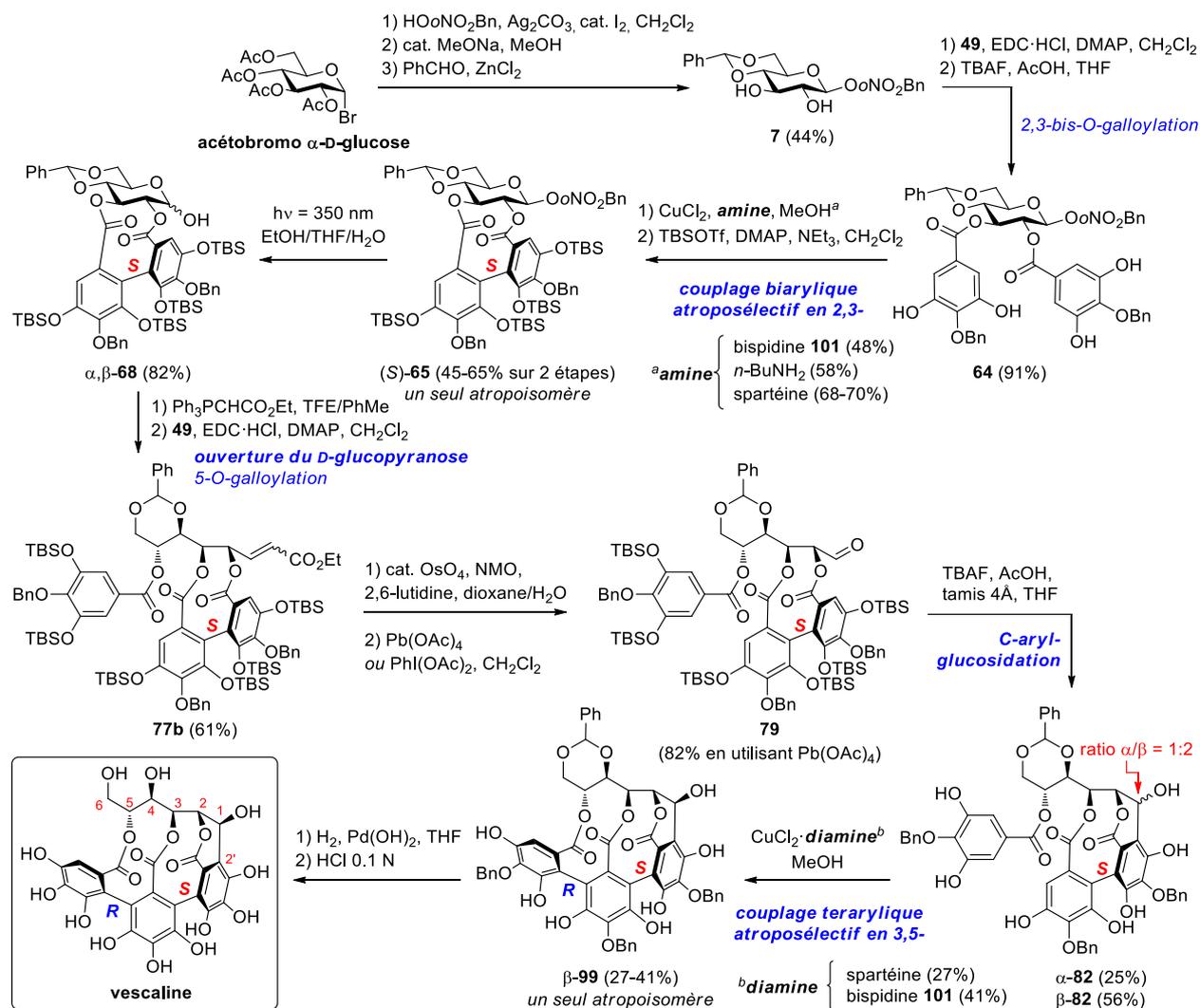


Schéma 66. Voie de synthèse conduisant à la vescaline

Dans le chapitre 3, nous avons décrit la synthèse totale de trois autres ellagitannins C-glucosidiques. La déprotection des benzyles et du 4,6-O-benzylidène de l'anomère α-82 obtenu minoritairement lors de l'étape de C-arylglicosidation conduit en une étape à la formation de la **punicacortéine A** préparée avec un rendement global de *ca* 4% sur 14 étapes. De la même manière, l'intermédiaire β-82 majoritaire conduit à la formation de l'**épipunicacortéine A** obtenue avec un rendement de *ca* 8% sur 14 étapes. L'épimère de la vescaline : la **castaline** issue de l'anomère minoritaire α-82 a été préparé en faible quantité avec un rendement de *ca* 1% sur 16 étapes.

Dans le chapitre 4, nous avons entamé la synthèse de la vescalagine, qui présente un motif 4,6-HHDP additionnel par rapport à la vescaline. Afin de réaliser la synthèse totale de la vescalagine, deux stratégies ont été mises en œuvre : la première consistait à construire séquentiellement les motifs HHDP selon l'ordre 2,3-HHDP → 4,6-HHDP. Ce travail a conduit à la préparation du dérivé 2,3-,4,6-dicouplé. La seconde stratégie, plus élégante et biomimétique mais nécessitant une régiosélectivité du couplage, consiste à réaliser les couplages 4,6- et 2,3- en cascade au cours d'une seule étape. Le di-

couplage en cascade 4,6- → 2,3- qui a convergé vers la formation d'un unique produit est accompagné d'une régiosélectivité et d'une atroposélectivité (*S*)- totales. L'intermédiaire désiré porteur des motifs 2,3-(*S*)-HHDP et 4,6-(*S*)-HHDP a ainsi été préparé directement à partir du tétragallate correspondant. En poursuivant l'une de ces deux stratégies, il devient envisageable d'accéder à une grande variété d'ellagitannins monomériques porteur du motif 4,6-(*S*)-HHDP (glucopyranosique ⁴C₁ et C-glucosidiques) dont le représentant phare de cette famille est la vescalagine.

Dans le chapitre 5, nous avons essayé de confirmer la stéréochimie absolue des ellagitannins C-arylglucosidiques. En effet, les révisions de structure proposées étant à ce jour uniquement basées sur des résultats spectroscopiques (RMN, dichroïsme circulaire), l'obtention d'une structure moléculaire par DRX permettrait de confirmer sans ambiguïté l'atropoisomérisation du motif (*S,R*)-NHTP. Dans ce but, des tentatives de cristallisation ont été réalisées. Cependant, la préparation de cristaux de vescalagine naturelle (ou de dérivés présentant aussi le motif NHTP) s'est révélée infructueuse. D'autre part, le projet de co-cristallisation de l'adduit vescalagine-galactose avec la lectine lecA réalisée en collaboration avec l'équipe de J.-L. Reymond n'a pas encore fourni de résultat satisfaisant probablement dû à une affinité non-spécifique de la vescalagine pour la lectine lecA. Afin de limiter cette interaction parasite, différentes alternatives ont été proposées, notamment sur la base d'une protection des fonctions phénoliques.

Enfin sont consignés en anglais dans le chapitre 6 (partie expérimentale) les protocoles expérimentaux et les données spectrales propres aux intermédiaires de synthèse et aux produits naturels (vescaline, puniacortéine A, épipunacortéine A et castaline). Un complément d'information exclusivement dédié aux produits naturels synthétisés est également fourni à la fin de ce chapitre (annexes 1 à 4).

Les différents résultats obtenus au cours de ce travail ont ouvert la voie à la synthèse d'ellagitannins plus complexes que la vescaline, particulièrement la sous-famille des ellagitannins C-arylglucosidiques, mais également à leurs précurseurs biogénétiques : du β-PGG à la vescalagine en passant notamment par la pédunculagine, la liquidambine et la stachyurine. En effet, les intermédiaires de synthèse de la stratégie envisagée sont les analogues protégés des produits naturels. La formation en cascade des motifs 4,6- puis 2,3-(*S*)-HHDP, réalisée par couplage oxydant intramoléculaire d'un 2,3,4,6-tétragallate protégé en position 1, constitue un pas en avant vers l'établissement d'une stratégie totalement biomimétique d'accès aux ellagitannins et vers une meilleure compréhension de leur biosynthèse.

De manière plus générale, les méthodologies développées notamment pour l'élaboration des étapes de C-arylglucosidation mettant en jeu un aldéhyde et une unité HHDP et les nouvelles conditions de couplage bi-/terarylique pourront servir d'outils dans un contexte de synthèse totale de produits naturels sensibles et structurellement complexes.

Chapitre 6. Experimental part

1. General

Solvents for solution phase reactions were either dispensed from a solvent purification system that passes solvents through packed columns of dry neutral alumina [dichloromethane, toluene] or purified by distillation from sodium/benzophenone [tetrahydrofuran (THF)] under argon immediately before use. *N,N*-dimethylformamide (DMF) was purchased in anhydrous grade from Sigma-Aldrich and used without further purification. Methanol (MeOH) and ethanol (EtOH) were distilled from CaH₂ under argon prior to use. Acetone, ethyl acetate (EtOAc), petroleum ether (PET), cyclohexane, chloroform (CHCl₃), diethyl ether (Et₂O) and dioxane were used as received. HPLC-quality acetonitrile (CH₃CN), HPLC-quality MeOH and MilliQ water were used for HPLC analyses and purifications.

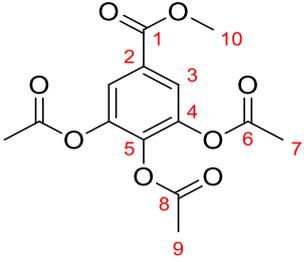
Reagents were purchased at the highest commercial quality and used without further purification unless otherwise stated. Photochemical reactions were carried out using a Rayonet RMR-600 photoreactor equipped with four RMR-3500A lamps (4 W). Evaporations were conducted under reduced pressure at temperatures less than 35 °C unless otherwise noted. Reactions were monitored by analytical thin layer chromatography (TLC) carried out on Merck silica gel 60 F₂₅₄ plates. Compounds were visualized with a UV lamp (λ 254, 365 nm) and stained with a solution of potassium permanganate. For highly polar compounds, reactions were monitored by HPLC on a reverse phase column (Pursuit C18, Varian), using MeOH + 0.1% HCO₂H / H₂O + 0.1% HCO₂H or MeCN / H₂O + 0.1% HCO₂H as the mobile phase (UV detection at 280 nm).

Column chromatography was carried out under positive pressure using 40-63 μ m silica gel (Merck) and the indicated solvents. Preparative HPLC was performed on a Varian semi-preparative LC system using a Varian Microsorb 100-8 C18 (41.4 \times 250 mm) column. Purification on preparative TLC plates were carried out on Merck TLC silica gel 60 F₂₅₄ plates (20 \times 20 cm).

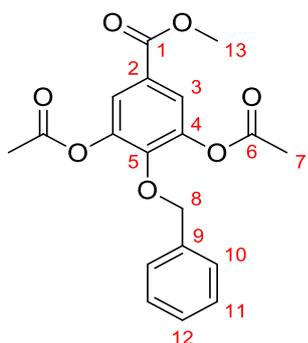
Melting points were recorded in open capillary tubes on a Buchi B-540 apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on a Bruker IFS55 FT-IR spectrometer. NMR spectra of samples in the indicated solvent were recorded on Bruker Avance 300, 400 or 600 MHz spectrometer and were calibrated using residual solvent as internal reference. The following abbreviations were used to indicate multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, bs = broad singlet, and AB = AB quartet. Carbon multiplicities were determined by DEPT 135 experiments. Diagnostic correlations were obtained by two-dimensional COSY, HSQC and HMBC experiments. Circular Dichroism (CD)

spectra were measured on a JASCO J-815 using the wavelength range 350-200 nm, scanning at 0.5 nm intervals with an averaging time of 1 s at 20 °C in a 2 mm cell. The concentration of the solution used was 60 µg per 1 ml of MeOH. Optical rotation measurements were carried out on a polarimeter JASCO P-2000ST equipped with two lamps: sodium (Na) at 589 nm and mercury (Hg) at 546 nm. Low resolution (ESIMS) and/or high resolution (HRMS) mass spectrometric analyses were obtained by electrospray ionization and performed either at the mass spectrometry facility of the Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB, CNRS-UMS 3033, Pessac, France) or at the Centre d'Etudes Structurales et d'Analyses de Molécules Organiques (CESAMO) of the Institut des Sciences Moléculaires (ISM, CNRS-UMR 5255, Talence, France).

2. Synthesis and characterization of products

Methyl-3,4,5-triacetoxybenzoate (52)	
	Chemical Formula: C ₁₄ H ₁₄ O ₈ Exact Mass: 310.0689 Molecular Weight: 310.2562 CAS Number: 20189-90-6 Aspect: White crystals
<p>According to the procedure described in the literature,^[184] a mixture of commercially available methyl gallate (1 g, 5.4 mmol, 1 equiv) and acetic anhydride (0.25 ml, 22 mmol, 4 equiv) in pyridine (5 ml) was stirred 16 h at room temperature. The reaction mixture was then poured into 10% solution of HCl in brine (20 ml) and extracted with EtOAc (3 × 15 ml). The combined organic layers were washed with 10 % aqueous solution of NaHCO₃ until pH 8 and brine (50 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. After recrystallization in EtOH, 52 was obtained as white crystals (1.4 g, 83%).</p>	
<p>m.p. 127 °C (EtOH) [lit.^[184] m.p. 126.5-128 °C (EtOH)] R_f = 0.28 (40:60 EtOAc/cyclohexane) IR (neat) ν_{max} 1783, 1720, 1430, 1370, 1325, 1166 cm⁻¹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.27 (s, 6H, H₇), 2.28 (s, 3H, H₉), 3.88 (s, 3H, H₁₀), 7.78 (s, 2H, H₃) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.4 (C₆), 166.2/164.6 (C₁/C₈), 143.2 (C₄), 138.4 (C₅), 127.9 (C₂), 121.9 (C₃), 52.2 (C₁₀), 20.2 (C₇), 19.8 (C₉) ESIMS m/z (%) 305 [M+Na]⁺ (100), 283 [M+H]⁺ (47)</p>	

Methyl-3,5-diacetoxy-4-(benzyloxy)benzoate (**53**)



Chemical Formula: C₁₉H₁₈O₇

Exact Mass: 358.1053

Molecular Weight: 358.3420

CAS Number: 102019-30-7

Aspect: White powder

According to the procedure described in the literature,^[184] a mixture of **52** (13.7 g, 44.2 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (18.3 g, 132.5 mmol, 3 equiv), KI (1.1 g, 6.6 mmol, 0.15 equiv) and benzyl chloride (11.2 g, 88.3 mmol, 2 equiv) was stirred in acetone (400 ml) under reflux for 18 h. The reaction mixture was then cooled, poured into water and extracted with Et₂O (3 × 100 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 × 100 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting crude material was purified by column chromatography (Eluent: EtOAc/PET 0:100 → 25:75) to afford **53** as a white powder (11.7 g, 74%).

m.p. 94 °C (EtOH) [lit.^[184] m.p. 94-96 °C (EtOH)]

R_f = 0.61 (40:60 EtOAc/PET)

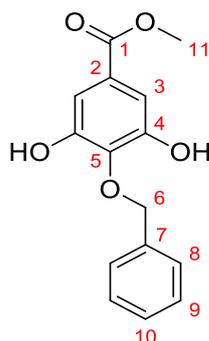
IR (neat) ν_{\max} 1776, 1722, 1499, 1435, 1374, 1325, 1183, 1041 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.18 (s, 6H, H₇), 3.87 (s, 3H, H₁₃), 5.05 (s, 2H, H₈), 7.32-7.37 (m, 5H, H₁₀/H₁₁/H₁₂), 7.70 (s, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.4 (C₆), 165.1 (C₁), 147.3 (C₉), 144.0 (C₄), 136.6 (C₅), 128.4 (C₁₂), 128.2/127.6 (C₁₀/C₁₁), 125.5 (C₂), 122.5 (C₃), 75.6 (C₈), 52.3 (C₁₃), 20.5 (C₇)

ESIMS m/z (%) 359 [M+H]⁺ (100)

Methyl-4-(benzyloxy)-3,5-dihydroxybenzoate (**54**)



Chemical Formula: C₁₅H₁₄O₅

Exact Mass: 274.0841

Molecular Weight: 274.2687

CAS Number: 91925-82-5

Aspect: White powder

From commercially available **methyl gallate**^[151]

To a solution of commercially available methyl gallate (1.00 g, 5.45 mmol, 1 equiv) in DMF (50 ml) were added KHCO₃ (1.08 g, 10.85 mmol, 2 equiv), KI (5.4 mg, 32 μmol, 0.006 equiv), and BnBr (0.93 g, 5.45 mmol, 1 equiv) under an argon atmosphere. After being stirred for 24 h at rt, the mixture was filtered through a cotton-Celite[®] pad. The filtrate was evaporated to remove DMF. After addition of H₂O (50 ml) to the residue, the aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 × 30 ml). The combined organic layers were successively washed with saturated aqueous NH₄Cl (4 × 30 ml), H₂O (2 × 30 ml), and brine (2 × 30 ml). After separation, the organic phase was dried on Na₂SO₄ and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography (Elution with EtOAc/cyclohexane 100:0 → 30:70) to produce pure **54** as a white powder (1.06 g, 71%).

Via hydrolysis of **53**^[184]

According to the procedure described in the literature, a solution of K₂CO₃ (8.4 g, 61 mmol, 10 equiv) in water (25 ml) was added to a solution of **10** (2.18 g, 6.1 mmol, 1 equiv) in MeOH (50 ml). After being stirred at rt for 3 h, the reaction mixture was acidified with an excess of 1 M HCl until pH 1. The acidified aqueous solution was extracted with EtOAc (3 × 50 ml). The combined organic layers were washed with brine (50 ml) and water (50 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The deacetylated product **54** was obtained as an orange powder (1.7 g, 100%) and used in next step without further purification.

m.p. 134 °C [lit.^[184] m.p. 134-135 °C]

R_f = 0.23 (30:70 EtOAc/cyclohexane)

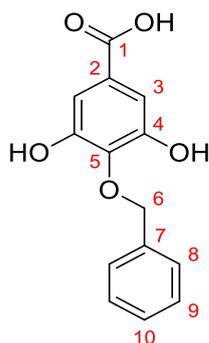
IR (neat) ν_{max} 3540, 1720, 1603, 1456, 1440, 1366, 1005 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.81 (s, 3H, H₁₁), 5.19 (s, 2H, H₆), 7.12 (s, 2H, H₃), 7.29-7.53 (m, 5H, H₈/H₉/H₁₀), 8.38 (2H, OH)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 168.5 (C₁), 151.9 (C₄), 139.6/138.8 (C₅/C₇), 129.9/129.2 (C₈/C₉), 129.1 (C₁₀), 126.4 (C₂), 110.1 (C₃), 75.1 (C₆), 52.5 (C₁₁)

CIMS *m/z* (%) 274 [M+H]⁺ (100), 292 [M+NH₄]⁺ (82)

Methyl-4-(benzyloxy)-3,5-dihydroxybenzoic acid (**55**)



Chemical Formula: C₁₄H₁₂O₅

Exact Mass: 260.0685

Molecular Weight: 260.2421

CAS Number: 100622-15-9

Aspect: Orange powder

Via hydrolysis of **53**

To a stirred solution of **53** (11.7 g, 33 mmol, 1 equiv) in a 1:1 mixture of THF/H₂O (400 ml) was added KOH (37 g, 660 mmol, 20 equiv) and the resulting mixture was heated to 50 °C for 5 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with 40 ml of water. The mixture was then washed with EtOAc to remove excess of THF. 1 M aqueous solution HCl was then added to the aqueous layer until pH 1. After extraction with EtOAc (3 × 150 ml), the organic layer was washed with brine (400 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give **55** as an orange powder (9.5 g, 100%).

Via hydrolysis of **54**

To a stirred solution of **54** (579 mg, 2.1 mmol, 1 equiv) in a 3:3:1 mixture of THF/MeOH/H₂O (20 ml) was added crushed NaOH (280 mg, 7 mmol, 3.3 equiv). The mixture was then stirred at room temperature for 2.5 h. Excess of MeOH was evaporated and 5M aqueous solution of HCl was added to acidify the reaction mixture. The mixture was extracted with EtOAc (3 × 20 ml) and the organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the saponified product **55** as an orange powder (545 mg, 99%).

m.p. 170 °C [lit.^[259] m.p. 169.5-170.5°C (Et₂O/PET)

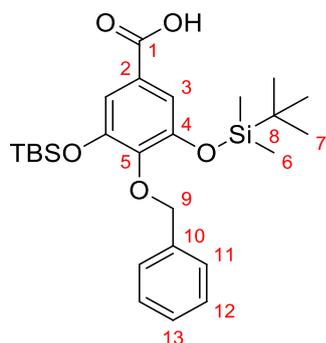
R_f = 0.05 (40:60 EtOAc/PET)

IR (neat) ν_{\max} 3305, 1691, 1599, 1456, 1344, 1265, 1181, 1055 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 5.19 (s, 2H, H₆), 7.13 (s, 2H, H₃), 7.28-7.54 (m, 5H, H₈/H₉/H₁₀), 8.35 (2H, OH)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 167.5 (C₁), 151.3 (C₄), 138.9/138.6 (C₅/C₇), 129.3/129.0 (C₈/C₉), 128.8 (C₁₀), 126.7 (C₂), 110.2 (C₃), 74.6 (C₆)

ESIMS *m/z* (%) no ionization

4-(Benzyloxy)-3,5-[di(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]benzoic acid (**49**)Chemical Formula: C₂₆H₄₀O₅Si₂

Exact Mass: 488.2414

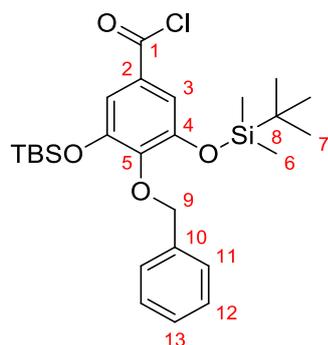
Molecular Weight: 488.7638

Aspect: Orange crystals

According to the previously described procedure,^[9] with slight technical modifications at the crystallisation stage, compound **55** (5.7 g, 22 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry DMF (40 ml). Imidazole (15 g, 220 mmol, 10 equiv) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (16.7 g, 110 mmol, 5 equiv) were then added and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 24 h. After addition of Et₂O (150 ml), the resulting organic mixture was washed 8 times with brine (8 × 100 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to afford the trisilylated product as an orange oil. This crude material was dissolved in THF (40 ml). A 3:1 mixture of AcOH/H₂O (120 ml) was then added to the solution and the mixture was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction was quenched by slowly adding NaHCO₃ (10 g) and the mixture was stirred for 10 min. After cautious addition of water (100 ml), the resulting aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 150 ml). The combined organic layers were washed with water until the aqueous layer turned to pH 5-6, then washed with brine (200 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to yield a crude material as an orange oil. Successive crystallization from MeOH furnished **49** as orange crystals (9.4 g, 88%).

m.p. 155 °C (MeOH)**R_f** = 0.49 (40:60 EtOAc/PET)**IR** (neat) ν_{\max} 2955, 2930, 2889, 2859, 1686, 1578, 1431, 1346, 1265, 1213, 1102 cm⁻¹**¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.18 (s, 12H, H₆), 0.96 (s, 18H, H₇), 5.07 (s, 2H, H₉), 7.28 (s, 2H, H₃), 7.29-7.44 (m, 5H, H₁₁/H₁₂/H₁₃)**¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9 (C₁), 149.8 (C₄), 147.1 (C₅), 137.5 (C₁₀), 128.1/127.8 (C₁₁/C₁₂), 127.7 (C₁₃), 124.0 (C₂), 116.5 (C₃), 74.2 (C₉), 25.7 (C₇), 18.3 (C₈), -4.5 (C₆)**ESIMS** m/z (%) 487 [M-H]⁻ (100)**HRMS** calcd for C₂₆H₃₉O₅Si₂ [M-H]⁻ 487.2336, found 487.2360

4-(Benzyloxy)-3,5-[di(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]benzoyl chloride (**57**)



Chemical Formula: C₂₆H₃₉ClO₄Si₂

Exact Mass: 506.2075

Molecular Weight: 507.2095

Aspect: Pale orange oil

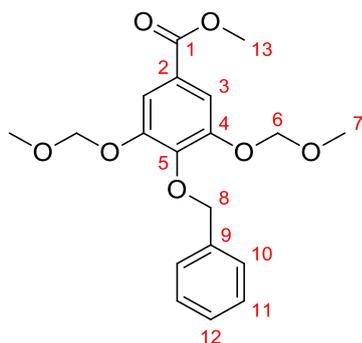
According to the procedure described in the literature,^[188] to a stirred solution of **49** (641 mg, 1.31 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (13 ml) at room temperature under nitrogen was added dropwise Ghosez's reagent, *i.e.* 1-dimethylamino-1-chloro-2-methyl-propene (0.35 ml, 2.62 mmol, 2 equiv). The resulting pale orange solution was stirred for 3 h at room temperature and the solvent was then stripped off. The excess of Ghosez's reagent was finally removed *in vacuo* to give **57** as a pale orange oil (664 mg, 100%) which was used for the next step without further purification.

R_f = 0.90 (10:90 EtOAc/PET)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.21 (s, 12H, H₆), 0.99 (s, 18H, H₇), 5.13 (s, 2H, H₉), 7.30-7.44 (m, 7H, H₃/H₁₁/H₁₂/H₁₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.2 (C₁), 149.9 (C₄), 148.6 (C₅), 137.1 (C₁₀), 128.2/127.9 (C₁₁/C₁₂/C₁₃), 127.6 (C₂), 117.8 (C₃), 74.3 (C₉), 25.7 (C₇), 18.3 (C₈), -4.5 (C₆)

ESIMS *m/z* (%) 529 [M+Na]⁺ (100)

4-(Benzyloxy)-3,5-(dimethoxymethoxy)benzoate (**58**)Chemical Formula: C₁₉H₂₂O₇

Exact Mass: 362.1366

Molecular Weight: 362.3738

CAS Number: 1034343-25-3

Aspect: Colorless syrup

According to the procedure described in the literature,^[260] to an ice-cold solution of **54** (5 g, 18.2 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (125 ml) and dimethoxymethane (37.1 ml) was added an excess of P₂O₅ (20.7 g, 12 mmol, 8 equiv) in three portions. The mixture was 18 h at rt and was then filtered. The residual solid was washed with CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) and the combined CH₂Cl₂ layers were successively washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (150 ml), 1 M aqueous solution of NaOH (150 ml), water (2 × 150 ml), brine (150 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting liquid residue was purified by column chromatography (Et₂O/CH₂Cl₂/PET 1:1:4) to give **58** as a colorless syrup (3.6 g, 55%).

R_f = 0.48 (30:70 EtOAc/cyclohexane)

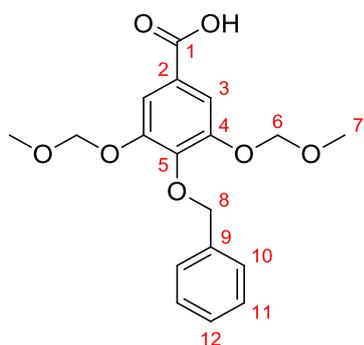
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (s, 6H, H₇), 3.88 (s, 3H, H₁₃), 5.13 (s, 2H, H₆), 7.29-7.47 (m, 5H, H₁₀/H₁₁/H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 166.4 (C₁), 150.9 (C₄/C₅), 137.3 (C₉), 128.4/128.3 (C₁₀/C₁₁), 128.1 (C₁₂), 125.6 (C₂), 112.0 (C₃), 95.4 (C₆), 75.2 (C₈), 56.4 (C₇), 52.2 (C₁₃)

ESIMS: *m/z* (%) = 363 [M+H]⁺ (100)

HRMS calcd for C₁₉H₂₃O₇ [M+H]⁺ 363.1444, found 363.1451

4-(Benzyloxy)-3,5-(dimethoxymethoxy)benzoic acid (**46**)



Chemical Formula: C₁₉H₂₂O₇

Exact Mass: 348.1209

Molecular Weight: 348.3472

CAS Number: 1034343-24-2

Aspect: White solid

According to the procedure described in the literature,^[145] a solution of LiOH·H₂O (2.1 g, 50 mmol, 5 equiv) in H₂O (10 ml) was added to a solution of **58** (3.6 g, 9.9 mmol, 1 equiv) in MeOH (60 ml) and THF (30 ml). The stirred resulting mixture was then heated at reflux for 2 h. After cooling to room temperature, a 1 M aqueous solution of HCl (100 ml) was added to the reaction mixture. After evaporation of MeOH and THF, the resulting mixture was extracted with EtOAc (3 × 100 ml). The combined organic layers were successively washed with water (2 × 150 ml) and brine (150 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to afford pure **46** as a white solid (3.46 g, 100%).

m.p. 114 °C (EtOH) [lit.^[145] m.p. 113-116 °C (EtOH)]

R_f = 0.15 (30:70 EtOAc/cyclohexane)

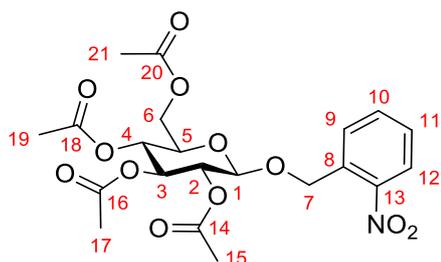
IR (neat) ν_{\max} 2956, 2628, 1686, 1584, 1430, 1320, 1225, 1158, 1110, 1045, 920 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.48 (s, 6H, H₇), 5.15 (s, 2H, H₈), 5.27 (s, 4H, H₆), 7.27-7.55 (m, 5H, H₁₀/H₁₁/H₁₂), 7.55 (s, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 167.4 (C₁), 152.0 (C₄), 144.2 (C₅), 139.0 (C₉), 128.9/128.7 (C₁₀/C₁₁), 128.4 (C₁₂), 126.6 (C₂), 112.9 (C₃), 96.4 (C₆), 75.4 (C₈), 56.5 (C₇)

ESIMS: m/z (%) = 347 [M-H]⁻ (100)

2-Nitrobenzyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside (**59**)



Chemical Formula: C₂₁H₂₅NO₁₂

Exact Mass: 483.1377

Molecular Weight: 483.4227

CAS Number: 34546-55-9

Aspect: White crystals

From commercially available acetobromo- α -D-glucose^[193]

According to the procedure described in the literature, to a solution of commercially available 2-nitrobenzyl alcohol (7.40 g, 48.36 mmol, 5 equiv) in dry CH₂Cl₂ (40 ml) were added Ag₂CO₃ (8.00 g, 29.02 mmol, 3 equiv), and four crystals of iodine. The reaction was stirred over 4 Å molecular sieves for 15 minutes. A solution of commercially available acetobromo- α -D-glucose (3.98 g, 9.67 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (20 ml) (also stirred over 4 Å molecular sieves for 15 minutes) was then added dropwise. The reaction flask was shielded from light and stirred at room temperature under nitrogen for 16 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite®, and evaporated. Crude material was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane 0:100 → 25:75) to afford **59** as white crystals (3.27 g, 70%) together with undesired orthoester **60** (0.91 g, 19%).

From orthoester **60**^[196]

A solution containing the orthoester **60** (1.72 g, 3.56 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (45 ml) was cooled to 0 °C under argon, and BF₃·OEt₂ (550 μ l, 4.40 mmol, 1.2 equiv) was added to the stirring mixture. After, the resulting reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, it was quenched with 20 ml of saturated aqueous NaHCO₃ solution and 25 ml of EtOAc was added. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic extract was washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution and brine, dried with Na₂SO₄, and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography using EtOAc/cyclohexane (0:100 → 25:75) as eluent to give the product **59** (1.23 g, 71%).

m.p. 67-68 °C

R_f = 0.20 (30:70 EtOAc/cyclohexane)

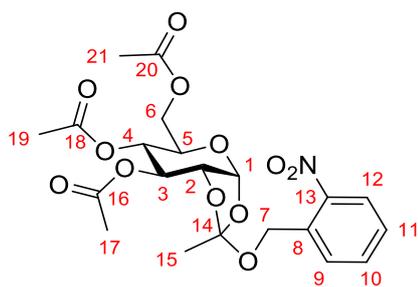
IR (NaCl) ν_{\max} 2962, 1740, 1530, 1369, 1227, 1042 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.02 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 3.73-3.79 (m, 1H, H₅), 4.15 (dd, *J* = 2.2, 12.3 Hz, 1H, H₆), 4.30 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H, H₆), 4.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁), 5.06 and 5.26 (AB, *J*_{AB} = 14.5 Hz, 2H, H₇), 5.10-5.25 (m, 3H, H₂/H₃/H₄), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₁), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₉), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₀), 8.09 (dd, *J* = 1.1, 8.1 Hz, 1H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6/170.1/169.4/169.4 (C₁₄/C₁₆/C₁₈/C₂₀), 147.0 (C₁₃), 133.8 (C₉), 133.4 (C₈), 128.8 (C₁₀), 128.3 (C₁₁), 124.7 (C₁₂), 100.4 (C₁), 71.9 (C₅), 72.6/71.2/68.3 (C₂/C₃/C₄), 68.1 (C₇), 61.7 (C₆), 20.6/20.6/20.5 (C₁₅/C₁₇/C₁₉/C₂₁)

CIMS *m/z* (%) 501 [M+NH₄]⁺ (100), 455 (61), 366 (34), 331 (33), 106 (76)

Compound **60**



Chemical Formula: C₂₁H₂₅NO₁₂

Exact Mass: 483.1377

Molecular Weight: 483.4227

Aspect: White solid

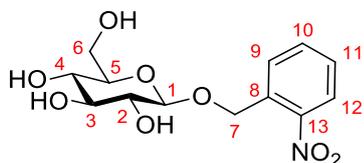
R_f = 0.25 (40:60 EtOAc/cyclohexane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.41 (s, 3H), 1.82 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 6H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.19-4.21 (m, 2H), 4.35 (ddd, *J* = 0.8, 3.1, 5.2 Hz, 1H), 4.89-4.96 (m, 3H), 5.20 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.61-7.74 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6, 169.6, 169.1, 147.1, 133.8, 133.7, 128.6, 128.1, 124.7, 121.5, 97.0, 73.3, 70.0, 68.0, 67.1, 63.0, 62.4

ESIMS *m/z* (%) 506 [M+Na]⁺ (35), 381 (100)

2-Nitrobenzyl-β-D-glucopyranoside (**61**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₇NO₈

Exact Mass: 315.0954

Molecular Weight: 315.2760

CAS Number: 34546-53-7

Aspect: White crystals

According to the procedure described in the literature,^[198] a catalytic amount of MeONa was added to a stirred solution of **59** (5.85 g, 12.1 mmol, 1 equiv) in dry MeOH (100 ml). TLC analysis indicated after 30 minutes complete conversion of starting material. The solution was then neutralized with Dowex[®] 50X8-400 ion-exchange resin (H⁺ form), filtered, and evaporated. Crude material was purified by column chromatography (5% acetone in EtOAc) to yield **61** as white crystals (3.75 g, 100%).

m.p. 125 °C [lit.^[192] m.p. 131 °C]

R_f = 0.15 (5:95 acetone/EtOAc)

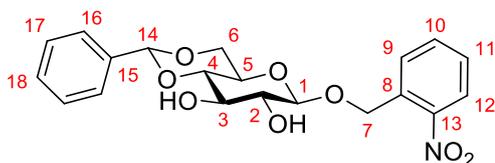
IR (KBr) ν_{max} 3302 (st), 1522, 1336, 1077, 1037, 737 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, methanol-*d*₄) δ (ppm): 3.32-3.43 (m, 4H, H₂/H₃/H₄/H₅), 3.69 (dd, *J* = 4.9, 11.9 Hz, 1H, H₆), 3.88 (dd, *J* = 2.0, 11.1 Hz, 1H, H₆), 4.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁), 5.08 and 5.29 (AB, *J*_{AB} = 15.3 Hz, 2H, H₇), 7.51 (td, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1H, H₁₀), 7.71 (td, *J* = 1.3, 7.2 Hz, 1H, H₁₁), 8.02 (dd, *J* = 1.0, 7.7 Hz, 1H, H₁₂), 8.09 (dd, *J* = 1.3, 8.1 Hz, 1H, H₉)

¹³C NMR (75 MHz, methanol-*d*₄) δ (ppm): 148.6 (C₁₃), 135.5 (C₈), 134.8 (C₁₁), 130.3 (C₁₂), 129.3 (C₁₀), 125.5 (C₉), 103.9 (C₁), 77.9/75.1/71.4 (C₂/C₃/C₄/C₅), 68.5 (C₇), 62.5 (C₆)

CIMS *m/z* (%) 333 [M+NH₄]⁺ (100), 180 (49), 122 (47), 120 (73), 88 (41)

2-Nitrobenzyl-4,6-*O*-benzylidene-β-D-glucopyranoside (**7**)



Chemical Formula: C₂₀H₂₁NO₈

Exact Mass: 403,1267

Molecular Weight: 403.3826

CAS Number: 173204-63-2

Aspect: Orange solid

According to the procedure described in the literature,^[128] ZnCl₂ (1.7 g, 12.6 mmol, 5.3 equiv) was added under nitrogen to a suspension of **61** (0.7 g, 2.4 mmol, 1 equiv) in 8 ml of benzaldehyde and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction solution was then poured into ice, and the crude product was extracted with EtOAc (3 × 10 ml). The combined extracts were washed with brine (3 × 10 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. Further concentration under high vacuum to remove excess of benzaldehyde furnished an orange oil which was purified by column chromatography (80:20 → 40:60 cyclohexane/EtOAc) to yield **7** as an orange solid (0.7 g, 78%).

m.p. 165 °C

R_f = 0.10 (40:60 EtOAc/cyclohexane)

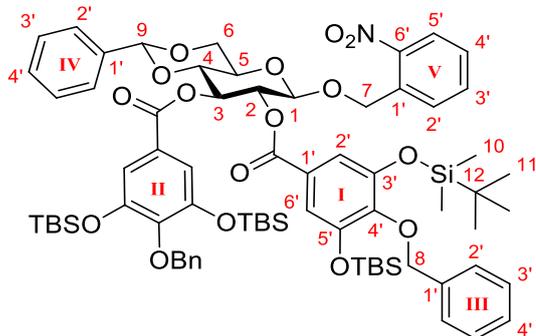
IR (neat) ν_{\max} 3434, 3063, 3031, 2917, 2874, 1455, 1380, 1094, 1027, 1002 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.42-3.66 (m, 3H, H₂/H₄/H₅), 3.74-3.87 (m, 2H, H₃/H₆), 4.36 (dd, *J* = 4.8, 10.5 Hz, 1H, H₆), 4.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁), 5.11 and 5.28 (AB, *J*_{AB} = 14.7 Hz, 2H, H₇), 5.53 (s, 1H, H₁₄), 7.33-7.53 (m, 6H, H₁₆/H₁₇/H₁₈/H₁₀), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₁), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₂), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₉)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.3 (C₁₃), 136.9 (C₁₅), 133.7 (C₁₁), 133.6 (C₈), 129.3 (C₁₈), 129.1 (C₁₂), 128.4/128.4 (C₁₆/C₁₇), 126.3 (C₁₀), 124.7 (C₉), 102.8 (C₁), 101.9 (C₁₄), 80.4 (C₄), 74.6 (C₂), 73.3 (C₃), 68.6 (C₆), 68.2 (C₇), 66.5 (C₅)

CIMS *m/z* (%) 404 [M+H]⁺ (48), 122 (94), 108 (100)

2-Nitrobenzyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(4-(benzyloxy)-3,5-[di(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy])benzoyl- β -D-glucopyranoside (**62**)



Chemical Formula: C₇₂H₉₇NO₁₆Si₄

Exact Mass: 1343.5884

Molecular Weight: 1344.8797

Aspect: White foam

According to the procedure described in the literature,^[145] to a solution of **7** (3.4 g, 8.4 mmol, 1 equiv) and **49** (10.24 g, 20.95 mmol, 2.5 equiv) in CH₂Cl₂ (335 ml) were added at 0 °C DMAP (3.3 g, 26.9 mmol, 7 equiv) and EDC·HCl (3.7 g, 19.2 mmol, 5 equiv). The solution was purged with argon and stirred at room temperature for 18 h. A 1 M aqueous solution of H₃PO₄ (200 ml) was then added to quench the reaction and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 150 ml). The organic layer was then washed with brine (2 × 150 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography with Et₂O/PET (1:99 → 20:80) to furnish **62** as a white foam (10.3 g, 91%).

m.p. 65-67 °C

R_f = 0.52 (10:90 EtOAc/PET)

IR (neat) ν_{\max} 2955, 2930, 2865, 2859, 1733, 1578, 1528, 1428, 1348, 1254, 1215, 1094, 1007 cm⁻¹

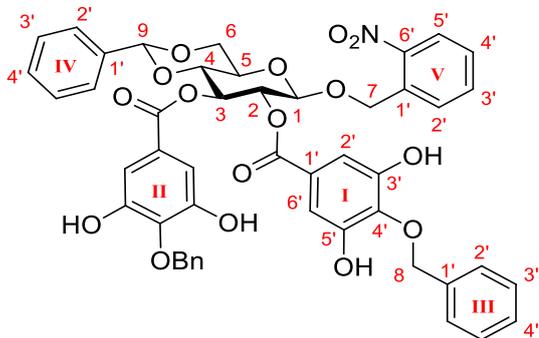
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.12 (s, 6H, H₁₀), 0.12 (s, 6H, H₁₀), 0.13 (s, 6H, H₁₀), 0.14 (s, 6H, H₁₀), 0.93 (s, 36H, H₁₁), 3.75 (dt, *J* = 4.7, 9.5 Hz, 1H, H₅), 3.86-3.97 (m, 2H, H₄/H₆), 4.48 (dd, *J* = 4.7, 10.2 Hz, 1H, H₆), 4.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁), 4.96-5.06 (m, 4H, H₈), 5.08 and 5.36 (AB, *J*_{AB} = 15.7 Hz, 2H, H₇), 5.56 (s, 1H, H₉), 5.56 (s, 1H, H₂), 5.74 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.17 (s, 2H, H_{2'V}/H_{2'IV}/H_{6'V}/H_{6'IV}), 7.17 (s, 2H, H_{2'V}/H_{2'IV}/H_{6'V}/H_{6'IV}), 7.28-7.48 (m, 17H, H_{2'III}/H_{3'III}/H_{4'III}/H_{2'IV}/H_{3'IV}/H_{4'IV}/H_{3'V}/H_{4'V}), 7.73 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H, H_{2'V}), 8.08 (dd, *J* = 1.4, 8.0 Hz, 1H, H_{5'V})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.9 (C_{I=O}), 164.6 (C_{II=O}), 149.7/149.6 (C_{3'V}/C_{3'IV}/C_{5'V}/C_{5'IV}), 146.6/146.5 (C_{4'V}/C_{4'IV}), 146.5 (C_{6'V}), 124.2/124.0 (C_{1'V}/C_{1'IV}), 116.1 (C_{2'V}/C_{2'IV}/C_{6'V}/C_{6'IV}), 101.6 (C₉), 101.5 (C₁), 78.9 (C₄), 74.1 (C₈), 72.2 (C₂), 71.7 (C₃), 68.5 (C₆), 68.2 (C₇), 66.7 (C₅), 25.7 (C₁₁), 25.7 (C₁₁), 18.3 (C₁₂), -4.5 (C₁₀), -4.5 (C₁₀)

ESIMS *m/z* (%) 1344 [M+H]⁺ (100)

HRMS calcd for C₇₂H₉₇NO₁₆Si₄Na [M+Na]⁺ 1366.5782, found 1366.5753

2-Nitrobenzyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis[4-(benzyloxy)-3,5-dihydroxy]benzoyl- β -D-glucopyranoside (**64**)



Chemical Formula: C₄₈H₄₁NO₁₆

Exact Mass: 887.2425

Molecular Weight: 887.8362

Aspect: Pale orange foam

To a solution of **62** (4.2 g, 3.2 mmol, 1 equiv) in dry THF (100 ml) were added acetic acid (2.9 ml, 51.2 mmol, 16 equiv) and a 1 M solution of TBAF in THF (19.2 ml, 19.2 mmol, 6 equiv). The solution was stirred under nitrogen at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then diluted with 1 M aqueous solution of H₃PO₄ (100 ml), extracted with EtOAc (100 ml) and the organic layer was washed with brine (100 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give a residue, which was purified by column chromatography (EtOAc/PET 1:9 → 4:6) to afford **64** as a pale orange foam (2.8 g, 3.2 mmol, 100%).

R_f = 0.58 (50:50 EtOAc/PET)

IR (neat) ν_{\max} 1717, 1703, 1523, 1456, 1352, 1213, 1094, 1057 cm⁻¹

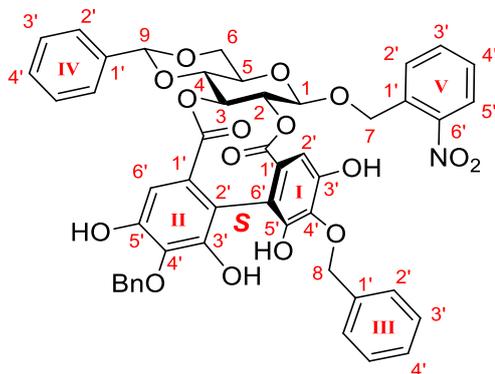
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.86-3.98 (m, 2H, H₅/H₆), 4.11 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₄), 4.42 (dd, *J* = 4.1, 9.4 Hz, 1H, H₆), 5.12-5.31 (m, 7H, H₁/H₇/H₈), 5.47 (dd, *J* = 7.9, 9.5 Hz, 1H, H₂), 5.71 (s, 1H, H₉), 5.74 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.06 (s, 2H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II}), 7.08 (s, 2H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II}), 7.28-7.53 (m, 17H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{2IV}/H_{3IV}/H_{4IV}/H_{3V}/H_{4V}), 7.70-7.73 (m, 1H, H_{2V}), 8.06-8.09 (m, 1H, H_{5V}), 8.37 (s, 1H, OH), 8.41 (s, 1H, OH)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 165.3 (C_{II}=O), 165.1 (C_I=O), 150.9/150.9 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 147.5 (C_{6V}), 138.9/138.9 (C_{4I}/C_{4II}), 138.1 (C_{1III}), 138.0 (C_{1IV}), 134.5 (C_{1V}), 134.2 (C_{4V}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.7 (C_{2IV}/C_{3IV}), 125.3/125.1 (C_{1I}/C_{1II}), 125.0 (C_{5V}), 109.8 (C_{2I}/C_{6I}), 109.7 (C_{2II}/C_{6II}), 101.7 (C₉), 101.5 (C₁), 79.0 (C₄), 74.2 (C₈), 74.2 (C₈), 72.9 (C₂), 72.5 (C₃), 68.6 (C₆), 67.9 (C₇), 66.9 (C₅)

ESIMS *m/z* (%) 1773 [2M-H]⁻ (100), 886 [M-H]⁻ (94)

HRMS calcd for C₄₈H₄₁NO₁₆Na [M+Na]⁺ 910.2323, found 910.2343

2-Nitrobenzyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-[4,4',6,6'-tetrakis(hydroxy)-5,5'-dibenzyloxy-1,1'-(*S*)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]- β -D-glucopyranoside (**65**) (Tables 1 & 5)



Chemical Formula: C₄₈H₃₉NO₁₆

Exact Mass: 885.2269

Molecular Weight: 885.8204

Aspect: Brown powder

General procedure (Tables 1 & 5).^[145] A solution of CuCl₂ (16.8 mg, 0.125 mmol, 5 equiv) and amine (0.5 mmol, 20 equiv) in freshly distilled MeOH (0.5 ml) was stirred at room temperature for 30-45 min to prepare a CuCl₂·amine complex under an argon atmosphere. Then, a solution of digallate **64** (22 mg, 0.025 mmol, 1 equiv) in freshly distilled MeOH (0.5 ml) was added to the solution of CuCl₂·amine complex. After the time indicated in Table 1, the reaction mixture was poured into a 1:1 mixture of saturated aqueous NH₄Cl/EtOAc (20 ml) and stirred at room temperature for 15 min. After separation, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 5 ml), and the combined organic layers were washed with brine (2 × 10 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography with a mixture of acetone/CH₂Cl₂ (0:100 → 5:95) to give (*S*)-**65** as a brown powder (for isolated yields, see Tables 1 & 5). Several gram-scale reactions (using *ca* 2 to 7 g of **64**) were run under the conditions of entry 1 (Table 1) to furnish the biaryl (*S*)-**65** in similar isolated yields (up to 59%).

m.p. 150-152 °C

R_f = 0.37 (4:96 acetone/CH₂Cl₂)

IR (neat) ν_{\max} 3512, 1755, 1584, 1527, 1498, 1445, 1370, 1159, 1096, 756, 700 cm⁻¹

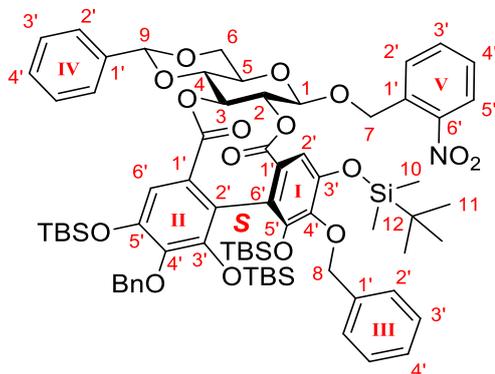
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.81 (dt, *J* = 4.6, 9.6 Hz, 1H, H₅), 3.94 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₆), 4.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H₄), 4.40 (dd, *J* = 4.7, 10.1 Hz, 1H, H₆), 5.00 (dd, *J* = 8.3, 9.0 Hz, 1H, H₂), 5.13-5.25 (m, 7H, H₁/H₇/H₈), 5.31-5.37 (m, 1H, H₃), 5.76 (s, 1H, H₉), 6.57 (s, 1H, H_{2'}/H_{6''}), 6.71 (s, 1H, H_{2''}/H_{6'}), 7.29-7.56 (m, 15H, H_{2'''}/H_{3'''}/H_{4'''}/H_{2''''}/H_{3''''}/H_{4''''}), 7.61-7.66 (m, 1H, H_{4''''}), 7.80-7.89 (m, 2H, H_{2''''}/H_{3''''}), 8.11 (dd, *J* = 0.9, 8.1 Hz, 1H, H_{5''''})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 169.0 (C_{II}=O), 168.4 (C_I=O), 150.6/150.5/150.3/150.2 (C_{3'}/C_{3''}/C_{5'}/C_{5''}), 148.9 (C_{6''}), 138.8/138.7 (C_{4'}/C_{4''}), 138.6 (C_{1''}), 136.9/136.9 (C_{1'''}/C_{1''''}), 134.6 (C_{1''''}), 134.3 (C_{4''''}), 131.1 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.4 (C_{2''''}/C_{3''''}), 125.6 (C_{5''''}), 114.2/114.0 (C_{2''}/C_{6'}), 107.2/107.1 (C_{2'}/C_{6''}), 102.4 (C₉), 100.8 (C₁), 78.2 (C₄), 76.9 (C₂), 76.5 (C₃), 74.9 (C₈), 69.1 (C₆), 68.7 (C₇), 67.8 (C₅)

ESIMS *m/z* (%) 1769 [2M-H]⁻ (20), 884 [M-H]⁻ (100)

HRMS calcd for C₄₈H₃₉NNaO₁₆ [M+Na]⁺ 908.2167, found 908.2154

2-Nitrobenzyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-[4,4',6,6'-tetrakis(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-5,5'-dibenzoyloxy-1,1'-(*S*)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]- β -D-glucopyranoside (**67**)



Chemical Formula: C₇₂H₉₅NO₁₆Si₄

Exact Mass: 1341.5728

Molecular Weight: 1342.8638

Aspect: Light-yellow foam

To a solution of **65** (4.17 g, 4.7 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (50 ml) were added Et₃N (9 ml, 94.8 mmol, 20 equiv), TBSOTf (7 ml, 47.4 mmol, 10 equiv) and DMAP (0.58 g, 4.7 mmol, 1 equiv) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux for 6 h, after which time it was diluted with CH₂Cl₂ (30 ml) and washed successively with saturated aqueous NaHCO₃ (60 ml), brine (60 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting orange oil was purified by column chromatography using a Et₃N/CH₂Cl₂/cyclohexane mixture (1:9:90 → 1:39:60) to give **67** as a light-yellow foam (5.92 g, 94%).

R_f = 0.36 (1:59:40 Et₃N/CH₂Cl₂/cyclohexane)

IR (neat) ν_{\max} 2955, 2925, 2855, 1757, 1459, 1093, 829 cm⁻¹

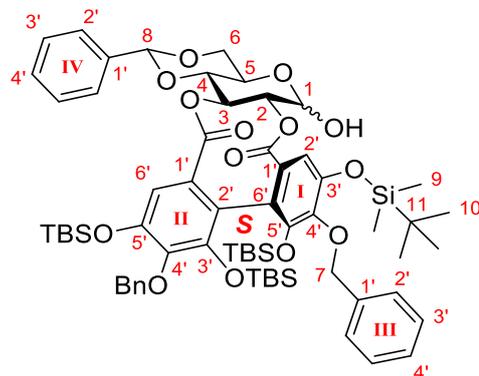
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): -0.31 (s, 3H, H₁₀), -0.28 (s, 3H, H₁₀), 0.07 (s, 3H, H₁₀), 0.08 (s, 3H, H₁₀), 0.23 (s, 6H, H₁₀), 0.25 (s, 3H, H₁₀), 0.28 (s, 3H, H₁₀), 0.78 (s, 9H, H₁₁), 0.81 (s, 9H, H₁₁), 0.93 (s, 9H, H₁₁), 0.95 (s, 9H, H₁₁), 3.81-3.89 (m, 1H, H₅), 3.97 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₆), 4.01-4.07 (m, 1H, H₄), 4.42 (dd, *J* = 4.7, 10.0 Hz, 1H, H₆), 4.98 (dd, *J* = 8.2, 9.0 Hz, 1H, H₂), 5.07-5.23 (m, 7H, H₁/H₇/H₈), 5.35 (dd, *J* = 9.2, 9.8 Hz, 1H, H₃), 5.77 (s, 1H, H₉), 6.76 (s, 1H, H_{2'}/H_{6''}), 6.93 (s, 1H, H_{2'}/H_{6''}), 7.31-7.52 (m, 15H, H_{2'''}/H_{3'''}/H_{4'''}/H_{2''''}/H_{3''''}/H_{4''''}), 7.61-7.67 (m, 1H, H_{4'}), 7.75-7.84 (m, 2H, H_{2'}/H_{3'}), 8.06 (dd, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1H, H_{5'})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 169.0 (C_{II=O}), 168.5 (C_{I=O}), 150.2/150.1/150.1 (C_{3'}/C_{3''}/C_{5'}/C_{5''}), 149.4 (C_{6'}), 144.9/144.9 (C_{4'}/C_{4''}), 139.1 (C_{1'''}), 138.7 (C_{1''''}), 134.5 (C_{1'}), 133.8 (C_{4'}), 131.3 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.3 (C_{1'}/C_{1''}), 125.6 (C_{5'}), 122.6/122.6 (C_{2''}/C_{6'}), 113.6/113.3 (C_{2'}/C_{6''}), 102.3 (C₉), 101.3 (C₁), 78.5 (C₄), 77.5 (C₂), 76.9 (C₃), 74.9 (C₈), 74.8 (C₈), 69.4 (C₆), 69.2 (C₇), 67.8 (C₅), 26.6 (C₁₁), 26.5 (C₁₁), 26.4 (C₁₁), 26.4 (C₁₁), 19.2 (C₁₂), 19.1 (C₁₂), 19.0 (C₁₂), 18.9 (C₁₂), -3.4 (C₁₀), -3.5 (C₁₀), -3.8 (C₁₀), -3.8 (C₁₀), -4.0 (C₁₀), -4.0 (C₁₀), -4.3 (C₁₀), -4.4 (C₁₀)

ESIMS *m/z* (%) 1364 [M+Na]⁺ (100)

HRMS calcd for C₇₂H₉₅NNaO₁₆Si₄ [M+Na]⁺ 1364.5626, found 1364.5635

4,6-*O*-Benzylidene-2,3-[4,4',6,6' – tetrakis(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-5,5'-dibenzyloxy-1,1'-(*S*)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]- α,β -D-glucopyranose (**68**)



Chemical Formula: C₆₅H₉₀O₁₄Si₄

Exact Mass: 1206.5428

Molecular Weight: 1207.7437

Aspect: Yellow foam

According to the procedure described in the literature,^[9] **67** (3.44 g, 2.56 mmol, 1 equiv) was put in eight equal portions in eight quartz tubes. Each portion was dissolved in a mixture of 11 ml of EtOH, 3.6 ml of THF, and 0.4 ml of water, and was irradiated at 350 nm for 48 h at rt. All reaction mixtures were then combined and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography on aluminum oxide, eluting with an acetone/CH₂Cl₂ mixture (0:100 → 1:99), to afford **68** (yellow foam, 2.54 g, 2.10 mmol, 82%) as an inseparable 1:1 mixture of α - and β - anomers.

R_f = 0.14 (1:59:40 Et₃N/CH₂Cl₂/cyclohexane)

IR (neat) ν_{\max} 2955, 2926, 2855, 1758, 1468, 1094, 830, 784 cm⁻¹

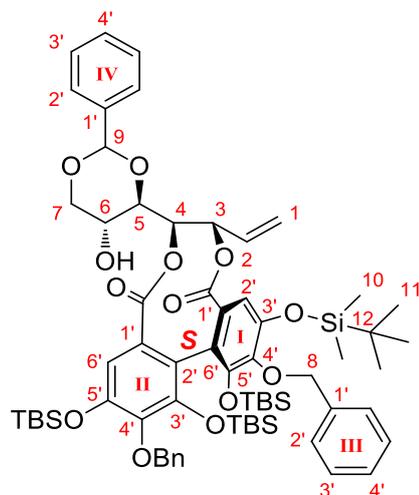
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): -0.31 (s, 3H, H_{9 α}), -0.30 (s, 3H, H_{9 β}), -0.27 (s, 6H, H_{9 α} /H_{9 β}), 0.06 (s, 3H, H_{9 α}), 0.07 (s, 3H, H_{9 β}), 0.08 (s, 6H, H_{9 α} /H_{9 β}), 0.23 (s, 3H, H_{9 α}), 0.24 (s, 3H, H_{9 β}), 0.24 (s, 6H, H_{9 α} /H_{9 β}), 0.28 (s, 3H, H_{9 α}), 0.28 (s, 3H, H_{9 β}), 0.28 (s, 6H, H_{9 α} /H_{9 β}), 0.29 (s, 3H, H_{9 β}), 0.79 (s, 18H, H_{10 α} /H_{10 β}), 0.80 (s, 18H, H_{10 α} /H_{10 β}), 0.95 (s, 9H, H_{10 α}), 0.95 (s, 9H, H_{10 β}), 0.96 (s, 9H, H_{10 α}), 0.96 (s, 9H, H_{10 β}), 3.76 (dt, *J* = 4.8, 9.8 Hz, 1H, H_{6 β}), 3.87-4.01 (m, 4H, H_{4 α} /H_{4 β} /H_{5 β} /H_{5 α}), 4.15-4.37 (m, 3H, H_{6 α} /H_{6 α} /H_{6 β}), 4.86 (dd, *J* = 8.1, 9.1 Hz, 1H, H_{2 β}), 5.05-5.19 (m, 10H, H_{1 β} /H_{2 α} /H_{7 α} /H_{7 β}) 5.27-5.33 (m, 1H, H_{3 β}), 5.51-5.61 (m, 2H, H_{1 α} /H_{3 α}), 5.74 (s, 2H, H_{8 α} /H_{8 β}), 6.75 (s, 1H, H_{2' α} /H_{6' α}), 6.75 (s, 1H, H_{2' α} /H_{6' α}), 6.76 (s, 1H, H_{2' α} /H_{6' α}), 6.79 (s, 1H, H_{2' β} /H_{6' β}), 7.29-7.53 (m, 30H, H_{2' α} /H_{2' β} /H_{3' α} /H_{3' β} /H_{4' α} /H_{4' β} /H_{2' α} /H_{2' β} /H_{3' α} /H_{3' β} /H_{4' α} /H_{4' β})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 169.1 (C=O), 168.9 (C=O), 168.8 (C=O), 168.6 (C=O), 150.2, 150.1, 150.1, 150.0, 150.0, 150.0, 150.0, 144.8, 144.8, 144.6, 139.1, 139.1, 139.1, 138.8, 138.8, 131.6, 131.4, 131.3, 131.3, 129.8, 129.1, 129.0, 128.3, 127.6, 127.6, 127.6, 127.2, 122.5, 122.4, 122.3, 113.4, 113.3, 113.2, 102.4, 102.2, 95.8, 92.5, 79.5, 79.0, 78.8, 77.0, 76.1, 74.9, 74.8, 74.8, 74.6, 69.7, 69.3, 67.8, 63.8, 26.5, 26.4, 26.4, 26.4, 26.4, 26.3, 19.2, 19.1, 18.9, 18.9, -3.5, -3.8, -4.0, -4.0, -4.5

ESIMS *m/z* (%) 1261 [M+MeOH+Na]⁺ (30), 1229 [M+Na]⁺ (100)

HRMS calcd for C₆₅H₉₀NaO₁₄Si₄ [M+Na]⁺ 1229.5305, found 1229.5313

Compound **69a** (Table 2, entries 2-3)



Chemical Formula: C₆₆H₉₂O₁₃Si₄

Exact Mass: 1204.5615

Molecular Weight: 1205.7709

Aspect: White foam

Table 2, entry 2. The phosphonium salt Ph₃PMe⁺I⁻ (340 mg, 0.80 mmol, 96 equiv) was dissolved in freshly distilled THF (2 ml) and shaken under argon with LiHMDS (110 mg, 0.64 mmol, 77 equiv) for 10 minutes at 0 °C. The glucopyranose **68** (10 mg, 8.3 μmol, 1 equiv) was added to the solution mixture. The resulting solution was allowed to warm to rt and stirred for 1 h 30. Finally, a saturated solution of NH₄Cl (5 ml) and EtOAc (3 ml) were poured into the reaction mixture. After separation, aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 3 ml) and the organic extracts were combined and washed with brine (3 × 5 ml). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated. Crude material was purified by column chromatography with a mixture of EtOAc/CH₂Cl₂/cyclohexane (1:4:95 → 7:26:67) to afford **69a** as a white foam (2 mg, 20%).

Entry 3. The phosphonium salt Ph₃PMe⁺I⁻ (140 mg, 0.345 mmol, 10 equiv) was dissolved in freshly distilled THF (4 ml) and shaken under argon with 1.2 M *n*-BuLi in THF (0.24 ml, 0.288 mmol, 8 equiv) for 15 minutes at -50 °C. The glucopyranose **68** (43 mg, 0.036 mmol, 1 equiv) was added to the yellow solution. The resulting solution was stirred for 2 h at rt. The subsequent procedures were the same as those in Entry 2 and furnished **69a** (white foam, 12.3 mg, 29%).

R_f = 0.43 (7:26:67 EtOAc/CH₂Cl₂/cyclohexane)

IR (neat) ν_{\max} 2954, 2925, 2852, 1755, 1463, 1183, 1092, 830 cm⁻¹

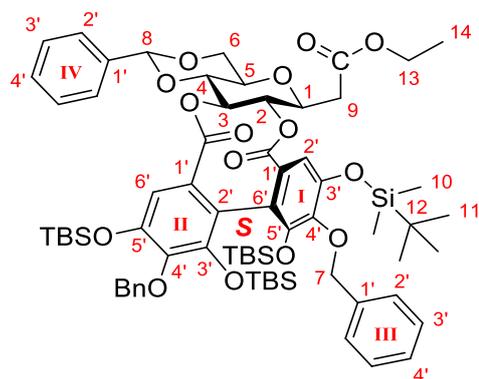
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): -0.32 (s, 3H), -0.27 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.28 (s, 3H), 0.29 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.03-5.19 (m, 4H), 5.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.57-5.63 (m, 2H), 5.82-5.87 (m, 1H), 6.14 (ddd, *J* = 6.2, 10.6, 17.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.28-7.55 (m, 15H)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 168.6 (C=O), 168.1 (C=O), 150.1, 150.1, 150.0, 150.0, 144.6, 144.5, 139.4, 139.2, 139.2, 132.2, 131.9, 129.7, 129.1, 129.0, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.5, 122.1, 120.1, 113.6, 113.3, 102.2, 80.3, 77.2, 76.6, 75.0, 74.9, 72.5, 61.9, 26.5, 26.5, 26.4, 19.3, 19.2, 18.9, -3.3, -3.5, -3.8, -3.8, -4.0, -4.3, -4.4

ESIMS *m/z* (%) 1205 [M+H]⁺ (100)

HRMS calcd for C₆₆H₉₂NaO₁₃Si₄ [M+Na]⁺ 1227.5513, found 1227.5510

Compound **70** (Table 2, entries 6-7)



Chemical Formula: C₆₉H₉₆O₁₅Si₄

Exact Mass: 1276.5826

Molecular Weight: 1277.8335

Aspect: Yellow solid

Table 2, entry 6. To a stirred suspension of triethyl phosphonoacetate (25 μ l, 0.12 mmol, 15 equiv) in THF (2 ml), NaH 60% in mineral oil (6.4 mg, 0.16 mmol, 20 equiv) and the glucopyranose **68** (10 mg, 8 μ mol, 1 equiv) were added at room temperature. The mixture was stirred for 30 min at rt. Reaction was quenched by addition of 5% citric acid, followed by addition of ethyl acetate. Aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude mixture. Purification by a silica gel chromatography (Eluent: AcOEt/cyclohexane 1:99 \rightarrow 20:80) provides the undesired saturated cyclic ester **70** as a yellow solid (3.6 mg, 34%).

Entry 7. To a stirred suspension of triethyl phosphonoacetate (25 μ l, 0.12 mmol, 15 equiv) in THF (2 ml), NaH 60% in mineral oil (3.6 mg, 80 μ mol, 10 equiv) and the glucopyranose **22** (10 mg, 8 μ mol, 1 equiv) were added at 0 $^{\circ}$ C. This reaction mixture was stirred at 0 $^{\circ}$ C for 50 min. The subsequent procedures were the same as those in Entry 6 and afforded **70** as a yellow solid (8 mg, 76%).

m.p. 52-54 $^{\circ}$ C

R_f = 0.32 (40:60 Et₂O/PET)

IR (neat) ν_{\max} 2954, 2929, 2857, 1756, 1472, 1412, 1258, 1178, 1093, 1011, 830, 784 cm⁻¹

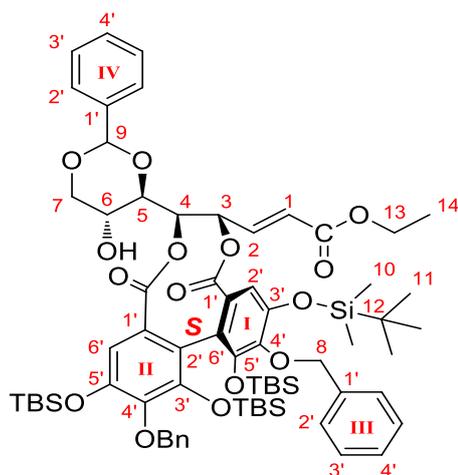
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): -0.30 (s, 3H, H₁₀), -0.27 (s, 3H, H₁₀), 0.07 (s, 3H, H₁₀), 0.09 (s, 3H, H₁₀), 0.24 (s, 3H, H₁₀), 0.25 (s, 3H, H₁₀), 0.28 (s, 3H, H₁₀), 0.30 (s, 3H, H₁₀), 0.79 (s, 9H, H₁₁), 0.81 (s, 9H, H₁₁), 0.96 (s, 9H, H₁₁), 0.96 (s, 9H, H₁₁), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₄), 2.61 (dd, *J* = 7.8, 15.8 Hz, 1H, H₉), 2.86 (dd, *J* = 4.3, 15.8 Hz, 1H, H₉), 3.73-3.89 (m, 2H, H₆), 3.97 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₄), 4.13-4.20 (m, 2H, H₁₃), 4.28-4.35 (m, 2H, H₁/H₅), 4.92 (dd, *J* = 9.0, 9.9 Hz, 1H, H₂), 5.08-5.18 (m, 4H, H₇), 5.31-5.37 (m, 1H, H₃), 5.73 (s, 1H, H₈), 6.77 (s, 1H, H_{6(II)}), 6.84 (s, 1H, H₂₍₁₎), 7.29-7.53 (m, 15H, H_{2(III)}/H_{3(III)}/H_{4(III)}/H_{2(IV)}/H_{3(IV)}/H_{4(IV)})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 170.5 (CO₂Et), 169.2 (C_{II}=O), 168.6 (C_I=O), 150.2/150.2/150.1 (C₅₍₁₎/C₃₍₁₎/C_{5(II)}/C_{3(II)}), 144.9 (C₄₍₁₎), 144.9 (C_{4(II)}), 139.1 (C_{1(III)}), 138.8 (C_{1(IV)}), 131.4/131.1 (C₁₍₁₎/C_{1(II)}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 122.6 (C₆₍₁₎), 122.6 (C_{2(II)}), 113.5/113.3 (C₂₍₁₎/C_{6(II)}), 102.3 (C₈), 79.0 (C₄), 78.0 (C₃), 77.6 (C₂), 75.4 (C₁), 74.9 (C₇), 74.9 (C₇), 72.0 (C₅), 69.3 (C₆), 61.2 (C₁₃), 38.4 (C₉), 26.6 (C₁₁), 26.5 (C₁₁), 26.5 (C₁₁), 19.3 (C₁₂), 19.2 (C₁₂), 19.0 (C₁₂), 14.7 (C₁₄), -3.4 (C₁₀), -3.5 (C₁₀), -3.7 (C₁₀), -3.7 (C₁₀), -3.9 (C₁₀), -4.3 (C₁₀), -4.4 (C₁₀)

ESIMS m/z (%) 1299 [M+Na]⁺ (100)

HRMS calcd for C₆₉H₉₆NaO₁₅Si₄ [M+Na]⁺ 1299.5724, found 1299.5709

Compound **69b** (Table 2, entries 8-10)



Chemical Formula: C₆₉H₉₆O₁₅Si₄

Exact Mass: 1276.5826

Molecular Weight: 1277.8335

Aspect: White foam

Table 2, entry 8. According to the procedure described in the literature,^a to a stirred suspension of dried LiCl (11 mg, 0.25 mmol, 30 equiv) in dry CH₃CN (2 ml) under argon at room temperature was successively added triethyl phosphonoacetate (50 μ l, 0.25 mmol, 30 equiv), NEt₃ (34 μ l, 0.25 mmol, 30 equiv) and the glucopyranose **68** (10 mg, 0.008 mmol, 1 equiv). Monitoring of the reaction by TLC indicated complete disappearance of the starting **68** after 50 min at reflux. Saturated aqueous NaHCO₃ (10 ml) was then poured into the solution mixture, followed by addition of EtOAc (5 ml). After separation, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 2 ml) and the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to afford the crude mixture as an orange oil. Purification by column chromatography (Et₂O/PET 10:90 \rightarrow 35:65), gave **70** as a yellow solid (5.8 mg, 56%) and the cyclized form (*E*)-**69b** as a white foam (2.4 mg, 23%).

Entry 9. According to the procedure described in the literature,^[216] to a stirred suspension of dried LiCl (42 mg, 0.99 mmol, 12 equiv) in dry CH₃CN (10 ml) under argon at room temperature was successively added triethyl phosphonoacetate (0.20 ml, 0.99 mmol, 12 equiv), Et₃N (0.11 ml, 0.83 mmol, 10 equiv) and the glucopyranose **68** (100 mg, 0.08 mmol, 1 equiv). Monitoring of the reaction by TLC indicated complete disappearance of the starting **68** after 3 h at 35 $^{\circ}$ C. The subsequent procedures were the same as those in Entry 8 and afforded **70** as a yellow solid (54 mg, 51%) and (*E*)-**69b** as a white foam (30 mg, 28%). Determination of the olefin *E*-configuration is deduced from the high value of the olefinic coupling constant ($J = 15.6$ Hz).

Entry 10. According to the procedure described in the literature,^[218] to a solution of **68** (2.05 g, 1.70 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (17 ml) were added trifluoroethanol (0.25 ml, 3.40 mmol, 2 equiv) and (ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (0.77 g, 2.21 mmol, 1.3 equiv). This reaction mixture was stirred under argon at 60 $^{\circ}$ C for 5 h, after which time it was diluted with EtOAc (30 ml), washed with saturated aqueous NH₄Cl (40 ml) and brine (40 ml). After separation, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give a residue, which was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (10:90 \rightarrow 35:65), to afford **69b** in a *E/Z* ratio of 8:2 (see Figure 41) as a white foam (1.87 g, 86%).

R_f = 0.20 (40:60 Et₂O/PET)

IR (neat) ν_{\max} 2954, 2919, 2850, 1759, 1727, 1461, 1176, 829, 784 cm⁻¹

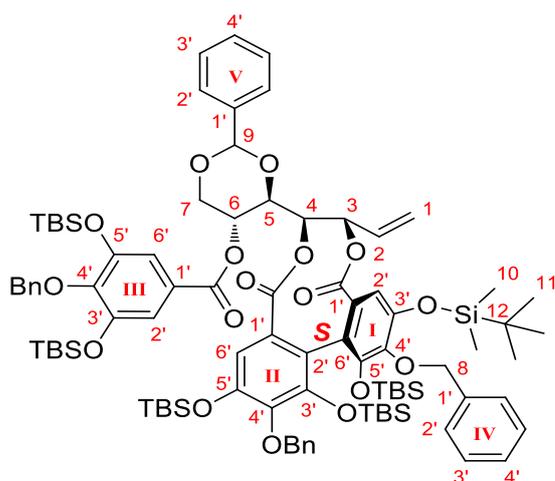
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): -0.31 (s, 3H, H₁₀), -0.27 (s, 3H, H₁₀), 0.06 (s, 3H, H₁₀), 0.09 (s, 3H, H₁₀), 0.24 (s, 3H, H₁₀), 0.27 (s, 3H, H₁₀), 0.29 (s, 3H, H₁₀), 0.31 (s, 3H, H₁₀), 0.80 (s, 9H, H₁₁), 0.81 (s, 9H, H₁₁), 0.93 (s, 9H, H₁₁), 0.98 (s, 9H, H₁₁), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₄), 3.72 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₇), 3.97-4.02 (m, 1H, H₆), 4.05 (dd, *J* = 2.0, 9.1 Hz, 1H, H₅), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₁₃), 4.29 (dd, *J* = 5.0, 10.5 Hz, 1H, H₇), 4.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 5.03-5.20 (m, 4H, H₈), 5.41 (dd, *J* = 1.9, 9.1 Hz, 1H, H₄), 5.73 (s, 1H, H₉), 6.01 (ddd, *J* = 1.7, 5.1, 9.1 Hz, 1H, H₃), 6.34 (dd, *J* = 1.7, 15.6 Hz, 1H, H₁), 6.84 (s, 1H, H₂^I/H₆^{II}), 6.86 (s, 1H, H₂^I/H₆^{II}), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 15.6 Hz, 1H, H₂), 7.31-7.57 (m, 15H, H₂^{III}/H₃^{III}/H₄^{III}/H₂^{IV}/H₃^{IV}/H₄^{IV})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 168.4 (C=O), 167.6 (C=O), 166.0 (C=O), 150.2, 150.2, 150.0, 150.0, 144.7, 144.7, 139.7, 139.3, 139.1, 139.1, 131.7, 131.7, 129.8, 129.1, 129.0, 128.4, 128.4, 127.9, 127.7, 127.5, 125.5, 122.2, 122.1, 113.7, 113.5, 102.1, 80.1, 76.4, 75.0, 75.0, 74.9, 72.4, 62.0, 61.4, 26.5, 26.5, 24.6, 19.3, 19.3, 19.0, 18.9, 18.0, 14.7, -3.3, -3.5, -3.7, -3.8, -3.8, -4.0, -4.3, -4.4

ESIMS *m/z* (%) 1299 [M+Na]⁺ (100)

HRMS calcd for C₆₉H₉₆NaO₁₅Si₄ [M+Na]⁺ 1299.5724, found 1299.5701

Compound **77a**



Chemical Formula: $C_{92}H_{130}O_{17}Si_6$

Exact Mass: 1674.7924

Molecular Weight: 1676.5194

Aspect: White foam

According to the procedure described in the literature,^[145] to a solution of **69a** (22 mg, 0.018 mmol, 1 equiv) and **49** (13 mg, 0.027 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (2 ml) were added at room temperature DMAP (15.4 mg, 0.126 mmol, 7 equiv) and EDC·HCl (3.68 mg, 0.090 mmol, 5 equiv). The solution was purged with nitrogen and stirred at room temperature for 6 h. A 1 M aqueous solution of H_3PO_4 (4 ml) was then added to quench the reaction and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). The organic layer was then washed with brine (2 x 5 ml), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography with CH_2Cl_2 /cyclohexane (1:99 → 30:70) to yield **77a** as a white foam (28 mg, 92%).

R_f = 0.44 (40:60 CH_2Cl_2 /cyclohexane)

IR (neat) ν_{max} 3053, 2927, 2854, 1266, 740, 705 cm^{-1}

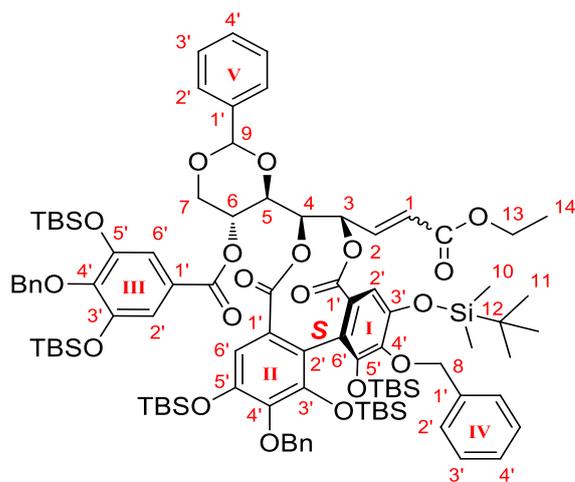
1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): -0.38 (s, 3H), -0.32 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.17 (s, 6H), 0.18 (s, 6H), 0.23 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.34 (s, 3H), 0.41 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.96 (s, 18H), 0.99 (s, 9H), 4.00 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 5.2, 10.4 Hz, 1H) 4.57 (dd, J = 2.8, 9.7 Hz, 1H), 5.04-5.19 (m, 6H) 5.23 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.19 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.27-7.59 (m, 20H)

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 168.0 (C=O), 168.0 (C=O), 165.3 (C=O), 150.7, 150.2, 150.1, 150.1, 150.0, 149.9, 147.6, 144.5, 144.3, 139.3, 139.2, 138.7, 138.7, 131.8, 131.7, 131.5, 130.0, 129.2, 129.1, 129.1, 128.7, 128.7, 128.3, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 125.4, 122.0, 121.4, 120.2, 117.2, 113.3, 113.2, 102.6, 77.7, 76.2, 75.8, 75.0, 74.8, 68.8, 64.2, 61.4, 26.5, 26.4, 26.3, 19.4, 19.1, 18.9, 18.9, 14.7, -3.4, -3.5, -3.7, -3.8, -3.9, -4.0, -4.0, -4.3, -4.5

ESIMS m/z (%) 1716 [$M+H_2O+Na$]⁺ (100), 1698 [$M+Na$]⁺ (80)

HRMS calcd for $C_{92}H_{130}NaO_{17}Si_6$ [$M+Na$]⁺ 1697.7816, found 1697.7749

Compound **77b**



Chemical Formula: C₉₅H₁₃₄O₁₉Si₆

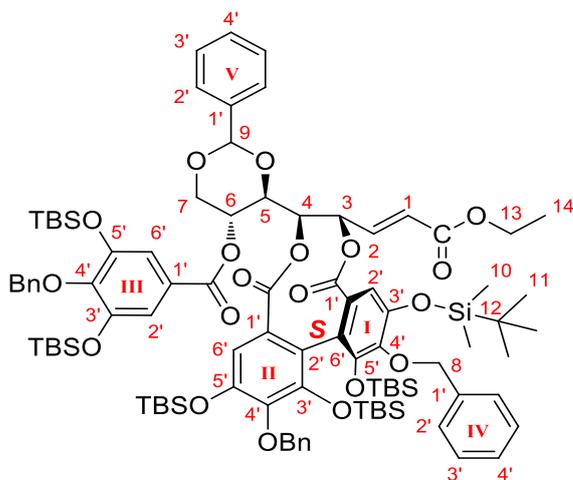
Exact Mass: 1746.8135

Molecular Weight: 1748.5821

Aspect: White foam

According to the procedure described in the literature,^[145] to a solution of **69b** (*E/Z* = 8:2, 1.14 g, 0.89 mmol, 1 equiv) and **49** (0.65 g, 1.34 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (35 ml) were added at room temperature DMAP (0.76 g, 6.23 mmol, 7 equiv) and EDC·HCl (0.85 g, 4.45 mmol, 5 equiv). This reaction mixture was stirred under nitrogen at reflux for 6 h, after which time a 1 N aqueous solution of H₃PO₄ (100 ml) was added. The resulting mixture was then extracted with CH₂Cl₂ (100 ml), washed with brine (3 × 50 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 → 15:85), to furnish the expected *E/Z* mixture of **77b** as a white foam (1.51 g, 97%).

Compound (*E*)-77b



Chemical Formula: C₉₅H₁₃₄O₁₉Si₆

Exact Mass: 1746.8135

Molecular Weight: 1748.5821

Aspect: White foam

$R_f = 0.71$ (40:60 Et₂O/PET)

IR (neat) ν_{\max} 2954, 2924, 2852, 1764, 1728, 1463, 1377, 1172, 1093, 830, 785 cm⁻¹

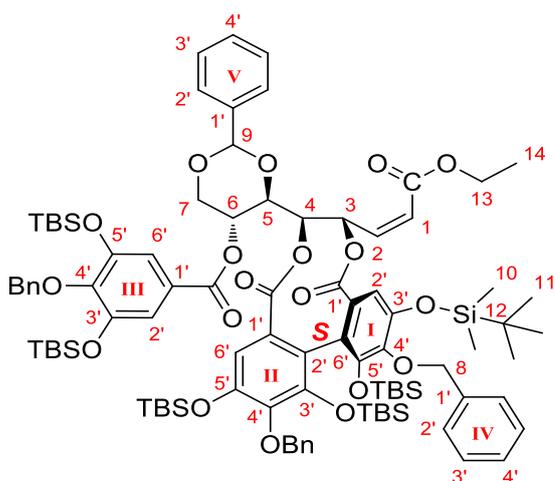
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): -0.38 (s, 3H, H₁₀), -0.32 (s, 3H, H₁₀), 0.00 (s, 3H, H₁₀), 0.05 (s, 3H, H₁₀), 0.16 (s, 6H, H₁₀), 0.17 (s, 6H, H₁₀), 0.25 (s, 3H, H₁₀), 0.26 (s, 3H, H₁₀), 0.35 (s, 3H, H₁₀), 0.42 (s, 3H, H₁₀), 0.78 (s, 9H, H₁₁), 0.78 (s, 9H, H₁₁), 0.95 (s, 18H, H₁₁), 0.96 (s, 9H, H₁₁), 1.00 (s, 9H, H₁₁), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₁₄), 4.04 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, H₇), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H₁₃), 4.51 (dd, $J = 5.2, 10.5$ Hz, 1H, H₇), 4.71 (dd, $J = 2.9, 9.6$ Hz, 1H, H₅), 5.01-5.22 (m, 6H, H₈), 5.28 (dd, $J = 2.9, 9.0$ Hz, 1H, H₄), 5.39-5.50 (s, 1H, H₆), 5.94 (s, 1H, H₉), 6.02 (ddd, $J = 1.7, 4.7, 9.0$ Hz, 1H, H₃), 6.37 (dd, 1H, $J = 1.7, 15.6$ Hz, 1H, H₁), 6.83 (s, 1H, H₂_I/H₆_{II}), 6.99 (s, 1H, H₂_I/H₆_{II}), 7.09 (dd, $J = 4.8, 15.6$ Hz, 1H, H₂), 7.20 (s, 2H, H₂_{III}, H₆_{III}), 7.27-7.61 (m, 20H, H₂_I/H₃_I/H₄_I/H₂_V/H₃_V/H₄_V)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 167.8 (C=O), 167.6 (C=O), 166.0 (C=O), 165.3 (C=O), 150.7, 150.3, 150.1, 150.1, 150.0, 147.6, 144.7, 144.4, 139.3, 139.3, 139.1, 139.1, 138.6, 138.6, 131.4, 131.2, 130.1, 129.2, 129.1, 129.1, 128.7, 128.7, 128.3, 127.7, 127.7, 127.5, 125.6, 125.3, 122.0, 121.3, 117.2, 113.5, 113.2, 102.6, 77.4, 75.7, 75.0, 74.9, 74.8, 74.3, 68.8, 64.2, 61.4, 26.6, 26.5, 26.5, 26.5, 26.3, 21.5, 19.4, 19.2, 19.1, 18.9, 18.0, 14.7, -3.4, -3.5, -3.7, -3.8, -3.9, -3.9, -4.0, -4.0, -4.4, -4.4

ESIMS m/z (%) 1770 [M+Na]⁺ (100)

HRMS calcd for C₉₅H₁₃₄NaO₁₉Si₆ [M+Na]⁺ 1769.8033, found 1769.8058

Compound (Z)-77b



Chemical Formula: C₉₅H₁₃₄O₁₉Si₆

Exact Mass: 1746.8135

Molecular Weight: 1748.5821

Aspect: White foam

$R_f = 0.71$ (40:60 Et₂O/PET)

IR (neat) ν_{max} 2954, 2930, 2889, 2858, 1761, 1728, 1578, 1472, 1428, 1352, 1256, 1172, 1091, 1005, 829, 783 cm⁻¹

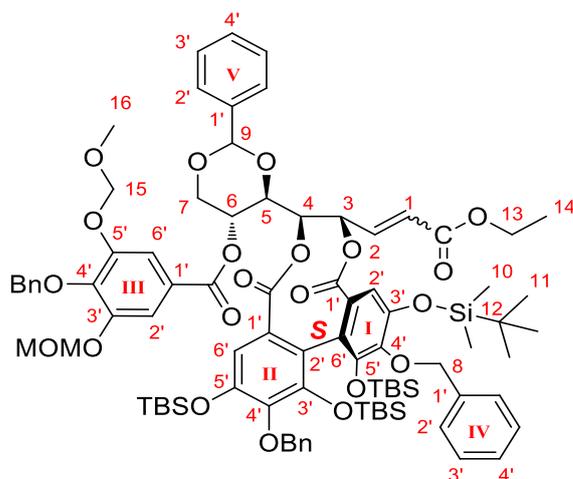
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): -0.36 (s, 3H, H₁₀), -0.31 (s, 3H, H₁₀), 0.00 (s, 3H, H₁₀), 0.06 (s, 3H, H₁₀), 0.18 (s, 6H, H₁₀), 0.20 (s, 6H, H₁₀), 0.20 (s, 3H, H₁₀), 0.23 (s, 3H, H₁₀), 0.32 (s, 3H, H₁₀), 0.39 (s, 3H, H₁₀), 0.79 (s, 9H, H₁₁), 0.79 (s, 9H, H₁₁), 0.92 (s, 9H, H₁₁), 0.97 (s, 18H, H₁₁), 0.98 (s, 9H, H₁₁), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₁₄), 3.75 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₁₃), 3.96 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, H₇), 4.41-4.50 (m, 2H, H₅/H₇), 5.08-5.20 (m, 6H, H₈), 5.36-5.40 (m, 2H, H₄/H₆), 5.65 (s, 1H, H₉), 6.23 (dd, $J = 0.4, 11.6$ Hz, 1H, H₁), 6.37 (dd, $J = 9.5, 11.6$ Hz, 1H, H₂), 6.64 (s, 1H, H_{2'}/H_{6''}), 6.99 (s, 1H, H_{2'}/H_{6''}), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H₃), 7.23 (s, 2H, H_{2'''}/H_{6'''}), 7.28-7.56 (m, 20H, H_{2'IV}/H_{3'IV}/H_{4'IV}/H_{2'V}/H_{3'V}/H_{4'V})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 168.2 (C=O), 167.3 (C=O), 165.4 (C=O), 165.2 (C=O), 150.8, 150.3, 150.2, 150.0, 150.0, 147.6, 144.6, 144.4, 139.3, 139.2, 138.7, 137.1, 131.8, 131.5, 130.0, 129.2, 129.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.8, 127.6, 125.5, 122.2, 121.5, 117.3, 113.4, 113.3, 102.7, 77.6, 75.2, 75.1, 74.9, 74.8, 71.6, 68.9, 64.3, 61.3, 26.6, 26.4, 19.4, 19.2, 19.0, 19.0, 14.4, -3.3, -3.4, -3.6, -3.7, -3.8, -3.9, -3.9, -4.2, -4.4

ESIMS m/z (%) 1770 [M+Na]⁺ (100)

HRMS calcd for C₉₅H₁₃₄NaO₁₉Si₆ [M+Na]⁺ 1769.8033, found 1769.7997

Compound **77c**



Chemical Formula: $C_{87}H_{114}O_{21}Si_4$

Exact Mass: 1606.6930

Molecular Weight: 1608.1655

Aspect: Pale yellow foam

According to the procedure described in the literature,^[145] to a solution of **69b** (*E/Z* = 8:2, 99 mg, 0.077 mmol, 1 equiv) and **46** (41 mg, 0.116 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (5 ml) were added at room temperature DMAP (66 mg, 0.539 mmol, 7 equiv) and EDC·HCl (74 mg, 0.385 mmol, 5 equiv). This reaction mixture was stirred under nitrogen at reflux for 6 h, after which time a 1 N aqueous solution of H_3PO_4 (10 ml) was added. The resulting mixture was then extracted with CH_2Cl_2 (3×5 ml), washed with brine (3×5 ml), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography, eluting with Et_2O /cyclohexane (0:100 \rightarrow 40:60), to furnish the expected *E/Z* mixture of **77c** as a pale yellow foam (107 mg, **86%**).

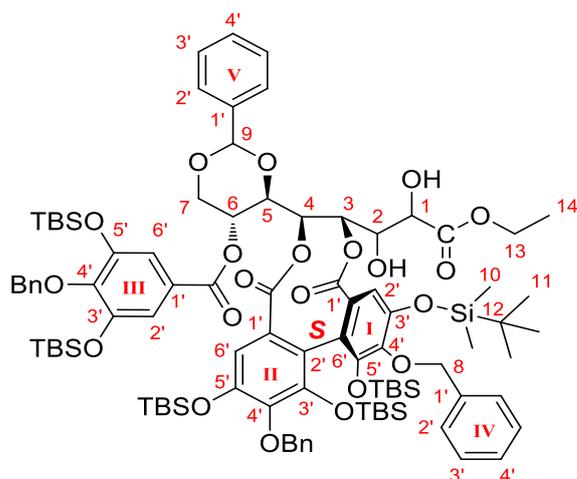
R_f = 0.32 (40:60 Et_2O /cyclohexane)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -0.40 (s, 3H), -0.36 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.32 (s, 3H), 0.73 (s, 18H), 0.91 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.44 (s, 6H), 3.85 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 3H), 4.52 (dd, J = 5.0, 10.6 Hz, 1H), 4.94-5.16 (m, 11H), 5.20-5.25 (m, 1H), 5.39-5.47 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.01-6.07 (s, 2H), 6.26 (dd, J = 1.6, 15.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 5.2, 15.6 Hz, 1H), 7.27-7.53 (m, 20H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.3, 166.9, 165.7, 164.4, 150.9, 149.3, 149.2, 149.0, 148.8, 143.7, 138.5, 138.2, 138.1, 136.6, 129.8, 129.5, 129.3, 128.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.1, 127.1, 127.1, 127.0, 126.7, 126.3, 124.9, 124.5, 120.4, 112.7, 112.3, 111.8, 101.9, 95.6, 76.9, 75.2, 74.3, 73.8, 73.6, 73.6, 68.3, 62.8, 60.8, 56.3, 18.5, 18.4, 18.1, 18.1, 14.1, -3.9, -4.0, -4.3, -4.4, -4.5, -5.2

ESIMS: m/z (%) = 1630 $[M+Na]^+$ (100)

Compound **78b**



Chemical Formula: C₉₅H₁₃₆O₂₁Si₆

Exact Mass: 1780.8190

Molecular Weight: 1782.5967

Aspect: White foam

According to the procedure described in the literature,^[220] OsO₄ (2.5 wt % in *t*-BuOH, 278 μl, 0.02 mmol, 0.02 equiv), *N*-methylmorpholine *N*-oxide (189 mg, 1.61 mmol, 1.5 equiv) and 2,6-lutidine (229 μl, 2.14 mmol, 2 equiv) were added to a solution of **77b** (1.88 g, 1.07 mmol, 1 equiv) in a 5:1 mixture of dioxane/water (21 ml). The resulting reaction mixture was stirred at rt for 3 days, after which time it was diluted with a 1:10:20 mixture of saturated aqueous Na₂S₂O₃/saturated aqueous NaHCO₃/H₂O (31 ml) and then extracted with EtOAc (3 × 10 ml). The combined organic layers were washed successively with water (30 ml) and brine (2 × 30 ml), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (5:95 → 40:60), to give, as white foams, the diol **78b** (1.57 g, 82%) and the unreacted *Z*-isomer of starting **77b** (0.24 g, 13%). Determination of the olefin *Z*-configuration is deduced from the low value of the olefinic coupling constant ($J = 11.6$ Hz).

R_f = 0.29 (40:60 Et₂O/PET)

IR (neat) ν_{\max} 2954, 2919, 2850, 1761, 1726, 1463, 1377, 1262, 1178, 1092, 830, 785, 741 cm⁻¹

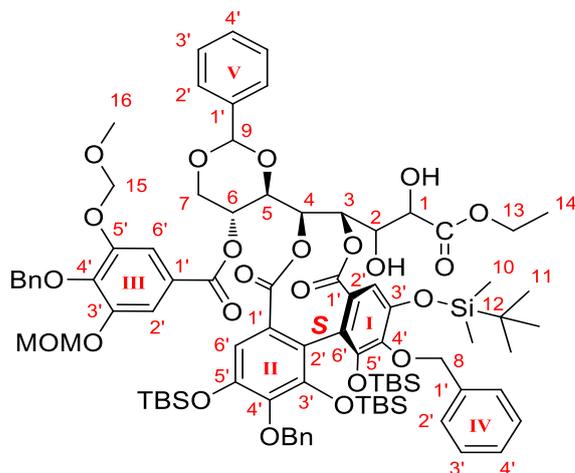
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): -0.37 (s, 3H), -0.33 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.19 (s, 6H), 0.20 (s, 6H), 0.23 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.33 (s, 3H), 0.40 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.97 (s, 18H), 0.98 (s, 9H), 1.29-1.35 (m, 3H), 3.97 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.21-4.39 (m, 5H), 4.47-4.53 (m, 2H), 4.90 (dd, $J = 2.5, 9.8$ Hz, 1H), 5.03-5.18 (m, 6H), 5.39-5.47 (dd, 2H), 5.60 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.29-7.59 (m, 20H)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 173.3 (C=O), 168.0 (C=O), 167.3 (C=O), 165.5 (C=O), 150.8, 150.3, 150.1, 150.0, 149.9, 147.6, 144.4, 144.2, 139.3, 139.2, 139.0, 138.7, 131.8, 131.6, 129.8, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.7, 128.3, 128.3, 127.8, 127.6, 125.6, 121.7, 121.0, 117.2, 113.3, 113.2, 102.5, 78.5, 75.2, 75.0, 74.8, 74.8, 73.6, 73.5, 71.9, 69.0, 64.7, 62.1, 26.6, 26.4, 26.4, 19.4, 19.2, 19.1, 18.9, 18.9, 14.9, -3.3, -3.5, -3.7, -3.8, -3.8, -3.9, -3.9, -4.0, -4.3, -4.4

ESIMS m/z (%) 1804 [M+Na]⁺ (100), 1782 [M+H]⁺ (30)

HRMS calcd for C₉₅H₁₃₆NaO₂₁Si₆ [M+Na]⁺ 1803.8087, found 1803.8052

Compound **78c**



Chemical Formula: C₈₇H₁₁₆O₂₃Si₄

Exact Mass: 1640.6984

Molecular Weight: 1642.1801

Aspect: White foam

According to the procedure described in the literature,^[220] OsO₄ (2.5 wt % in *t*-BuOH, 39 μ l, 3 μ mol, 0.05 equiv), *N*-methylmorpholine *N*-oxide (15 mg, 0.126 mmol, 2 equiv) and 2,6-lutidine (15 μ l, 0.126 mmol, 2 equiv) were added to a solution of **77c** (102 mg, 0.063 mmol, 1 equiv) in a 5:1 mixture of dioxane/water (3 ml). The resulting reaction mixture was stirred at rt for 4 days, after which time it was diluted with a 1:10:20 mixture of saturated aqueous Na₂S₂O₃/saturated aqueous NaHCO₃/H₂O (10 ml) and then extracted with Et₂O (3 \times 5 ml). The combined organic layers were washed successively with water (10 ml) and brine (2 \times 5 ml), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/cyclohexane (5:95 \rightarrow 55:45), to give the diol **78c** as a white foam (81 mg, **78%**).

R_f = 0.21 (50:50 Et₂O/cyclohexane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -0.38 (s, 3H), -0.38 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.30 (s, 3H), 0.73 (s, 18H), 0.88 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 3.45 (s, 6H), 3.84 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.21-4.38 (m, 4H), 4.51 (dd, *J* = 5.6, 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 4.95-5.09 (m, 6H), 5.15 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.41-5.44 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.27-7.51 (m, 20H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.1, 167.4, 166.5, 164.4, 150.9, 149.3, 149.3, 148.9, 148.7, 143.7, 143.5, 143.4, 138.3, 138.1, 137.2, 136.8, 129.8, 129.7, 129.2, 128.3, 128.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.1, 127.0, 127.0, 126.5, 126.3, 124.8, 120.9, 120.1, 112.9, 112.3, 111.4, 101.6, 95.5, 77.2, 75.2, 74.8, 73.7, 73.6, 73.0, 71.5, 70.3, 68.3, 63.1, 62.5, 56.4, 18.5, 18.3, 18.1, 18.0, 14.1, -3.9, -4.0, -4.4, -4.4, -4.4, -4.5, -5.2, -5.2

ESIMS: *m/z* (%) = 1680 (45), 1664 [M+Na]⁺ (100)

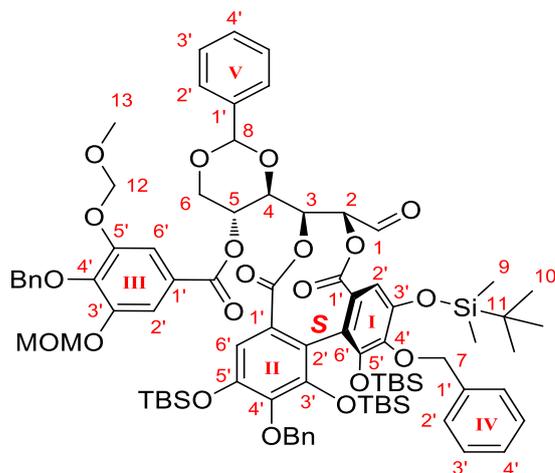
¹H, H₂), 6.85 (s, 1H, H_{2'V}/H_{6'II}), 7.03 (s, 1H, H_{2'V}/H_{6'II}), 7.22 (s, 2H, H_{2'III}/H_{6'III}), 7.24-7.56 (m, 20H, H_{2'IV}/H_{3'IV}/H_{4'IV}/H_{2'V}/H_{3'V}/ H_{4'V}), 9.89 (s, 1H, H₁)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 196.9 (C=O), 167.6 (C=O), 165.4 (C=O), 165.4 (C=O), 150.8, 150.7, 150.3, 150.1, 150.0, 149.9, 147.6, 144.8, 144.3, 144.1, 139.3, 139.2, 139.1, 138.6, 131.1, 130.8, 130.0, 129.1, 129.1, 129.1, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 125.5, 125.3, 122.0, 121.1, 117.2, 117.1, 117.1, 113.4, 113.2, 102.6, 78.0, 77.6, 75.0, 74.8, 74.8, 72.1, 68.8, 64.2, 64.0, 26.5, 26.4, 26.3, 19.4, 19.4, 19.1, 19.1, 18.9, 18.9, -3.4, -3.5, -3.7, -3.8, -3.9, -4.0, -4.0, -4.0, -4.4, -4.5

ESIMS *m/z* (%) 1732 [M+MeOH+Na]⁺ (100), 1700 [M+Na]⁺ (15)

HRMS calcd for C₉₁H₁₂₈NaO₁₈Si₆ [M+Na]⁺ 1699.7614, found 1699.7480

Compound **80**



Chemical Formula: C₈₃H₁₀₈O₂₀Si₄

Exact Mass: 1536.6511

Molecular Weight: 1538.0756

Aspect: Pale orange foam

According to the procedure described in the literature,^[221] to a solution of **78c** (80 mg, 0.049 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 ml) was added PhI(OAc)₂ (27 mg, 0.083 mmol, 1.7 equiv). After 2 h 30 at rt, monitoring by TLC, eluting with MeOH/CH₂Cl₂ (0.5:99.5), indicated completion of the reaction. After dilution with a 1:3:4 mixture of saturated aqueous Na₂S₂O₃/saturated aqueous NaHCO₃/H₂O (8 ml), the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 ml), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and evaporated to give a mixture of **80** and iodobenzene. This mixture was separated by a rapid passage through a short silica gel column, eluting with MeOH/Et₃N/CH₂Cl₂ (0:1:99 → 1:1:98), to afford pure **80** as a pale orange foam (74.9 mg, **100%**).

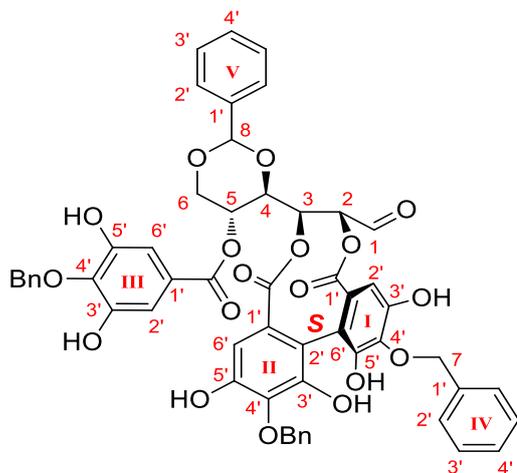
R_f = 0.46 (0.5:99.5 MeOH/CH₂Cl₂)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -0.40 (s, 3H), -0.35 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.32 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 3.44 (s, 6H), 3.88 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 5.2, 10.5 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 3.0, 9.7 Hz, 1H), 4.96-5.10 (m, 7H), 5.14 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.41-5.45 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.28-7.50 (m, 22H), 7.71 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.8, 167.1, 166.9, 164.4, 150.9, 149.4, 149.3, 149.0, 148.8, 144.0, 143.7, 143.4, 138.2, 138.0, 137.4, 137.2, 136.8, 130.2, 129.3, 129.1, 128.8, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.2, 127.1, 127.0, 126.6, 126.3, 124.5, 121.1, 120.0, 112.7, 112.3, 111.8, 101.8, 95.5, 77.0, 76.5, 75.2, 73.8, 73.6, 70.8, 68.2, 62.7, 56.4, 29.7, 25.8, 25.7, 25.7, 25.7, 18.5, 18.3, 18.1, 18.0, -3.9, -4.0, -4.4, -4.5, -4.5, -5.2, -5.3

ESIMS: *m/z* (%) = 1606 [M+2MeOH-H₂O+Na]⁺ (15), 1592 [M+MeOH+Na]⁺ (100)

Compound **81** (Table 3, entries 1-3)



Chemical Formula: C₅₅H₄₄O₁₈

Exact Mass: 992.2528

Molecular Weight: 992.9271

Aspect: Brown solid

Table 3, Entry 1. To a solution of **79** (18.6 mg, 11.1 μ mol, 1 equiv) in dry THF (1 ml) was added a 1 M solution of TBAF in THF (70 μ l, 70 μ mol, 6.3 equiv). The solution was stirred under argon at room temperature for 24 h. Monitoring of the reaction by TLC and NMR analyses showed only degradation of the starting material.

Entry 2. To a solution of **79** (25 mg, 14.9 μ mol, 1 equiv) in dry THF (1.5 ml) were added acetic acid (8.6 μ l, 0.15 mmol, 10 equiv) and a 1 M solution of TBAF in THF (0.15 ml, 0.15 mmol, 10 equiv). The solution was stirred under argon at room temperature for 20 h. The reaction mixture was then diluted with H₂O (5 ml), and extracted with EtOAc (3 \times 5 ml). The combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give a crude residue, which was purified by column chromatography, eluting with MeOH/CH₂Cl₂ (0:100 \rightarrow 5:95), to afford the aldehyde **81** (3.7 mg, 25%).

Entry 3. To a solution of **79** (60 mg, 35.8 μ mol, 1 equiv) in dry THF (3.5 ml) were added AcOH (60 μ l, 1.05 mmol, 30 equiv) and a 1 M solution of TBAF in THF (0.35 ml, 0.350 mmol, 10 equiv). This reaction mixture was stirred under argon at room temperature for 28 h, worked up and separated as described for Entry 2 to afford **81** (25.6 mg, 72%), together with a small amount of the desired β -**82** (3 mg, 8%).

R_f = 0.41 (5:5:45:45 acetone/MeOH/Et₂O/CH₂Cl₂)

IR (neat) ν_{max} 3386, 2958, 2924, 2853, 1718, 1599, 1455, 1376, 1215, 1177, 1063, 1027, 754, 699 cm⁻¹

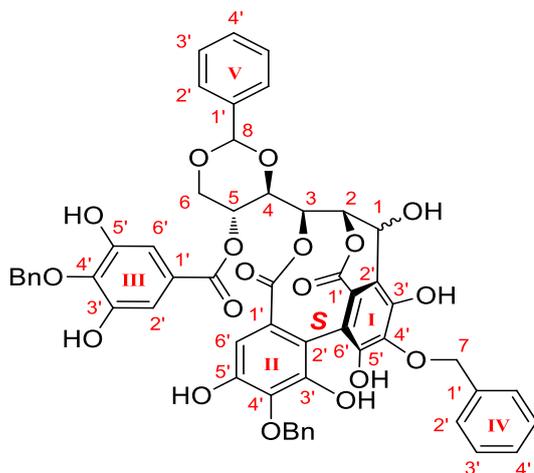
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 4.03 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, 5.2, 10.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 3.0, 9.7 Hz, 1H), 5.07-5.21 (m, 6H), 5.36-5.43 (m, 1H), 5.53 (dd, *J* = 2.9, 9.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.26-7.72 (m, 20H), 9.90 (s, 1H)

ESIMS *m/z* (%) 1023 [M+MeOH-H]⁻ (90), 991 [M-H]⁻ (100)

HRMS calcd for C₅₅H₄₃O₁₈ [M-H]⁻ 991.2449, found 991.2504

NB: The ¹³C NMR analysis of **81** could not be realized because of its lack of stability in the acetone-*d*₆ solution.

Compound **82** (Table 3, entries 4-6)



Chemical Formula: C₅₅H₄₄O₁₈

Exact Mass: 992.2528

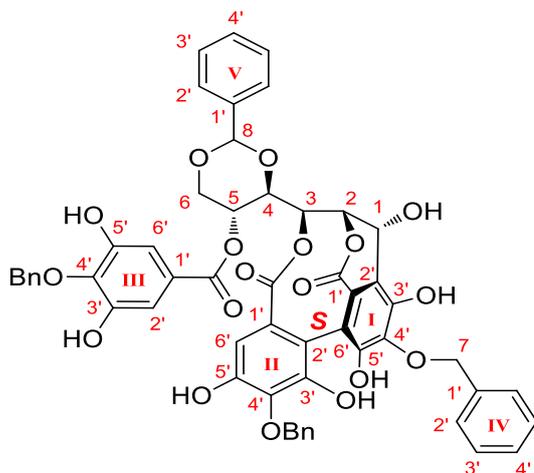
Molecular Weight: 992.9271

Table 3, entry 4. To a solution of **79** (60 mg, 35.8 μ mol, 1 equiv) in dry THF (3.5 ml) was added AcOH (60 μ l, 1.05 mmol, 30 equiv). The solution was stirred at room temperature over 4 Å molecular sieves under argon for 15 min, after which time a 1 M solution of TBAF in THF (0.35 ml, 0.35 mmol, 10 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for 18 h at the same temperature. The desilylation of **79** thus completed, the reaction mixture was then stirred at 40 °C for 24 h after which time it was diluted with EtOAc (5 ml) and filtered through a cotton-Celite[®] pad. Water (5 ml) was added to the filtrate, and after separation, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 5 ml). The combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give a residue, which was purified by column chromatography, eluting with acetone/MeOH/CHCl₃/Et₂O (0:0:50:50 \rightarrow 5:5:45:45) to afford α -**82** as a yellow solid (5.0 mg, 14%) and β -**82** as a brown solid (6.4 mg, 18%).

Entry 5. To a solution of **79** (60 mg, 35.8 μ mol, 1 equiv) in dry THF (3.5 ml) was added AcOH (60 μ l, 1.05 mmol, 30 equiv). The solution was stirred at room temperature over 4 Å molecular sieves under argon for 15 min, after which time a 1 M solution of TBAF in THF (0.35 ml, 0.35 mmol, 10 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 21 h at the same temperature. The desilylation of **79** thus completed, the reaction mixture was then stirred at reflux for 4 h. The reaction was worked up and separated as described for Entry 4 to furnish α -**82** (9 mg, 25%) and β -**82** (20 mg, 56%).

Entry 6. To a solution of **79** (60 mg, 35.8 μ mol, 1 equiv) in dry THF (3.5 ml) was added AcOH (60 μ l, 1.05 mmol, 30 equiv). The solution was stirred at room temperature over 4 Å molecular sieves under argon for 15 min, after which time a 1 M solution of TBAF in THF (0.35 ml, 0.35 mmol, 10 equiv) was added. This reaction mixture was stirred for 5 h at reflux, then worked up and separated as described for Entry 4 to furnish α -**82** (6 mg, 17%) and β -**82** (15 mg, 42%).

Compound α -82



Chemical Formula: $C_{55}H_{44}O_{18}$

Exact Mass: 992.2528

Molecular Weight: 992.9271

Aspect: Yellow solid

m.p. 129-131 °C

R_f = 0.43 (5:5:45:45 acetone/MeOH/CHCl₃/Et₂O)

IR (neat) ν_{\max} 3404, 2954, 2924, 2854, 1723, 1598, 1454, 1378, 1215, 1177, 1064, 752, 699 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.85 (bt, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 2.6, 9.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 5.3, 10.5 Hz, 1H), 5.01-5.15 (m, 8H), 5.52 (bt, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.25-7.57 (m, 20H)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 169.3, 165.6, 163.7, 151.3, 151.3, 151.2, 149.3, 149.3, 139.4, 138.9, 138.9, 138.7, 138.6, 138.4, 135.8, 132.5, 129.7, 129.3, 129.3, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 127.2, 126.2, 125.9, 117.5, 116.1, 115.8, 110.3, 105.3, 102.3, 81.7, 76.0, 75.2, 74.9, 74.7, 68.8, 68.4, 68.0, 64.0

ESIMS *m/z* (%) 991 [M-H]⁻ (100)

HRMS calcd for $C_{55}H_{43}O_{18}$ [M-H]⁻ 991.2449, found 991.2454

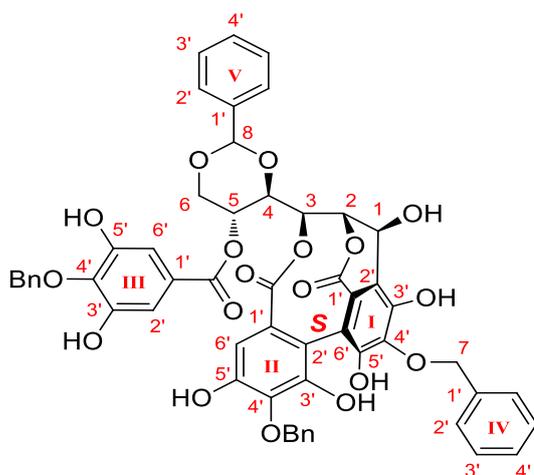
¹H and ¹³C NMR correlation data of α -82 (acetone-*d*₆):

Position	δ_H mult. (<i>J</i> in Hz)	δ_C (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	5.67 d (<i>J</i> = 4.7 Hz)	68.0	C-1	H-2, C-3, C-2, C-1' _I , C-2' _I , C-3' _I
2	5.01-5.15 m	76.0	C-2	H-1, C-1, C-4, C-2' _I , C _I =O
3	5.52 bt (<i>J</i> = 2.5 Hz)	68.8	C-3	H-1, C-5, C _{II} =O
4	4.32 dd (<i>J</i> = 2.6, 9.8 Hz)	81.7	C-4	H-2, H-5, H-6, H-8
5	5.01-5.15 m	64.0	C-5	H-6, H-8, C-6, C _{III} =O
6	4.47 dd (<i>J</i> = 5.3, 10.5 Hz)	68.4	C-6	H-5, H-8, C-4, C-5

3.85 bt
($J = 10.3$ Hz)

Aromatics				
1 _I		125.9		H-1
1 _{II}		132.5		
1 _{III}		126.2		H-2' _{III}
2 _I		117.5		H-1, H-2
2 _{II}		116.1		H-6' _{II}
2 _{III} , 6' _{III}	6.46 s	110.3	C-2' _{III}	H-2' _{III} , C-2' _{III} , C-1' _{III} , C-3' _{III} , C-4' _{III} , C _{III} =O
3 _I		149.3		H-1
3 _{II}		149.3		H-6' _{II}
3 _{III} , 5 _{III}		151.3		H-2' _{III}
5' _I		151.3		
5 _{II}		151.2		H-6' _{II}
4 _I		138.4-138.9		H-1, H-7
4 _{II}		135.8		H-6' _{II} , H-7
4 _{III}		139.4		H-2' _{III}
6' _I		115.8		
6' _{II}	7.06 s	105.3		C-2' _{II} , C-3' _{II} , C-4' _{II} , C-5' _{II} , C _{II} =O
Benzyls IV				
7	5.01-5.15 m	74.7, 74.9, 75.2	C-7	H-2'-4' _{IV} , C-4' _{I-III} , C-2' _{IV}
1' _{IV}		138.4-138.9		H-7
2'-4' _{IV}	7.25-7.57 m	128.7-129.7		
Benzylidene V				
8	5.79 s	102.3	C-8	H-6, C-4, C-6, C-1' _V , C-2' _V
1' _V		138.4-138.9		H-8
2' _V	7.25-7.57 m	127.2		H-8, C-8
3'-4' _V	7.25-7.57 m	128.7-129.7		
Carbonyls				
C _I =O		163.7		H-2
C _{II} =O		169.3		H-3, H-6' _{II}
C _{III} =O		165.6		H-5, H-2' _{III}

Compound β -82



Chemical Formula: $C_{55}H_{44}O_{18}$

Exact Mass: 992.2528

Molecular Weight: 992.9271

Aspect: Brown solid

m.p. 203-205 °C

R_f = 0.19 (5:5:45:45 acetone/MeOH/CHCl₃/Et₂O)

IR (neat) ν_{max} 3381, 2955, 2924, 2853, 1723, 1596, 1454, 1378, 1214, 1070, 754, 698 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.85 (bt, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 5.3, 10.5 Hz), 4.60 (dd, *J* = 2.9, 9.7 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.98-5.19 (m, 9H), 5.82 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.27-7.59 (m, 20H)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 168.8, 165.4, 164.2, 151.6, 151.0, 151.0, 149.4, 148.9, 139.2, 138.6, 138.5, 138.0, 138.0, 135.6, 132.5, 129.5, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.2, 127.0, 125.9, 118.8, 115.9, 115.7, 110.2, 105.4, 102.1, 80.4, 79.8, 75.1, 74.8, 74.5, 70.6, 68.3, 65.4, 63.7

ESIMS *m/z* (%) 1983 [2M-H]⁻ (10), 991 [M-H]⁻ (100)

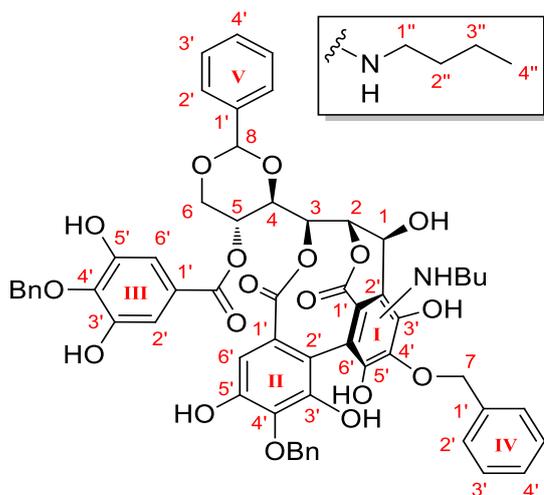
HRMS calcd for $C_{55}H_{43}O_{18}$ [M-H]⁻ 991.2449, found 991.2454

¹H and ¹³C NMR correlation data of β -82 (acetone-*d*₆):

Position	δ_H mult. (<i>J</i> in Hz)	δ_C (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	4.88 d (<i>J</i> = 1.9 Hz)	65.4	C-1	H-2, H-3, C-2' ₁
2	4.98-5.19 m	79.8	C-2	C-1, C-4, C-2' ₁ , C _I =O
3	4.98-5.19 m	70.6	C-3	H-4, C-5, C _{II} =O
4	4.60 dd (<i>J</i> = 2.9, 9.7 Hz)	80.4	C-4	H-2, H-5, H-6, H-8, C-5
5	4.98-5.19 m	63.7	C-5	H-4, H-6, C-4, C-6, C _{III} =O

6	3.85 bt ($J = 10.3$ Hz) 4.43 dd ($J = 5.3, 10.5$ Hz)	68.3	C-6	H-8, C-4, C-5
Aromatics				
1 _I , 1 _{II}		128.2, 132.5		
1 _{III}		125.9		H-2 _{III}
2 _I		118.8		H-1, H-2
2 _{II}		115.7		H-6 _{II}
2 _{III} , 6 _{III}	7.05 s	110.2	C-2 _{III}	H-2 _{III} , C-2 _{III} , C-1 _{III} , C-3 _{III} , C-4 _{III} , C _{III} =O
3 _I		148.9		
3 _{II}		149.4		H-6 _{II}
3 _{III} , 5 _{III}		151.0		H-2 _{III}
5 _I		151.6		
5 _{II}		151.0		H-6 _{II}
4 _I		138.6		
4 _{II}		135.6		H-6 _{II} , H-7
4 _{III}		139.2		H-7, H-2 _{III}
6 _I		115.9		
6 _{II}	6.48 s	105.4		C-2 _{II} , C-3 _{II} , C-4 _{II} , C-5 _{II} , C _{II} =O
Benzyls IV				
7	4.98-5.19 m	74.5, 74.8, 75.1	C-7	H-2'-4' _{IV} , C-4' _{I-III} , C-2' _{IV}
1 _{IV}		138.0-138.5		H-7
2'-4' _{IV}	7.26-7.62 m	128.6-129.5		
Benzylidene V				
8	5.82 s	102.1	C-8	H-6, C-4, C-6, C-1' _V , C-2' _V
1 _V		138.0-138.5		H-8
2' _V	7.26-7.59 m	127.0		H-8, C-8
3'-4' _V	7.26-7.59 m	128.6-129.5		
Carbonyls				
C _I =O		164.2		H-2
C _{II} =O		168.8		H-3, H-6 _{II}
C _{III} =O		165.4		H-5, H-2 _{III}

Compound **97** (Table 4, entries 1-2)



Chemical Formula: C₅₉H₅₃NO₁₈

Exact Mass: 1063.3263

Molecular Weight: 1064.0408

Aspect: Orange powder

Table 4, Entry 1. According to the procedure described in the literature,^[151] to a stirred solution of CuCl₂ (2.7 mg, 0.02 mmol, 2 equiv) in freshly distilled MeOH (0.5 ml), *n*-BuNH₂ (30 μ l, 0.3 mmol, 30 equiv) was added at room temperature, and the mixture was stirred for 45 min. A solution of β -**82** (10 mg, 10.1 μ mol, 1 equiv) in freshly distilled MeOH (0.5 ml) was then added and this reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was then poured into a 1:1 mixture of saturated aqueous NH₄Cl/EtOAc (10 ml) and stirred at room temperature for 15 min. After separation, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 5 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 \times 5 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give a residue, which was purified on a preparative TLC plate, eluting with acetone/MeOH/CHCl₃/CH₂Cl₂ (5:5:45:45) to furnish **97** as an orange powder (1.6 mg, 15%).

Entry 2. To a stirred solution of CuCl₂ (2.4 mg, 0.018 mmol, 2 equiv) in freshly distilled MeCN (0.5 ml), *n*-BuNH₂ (28 μ l, 0.27 mmol, 30 equiv) in freshly distilled MeCN (0.1 ml) was added at room temperature, and the resulting mixture was stirred for 45 min. A solution of β -**82** (9.5 mg, 9.5 μ mol, 1 equiv) in freshly distilled MeCN (0.4 ml) was then added and this reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The workup and purification procedures were the same as those described for Entry 1 and yielded **97** as an orange powder (5.0 mg, 49%) together with starting β -**82** (1.0 mg, 11%).

R_f = 0.11 (5:5:45:45 acetone/MeOH/CHCl₃/Et₂O)

m.p. 140-142 °C

IR (neat) ν_{\max} 2955, 2922, 2851, 1747, 1709, 1601, 1505, 1455, 1380, 1241, 1215, 1183, 1082, 1022, 751, 698 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31-1.49 (m, 4H), 2.09-2.30 (m, 2H), 3.92 (bt, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 5.3, 10.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 3.0, 9.7 Hz, 1H), 4.85-5.18 (m, 7H), 5.25-5.30 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 2.8 Hz), 5.80 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.25-7.62 (m, 20H), 8.24 (s, 1H), 8.54 (bs, 2H)

¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 169.1, 165.5, 163.9, 157.1, 151.8, 151.7, 151.4, 151.3, 144.3, 139.4, 139.2, 138.7, 138.6, 138.1, 136.8, 136.7, 129.8, 129.5, 129.4, 129.4, 129.1, 129.1,

128.9, 128.9, 128.8, 128.5, 128.2, 127.2, 125.5, 110.4, 110.3, 109.2, 105.2, 105.1, 101.8, 80.7, 80.2, 74.6, 74.2, 73.6, 68.4, 68.3, 62.9, 62.2, 42.7, 32.5, 21.0, 14.1

ESIMS m/z (%) 1062 [M-H]⁻ (100)

HRMS calcd for C₅₉H₅₂NO₁₈ [M-H]⁻ 1062.3184, found 1062.3209

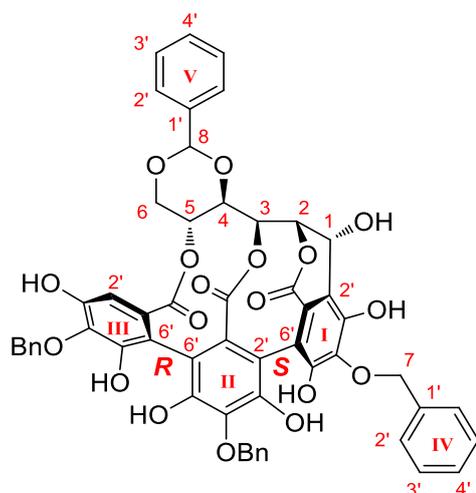
¹H and ¹³C NMR correlation data of 97 (acetone-*d*₆):

Position	δ_H mult. (J in Hz)	δ_C (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	4.95 bs	62.2	C-1	H-2, H-3, C-2' _I
2	5.25-5.30 m	80.2	C-2	H-5, C-1, C-4, C-2' _I , C _I =O
3	5.53 d ($J = 2.8$ Hz)	68.3	C-3	H-4, C-5, C _{II} =O
4	4.67 dd ($J = 3.0, 9.7$ Hz)	80.7	C-4	H-2, H-6, H-8, C-5
5	5.25-5.30 m	62.9	C-5	H-4, H-6, C-2, C-6, C _{III} =O
6	3.92 bt ($J = 10.5$ Hz) 4.35 dd ($J = 5.3, 10.5$ Hz)	68.4	C-6	H-8, C-4, C-5
Aromatics				
1' _I , 1' _{II}		128.2, 138.1		
1' _{III}		125.5		H-2' _{III}
2' _I		144.3		H-1, H-2
2' _{II}		109.2		H-6' _{II}
2' _{III} , 6' _{III}	7.08 s	110.3, 110.4 ^a	C-2' _{III}	H-2' _{III} , C-2' _{III} , C-1' _{III} , C-3' _{III} , C-4' _{III} , C _{III} =O
3' _{II}		151.8		H-6' _{II}
3' _{III} , 5' _{III}		151.4		H-2' _{III}
3' _I , 5' _I , 5' _{II}		151.3, 151.7, 157.1		
4' _I		138.6, 138.7 ^a		
4' _{II}		136.7, 136.8 ^a		H-6' _{II}
4' _{III}		139.2, 139.4 ^a		H-2' _{III}
6' _I		110.4		
6' _{II}	6.36 s	105.1, 105.2 ^a		C-2' _{II} , C-3' _{II} , C-4' _{II} , C-5' _{II} , C _{II} =O
Benzyls IV				

7	4.85-5.18 m	73.6, 74.2, 74.6	C-7	H-2'-4' _{IV} , C-4' _{I-III} , C-2' _{IV}
1' _{IV}		138.1, 138.7, 139.2		H-7
2'-4' _{IV}	7.25-7.62m	128.5-129.8		
Benzylidene V				
8	5.80 s	101.8	C-8	H-4, H-2' _V
1' _V		136.8		
2' _V	7.25-7.62 m	127.2		H-8
3'-4' _V	7.25-7.62 m	128.5-129.8		
Carbonyls				
C _I =O		163.9		H-2
C _{II} =O		169.1		H-3, H-6' _{II}
C _{III} =O		165.5		H-5, H-2' _{III}
Butyl chain				
1''	2.09-2.30 m	42.7		H-2''
2''	1.31-1.49 m	32.5		C-1'', C-3''
3''	1.31-1.49 m	21.0		H-2'', H-4''
4''	0.90 t (<i>J</i> = 7.1 Hz)	14.1		C-3''

^aCouple of signals that we attribute to the possible existence of rotamers.

Compound α -99



Chemical Formula: $C_{55}H_{42}O_{18}$

Exact Mass: 990.2371

Molecular Weight: 990.9112

Aspect: Yellow solid

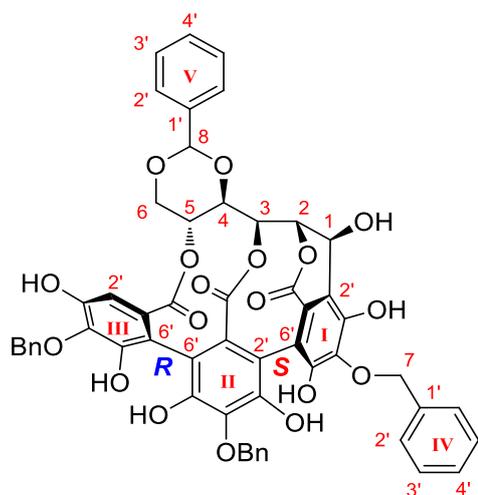
To a stirred solution of $CuCl_2$ (18.3 mg, 0.135 mmol, 5 equiv) in degassed MeOH (0.7 ml) was added a solution of commercially available (–)-sparteine (126.6 mg, 0.54 mmol, 20 equiv) in MeOH (1 ml) under argon atmosphere.^[227,229] After the solution had been stirred for 15 min, a solution of α -82 (27 mg, 0.027 mmol, 1 equiv) in degassed MeOH (1 ml) was added, and the mixture was stirred at rt for 15 min. The reaction was quenched with addition of saturated NH_4Cl (20 ml) and the resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 ml). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The solid crude product was chromatographed on preparative TLC plate using an acetone/MeOH/ $CHCl_3$ / CH_2Cl_2 mixture (3:3:47:47) as eluent to give a 1:1 mixture of α -99 (ca 7.5 mg, ca 28%) together with starting α -82 (ca 7.5 mg, ca 28%) as a yellow solid.

R_f = 0.31 (5:5:45:45 acetone/MeOH/ $CHCl_3$ / CH_2Cl_2)

1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 3.91 (dd, J = 10.1, 11.3 Hz, 1H, H_6), 4.35 (dd, J = 7.3, 8.9 Hz, 1H, H_4), 4.48 (dd, J = 6.6, 11.4 Hz, 1H, H_6), 5.10-5.28 (m, 8H, $H_3/H_5/H_7$), 5.42 (dd, J = 1.4, 4.8 Hz, 1H, H_2), 5.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 5.82 (s, 1H, H_8), 6.64 (s, 1H, $H_{2(III)}$), 7.30-7.61 (m, 20H)

ESIMS m/z (%) 989 $[M-H]^-$ (100)

Compound β -99 (Table 4, entries 4-6)



Chemical Formula: $C_{55}H_{42}O_{18}$

Exact Mass: 990.2371

Molecular Weight: 990.9112

Aspect: Brown solid

Characterization of commercial (+)-sparteine and (-)-sparteine

Commercially available (+)-sparteine and (-)-sparteine purities were evaluated by 1H NMR and compared to literature data.^[240] Chirality of commercially available (+)-sparteine and (-)-sparteine were determined using specific optical rotation measurement $[\alpha]_D^{25} = 18.9^\circ$ ($c = 1.3$, EtOH) and $[\alpha]_D^{25} = -20.4^\circ$ ($c = 1.3$, EtOH) [lit. -18.1° ($c = 1.3$, EtOH)] respectively.

Preparation of (-)-sparteine from (-)-sparteine sulfate pentahydrate

Commercially available (-)-sparteine sulfate pentahydrate (514 mg, 1.22 mmol) was dissolved in a 1 M aqueous NaOH (10 ml) and extracted with Et₂O (3 × 5 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 × 5 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to yield pure (-)-sparteine (283 mg, 98%) as a colorless oil. Spectroscopic data were identical to an authentic commercial sample of (-)-sparteine.

Oxidative coupling leading to NHTP-bearing β -99

General procedure (Table 4, entries 4 to 6). To a stirred solution of CuCl₂ (3.4 mg, 0.025 mmol, 2.5 equiv or 6.7 mg, 0.05 mmol, 5 equiv) in freshly distilled MeOH (0.5 ml) was added a solution of the amine indicated in Table 4 (0.1 or 0.2 mmol, 10 or 20 equiv) in freshly distilled MeOH (0.5 ml) under argon atmosphere.^[227,229] After the solution had been stirred for 10-15 min, a solution of β -82 (10 mg, 10.1 μ mol, 1 equiv) in freshly distilled MeOH (1 ml) was added, and this reaction mixture was stirred at room temperature for the time indicated in Table 4. The reaction mixture was then quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl (5 ml) and extracted with EtOAc (3 × 5 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 × 5 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting solid residue was first purified by column chromatography, eluting with acetone/MeOH/CHCl₃/CH₂Cl₂ (0:0:50:50 → 5:5:45:45), and then by preparative TLC, eluting with acetone/MeOH/CHCl₃/CH₂Cl₂ mixture (5:5:45:45), to furnish β -99 as a brown solid in 17 to 41% yield, together with *ca* 10 to 17% of unreacted β -82 (see Table 4). The purity of β -99 was controlled by reverse phase HPLC ($R_t = 36.0$ min; solvent A: H₂O + 0.1% HCO₂H; B: MeOH + 0.1% HCO₂H; method: 0 → 20% B for 20 min then 20 → 100% B for 15 min; 100% B during 5 min and 100 → 0% B in 6 min; flow: 1 ml/min). See HPLC profile in annex 1.

m.p. 297-299 °C

IR (neat) ν_{\max} 3492, 2954, 2926, 2853, 1747, 1589, 1455, 1395, 1370, 1197, 1135, 1072, 1020, 751, 699 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 3.91 (dd, $J = 10.1, 11.3$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 7.2, 8.9$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 6.7, 11.3$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.02-5.31 (m, 7H), 5.55 (bt, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.28-7.61 (m, 20H)

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 165.9, 165.7, 163.9, 152.5, 150.7, 150.4, 150.2, 149.7, 149.4, 139.0, 138.8, 138.7, 138.5, 137.7, 136.9, 135.8, 132.7, 130.5, 130.4, 130.0, 129.5, 129.3, 129.3, 129.2, 129.1, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 127.3, 117.5, 115.4, 114.3, 113.9, 112.5, 108.5, 101.4, 77.4, 76.1, 75.4, 75.0, 74.9, 70.0, 68.9, 65.8, 62.0

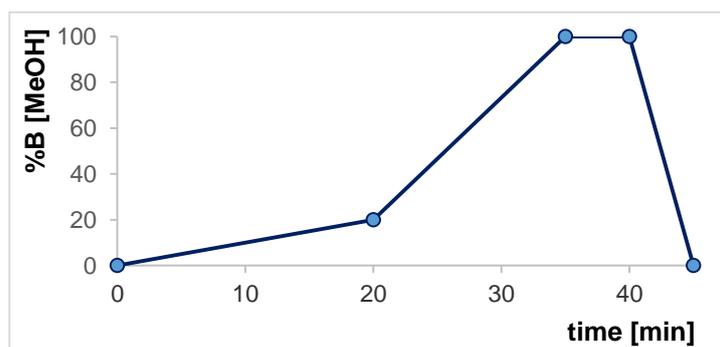
ESIMS m/z (%) 1979 [2M-H]⁻ (30), 989 [M-H]⁻ (100)

HRMS calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{41}\text{O}_{18}$ [M-H]⁻ 989.2293, found 989.2301

^1H and ^{13}C NMR correlation data of β -99 (acetone- d_6):

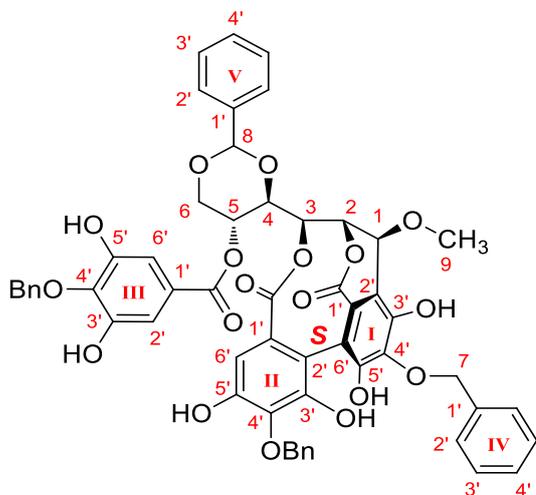
Position	δ_{H} mult. (J in Hz)	δ_{C} (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	4.69 d ($J = 2.1$ Hz)	65.8	C-1	H-2, H-3, C-2' _I
2	5.55 bt ($J = 1.9$ Hz)	77.4	C-2	H-1, H-4, C-1, C-4, C-2' _I , C _I =O
3	4.65 dd ($J = 1.6, 7.2$ Hz)	70.0	C-3	H-1, H-4, H-5, C-1, C-4, C- 5, C _{II} =O
4	4.31 dd ($J = 7.2, 8.9$ Hz)	76.1	C-4	H-2, H-3, H-6, H-8, C-2, C- 3, C-5
5	5.02-5.31 m	62.0	C-5	H-3, H-4, H-6, H-8, C-3, C- 4, C-6, C _{III} =O
6	3.91 dd ($J = 10.1, 11.3$ Hz) 4.50 dd ($J = 6.7, 11.3$ Hz)	68.9	C-6	H-5, H-8, C-4, C-5
Aromatics				
1' _I		130.4		H-1
1' _{II}		132.7		
1' _{III}		130.5		H-2' _{III}
2' _I		117.5		H-1, H-2
2' _{II} , 6' _I		114.3, 115.4		
2' _{III}	6.65 s	108.5	C-2' _{III}	C-1' _{III} , C-3' _{III} , C-4' _{III} , C-6' _{II} , C-6' _{III} , C _{III} =O
3' _I		149.7		H-1
3' _{II} , 5' _[I-III]		149.4, 150.2, 150.4, 152.5		

3' _{III}		150.7		H-2' _{III}
4' _I , 4' _{II}		135.8, 137.7		
4' _{III}		136.9		H-7, H-2' _{III}
6' _{II}		112.5		H-2' _{III}
6' _{III}		113.9		H-2' _{III}
Benzyls IV				
7	5.02-5.31 m	74.9, 75.0, 75.4	C-7	H-2'-4' _{IV} , C-4' _{I-III} , C-2' _{IV}
1' _{IV}		138.5, 138.7, 139.0		H-7
2'-4' _{IV}	7.28-7.61 m	128.7-130.0		
Benzylidene V				
8	5.82 s	101.4	C-8	H-6, C-4, C-5, C-6, C-1' _V , C-2' _V
1' _V		138.8		H-8
2' _V	7.28-7.61 m	127.3		H-8, C-8
3'-4' _V	7.28-7.61 m	128.7-130.0		
Carbonyls				
C _I =O		163.9		H-2
C _{II} =O		165.7		H-3
C _{III} =O		165.9		H-5, H-2' _{III}



Analytic reverse phase HPLC method:

Compound **98** (Table 4, entry 7)



Chemical Formula: C₅₆H₄₆O₁₈

Exact Mass: 1006.2684

Molecular Weight: 1006.9536

Aspect: Orange solid

Table 4, entry 7. According to the procedure described in the literature,^[243] a mixture of CuCl(OH)·TMEDA (0.5 mg, 1 μmol, 0.2 equiv) and compound β-**82** (4.9 mg, 4.9 μmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 ml) was stirred at room temperature for 1 h in the open air. The reaction was quenched with addition of saturated NH₄Cl (5 ml) and the resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 2 ml). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated. Purification by column chromatography (acetone/MeOH/CH₂Cl₂/CHCl₃ 0:0:50:50 → 5:5:45:45) furnished **98** as an orange solid (3 mg, 60%).

R_f = 0.43 (5:5:45:45 acetone/MeOH/CHCl₃/Et₂O)

m.p. 138-140 °C

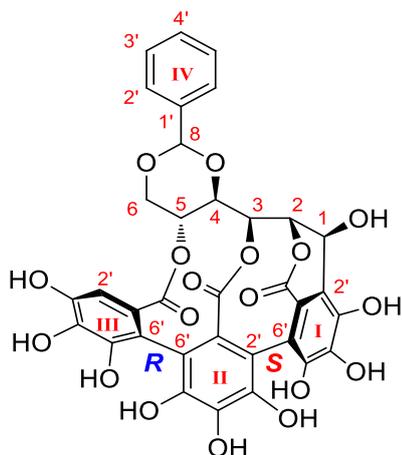
IR (neat) ν_{max} 3385, 2925, 2854, 1723, 1596, 1601, 1455, 1379, 1215, 1195, 1071, 754, 699 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.44 (s, 3H, H₉), 3.83 (t, *J* = 10.4 Hz, H₆), 4.42 (dd, *J* = 5.3, 10.5 Hz, 1H, H₆), 4.60 (dd, *J* = 3.0, 9.7 Hz, 1H, H₄), 4.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁), 4.92 (t, *J* = 2.7 Hz, H₃), 4.99-5.21 (m, 7H, H₅/H₇), 5.30 (t, *J* = 2.3 Hz, H₂), 5.80 (s, 1H, H₈), 6.46 (s, 1H, H_{6(II)}), 7.03 (s, 2H, H_{2(III)}/H_{6(III)}), 7.27-7.58 (m, 20H, H_{2(IV)}/H_{3(IV)}/H_{4(IV)}/H_{2(V)}/H_{3(V)}/H_{4(V)})

HRMS calcd for C₅₆H₄₆O₁₈ [M-H]⁻ 1005.2684, found 1005.2626

NB: The ¹³C NMR analysis of **98** could not be realized because of the lack of material (only 3 mg available)

Compound β -102



Chemical Formula: $C_{34}H_{24}O_{18}$

Exact Mass: 720.0963

Molecular Weight: 720.5436

Aspect: Black solid

According to the procedure described in the literature,^[9] $Pd(OH)_2$ (20 wt % on carbon, 32.3 mg) was added to a solution of β -82 (57 mg, 0.057 mmol, 1 equiv) in THF (6 ml). This mixture was stirred under H_2 (balloon pressure) at room temperature for 1 h, after which time it was filtered through a cotton-Celite[®] pad. The pellet was washed with THF (3×3 ml) and acetone (3×3 ml), and the combined filtrates were evaporated to give β -102 (41.6 mg), as a black solid, which was used for the next step without any purification. The purity of the crude organic material was evaluated by reverse phase HPLC ($R_t = 28.8$ min; solvent A: $H_2O + 0.1\% HCO_2H$; B: $MeOH + 0.1\% HCO_2H$; method: 0 \rightarrow 20% B for 20 min then 20 \rightarrow 100% B for 15 min; 100% B during 5 min and 100 \rightarrow 0% B in 6 min; flow: 1 ml/min). See HPLC profile in annex 1.

m.p. 297-299 °C

IR (neat) ν_{max} 2916, 1726, 1706, 1600, 1463, 1416, 764, 538 cm^{-1}

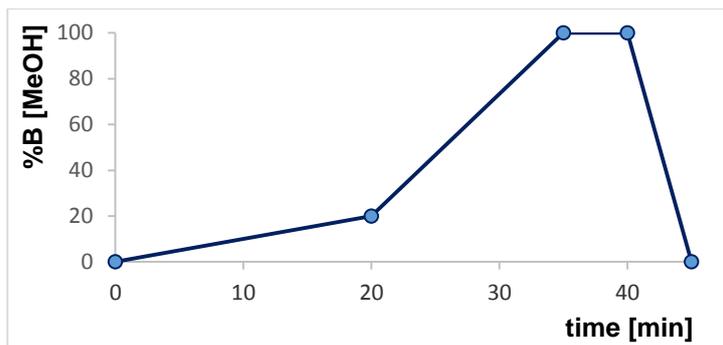
1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 3.88 (dd, $J = 10.1, 11.3$ Hz, 1H, H_6), 4. (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H, H_4), 4.47 (dd, $J = 6.7, 11.3$ Hz, 1H, H_6), 4.62 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H, H_3), 4.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_1), 5.23 (td, $J = 6.8, 9.8$ Hz, 1H, H_5), 5.52 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_2), 5.80 (s, 1H, H_8) 6.64 (s, 1H, $H_{2(III)}$), 7.41-7.57 (m, 5H, $H_{2(IV)}/H_{3(IV)}/H_{4(IV)}$)

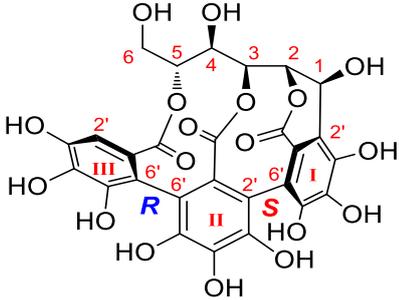
^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 166.2, 165.9, 164.3, 147.3, 145.6, 144.8, 144.5, 144.4, 144.2, 138.7, 136.9, 136.3, 135.0, 130.0, 129.2, 127.3, 126.0, 117.8, 115.7, 114.3, 114.1, 112.7, 108.7, 101.4, 77.2, 76.3, 69.9, 69.0, 65.9, 61.9

ESIMS m/z (%) 719 $[M-H]^-$ (100)

HRMS calcd for $C_{34}H_{24}O_{18}$ $[M-H]^-$ 719.0884, found 719.0896

Analytic reverse phase HPLC method:

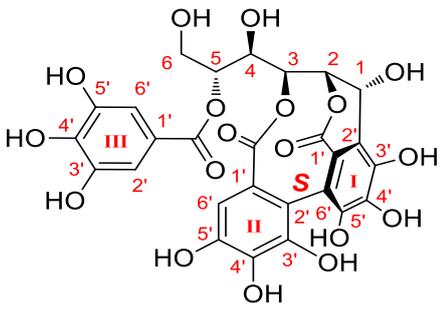


(-)-Vescalin	
	Chemical Formula: C ₂₇ H ₂₀ O ₁₈ Exact Mass: 632.0650 Molecular Weight: 632.4369 CAS Number: 34112-28-2 Aspect: White powder
<p>β-102 (41.1 mg, 0.057 mmol, 1 equiv) was solubilized in H₂O (5 ml) and 1 N aqueous HCl (0.6 ml) was added to the solution. This reaction mixture was stirred at room temperature for 22 h, after which time it was lyophilized. The resulting residue was purified by preparative reverse phase HPLC (R_t = 6.8 min; solvent A: H₂O + 0.1% HCO₂H; B: MeOH + 0.1% HCO₂H; method: 0 → 20% B for 20 min then 20 → 100% B for 15 min; 100% B during 5 min and 100 → 0% B in 6 min; flow: 1 ml/min) to afford pure (-)-vescalin (see HPLC profile in annex 1) as a white powder (14.8 mg, 41%).</p>	
<p>m.p. 225-227 °C (233-235 °C for natural vescalin)</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = -24.0^\circ$ ($c = 0.75$, H₂O); $[\alpha]_D^{25} = -33.4^\circ$ ($c = 0.75$, H₂O) for natural (-)-vescalin</p> <p>$[\alpha]_{546}^{25} = -11.6^\circ$ ($c = 0.75$, H₂O) [lit.^[160] $[\alpha]_{546}^{25} = -15.2^\circ$ ($c = 2$, H₂O)]</p> <p>IR (KBr) ν_{\max} 3296, 1730, 1610, 1449, 1324, 1213, 1114, 1054 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.90-4.05 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 7.2, 7.7$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 1.4, 6.9$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.43 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H)</p> <p>¹³C NMR (150 MHz, D₂O) δ (ppm): 168.3, 166.8, 166.7, 147.4, 145.0, 144.3, 143.7, 143.6, 143.6, 138.4, 135.7, 134.3, 126.8, 124.8, 122.9, 116.7, 115.3, 113.7, 113.0, 112.2, 108.5, 75.9, 74.2, 70.7, 67.6, 64.0, 60.8</p> <p>ESIMS m/z (%) 1263 [2M-H]⁻ (10), 631 [M-H]⁻ (100)</p> <p>HRMS calcd for C₂₇H₁₉O₁₈ [M-H]⁻ 631.0571, found 631.0593</p>	

¹H and ¹³C NMR correlation data of synthetic (-)-vescalin (D₂O):

Position	δ_H mult. (J in Hz)	δ_C (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	4.87 d ($J = 2.0$ Hz)	64.0	C-1	H-2, H-3, C-2 C-1' _i , C-2' _i , C-3' _i
2	5.43 t ($J = 1.8$ Hz)	75.9	C-2	H-1, H-3, H-4, C-1, C-4, C-2' _i , C _I =O
3	4.59 dd ($J = 1.4, 6.9$ Hz)	70.7	C-3	H-4, H-5, C-1, C-2, C-4, C-5, C _{II} =O
4	4.08 dd ($J = 7.2, 7.7$ Hz)	67.6	C-4	H-2, H-3, C-2, C-3, C-5
5	5.14-5.20 m	74.2	C-5	H-3, H-4, H-6, C-3, C _{III} =O

6	3.90-4.05 m	60.8	C-6	H-4, H-5, C-5
Aromatics				
1 _I		122.9		H-1
1 _{II}		124.8		
1 _{III}		126.8		H-2' _{III}
2 _I		116.7		H-1, H-2
2 _{II} , 6' _[I-III]		112.2, 113.7, 115.3		
2 _{III}	6.91 s	108.5	C-2' _{III}	C-1' _{III} , C-3' _{III} , C-4' _{III} , C-6' _{III} , C _{III} =O
3 _I		144.3		H-1
3 _{II} , 5' _[I-III]		143.6, 143.6, 143.7, 147.4		
3 _{III}		145.0		H-2' _{III}
4 _I , 4' _{II}		138.4, 134.3		
4 _{III}		135.7		H-2' _{III}
6' _{III}		113.0		H-2' _{III}
Carbonyls				
C _I =O		166.8		H-2
C _{II} =O		166.7		H-3
C _{III} =O		168.3		H-5, H-2' _{III}

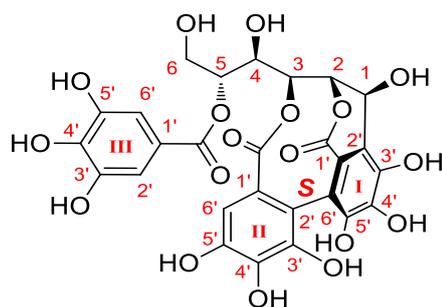
(-)-Punicacortein A	
	Chemical Formula: C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈ Exact Mass: 634.0806 Molecular Weight: 634.4528 CAS Number: 103488-35-3 Aspect: White powder
<p>According to the procedure described in the literature,^[9] Pd(OH)₂ (20 wt % on carbon, 16.8 mg) was added to a solution of α-82 (30 mg, 0.03 mmol, 1 equiv) in THF (3 ml). This mixture was stirred under H₂ (balloon pressure) at room temperature for 16 h, after which time it was filtered through a cotton-Celite® pad. The pellet was washed with THF (3 × 2 ml) and acetone (3 × 2 ml), and the combined filtrates were evaporated to give crude material. The resulting residue was purified by preparative reverse phase HPLC (R_t = 10.5 min; solvent A: H₂O + 0.1% HCO₂H; B: MeOH + 0.1% HCO₂H; method: 0 → 20% B for 20 min then 20 → 100% B for 15 min; 100% B during 5 min and 100 → 0% B in 6 min; flow: 1 ml/min) to afford pure (-)-punicacortein A (see HPLC profile in annex 2) as a white powder (18.4 mg, 76%).</p>	
<p>m.p. 256-258 °C</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = -73.2^\circ$ (<i>c</i> = 0.75, MeOH) [lit.^[76] $[\alpha]_D^{25} = -71.8^\circ$ (<i>c</i> = 1, MeOH)]</p> <p>IR (KBr) ν_{\max} 3338, 1709, 1613, 1455, 1348, 1226, 1091, 1035 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, D₂O/acetone-<i>d</i>₆ 1:9) δ (ppm): 3.84-3.94 (m, 2H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 1.7, 4.7 Hz, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 5.30 (bs, 1H), 5.58 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.03 (s, 2H)</p> <p>¹³C NMR (150 MHz, D₂O/acetone-<i>d</i>₆ 1:9) δ (ppm): 166.4, 163.9, 162.4, 142.8, 142.7, 142.6, 140.6, 140.5, 135.8, 135.6, 131.7, 125.1, 118.7, 117.3, 114.5, 113.4, 113.3, 107.0, 102.0, 74.2, 71.1, 69.5, 67.5, 64.5, 57.8</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 633 [M-H]⁻ (100)</p> <p>HRMS calcd for C₂₇H₂₁O₁₈ [M-H]⁻ 633.0728, found 633.0738</p>	

¹H and ¹³C NMR correlation data of synthetic (-)-punicacortein A (D₂O/acetone-*d*₆ 1:9):

Position	δ_H mult. (<i>J</i> in Hz)	δ_C (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	5.58 d (<i>J</i> = 4.8 Hz)	64.5	C-1	H-2, H-3, C-3, C-2, C-1' ₁ , C-2' ₁ , C-3' ₁ , C-4' ₁
2	4.83 dd (<i>J</i> = 1.7, 4.7 Hz)	74.2	C-2	H-1, H-4, C-1, C-4, C-2' ₁ , C ₁ =O
3	5.30 bs	67.5	C-3	H-1, C-1, C ₁₁ =O

4	4.09 dd ($J = 2.7, 8.4$ Hz)	69.5	C-4	H-2, H-5, H-6, C-2, C-5, C-6
5	4.91-4.94 m	71.1	C-5	H-4, H-6, C-4, C _{III} =O
6	3.84-3.94 m	57.8	C-6	H-4, C-4, C-5
Aromatics				
1 _I		117.3		H-1
1 _{II}		125.1		
1 _{III}		117.8		H-2' _{III}
2 _I		114.5		H-1, H-2
2 _{II}		113.3		H-6' _{II}
2 _{III} , 6' _{III}	7.03 s	107.0	C-2' _{III}	H-2' _{III} , C-2' _{III} , C-1' _{III} , C-3' _{III} , C-4' _{III} , C _{III} =O
3 _I		140.6		H-1
3 _{II}		140.5		H-6' _{II}
3 _{III} , 5' _{III}		142.6		H-2' _{III}
5' _I		142.8		
5' _{II}		142.7		H-6' _{II}
4 _I		135.8		H-1
4 _{II}		131.7		H-6' _{II}
4 _{III}		135.6		H-2' _{III}
6' _I		113.4		
6' _{II}	6.37 s	102.0		C-2' _{II} , C-3' _{II} , C-4' _{II} , C-5' _{II} , C _{II} =O
Carbonyls				
C _I =O		162.4		H-2
C _{II} =O		166.4		H-3, H-6' _{II}
C _{III} =O		163.9		H-5, H-2' _{III}

(-)-Epipunicacortein A



Chemical Formula: C₂₇H₂₂O₁₈

Exact Mass: 634.0806

Molecular Weight: 634.4528

CAS Number: 136112-45-3

Aspect: White powder

According to the procedure described in the literature,^[9] Pd(OH)₂ (20 wt % on carbon, 15.2 mg) was added to a solution of β-**82** (26.8 mg, 0.027 mmol, 1 equiv) in THF (2.7 ml). This mixture was stirred under H₂ (balloon pressure) at rt for 2 days, after which time it was filtered through a cotton-Celite® pad. The pellet was washed with THF (3 × 1 ml) and acetone (3 × 1 ml), and the combined filtrates were evaporated to give crude organic material. The resulting residue was purified by preparative reverse phase HPLC (R_t = 7.7 min; solvent A: H₂O + 0.1% HCO₂H; B: MeOH + 0.1% HCO₂H; method: 0 → 20% B for 20 min then 20 → 100% B for 15 min; 100% B during 5 min and 100 → 0% B in 6 min; flow: 1 ml/min) to afford pure (-)-**epipunicacortein A** (see HPLC profile in annex 3) as a white powder (11.6 mg, 68%).

m.p. 251-253 °C

[α]_D²⁵ = -63.2 ° (c = 0.75, MeOH)

[α]_D¹⁵ = -79.2 ° (c = 0.75, MeOH) [lit.^[69] [α]_D¹³ = -71.2 ° (c = 1, MeOH)]

IR (KBr) ν_{max} 3292, 1709, 1602, 1454, 1364, 1224, 1042 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, D₂O/acetone-*d*₆ 1:9) δ (ppm): 3.86 (dd, *J* = 2.9, 12.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 4.1, 12.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 3.1, 8.2 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.96-4.98 (m, 1H), 5.03 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.02 (s, 2H)

¹³C NMR (150 MHz, D₂O/acetone-*d*₆ 1:9) δ (ppm): 166.4, 164.1, 163.5, 143.8, 143.2, 143.1, 141.4, 140.6, 136.2, 135.5, 132.2, 125.7, 120.1, 119.1, 116.6, 114.0, 113.8, 107.4, 102.7, 78.6, 71.5, 70.2, 69.0, 62.7, 58.4

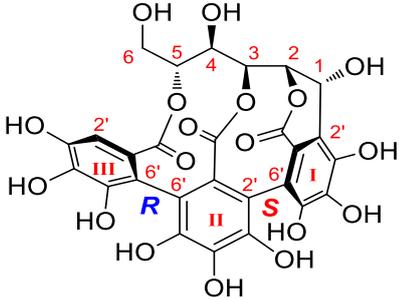
ESIMS *m/z* (%) 633 [M-H]⁻ (100)

HRMS calcd for C₂₇H₂₁O₁₈ [M-H]⁻ 633.0728, found 633.0746

¹H and ¹³C NMR correlation data of synthetic (-)-epipunicacortein A (D₂O/acetone-*d*₆ 1:9):

Position	δ _H mult. (<i>J</i> in Hz)	δ _C (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	4.83 d (<i>J</i> = 1.7 Hz)	62.7	C-1	H-2, H-3, C-2, C-1', C-2', C-3'
2	5.03 t (<i>J</i> = 1.9 Hz)	78.6	C-2	H-1, H-4, C-1, C-4, C-2', C _I =O
3	4.77 t (<i>J</i> = 2.6 Hz)	70.2	C-3	H-4, C-1, C _{II} =O

4	4.28 dd ($J = 3.1, 8.2$ Hz)	69.0	C-4	H-2, H-5, H-6, C-2, C-5, C-6
5	4.96-4.98 m	71.5	C-5	H-4, H-6, C-4, C _{III} =O
6	3.86 dd ($J = 2.9, 12.1$ Hz) 3.93 dd ($J = 4.1, 12.2$ Hz)	58.4	C-6	H-4, C-4, C-5
Aromatics				
1 _I		120.1		H-1
1 _{II}		125.7		
1 _{III}		119.1		H-2' _{III}
2 _I		116.6		H-1, H-2
2 _{II}		113.8		H-6' _{II}
2 _{III} , 6' _{III}	7.02 s	107.4	C-2' _{III}	H-2' _{III} , C-2' _{III} , C-1' _{III} , C-3' _{III} , C-4' _{III} , C _{III} =O
3 _I		141.4		H-1
3 _{II} , 5' _I		140.6, 143.8		
3 _{III} , 5' _{III}		143.1		H-2' _{III}
5 _{II}		143.2		H-6' _{II}
4 _I		135.5		
4 _{II}		132.2		H-6' _{II}
4 _{III}		136.2		H-2' _{III}
6' _I		114.0		
6' _{II}	6.40 s	102.7		C-2' _{II} , C-4' _{II} , C-5' _{II} , C _{II} =O
Carbonyls				
C _I =O		163.5		H-2
C _{II} =O		166.4		H-3, H-6' _{II}
C _{III} =O		164.1		H-5, H-2' _{III}

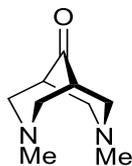
(+)-Castalin	
	Chemical Formula: C ₂₇ H ₂₀ O ₁₈ Exact Mass: 632.0650 Molecular Weight: 632.4369 CAS Number: 19086-75-0 Aspect: White powder
<p>According to the procedure described in the literature,^[9] Pd(OH)₂ (20 wt % on carbon, 8.4 mg) was added to an equimolar mixture of α-82/α-99 (15 mg, 0.015 mmol, 1 equiv) in THF (1.5 ml). This mixture was stirred under H₂ (balloon pressure) at room temperature for 18 h, after which time it was filtered through a cotton-Celite[®] pad. The pellet was washed with THF (3 × 2 ml) and acetone (3 × 2 ml), and the combined filtrates were evaporated to give a 1:1 mixture of α-102/α-103 (11 mg), as a yellow solid, which was used for the next step without any purification.</p> <p>Crude mixture of debenzylated α-102/α-103 (11 mg, 0.015 mmol) was next solubilized in H₂O (1.2 ml) and 1 N aqueous HCl (0.3 ml) was added to the solution. This reaction mixture was stirred at room temperature for 2 d, after which time it was lyophilized. The resulting residue was purified by preparative reverse phase HPLC (R_t = 6.9 min; solvent A: H₂O + 0.1% HCO₂H; B: MeOH + 0.1% HCO₂H; method: 0 → 20% B for 20 min then 20 → 100% B for 15 min; 100% B during 5 min and 100 → 0% B in 6 min; flow: 1 ml/min) to yield pure (+)-castalin as a white powder (3.0 mg, 31%) together with (–)-punicacortein A (2.7 mg, 28%).</p>	
<p>m.p. 223-225 °C (221-223 °C for natural castalin)</p> <p>IR (KBr) ν_{\max} 3418, 2926, 1732, 1615, 1450, 1367, 1319, 1211, 1089, 1044, 906 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.88-4.02 (m, 2H, H₆), 4.07 (dd, <i>J</i> = 7.1, 7.7 Hz, 1H, H₄), 4.99 (dd, <i>J</i> = 0.6, 7.1 Hz, 1H, H₃), 5.71 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H, H₁), 5.11-5.16 (m, 1H, H₅), 5.23 (t, <i>J</i> = 1.0, 3.7 Hz 1H, H₂), 6.90 (s, 1H, H_{2'}III).</p> <p>¹³C NMR (150 MHz, D₂O) δ (ppm): 168.4, 167.0, 166.6, 145.7, 145.0, 143.8, 143.7, 143.6, 143.4, 138.1, 135.8, 134.3, 126.7, 124.8, 120.7, 116.5, 115.5, 113.2, 113.1, 112.1, 108.5, 74.5, 72.4, 68.7, 67.6, 65.9, 60.9</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 631 [M–H][–] (100)</p> <p>HRMS calcd for C₂₇H₁₉O₁₈ [M–H][–] 631.0571, found 631.0592</p>	

¹H and ¹³C NMR correlation data of (+)-castalin (D₂O):

Position	δ_{H} mult. (<i>J</i> in Hz)	δ_{C} (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	5.71 d (<i>J</i> = 4.8 Hz)	65.9	C-1	H-2, H-3, C-1' ₁ , C-2' ₁ , C-3' ₁
2	5.23 dd (<i>J</i> = 1.4, 4.9 Hz)	72.4	C-2	H-1, H-3, H-4, C-1, C-2' ₁ , C ₁ =O

3	4.99 dd ($J = 1.0, 6.9$ Hz)	68.7	C-3	H-1, H-4, C-1, C-4, C-5, C _{II} =O
4	4.07 dd ($J = 7.1, 7.8$ Hz)	67.6	C-4	H-3, H-5, C-2, C-3, C-5
5	5.11-5.16 m	74.5	C-5	H-3, H-4, H-6, C _{III} =O
6	3.88-4.02 m	60.9	C-6	C-4, C-5
Aromatic				
1 _I		120.7		H-1
1 _{II}		126.7		
1 _{III}		124.8		H-2' _{III}
2 _I		116.5		H-1, H-2
2 _{II} , 6' _[I-III]		112.1, 113.2, 115.5		
2 _{III}	6.90 s	108.5	C-2' _{III}	C-1' _{III} , C-3' _{III} , C-4' _{III} , C-6' _{III} , C _{III} =O
3 _I		143.4		H-1
3 _{II} , 5' _[I-III]		143.6, 143.7, 143.8, 145.7		
3 _{III}		145.0		H-2' _{III}
4 _I , 4' _{II}		134.3, 138.1		
4 _{III}		135.8		H-2' _{III}
6' _{III}		113.1		H-2' _{III}
Carbonyl				
C _I =O		166.6		H-2
C _{II} =O		167.0		H-3
C _{III} =O		168.4		H-5, H-2' _{III}

N,N'-dimethylbispidin-4-one (**100**)



Chemical Formula: C₉H₁₆N₂O

Exact Mass: 168.1293

Molecular Weight: 168.2361

CAS Number: 14789-54-9

Aspect: Amber oil

According to the procedure described in the literature,^[261] a suspension of commercially available *N*-methyl-4-piperidone (10 g, 88 mmol, 1 equiv), paraformaldehyde (5.8 g, 193.6 mmol, 2.2 equiv), and MeNH₂·HCl (7.1 g, 105.6 mmol, 1.2) in EtOH (175 ml) was stirred under an argon atmosphere and HOAc (11.1 ml, 193.6 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise. The mixture was heated 60 °C for 6 h, during the course of which the paraformaldehyde dissolved to give a clear amber solution. After cooling to 0 °C the solution was neutralized with KOH (21.7 g, 387.2 mmol, 4.4 equiv) and the solvent was evaporated. The residue was extracted with dry Et₂O (3 × 50 ml). Evaporation of Et₂O gave **100** as an amber oil (2.6 g, 15.5 mmol, 17%), which was used in next step without any further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (s, 6H, Me), 2.51 (m, 2H, CH), 2.74 (dd, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 4H, NCH_AH_B), 3.07 (d, *J* = 11.3 Hz, 4H, NCH_AH_B)

N,N'-dimethylbispidine (**101**)



Chemical Formula: C₉H₁₈N₂

Exact Mass: 154.1470

Molecular Weight: 154.2526

CAS Number: 14789-33-4

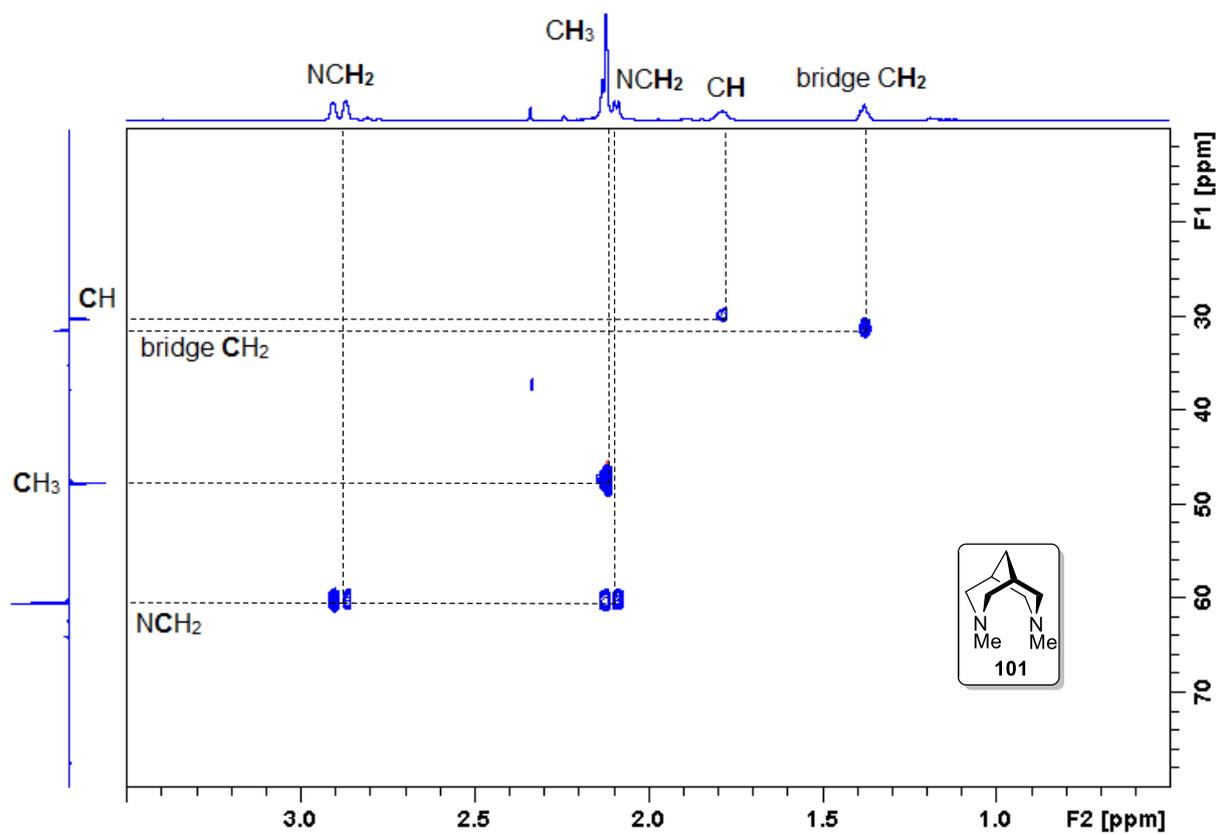
Aspect: Clear orange oil

According to the procedure described in the literature,^[262] hydrazine monohydrate (4.14 ml, 85.0 mmol, 5.5 equiv) was added dropwise to a stirred mixture of bispidone **100** (2.6 g, 15.4 mmol, 1 equiv) and KOH (10.4 g, 184.8 mmol, 12 equiv) in diethylene glycol (77 ml) at rt under argon. The resulting mixture was stirred and heated at 180 °C for 16 h. After cooling to 60 °C (if the diethylene glycol solution is cooled to rt before addition of H₂O, then the mixture becomes very viscous and difficult to work with) water 80 ml was added, followed by addition of Et₂O (60 ml) and the layers separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 60 ml) and the combined organic layers were washed with 20% aq. NaOH (6 × 90 ml), brine (2 × 90 ml) dried over Na₂SO₄ and evaporated to yield pure **101** as a clear orange oil (2.4 g, 100%).

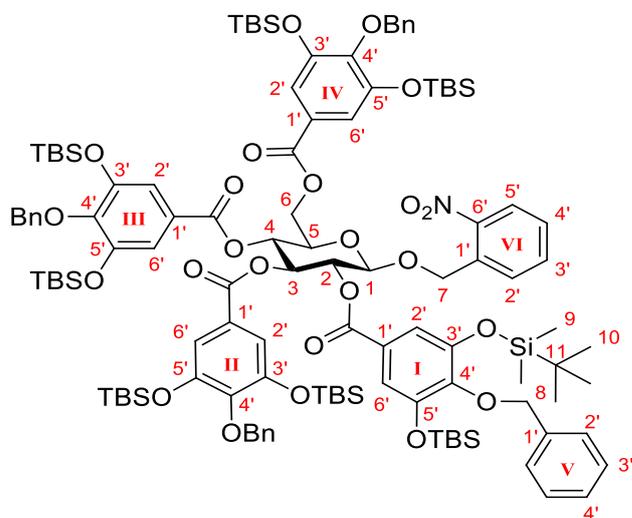
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (m, 2H, bridge CH₂), 1.70 (s, 2H, CH), 1.99-2.04 (m, 4H, NCH_AH_B), 2.02 (s, 6H, Me), 2.79 (d, *J* = 10.9 Hz, 4H, NCH_AH_B)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 60.1 (CH), 47.3 (bridge CH₂), 31.1 (CH₃), 29.9 (NCH₂)

HSQC experiment of *N,N'*-dimethylbispidine (**101**):



2-Nitrobenzyl-2,3,4,6-tetrakis(4-benzyloxy)-3,5-[di(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]benzoyl- β -D-glucopyranoside (**110'**)



Chemical Formula: C₁₁₇H₁₆₉NO₂₄Si₈

Exact Mass: 2196.0189

Molecular Weight: 2198.2701

Aspect: White foam

According to the procedure described in the literature,^[145] to a solution of **61** (145 mg, 0.46 mmol, 1 equiv) and **49** (1.68 g, 2.30 mmol, 7.5 equiv) in CH₂Cl₂ (18 ml) were added at room temperature DMAP (393 mg, 3.22 mmol, 7 equiv) and EDC·HCl (441 mg, 2.30 mmol, 5 equiv). This reaction mixture was stirred under nitrogen at 30°C for 24 h, after which time a 1 N aqueous solution of H₃PO₄ (40 ml) was added. The resulting mixture was then extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 ml), washed with brine (3 × 20 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography, eluting with Et₂O/PET (0:100 → 15:85), to furnish **110'** as a white foam (507 mg, **50%**).

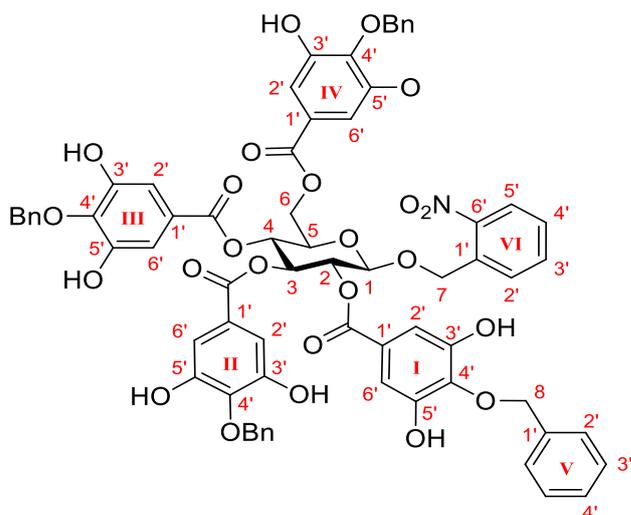
R_f = 0.45 (20:80 Et₂O/PET)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.08 (s, 12H, H₉), 0.11 (s, 6H, H₉), 0.12 (s, 6H, H₉), 0.14 (s, 6H, H₉), 0.15 (s, 6H, H₉), 0.19 (s, 6H, H₉), 0.19 (s, 6H, H₉), 0.89 (s, 18H, H₁₀), 0.93 (s, 18H, H₁₀), 0.94 (s, 18H, H₁₀), 0.96 (s, 18H, H₁₀), 4.15 (ddd, *J* = 1.8, 5.6, 9.7 Hz, 1H, H₅), 4.34 (dd, *J* = 5.7, 12.4 Hz, 1H, H₆), 4.64 (dd, *J* = 2.0, 12.3 Hz, 1H, H₆), 4.94-5.09 (m, 10H, H₁, H₇, H₈), 5.30 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H₇), 5.54 (dd, *J* = 3.4, 9.9 Hz, 1H, H₂), 5.57 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H, H₄), 5.85 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₃), 7.05 (s, 2H, H_{2'I}/H_{2'II}/H_{2'III}/H_{2'IV}), 7.14 (s, 4H, H_{2'I}/H_{2'II}/H_{2'III}/H_{2'IV}), 7.27 (s, 2H, H_{2'I}/H_{2'II}/H_{2'III}/H_{2'IV}), 7.29-7.45 (m, 22H), 7.74 (dd, *J* = 0.8, 7.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 1.3, 8.1 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.7 (C=O), 164.8 (C=O), 164.4 (C=O), 149.7, 149.7, 149.6, 149.5, 146.9, 146.6, 146.5, 146.5, 137.7, 137.7, 137.6, 137.6, 134.0, 133.8, 128.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 124.5, 124.5, 124.0, 123.8, 123.6, 116.3, 116.2, 116.1, 116.0, 101.2, 74.1, 74.1, 72.8, 72.3, 71.7, 69.1, 68.4, 62.7, 25.8, 25.7, 25.7, 25.7, 18.3, 18.3, 18.2, -4.4, -4.4, -4.5, -4.5

ESIMS : *m/z* (%) = 2219 [M+Na]⁺ (100)

2-Nitrobenzyl-2,3,4,6-tetrakis(4-benzyloxy)-3,5-dihydroxy)benzoyl- β -D-glucopyranoside (**111**)



Chemical Formula: $C_{69}H_{57}NO_{24}$

Exact Mass: 1283.3271

Molecular Weight: 1284.1832

Aspect: White foam

To a solution of **110**^{*} (432 mg, 0.197 mmol, 1 equiv) in dry THF (8 ml) were added acetic acid (0.34 ml, 5.91 mmol, 30 equiv) and a 1 M solution of TBAF in THF (2.4 ml, 2.4 mmol, 12 equiv). The solution was stirred under nitrogen at room temperature for 16 h. The reaction mixture was then diluted with 1 M aqueous solution of H_3PO_4 (10 ml), extracted with EtOAc (3 \times 10 ml) and the organic layer was washed with brine (10 ml), dried over Na_2SO_4 and evaporated to give a residue, which was purified by column chromatography (acetone/ CH_2Cl_2 1:99 \rightarrow 10:90) to afford **111** as a white foam (160 mg, **63%**).

R_f = 0.30 (5:5:45:45 acetone/MeOH/ CH_2Cl_2 / $CHCl_3$)

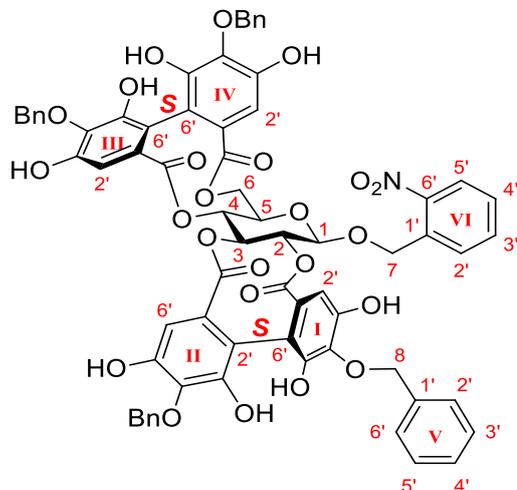
1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 4.40-4.49 (m, 2H, H_5 , H_6), 4.58 (m, 1H, H_6), 5.10 (s, 2H, H_8), 5.13 (s, 2H, H_8), 5.17 (s, 2H, H_8), 5.20 (d, J = 13.7 Hz, H_7), 5.21 (s, 2H, H_8), 5.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_1), 5.32 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H_7), 5.51 (dd, J = 8.0, 9.8 Hz, 1H, H_2), 5.64 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H_4), 5.90 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H_3), 6.96/7.02/7.09/7.17 (s, 2H, $H_{2'V}/H_{2'II}/H_{2'III}/H_{2'IV}$), 7.27-7.55 (m, 22H, $H_{2'V}/H_{3'V}/H_{4'V}$) 7.75 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.36-8.39 (bs, 8H)

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 166.1 (C=O), 165.8 (C=O), 165.4 (C=O), 151.4, 151.3, 148.0, 139.6, 139.5, 139.4, 139.2, 138.7, 138.6, 138.6, 138.5, 135.0, 134.6, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 126.1, 125.6, 125.4, 125.3, 125.3, 110.3, 110.2, 101.5, 74.7, 74.6, 74.6, 74.6, 73.7, 72.9, 70.0, 68.5, 63.1

ESIMS : m/z (%) = 1282 $[M-H]^-$ (100)

HRMS calcd for $C_{69}H_{56}NO_{24}$ $[M-H]^-$ 1282.3192, found 1282.3256

2-Nitrobenzyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3,4,6-[4,4',6,6'-tetrakis(hydroxy)-5,5'-dibenzyloxy-1,1'-(*S,S*)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]- β -D-glucopyranoside (**113**)



Chemical Formula: C₆₉H₅₃NO₂₄

Exact Mass: 1279.2958

Molecular Weight: 1280.1514

Aspect: Pale brown solid

To a stirred solution of CuCl₂ (5.2 mg, 0.039 mmol, 5 equiv) in freshly distilled MeOH (0.25 ml) was added a solution of (–)-sparteine (36.6 mg, 0.16 mmol, 20 equiv) in freshly distilled MeOH (0.25 ml) under argon atmosphere.^[227,229] After the solution had been stirred for 15 min, a solution of **111** (10 mg, 7.8 μ mol, 1 equiv) in freshly distilled MeOH (0.5 ml) was added, and this reaction mixture was stirred at room temperature for 40 min. The reaction mixture was then quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl (5 ml) and extracted with EtOAc (3 \times 5 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 \times 5 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting solid residue was purified by preparative TLC, eluting with acetone/MeOH/CHCl₃/CH₂Cl₂ mixture (5:5:45:45), to furnish (*S,S*)-**113** as a pale brown solid (3.0 mg, 30%).

R_f = 0.32 (5:5:45:45 acetone/MeOH/CH₂Cl₂/CHCl₃)

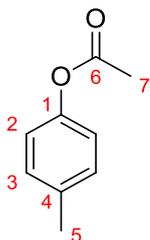
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.96 (dd, *J* = 1.3, 13.1 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 1.3, 6.7, 9.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 8.2, 9.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.12-5.36 (m, 13H), 6.35 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.30-7.58 (m, 20H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.84 (td, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 8.87 (bs, 1H)

¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 169.1 (C=O), 168.3 (C=O), 168.0 (C=O), 167.7 (C=O), 150.6, 150.6, 150.6, 150.5, 150.4, 150.4, 149.0, 138.9, 138.9, 138.8, 138.8, 137.3, 137.1, 137.0, 136.8, 134.7, 134.4, 131.0, 130.9, 130.9, 130.4, 130.0, 129.8, 129.4, 129.3, 129.3, 129.1, 129.1, 129.1, 128.8, 128.8, 128.7, 125.6, 115.7, 115.4, 114.7, 113.5, 108.3, 107.2, 107.2, 107.0, 100.7, 77.4, 76.8, 75.0, 74.9, 74.8, 72.7, 69.6, 68.7, 63.5

ESIMS: *m/z* (%) = 1278 [M–H][–] (45), 638.5 [(M–2H)/2]^{2–} (100)

HRMS calcd for C₆₉H₅₂NO₂₄ [M–H][–] 1278.2879, found 1278.2893

para-Tolyl acetate (**117**)



Chemical Formula: C₉H₁₀O₂

Exact Mass: 150.0681

Molecular Weight: 150.1745

CAS Number: 140-39-6

Aspect: colorless oil

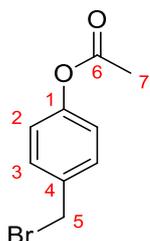
According to the procedure described in the literature,^[251] *para*-cresol (1.1 g, 10 mmol, 1 equiv) was dissolved in a 1:1 mixture of acetic anhydride/pyridine (20 ml) and the mixture was stirred at 100 °C for 18 h. HCl 1 N (50 ml) was then added to quench the reaction. The mixture was extracted with EtOAc (3 × 30 ml) and washed with NaHCO₃ (40 ml) and brine (3 × 30 ml). Combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography (Eluent: EtOAc/cyclohexane 0:100 → 7:93) to yield compound **117** as a colorless oil (1.4 g, 93%).

IR (neat) ν_{\max} 3035, 2926, 1762, 1508, 1432, 1369, 1219, 1198, 1165, 909 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (s, 3H, H₇), 2.36 (s, 3H, H₅), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₂), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.6 (C₆), 148.4 (C₁), 135.3 (C₄), 129.8 (C₃), 121.1 (C₂), 20.9 (C₅), 20.7 (C₇)

FDMS m/z (%) 150 [M]⁺ (100)

4-(Bromomethyl)phenyl acetate (**118**)Chemical Formula: C₉H₉BrO₂

Exact Mass: 227.9786

Molecular Weight: 229.0706

CAS Number: 52727-95-4

Aspect: White solid

Adapted from the procedure described in the literature,^[252] to a solution of *p*-tolyl-acetate **117** (170 mg, 1.10 mmol, 1 equiv) in CHCl₃ (5 ml) were added *N*-bromosuccinimide (164 mg, 1.54 mmol, 1.5 equiv) and a catalytic amount of benzoyl peroxide (8.5 mg, 0.03 mmol, 0.03 equiv). The reaction was heated at 70 °C for 1 h 30. The reaction mixture was then poured into 10% aqueous NaHSO₄ (10 ml) and extracted with CH₂Cl₂ (15 ml). The combined organic extracts were washed with brine (3 × 10 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude material was purified by silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 5:95 → 10:90) to furnish **118** as a white solid (164 mg, 63%).

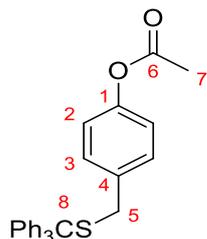
IR (neat) ν_{\max} 1762, 1508, 1365, 1216, 1192, 1169, 913, 640, 601 cm⁻¹

m.p. 54-55 °C [lit.^[263] m.p. 48-50 °C]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H, H₇), 4.48 (s, 2H, H₅), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.6 (C₆), 150.9 (C₁), 135.7 (C₄), 130.5 (C₃), 122.3 (C₂), 33.0 (C₅), 21.5 (C₇)

FDMS *m/z* (%) 228 [M]⁺ (100)

4-[(Tritylthio)methyl]phenyl acetate (**119**)Chemical Formula: C₂₈H₂₄O₂S

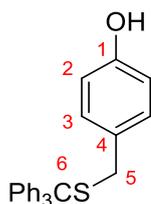
Exact Mass: 424.1497

Molecular Weight: 424.5540

Aspect: White solid

According to the procedure described in the literature,^[254] to a solution of **118** (130 mg, 0.57 mmol, 1 equiv) in acetone was added potassium carbonate (119 mg, 0.86 mmol, 1.5 equiv) followed by triphenylmethanethiol (174 mg, 0.63 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred for 20 h at reflux. The excess K₂CO₃ was filtered and the filtrate was evaporated. The resultant residue was reconstituted with EtOAc (10 ml), washed with brine (3 × 10 ml) dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude material was purified by column chromatography (EtOAc/cyclohexane 2:98 → 5:95) to give **119** as a white solid at 0 °C (169 mg, 70%).

m.p. 99-101 °C**IR** (neat) ν_{\max} 3069, 3031, 1767, 1595, 1505, 1445, 1369, 1194, 1017, 912, 742, 701 cm⁻¹**¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.33 (s, 3H, H₇), 3.40 (s, 2H, H₅), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₂), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₃), 7.36 (m, 9H, Tr), 7.56 (m, 6H, Tr)**¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.3 (C₆), 149.5 (C₁), 144.6 (C_Q, Tr), 134.6 (C₄), 130.0 (C₃), 129.5 (CH_{Ar}, Tr), 127.9 (CH_{Ar}, Tr), 126.7 (CH_{Ar}, Tr), 121.4 (C₂), 67.4 (C₈), 36.3 (C₅), 21.0 (C₇)**FDMS** m/z (%) 424 [M]⁺ (100)**HRMS** calcd for C₂₈H₂₄O₂S [M]⁺ 447.1389, found 447.1394

4-[(Tritylthio)methyl]phenol (**120**)Chemical Formula: C₂₆H₂₂OS

Exact Mass: 382.1391

Molecular Weight: 382.5173

Aspect: Yellow foam

Compound **119** (1.97 g, 4.64 mmol) was solubilized in MeOH (150 ml). Potassium carbonate (3.21 g, 23.2 mmol) was then added to the solution. The reaction mixture was stirred at rt during 30 min to observe a total conversion of the reagent. The mixture was quenched with 5% citric acid in water (200 ml). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (300 ml). Organic phases were combined, washed with brine (200 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the crude mixture. The resulting residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 5:95 → 25:75) to yield deprotected phenol **120** as a yellow foam (1.77 g, 100%).

IR (neat) ν_{\max} 3642, 3417, 3029, 2926, 1596, 1514, 1487, 1445, 1171, 1034, 836, 746, 700 cm⁻¹

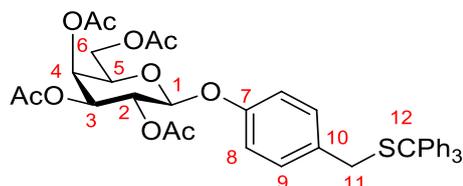
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.35 (s, 2H, H₅), 5.20 (s-broad, 1H, OH), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₂), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₃), 7.26 (m, 9H, Tr) 7.45 (m, 6H, Tr)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.3 (C₁), 144.6 (C_Q, Tr), 130.3 (C₃), 129.5 (CH_{Ar}, Tr), 128.8 (C₄), 127.9 (CH_{Ar}, Tr), 126.6 (CH_{Ar}, Tr), 115.3 (C₂), 67.2 (C_Q, C₆), 36.3 (CH₂, C₅)

FDMS m/z (%) 382 [M]⁺ (100)

HRMS calcd for C₂₆H₂₂OS [M]⁺ 382.1391, found 382.1410

2-(Acetoxymethyl)-6-[4-((tritylthio)methyl)phenoxy]tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate
(**121**)



Chemical Formula: C₄₀H₄₀O₁₀S

Exact Mass: 310.0689

Molecular Weight: 310.2562

Aspect: White foam

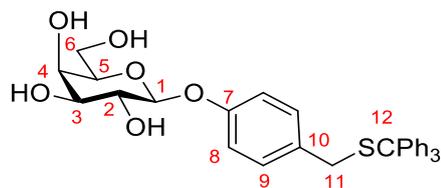
To a solution of commercially available acetobromo- α -D-galactose (476 mg, 1.08 mmol, 1.5 equiv) and **120** (305 mg, 0.72 mmol, 1 equiv) in acetone (20 ml) was added potassium carbonate (299 mg, 2.16 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred for 2 days at rt. The reaction was next quenched with 5% citric acid (20 ml) and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 ml). Organic extracts were combined, washed with brine (3 \times 10 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude material was purified by silica gel chromatography (EtOAc/Et₂O/cyclohexane 0:0:100 \rightarrow 15:15:70) to give pure **121** as a white foam (268 mg, 51%).

IR (neat) ν_{\max} 1763, 1509, 1370, 1228, 1078, 744, 702 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.01 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 2.18 (s, 3H, Ac), 3.28 (s, 2H, H₁₁), 4.00 (td, J = 0.7, 7.0 Hz, 1H, H₅), 4.14 (m, 2H, H₆), 4.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₁), 5.09 (dd, J = 3.4, 10.5 Hz, 1H, H₃), 5.43 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H, H₄), 5.48 (dd, J = 7.9, 10.4 Hz, 1H, H₂), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₈), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₉), 7.21 (m, 9H, Tr), 7.30 (d, 6H, Tr)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3 (C_Q, Ac), 170.2 (C_Q, Ac), 170.0 (C_Q, Ac), 169.3 (C_Q, Ac), 156.0 (C₇), 144.6 (C_Q, Tr), 131.9 (C₁₀), 130.2 (C₉), 129.5 (CH_{Ar}, Tr), 127.9 (CH_{Ar}, Tr), 126.7 (CH_{Ar}, Tr), 117.0 (C₈), 99.7 (C₁), 70.9 (C₅), 70.8 (C₃), 68.6 (C₂), 67.4 (C₁₂), 66.8 (C₄), 61.3 (C₆), 36.2 (C₁₁), 20.7 (CH₃, Ac), 20.6 (CH₃, Ac), 20.6 (CH₃, Ac), 20.5 (CH₃, Ac)

HRMS calcd for C₄₀H₄₀O₁₀S [M]⁺ 712.2342, found 712.2342

2-(Hydroxymethyl)-6-[4-((tritylthio)methyl)phenoxy]tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (**122**)Chemical Formula: C₃₂H₃₂O₆S

Exact Mass: 544.1920

Molecular Weight: 544.6579

Aspect: White solid

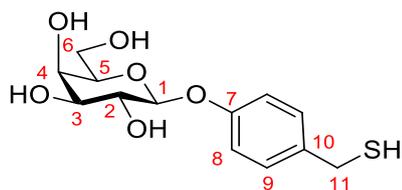
According to the procedure described in the literature,^[198] the compound **121** (270 mg, 0.38 mmol, 1 equiv) was solubilized in 10 ml of MeOH. MeONa (82 mg, 1.51 mmol, 4 equiv) was added and the solution mixture was stirred for 30 min at rt. The reaction was stopped with 5% citric acid in water (10 ml). Aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 5 ml). Organic phases were combined, washed with brine (3 × 5 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to furnish **122** as a white solid (207 mg, 100%). Crude material was used in the next step without any further purification.

m.p. 106.5-107.5 °C**IR** (neat) ν_{\max} 3390, 2950, 2839, 1650, 1453, 1032, 743, 700 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.28 (s, 2H, H₁₁), 3.62 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 2H), 3.77 (m, 2H, H₆), 3.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₁), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₈), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 7.34 (m, 9H, Tr) 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H, Tr)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 158.0 (C₇), 145.8 (C_Q, Tr), 131.0 (C_Q, C₁₀), 130.9 (CH, C₉), 130.4 (CH, Tr), 128.8 (CH, Tr), 127.6 (CH, C₈), 117.5 (CH), 102.4 (CH), 76.4 (CH), 74.7 (CH), 72.1 (CH), 69.8 (CH), 68.0 (C_Q, C₁₂), 62.3 (CH₂, C₆), 36.9 (CH₂, C₁₁)

HRMS calcd for C₃₂H₃₂O₆S 544.1920 [M]⁺, found 544.2025

2-(Hydroxymethyl)-6-[4-(mercaptomethyl)phenoxy]tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (**116**)Chemical Formula: C₁₃H₁₈O₆S

Exact Mass: 302.0824

Molecular Weight: 302.3434

Aspect: White powder

According to the procedure described in the literature,^[256] to a solution of **123** (100 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) in a 3:1 mixture of THF/MeOH was added a 3 M aqueous solution of NaOAc (0.6 ml, 1.8 mmol, 1 equiv). Separately, a solution of AgNO₃ (125 mg, 0.73 mmol, 4 equiv) was prepared in water (0.5 ml), diluted with MeOH (2 ml) and added to the reaction mixture. The mixture was stirred for 2 h before the addition of DTT (226 mg, 1.47 mmol, 8 equiv) and a 1:1 mixture of THF/MeOH (5 ml). The solution was again stirred for 10 min at rt and was next evaporated to give the crude mixture. The resulting residue was first filtered on silica gel to remove silver salts (acetone/MeOH/EtOAc 10:10:80) and then purified by column chromatography (acetone/MeOH/EtOAc 1:1:98 → 10:10:80) to afford **116** as a white powder (36 mg, 65%).

m.p. 105-107 °C**IR** (neat) ν_{\max} 3385, 1508, 1233, 1076 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 3.61 (m, 1H, H₃), 3.66 (s, 2H, H₁₁), 3.73 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H₄), 3.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H, H₆/H₂), 4.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₅), 4.41 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, SH), 4.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₁), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₈), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₉)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 157.9 (C₀, C₇), 136.0 (C₀, C₁₀), 129.9 (CH, C₉), 117.5 (CH, C₈), 102.5 (CH, C₁), 76.5 (CH, C₄), 74.7 (CH, C₃), 72.2 (CH, C₂), 69.8 (CH, C₅), 62.4 (CH₂, C₆), 28.4 (CH₂, C₁₁)

HRMS calcd for C₁₃H₁₈O₆S [M]⁺: 302.0824, found 302.0816

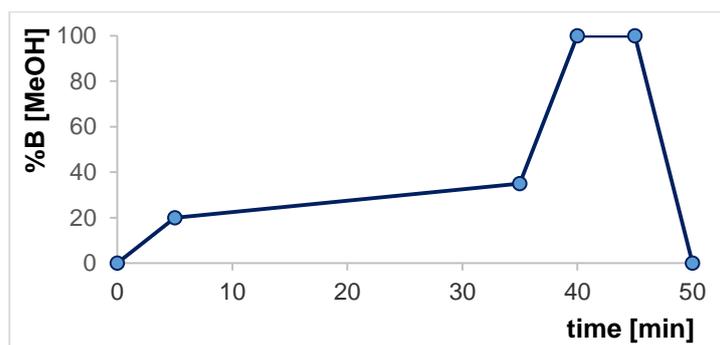
Compound 115a	
	<p>Chemical Formula: C₅₄H₄₂O₃₁S</p> <p>Exact Mass: 1218.1431</p> <p>Molecular Weight: 1218.9577</p> <p>Aspect: White powder</p>
<p>According to the procedure described in the literature,^[38,105,121,244] vescalagin (5.1 mg, 5.4 μmol, 1 equiv) was dissolved with an anhydrous/degassed solution of TFA/THF (1.5% v/v, 4 ml), under Ar atmosphere. To this solution compound 116 (8.2 mg, 27 μmol, 5 equiv) was added. The reaction mixture was heated at 60 °C and let under stirring for 7 h, after which time HPLC monitoring indicated quasi-completion of the reaction. The reaction mixture was evaporated to provide a crude residue which was purified and analyzed by reverse phase HPLC (R_t = 14.5 min; solvent A: water + 0.1% HCO₂H; B: MeOH + 0.1% HCO₂H; method: 0 → 20% B for 5 min then 20 → 35% B for 30 min; 35 → 100% B in 5 min; 100% B during 5 min and 100 → 0% in 5 min; flow: 1 ml/min) to yield vescalagin derivative 115a as a white powder (3.6 mg, 54%).</p>	
<p>m.p. 249-250 °C (decomp.)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3397, 1738, 1614, 1318, 1179, 1045 cm⁻¹</p> <p>ESIMS m/z (%) 1216 [M-H]⁻ (80), 608 [M-2H]²⁻ (80)</p> <p>HRMS calcd for C₅₄H₄₁O₃₁S [M-H]⁻ 1217.1358, found 1217.1380</p>	

¹H and ¹³C NMR correlation data of **115a** (2:1 mixture of D₂O/acetone-*d*₆):

Position	δ _H mult. (J in Hz)	δ _C (ppm)	HSQC	HMBC
Glucose				
1	4.57 bs	43.0	C-1	H-2, H-3, C-1''', C-1' _I , C-2' _I
2	5.31 s	76.4	C-2	H-4, C-5, C-2' _I , C _I =O
3	4.73	70.4	C-3	H-4, C-5, C _{II} =O
4	5.17 t (J = 7.1 Hz)	69.4	C-4	H-2, H-5, H-3, C-2, C-3, C-5, C _V =O

5	5.60 d ($J = 7.3$ Hz)	70.8	C-5	H-3, C _{III} =O
6	4.19 d ($J = 11.9$ Hz) 4.93 d ($J = 11.9$ Hz)	65.3	C-6	C-4, C _{IV} =O
Aromatics				
1 _I		123.7		H-1
1 _{II} , 1 _{III} , 1 _{IV} , 1 _V		124.1, 124.5, 126.0, 126.9		
2 _I		117.0		H-1, H-2
2 _{II} , 6 _[I-III]		112.7, 114.3, 115.3		
2 _{III}	6.69 s	108.7	C-2 _{III}	C-4 _{III} , C-3 _{III} , C-6 _{III} , C _{III} =O
2 _{IV}	6.54 s	107.0	C-2 _{IV}	C-4 _{IV} , C-3 _{IV} , C-6 _{IV} , C _{IV} =O
2 _V	6.60 s	108.7	C-2 _V	C-4 _V , C-3 _V , C-6 _V , C _V =O
3 _I		143.5		H-1
5 _{III}		145.1		
5 _{IV}		145.0		
5 _V		145.2		
3 _[III-V] , 5 _[I-III]		144.1, 144.2, 144.3, 144.3, 144.4		H-2 _{III} , H-2 _{IV} , H-2 _V
4 _[I-III]		134.8, 137.7		
4 _{III}		136.2		H-2 _{III}
4 _{IV}		135.4		H-2 _{IV}
4 _V		136.8		H-2 _V
6 _{III}		113.7		H-2 _{III}
6 _{IV}		114.1		H-2 _{IV}
6 _V		115.7		H-2 _V
Carbonyls				
C _I =O		165.6		H-2
C _{II} =O		165.5		H-3
C _{III} =O		167.4		H-5, H-2 _{III}

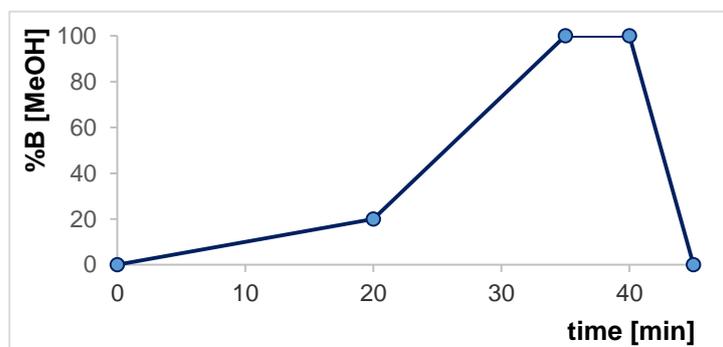
C _{IV} =O		169.8		H-6, H-2' _{IV}
C _V =O		166.7		H-4, H-2' _V
Linker				
1''' _{VI}	4.02 s	35.3	C-1'''	H-3''', H-1
2''' _{VI}		132.1		H-4'''
3''' _{VI}	7.42 d (<i>J</i> = 8.4 Hz)	130.6	C-3'''	H-3'''
4''' _{VI}	7.11 d (<i>J</i> = 8.4 Hz)	117.2	C-4'''	H-4''', H-3'''
5''' _{VI}		156.8		H-3''', H-4''', H-1''
Galactose				
1''	4.80 d (<i>J</i> = 8.6 Hz)	101.5	C-1''	C-5'''
2''	3.67 q (<i>J</i> = 9.7 Hz)	70.9	C-2''	C-4'', C-1''
3''	3.62 m	75.5	C-3''	C-6''
4''	3.60 m	73.1	C-4''	C-3'', C-5''
5''	3.88 d (<i>J</i> = 2.0 Hz)	68.7	C-5''	
6''	3.61 m	60.9	C-6''	H-3''



Analytic reverse phase HPLC method:

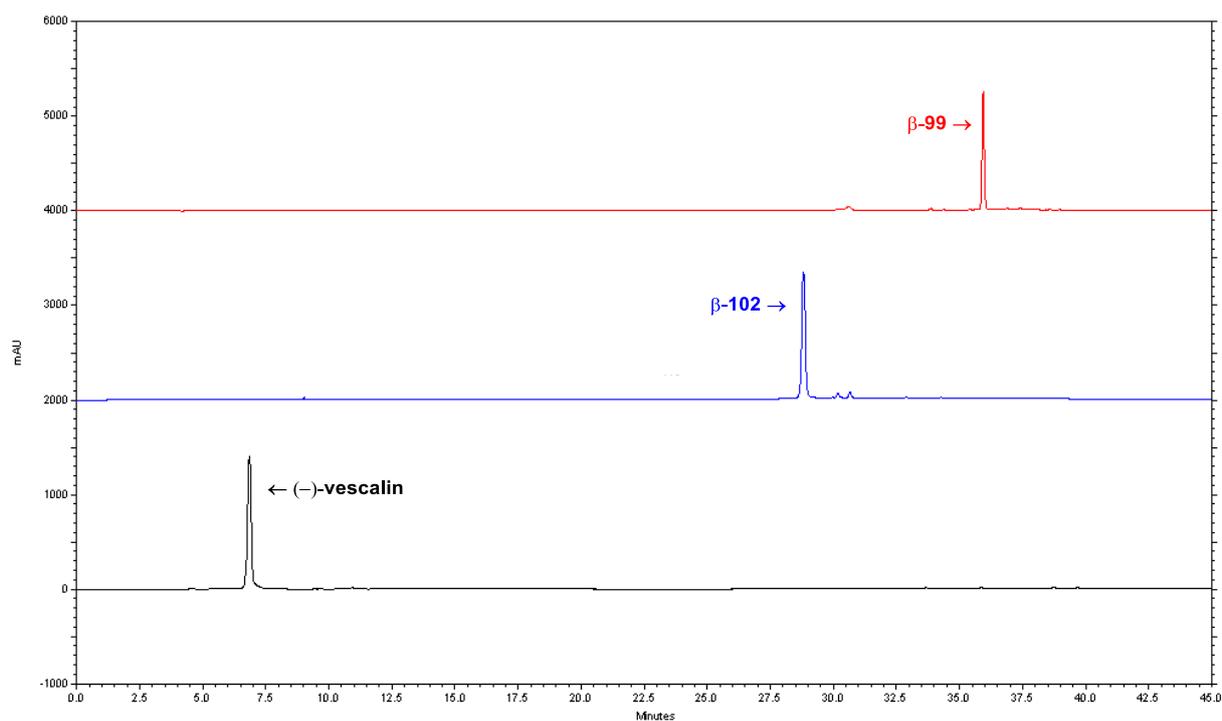
Annexes

Annex 1. (-)-Vescalin characterization



Analytic reverse phase HPLC method:

Analytic reverse phase HPLC analyses:

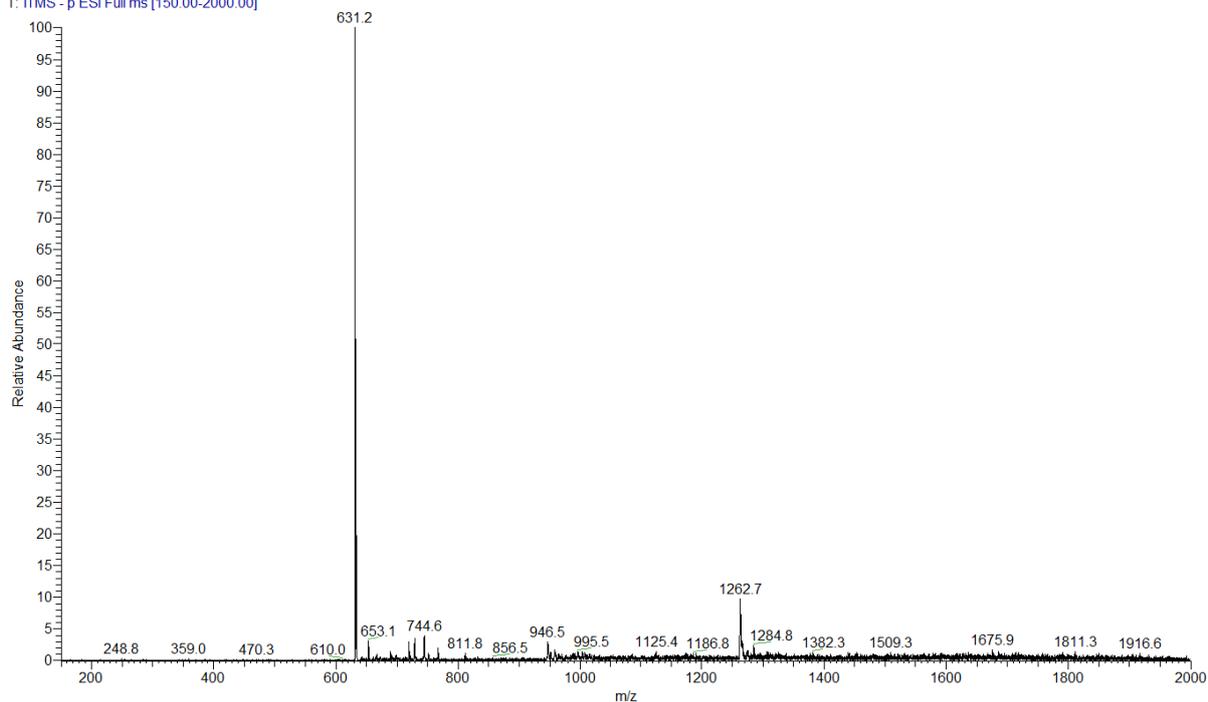


ESIMS analysis of synthetic (-)-vescalin:

170522-LCQ-115-SQ-AR-AR-03-3744

5/22/2017 6:35:54 PM

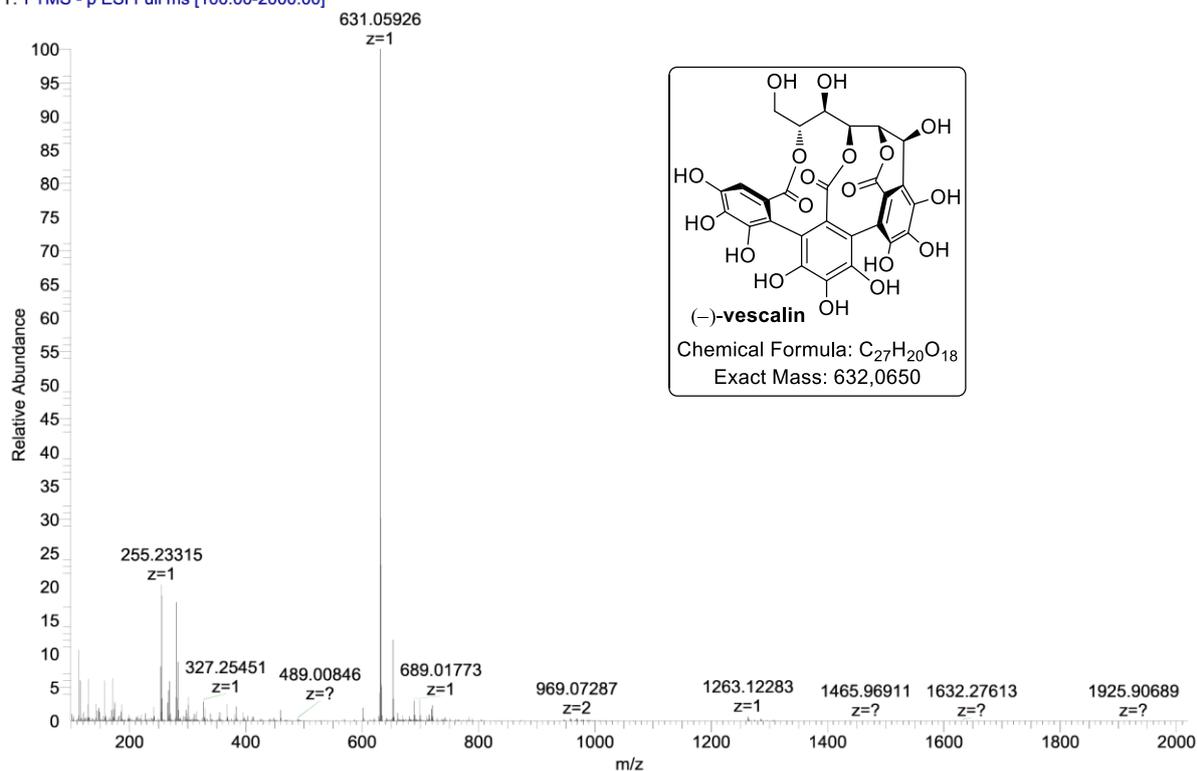
170522-LCQ-115-SQ-AR-AR-03-3744 #1-67 RT: 0.00-0.99 AV: 67 NL: 1.76E1
T: FTMS - p ESI Full ms [150.00-2000.00]



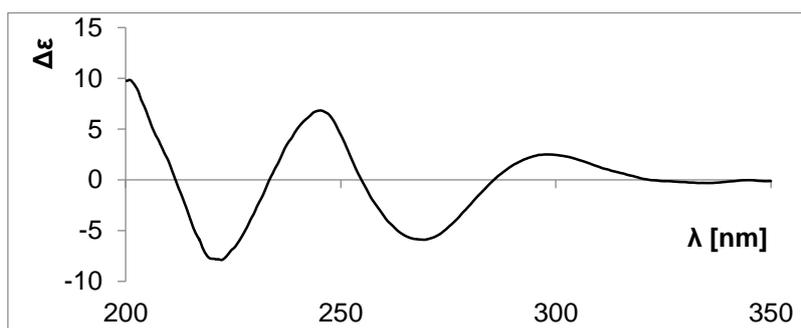
HRMS analysis of synthetic (-)-vescalin:

170601-Exac-4760-SQ-AR-AR03-374p1i1-2

170601-Exac-4760-SQ-AR-AR03-374p1i1-2 #1-138 RT: 0.04-2.31 AV: 138 NL: 2.81E6
T: FTMS - p ESI Full ms [100.00-2000.00]

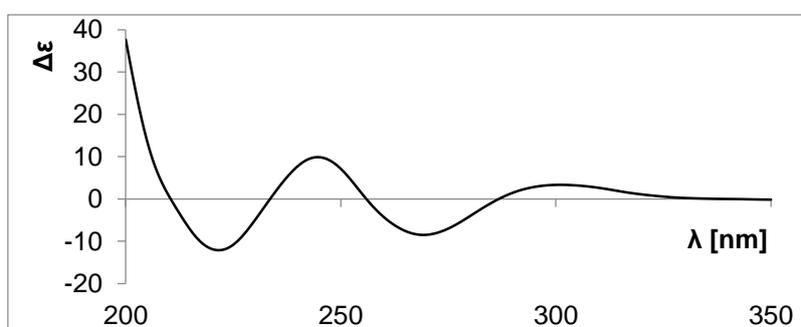


Experimental CD spectrum of synthetic (–)-vescalin in MeOH:



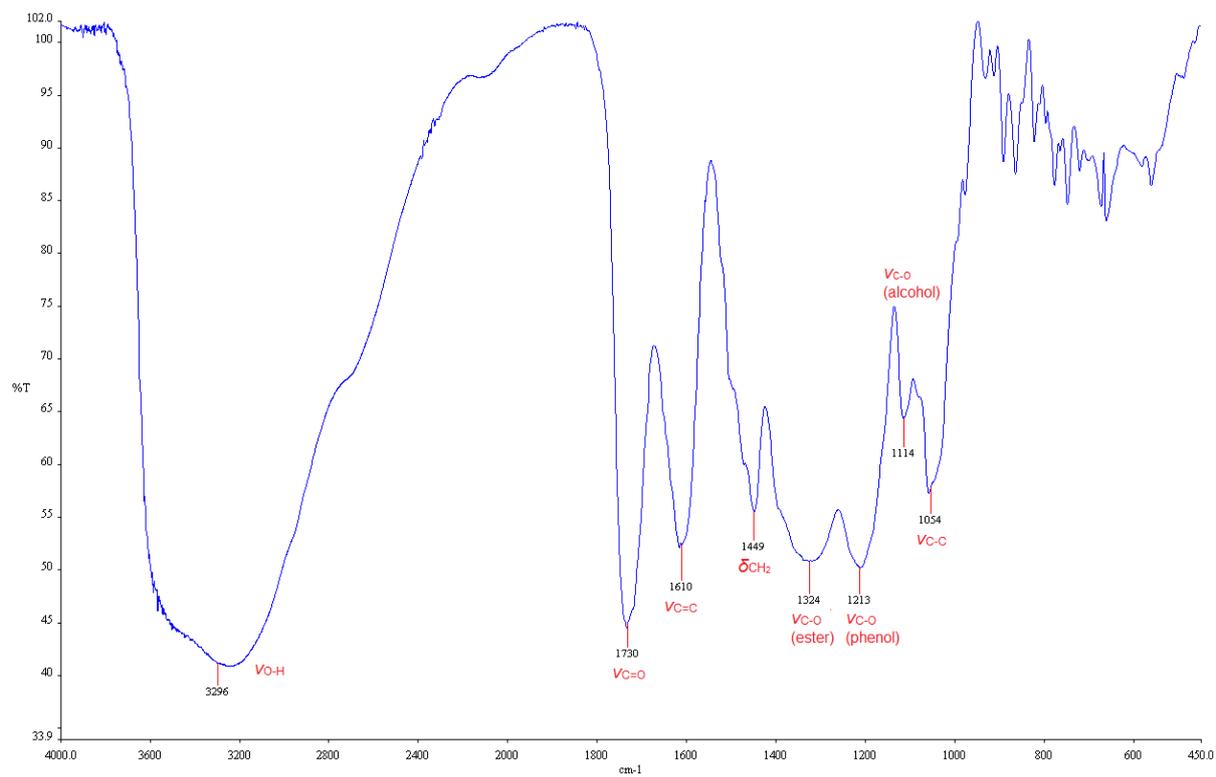
λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 298 (+2.5), 286 (0), 269 (-5.9), 255 (0), 245 (+6.8), 233 (0), 222 (-7.9) nm.

Experimental CD spectrum of natural (–)-vescalin in MeOH:

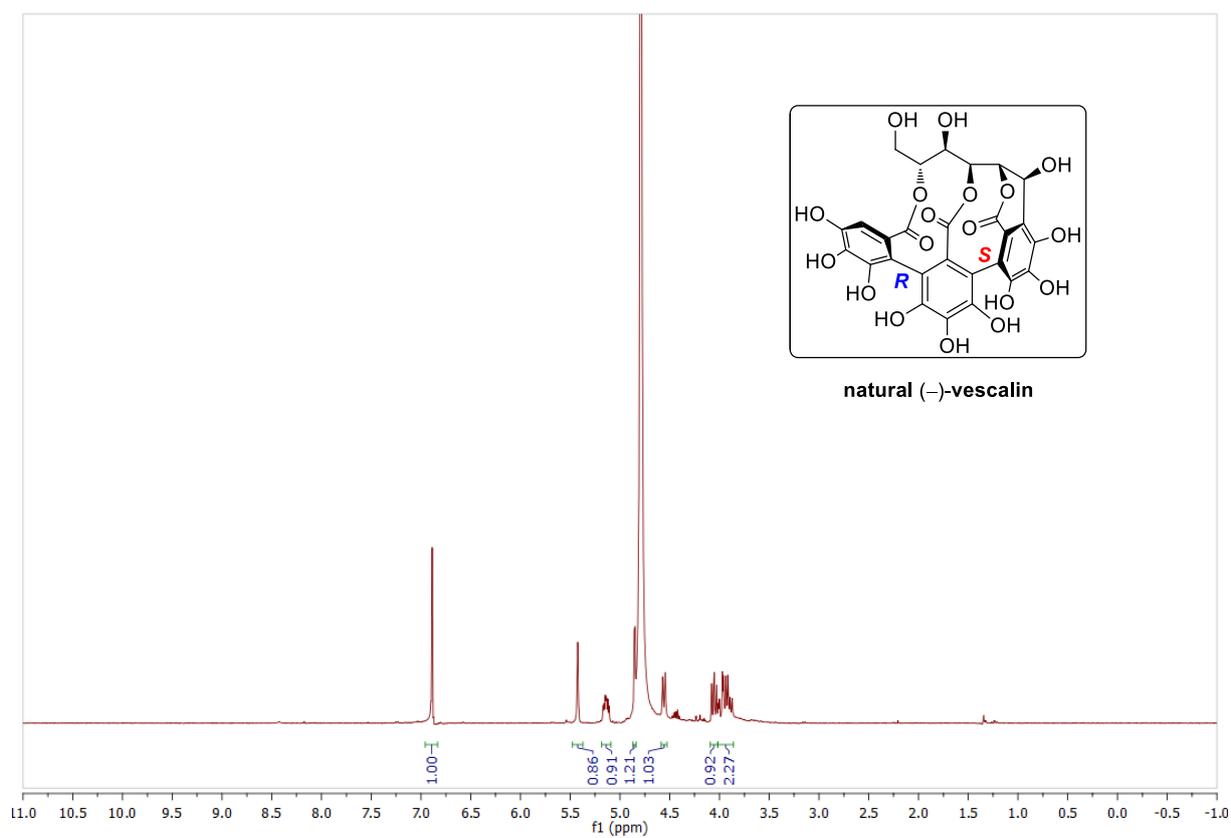
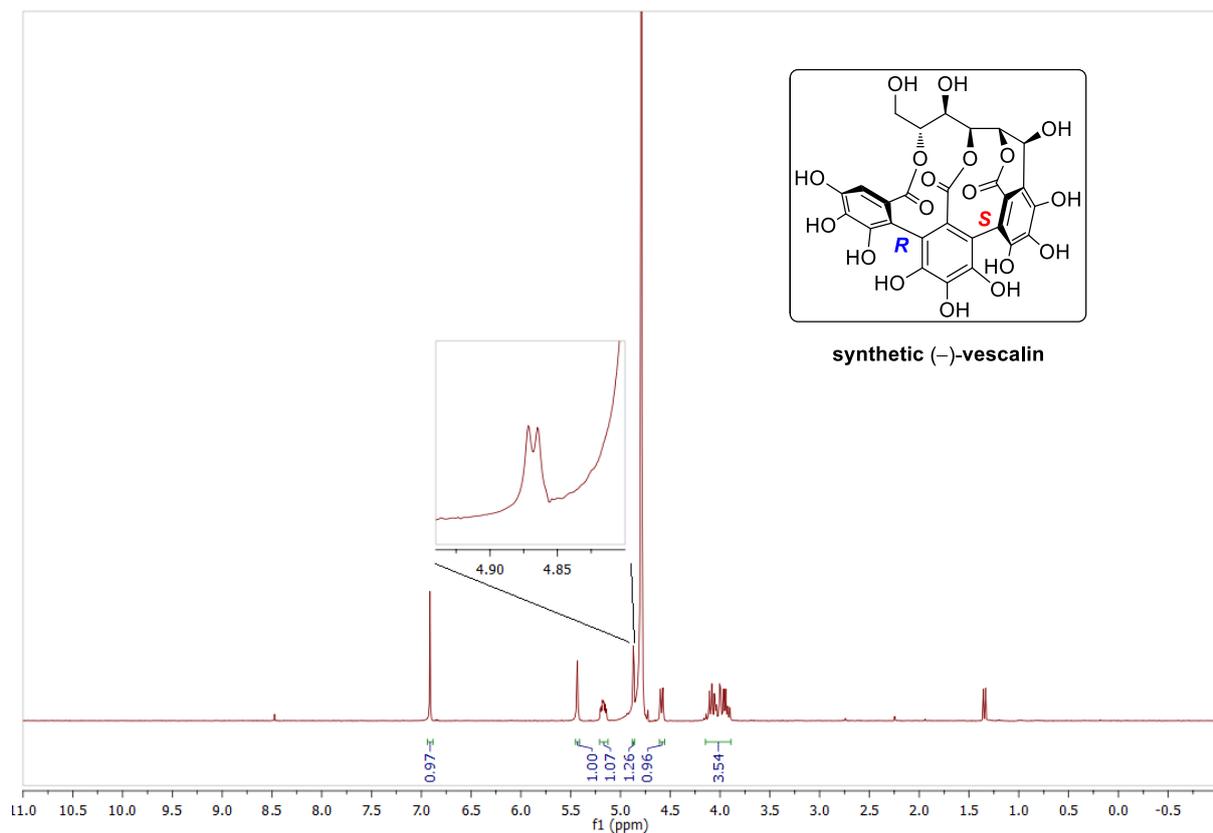


λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 301 (+3.5), 287 (0), 269 (-8.5), 256 (0), 245 (+9.9), 234 (0), 222 (-12.1) nm.

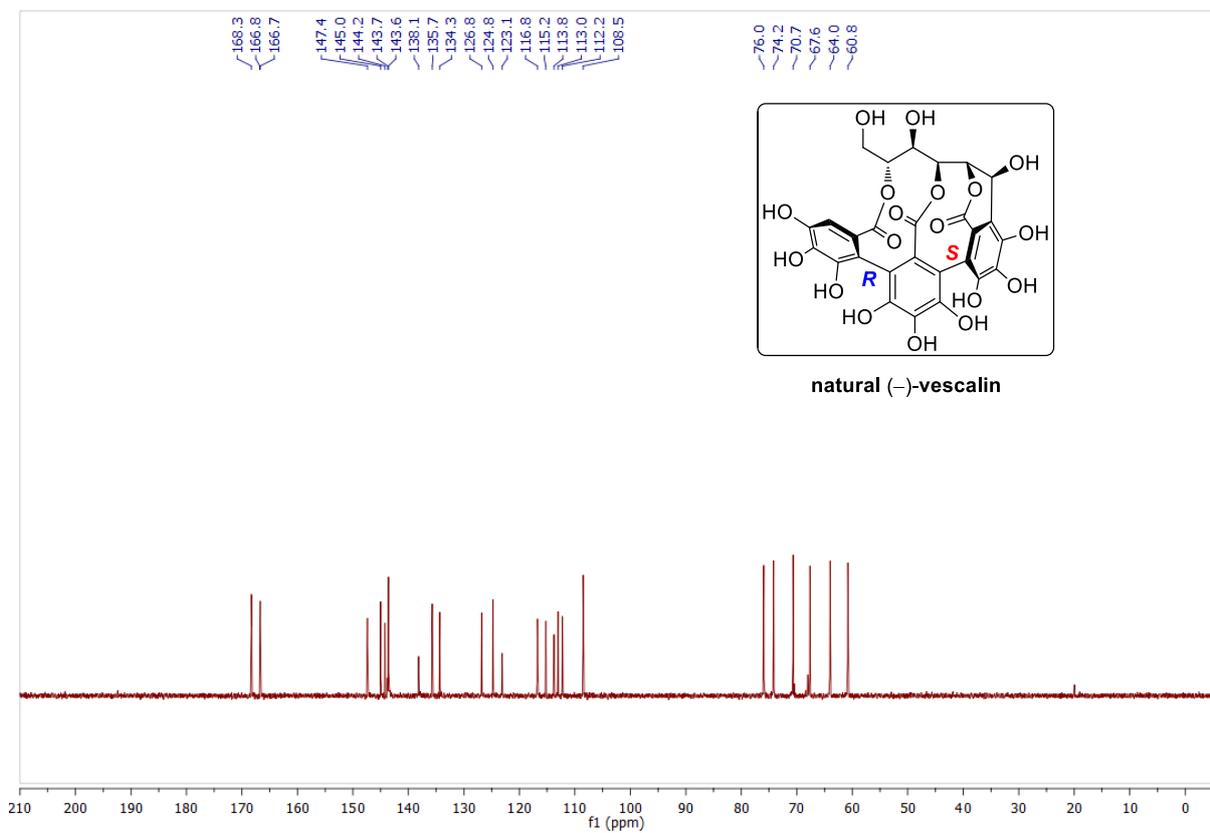
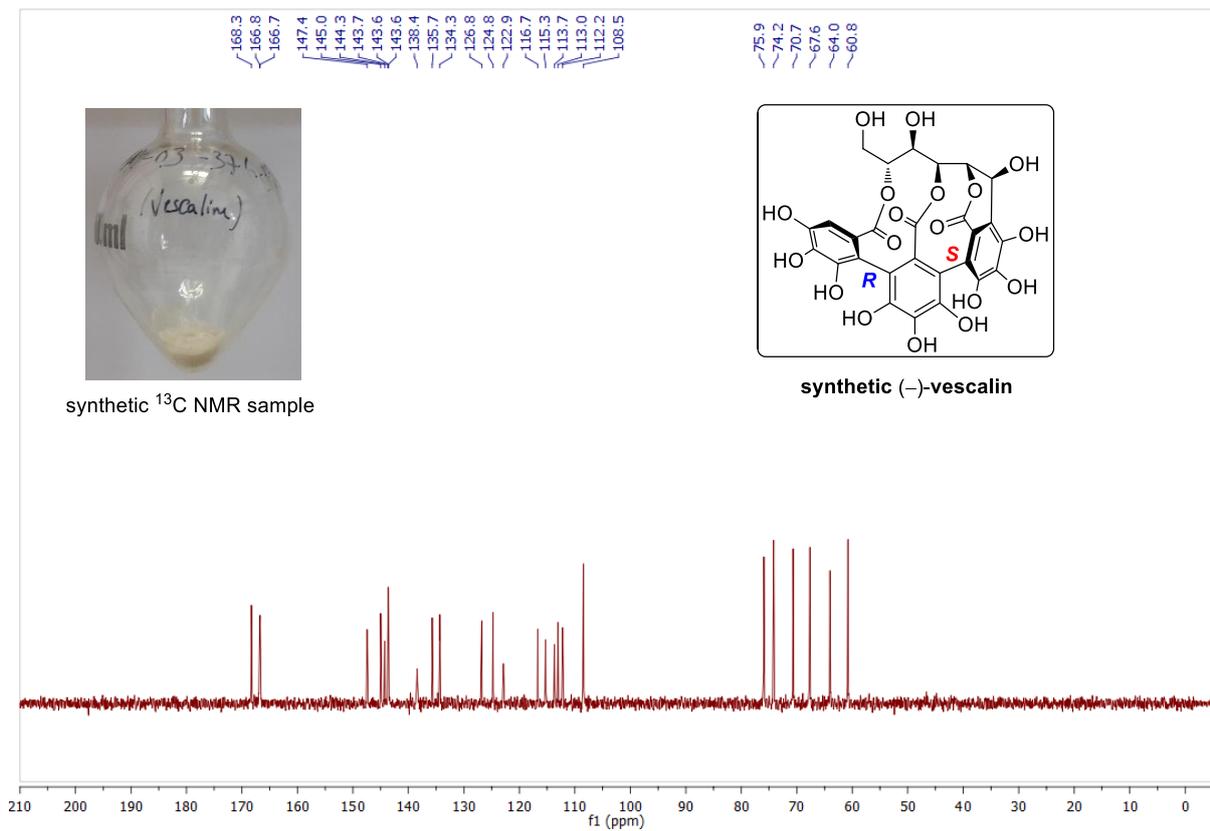
Infrared spectra of (-)-vescalin (4000-450 cm^{-1}):



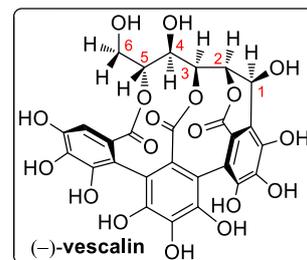
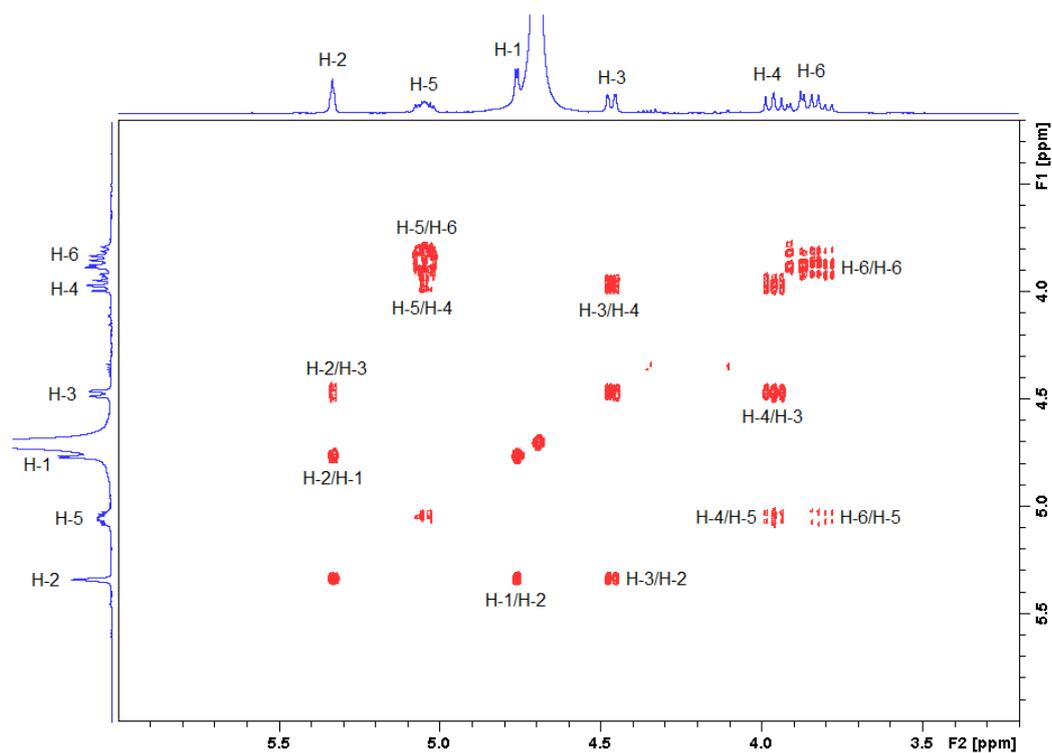
^1H NMR analyses of synthetic and natural (-)-vescalin in D_2O :



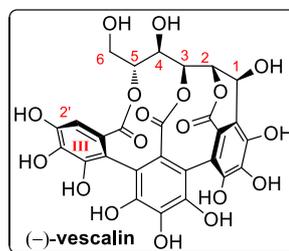
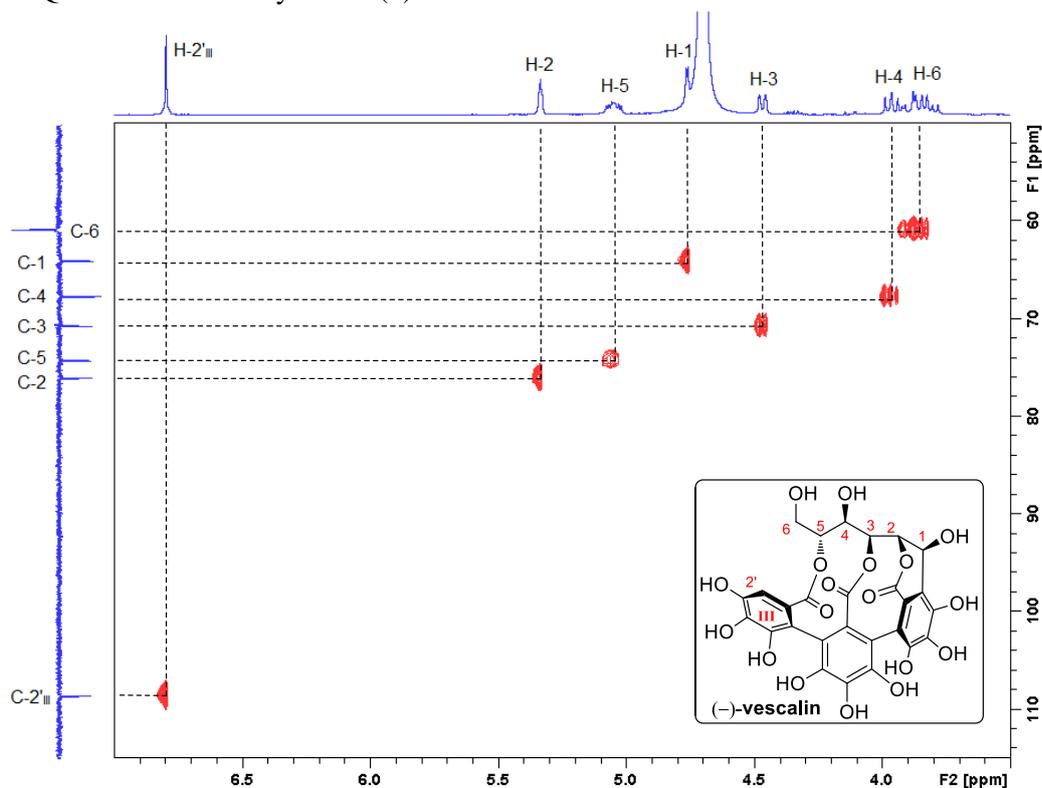
¹³C NMR analyses of synthetic and natural (-)-vescalin in D₂O:



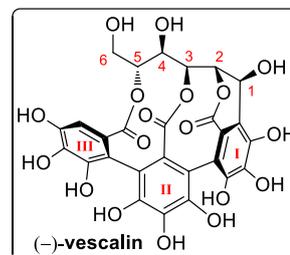
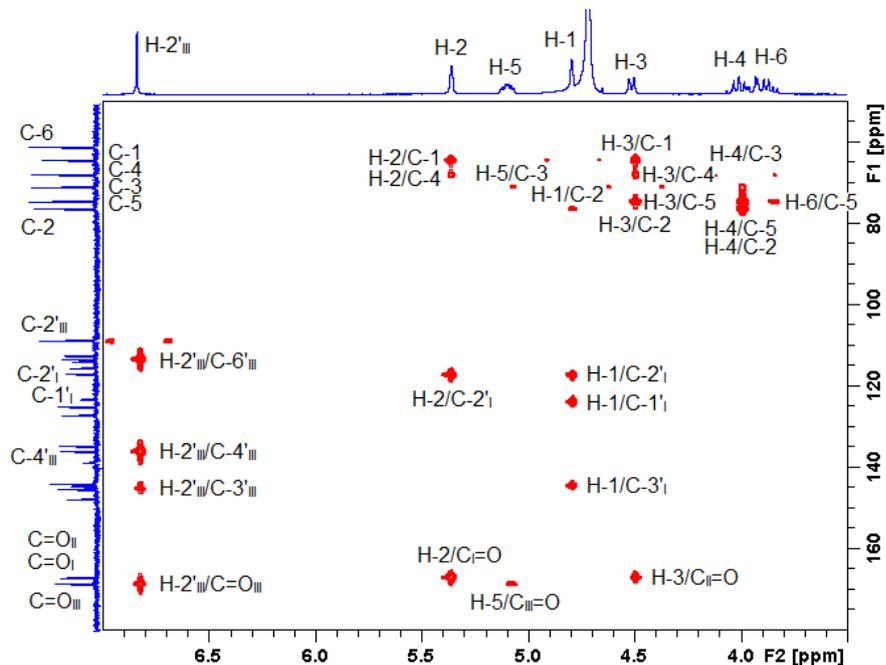
COSY correlations of synthetic (-)-vescalin:



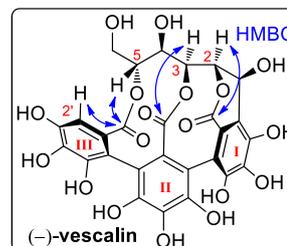
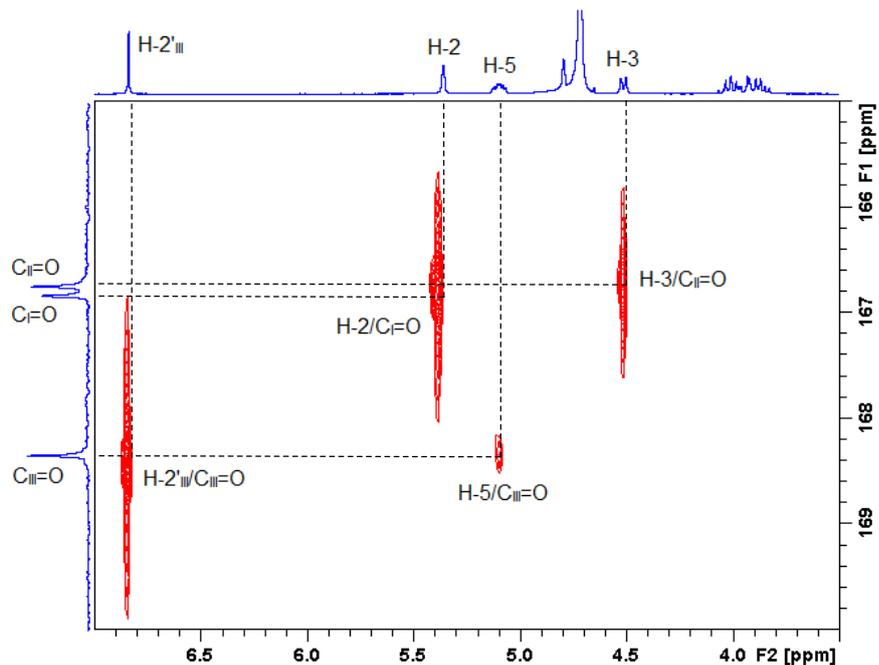
HSQC correlations of synthetic (-)-vescalin:



HMBC correlations of synthetic (-)-vescalin:



HMBC correlations (expanded, carbonyls region) of synthetic (-)-vescalin:



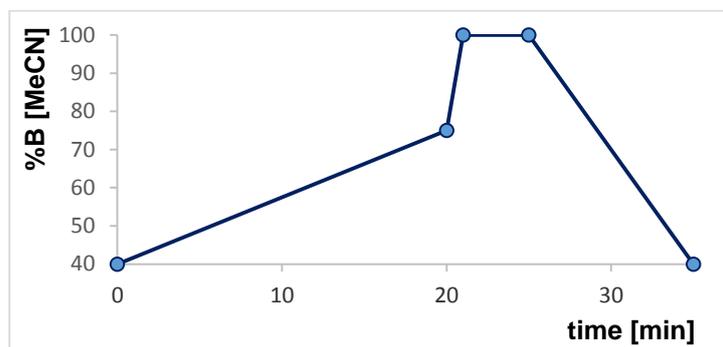
Characteristic ¹H NMR chemical shifts of synthetic and natural (–)-vescalin:

Position	synthetic compound (δ_{H}, ppm)	natural compound (δ_{H}, ppm)	Δ (synth–nat) (ppm)
Glucose			
1	4.87	4.85	0.02
2	5.43	5.42	0.01
3	4.59	4.56	0.03
4	4.08	4.05	0.03
5	5.14-5.20	5.11-5.17	0.03
6	3.90-4.05	3.87-4.01	0.03
Aromatic			
2 _{III}	6.91	6.89	0.02

Characteristic ¹³C NMR chemical shifts of synthetic and natural (–)-vescalin:

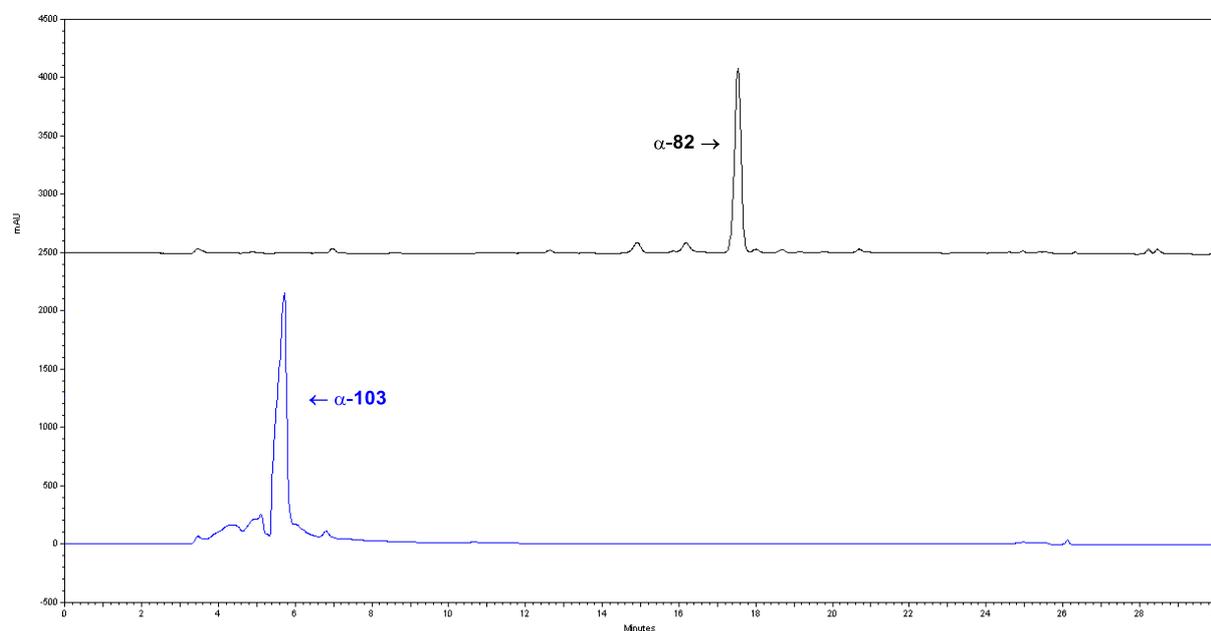
Position	synthetic compound (δ_{C}, ppm)	natural compound (δ_{C}, ppm)	Δ (synth–nat) (ppm)
Glucose			
1	64.0	64.0	0
2	75.9	76.0	–0.1
3	70.7	70.7	0
4	67.6	67.6	0
5	74.2	74.2	0
6	60.8	60.8	0
Aromatic			
2 _{III}	108.5	108.5	0

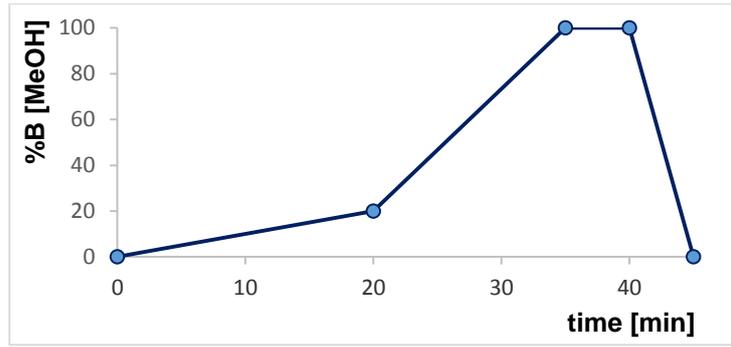
Annex 2. (-)-Punicacortein A characterization



Analytic reverse phase HPLC method:

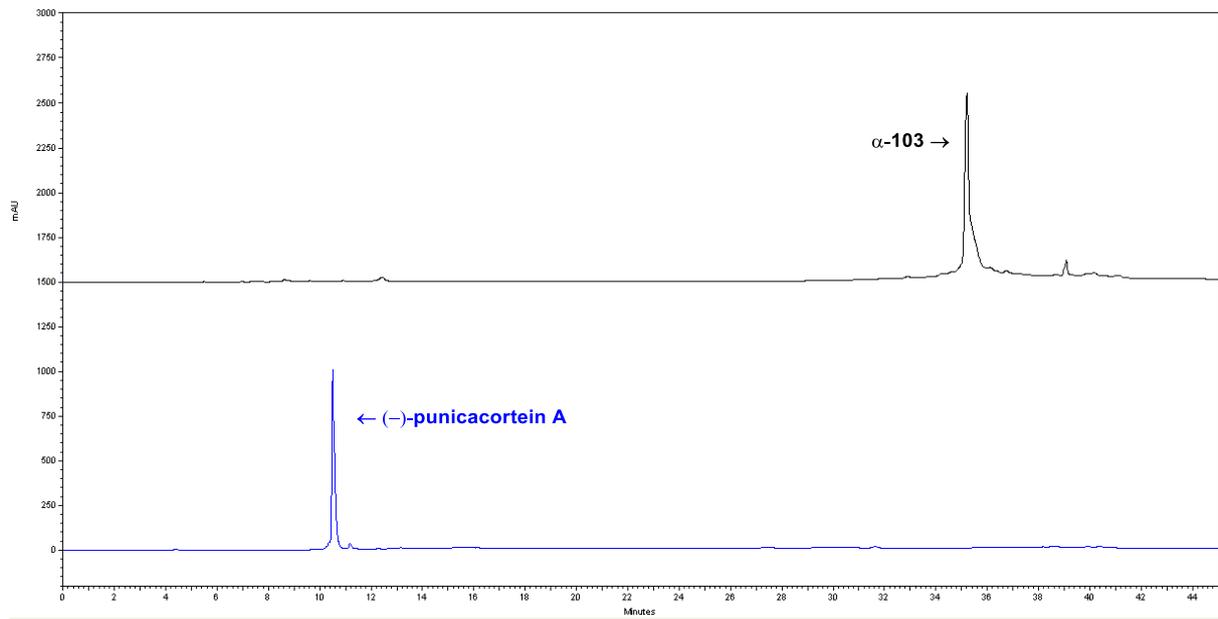
Analytic reverse phase HPLC analyses:





Analytic reverse phase HPLC method:

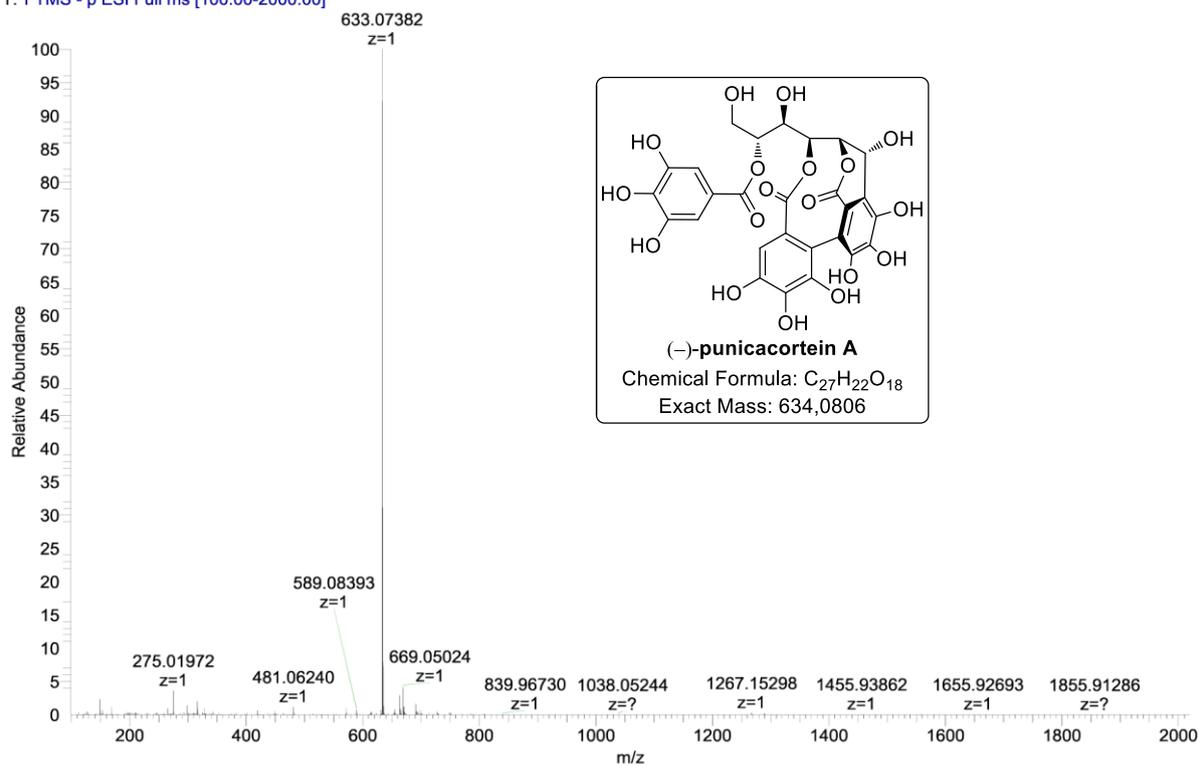
Analytic reverse phase HPLC analyses:



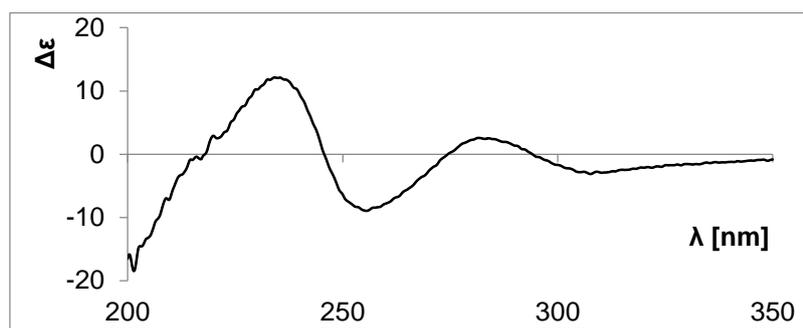
HRMS analysis of synthetic (-)-punicacortein A:

170830-Exac-5131-SQ-AR-AR03-378p

170830-Exac-5131-SQ-AR-AR03-378p #1-85 RT: 0.03-1.28 AV: 85 NL: 2.08E7
T: FTMS - p ESI Full ms [100.00-2000.00]

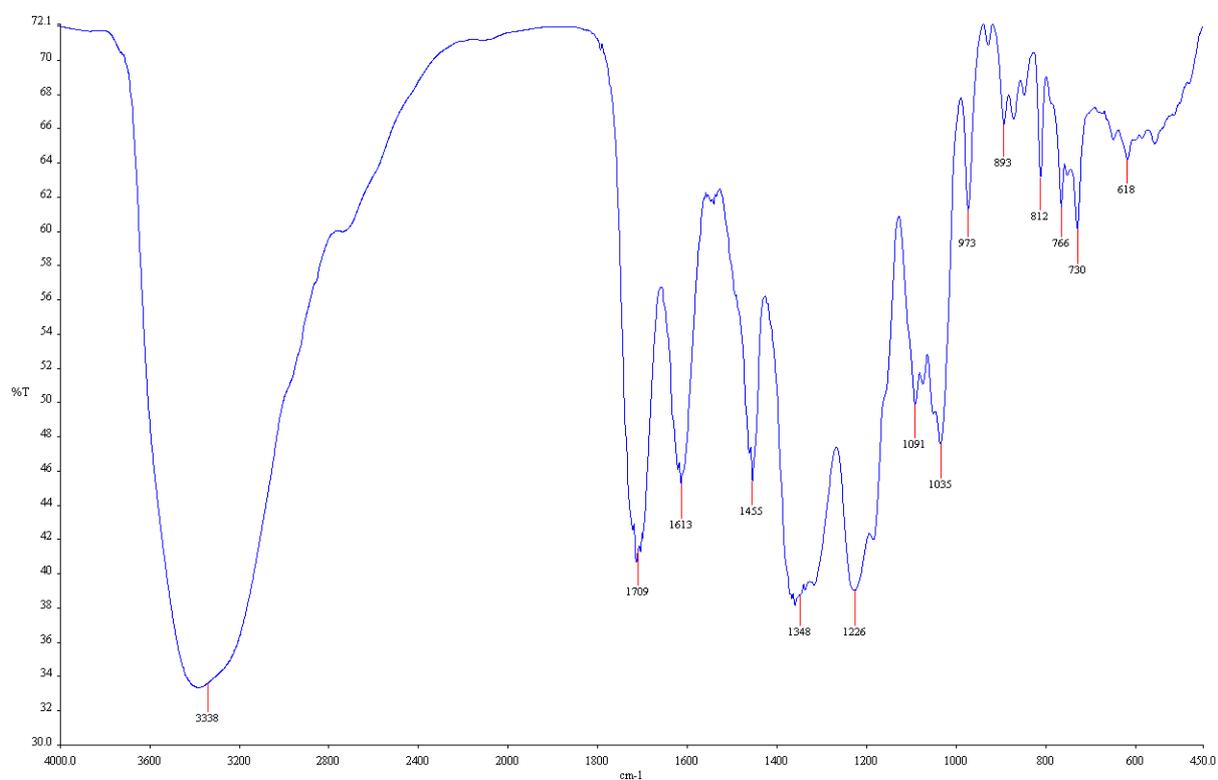


Experimental CD spectrum of synthetic (–)-**punicacortein A** in MeOH:

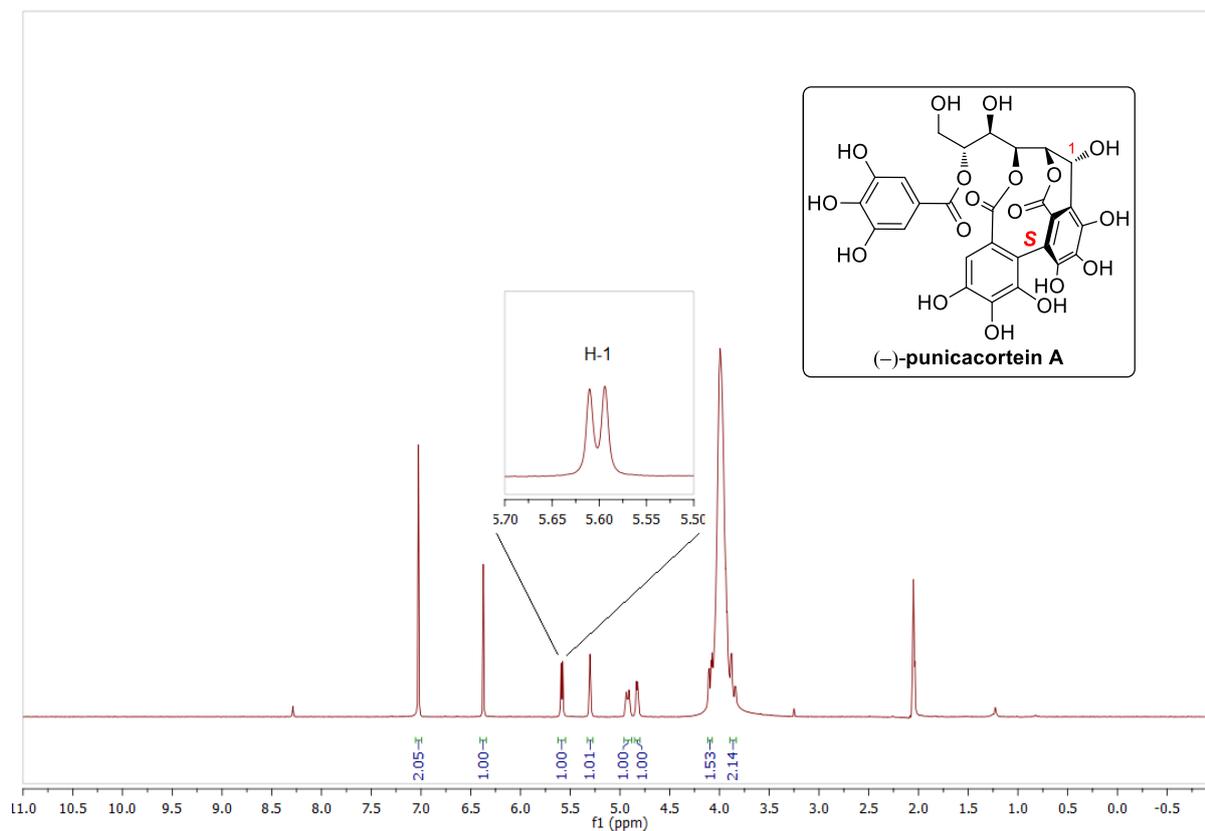


$\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon)$: 310 (–2.9), 294 (0), 282 (+2.6), 274 (0), 257 (–8.5), 246 (0), 234 (+12.1) nm.

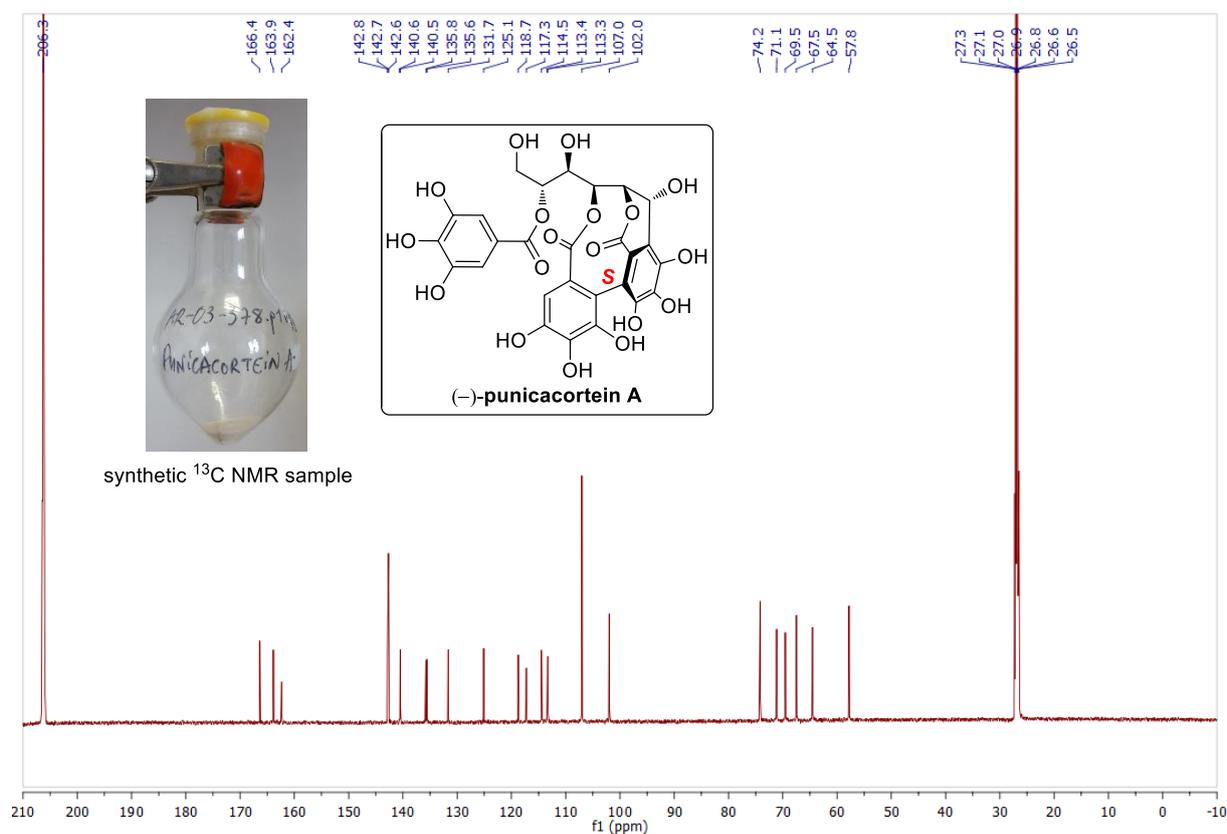
Infrared spectra of (–)-**punicacortein A** (4000–450 cm^{-1}):



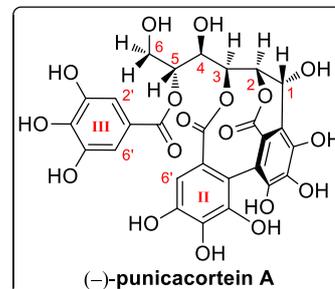
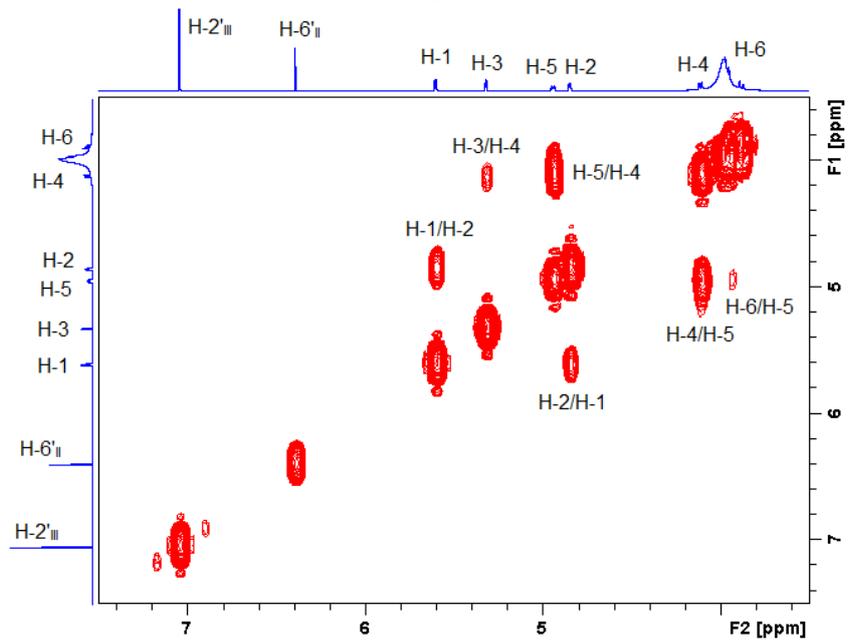
^1H NMR analysis of synthetic (-)-punicacortein A in a mixture $\text{D}_2\text{O}/\text{acetone-}d_6$ (1:9):



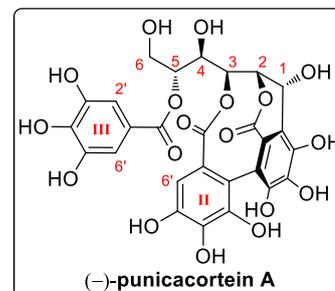
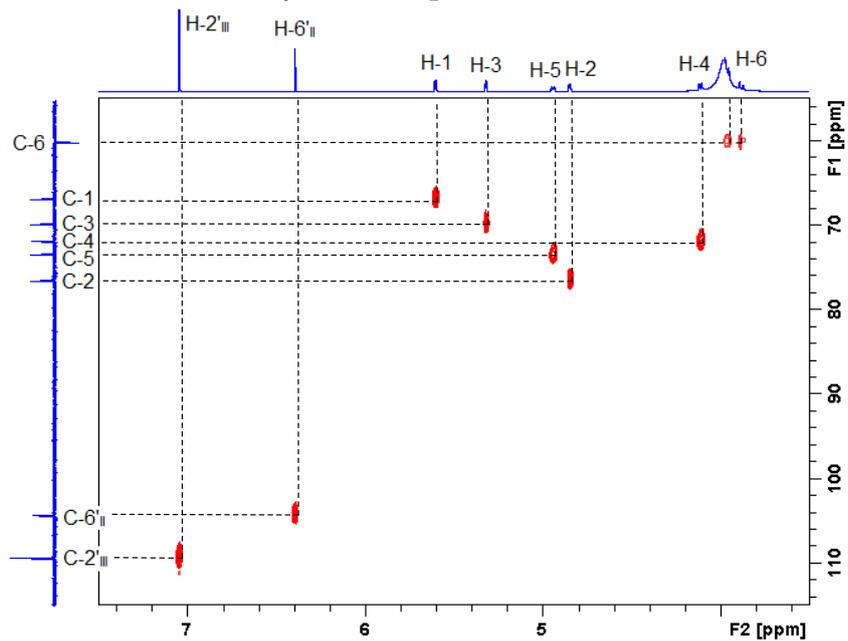
^{13}C NMR analysis of synthetic (-)-punicacortein A in a mixture $\text{D}_2\text{O}/\text{acetone-}d_6$ (1:9):



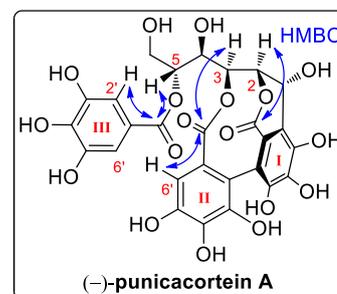
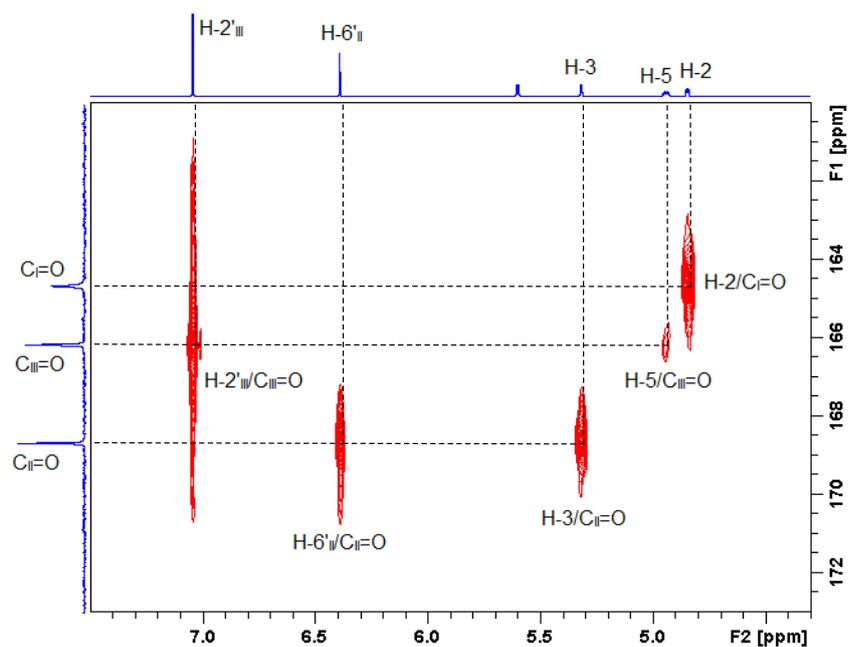
COSY correlations of synthetic (-)-punicacortein A:



HSQC correlations of synthetic (-)-punicacortein A:



HMBC correlations (expanded, carbonyl region) of synthetic (-)-punicacortein A:



Characteristic ¹H NMR chemical shifts of synthetic and natural (–)-**punicacortein A**:

Position	synthetic compound (δ_{H} , ppm)	literature data ^[70] (δ_{H} , ppm)	Δ (synth–nat) (ppm)
Glucose			
1	5.58	5.54	0.04
2	4.83	4.78	0.05
3	5.30	5.18	0.12
4	4.09	4.02	0.07
5	4.91-4.94	4.74	0.18
6	3.84-3.94	3.81	0.08
Aromatics			
6' _{II}	6.37	6.32	0.05
2' _{III} , 6' _{III}	7.03	6.91	0.12

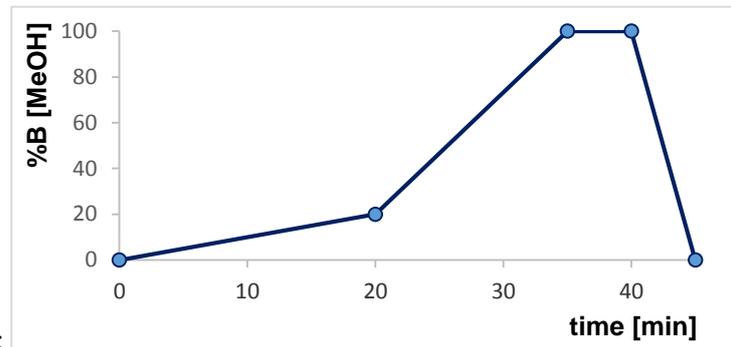
^[70]N. Bai, K. He, M. Roller, B. Zheng, X. Chen, Z. Shao, T. Peng, Q. Zheng, *J. Agric. Food. Chem.* **2008**, *56*, 11668-11674.

Characteristic ¹³C NMR chemical shifts of synthetic and natural (–)-**punicacortein A**:

Position	synthetic compound (δ_{C} , ppm)	literature data ^[70] (δ_{C} , ppm)	Δ (synth–nat) (ppm)
Glucose			
1	64.5	66.5	–2.0
2	74.2	73.1	–1.1
3	67.5	69.8	–2.3
4	69.5	71.5	–2.0
5	71.1	77.1	–6.0
6	57.8	60.2	–2.4
Aromatics			
6' _{II}	102.0	104.7	–2.7
2' _{III} , 6' _{III}	107.0	110.0	–3.0

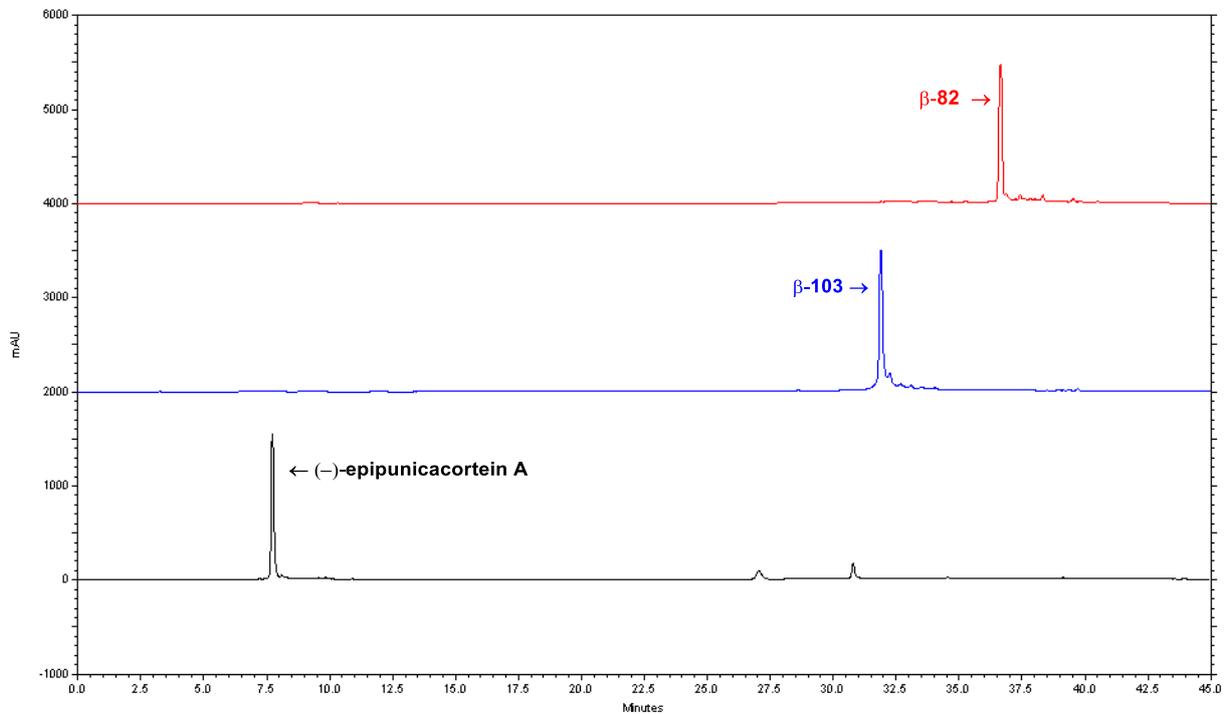
^[70]N. Bai, K. He, M. Roller, B. Zheng, X. Chen, Z. Shao, T. Peng, Q. Zheng, *J. Agric. Food. Chem.* **2008**, *56*, 11668-11674.

Annex 3. (-)-Epipunicacortein A characterization



Analytic reverse phase HPLC method:

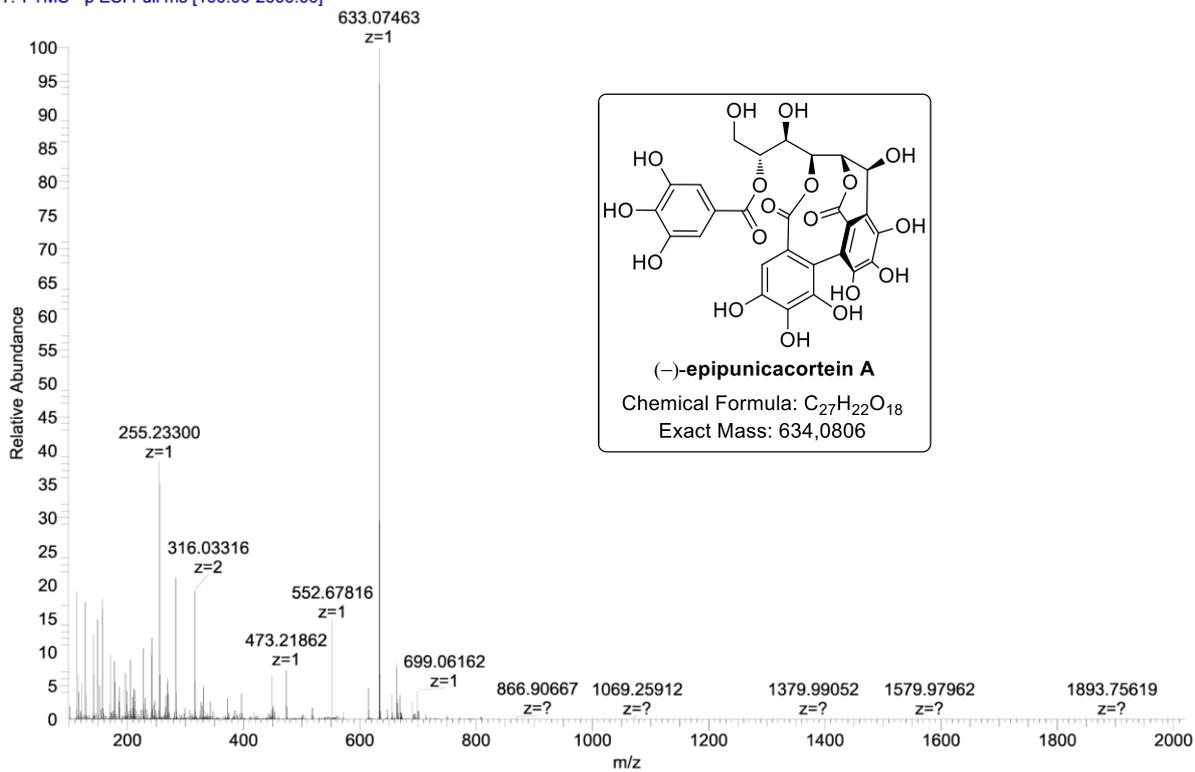
Analytic reverse phase HPLC analyses:



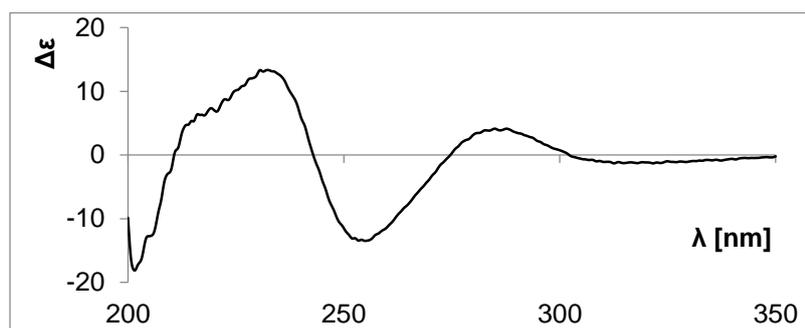
HRMS analysis of synthetic (-)-epipunicacortein A:

170830-Exac-5133-SQ-AR-AR03-379p

170830-Exac-5133-SQ-AR-AR03-379p #1-92 RT: 0.04-1.44 AV: 92 NL: 3.39E6
T: FTMS - p ESI Full ms [100.00-2000.00]

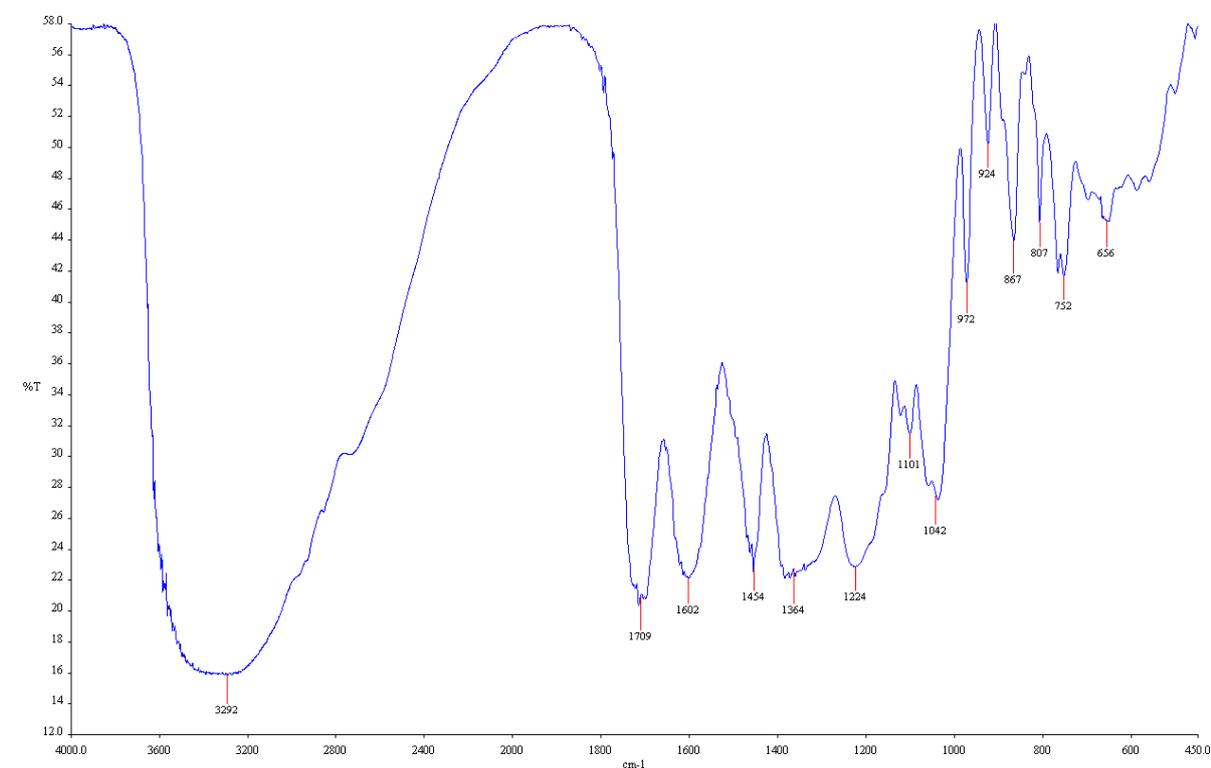


Experimental CD spectrum of synthetic (–)-**epipunicacortein A** in MeOH:

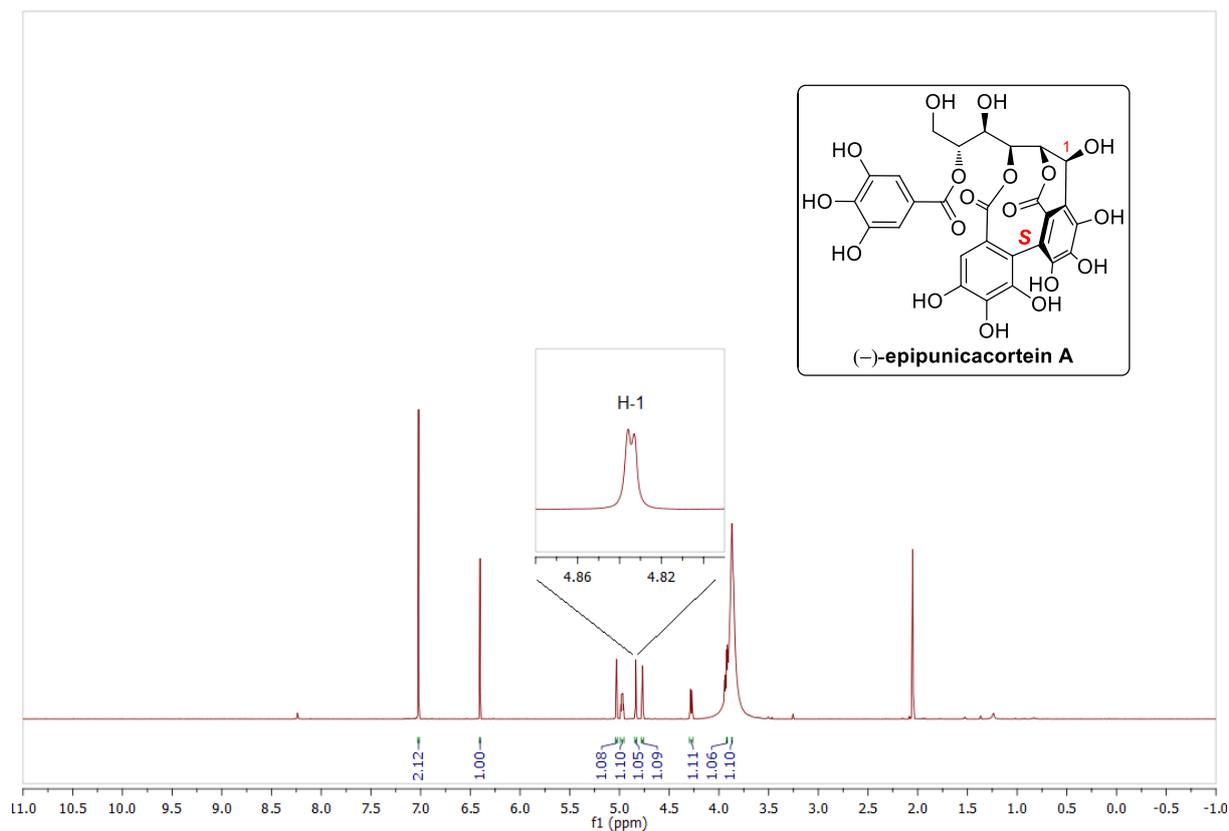


λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 313 (–1.3), 302 (0), 288 (+4.1), 274 (0), 255 (–13.5), 243 (0), 232 (+13.3) nm.

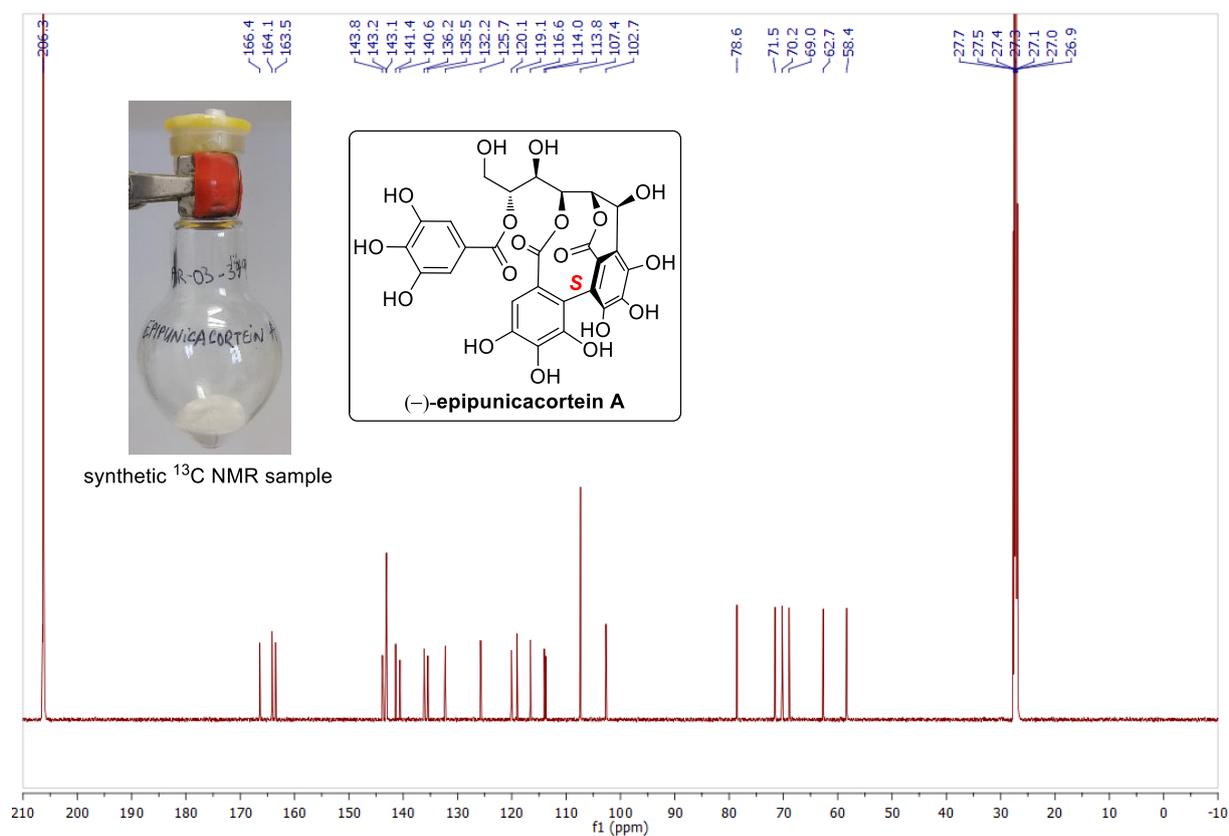
Infrared spectra of (–)-**epipunicacortein A** (4000–450 cm^{-1}):



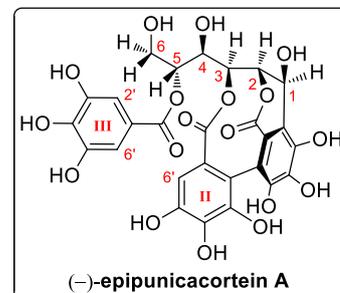
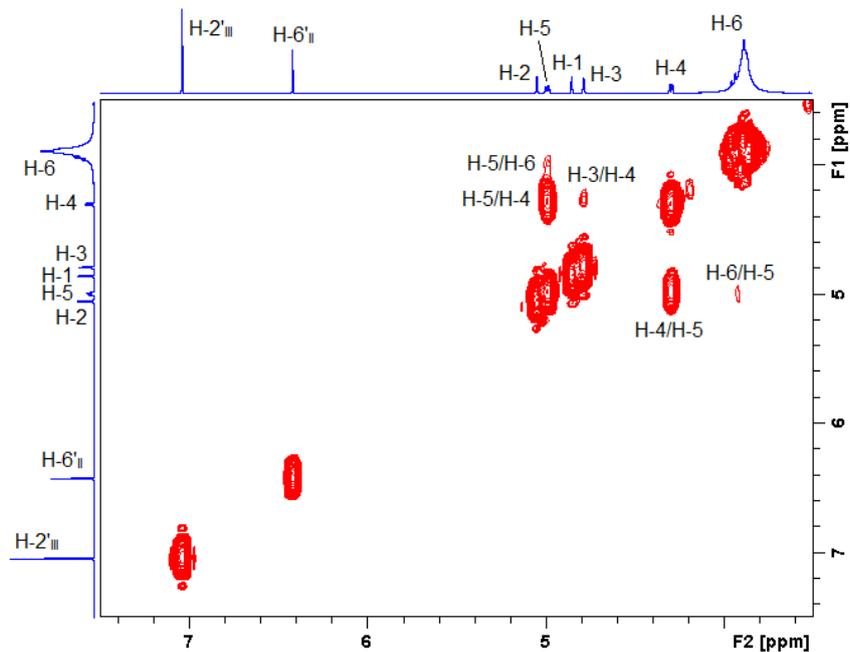
^1H NMR analysis of synthetic (-)-**epipunicacortein A** in a mixture $\text{D}_2\text{O}/\text{acetone-}d_6$ (1:9):



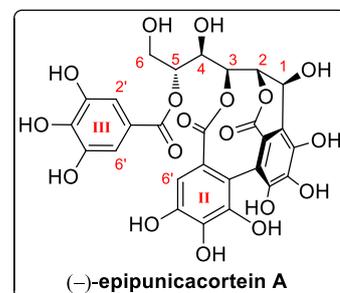
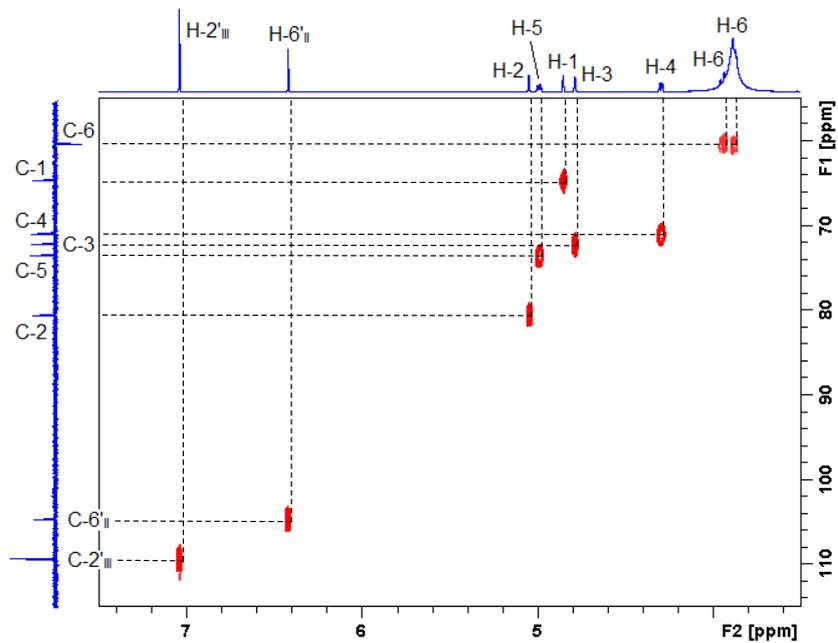
^{13}C NMR analysis of synthetic (-)-**epipunicacortein A** in a mixture $\text{D}_2\text{O}/\text{acetone-}d_6$ (1:9):



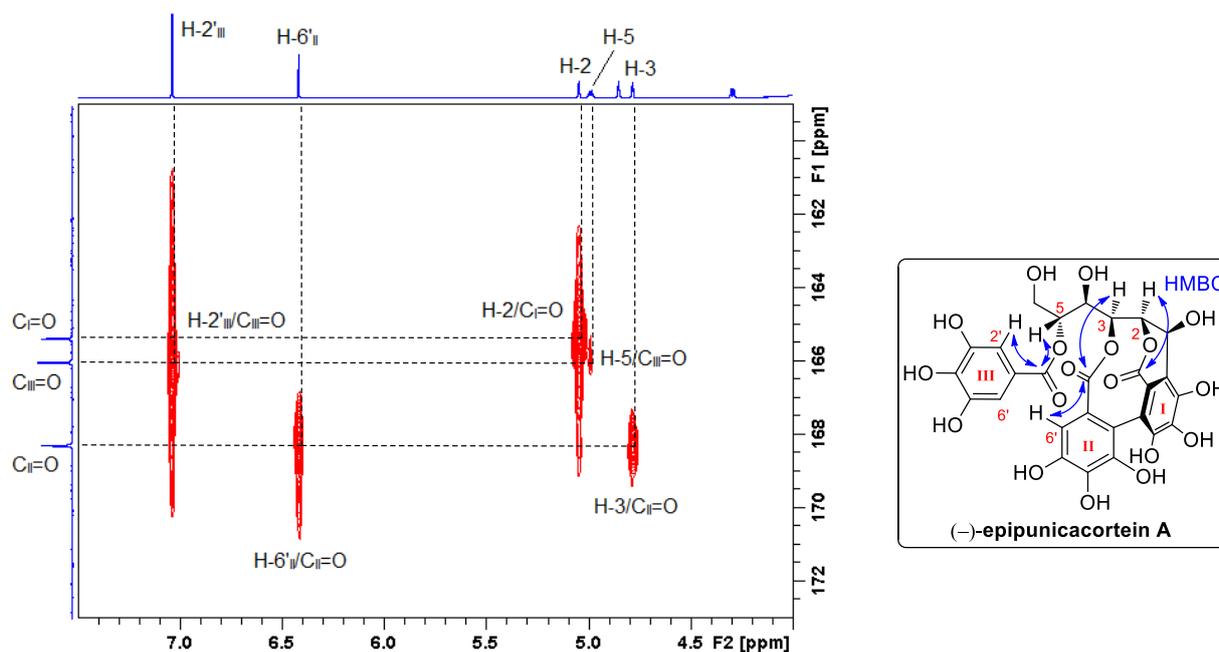
COSY correlations of synthetic (-)-epipunicacortein A:



HSQC correlations of synthetic (-)-epipunicacortein A:



HMBC correlations (expanded, carbonyl region) of synthetic (–)-epipunicacortein A:

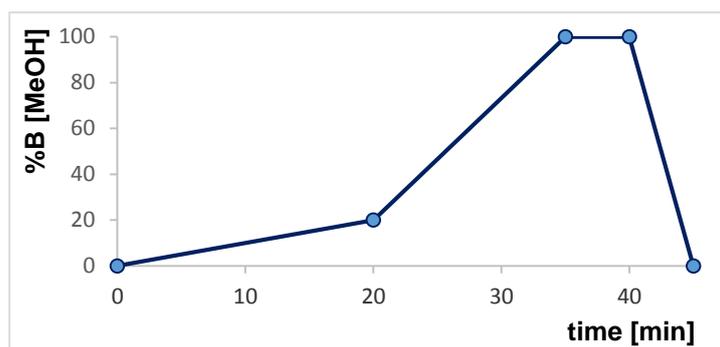


Characteristic ¹H NMR chemical shifts of synthetic and natural (–)-epipunicacortein A:

Position	synthetic compound (δ_{H} , ppm)	literature data ^[69] (δ_{H} , ppm)	Δ (synth–nat) (ppm)
Glucose			
1	4.83	4.85	–0.02
2	5.03	5.06	–0.03
3	4.77	4.80	–0.03
4	4.28	4.29	–0.01
5	4.96–4.98	5.03	–0.06
6	3.85/3.94	3.91	–0.02
Aromatics			
6''	6.40	6.42	–0.02
2''', 6'''	7.02	7.07	–0.05

^[69]G. Nonaka, T. Sakai, K. Mihashi, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 884–888.

Annex 4. (+)-Castalin characterization

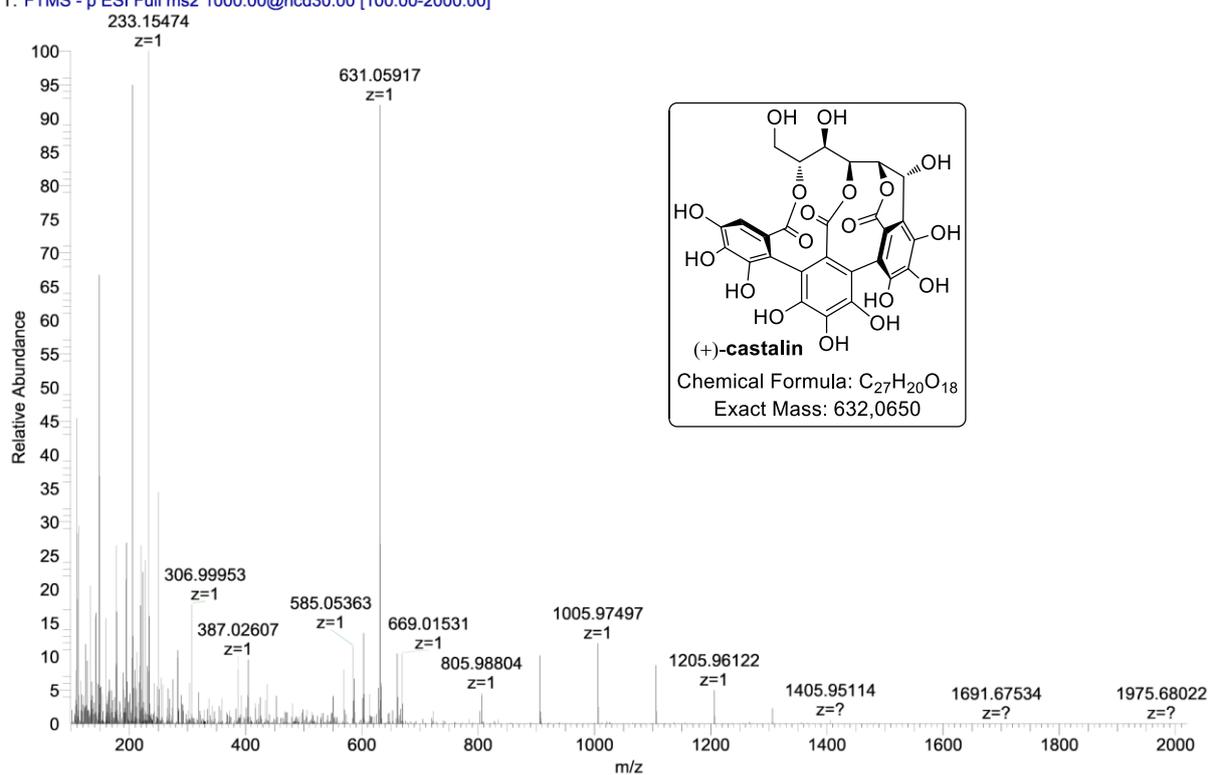


Analytic reverse phase HPLC method:

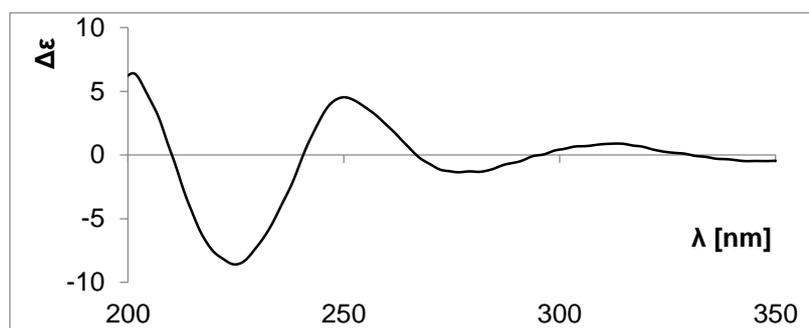
HRMS analysis of synthetic (+)-castalin:

171025-Exac-5270-ISM-SQ-AR03-385P1i1-2

171025-Exac-5270-ISM-SQ-AR03-385P1i1-2 #1-50 RT: 0.06-1.23 AV: 50 NL: 7.75E3
T: FTMS - p ESI Full ms2 1000.00@hcd30.00 [100.00-2000.00]

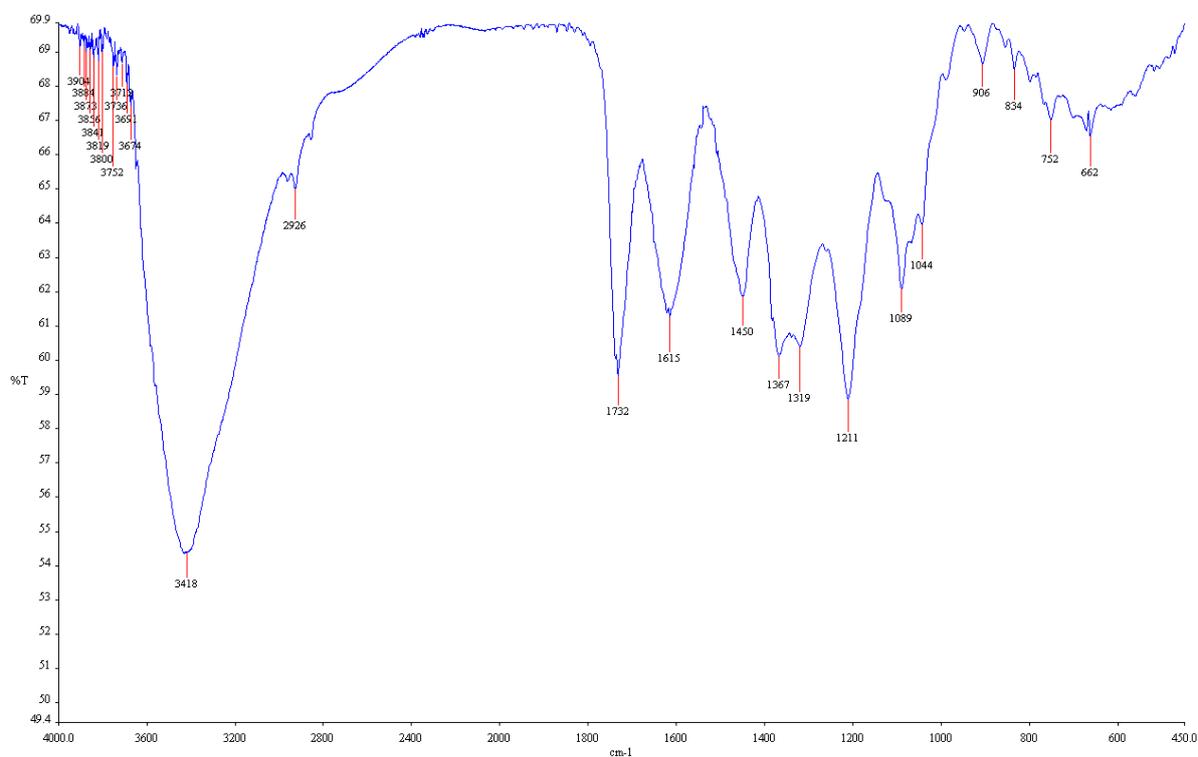


Experimental CD spectrum of synthetic (+)-**castalin** in MeOH:

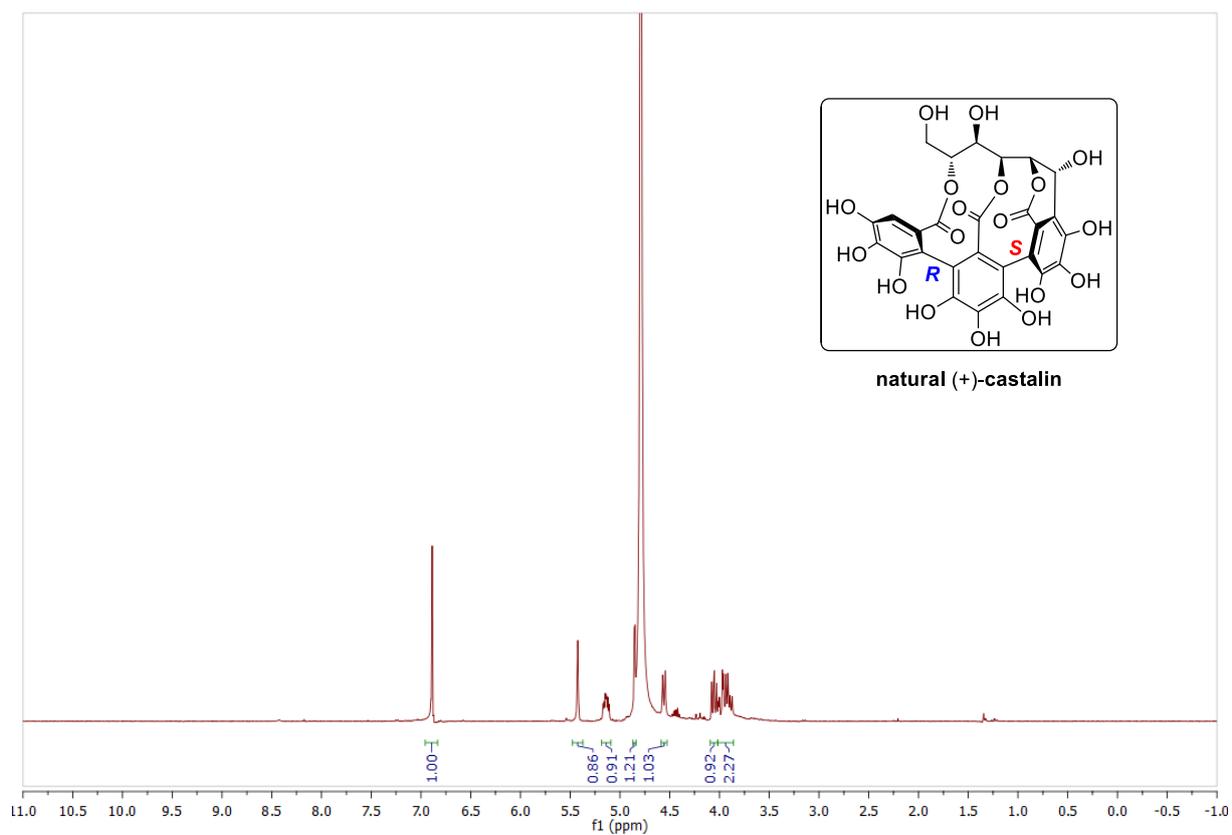
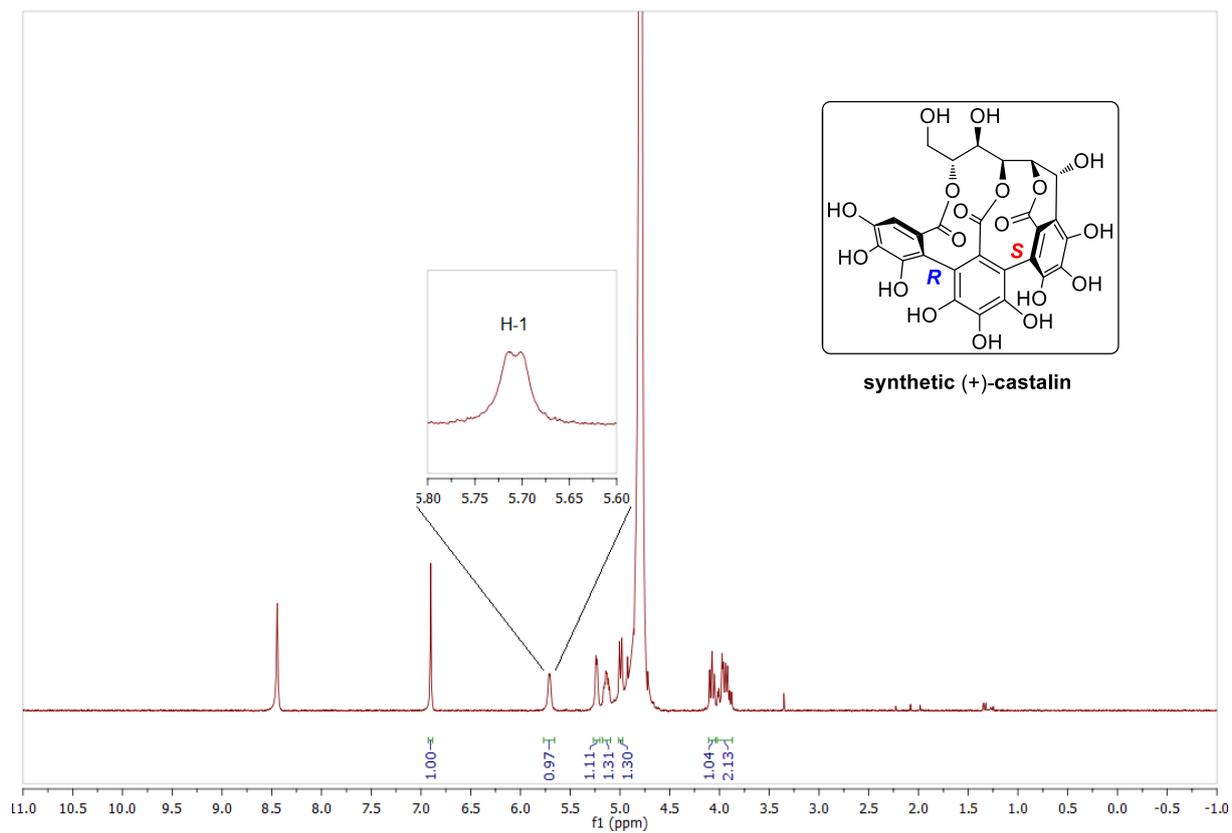


λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 313 (+0.9), 296 (0), 276 (-1.4), 267 (0), 250 (+4.5), 241 (0), 225 (-9.0) nm.

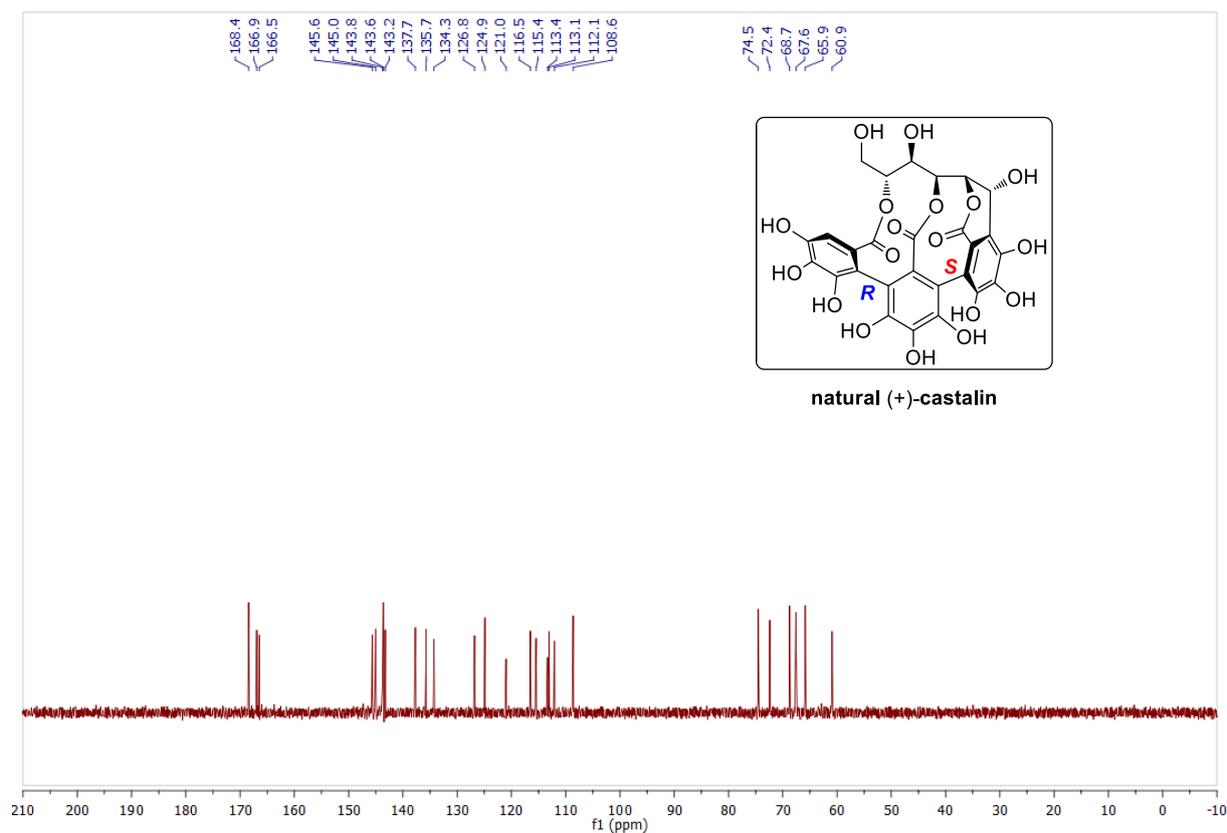
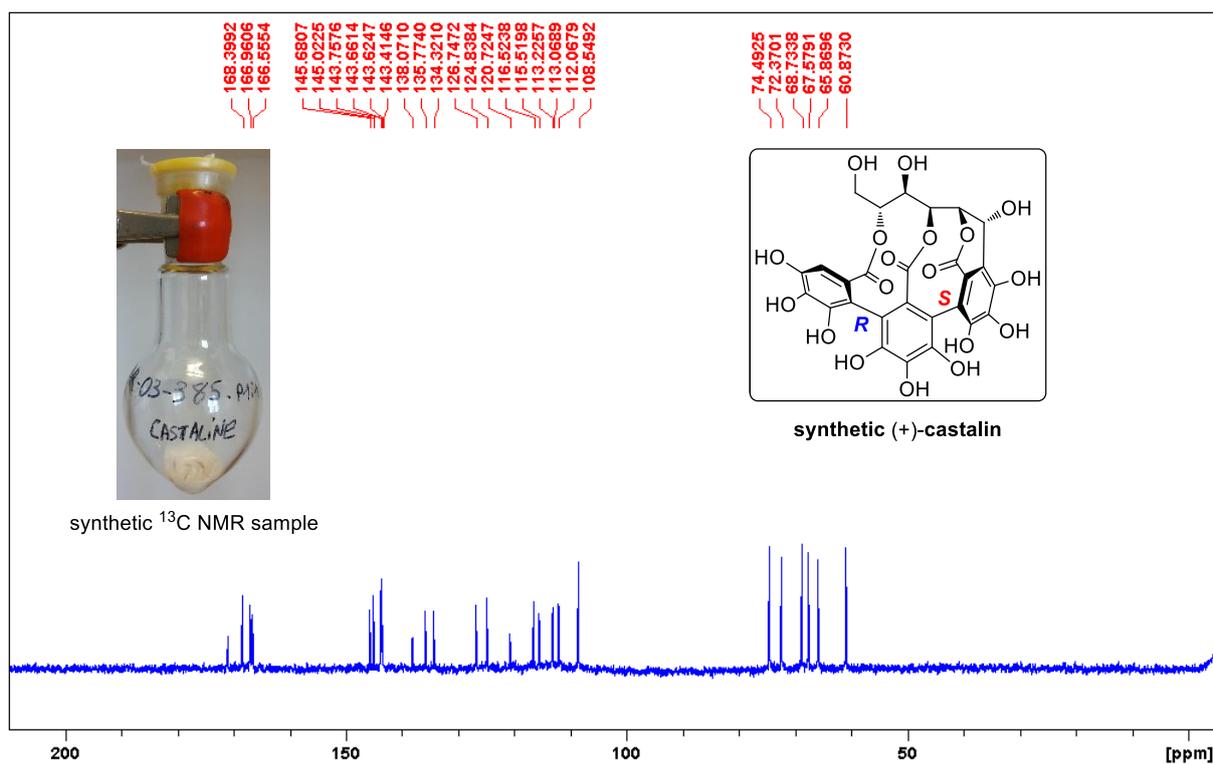
Infrared spectra of (+)-**castalin** (4000-450 cm^{-1}):



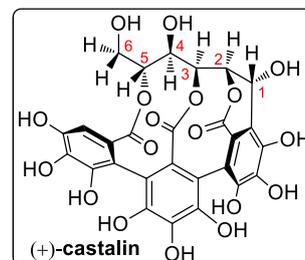
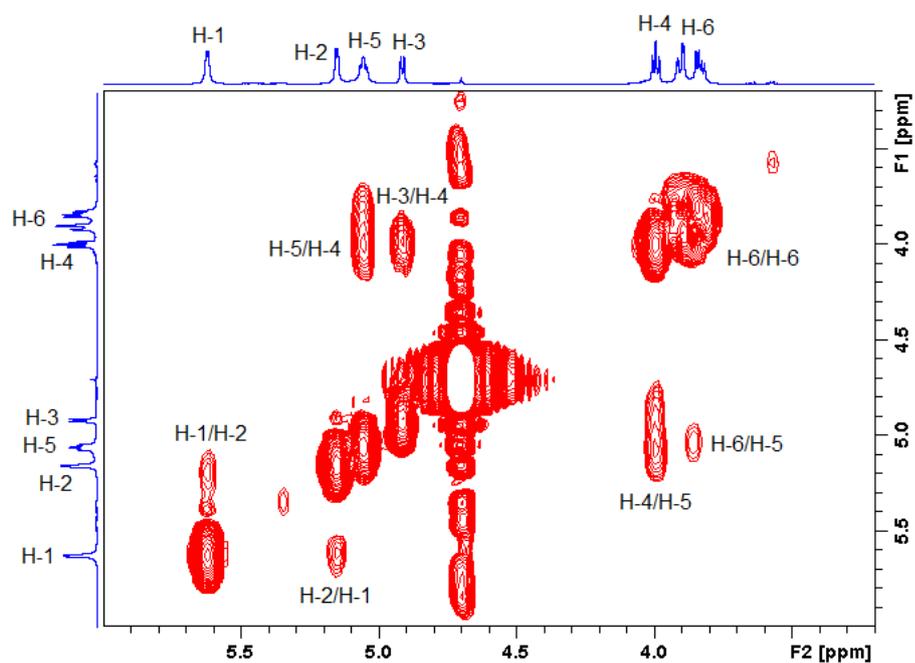
^1H NMR analyses of synthetic and natural (+)-castalin in D_2O :



¹³C NMR analyses of synthetic and natural (+)-castalin in D₂O:



COSY correlations of synthetic (+)-castalin:



Characteristic ^1H NMR chemical shifts of synthetic and natural (+)-**castalin**:

Position	synthetic compound (δ_{H}, ppm)	natural compound (δ_{H}, ppm)	Δ (synth–nat) (ppm)
Glucose			
1	5.71	5.71	0.00
2	5.23	5.24	–0.01
3	4.99	4.99	0.00
4	4.07	4.08	–0.01
5	5.11-5.16	5.11-5.17	0.00
6	3.88-4.02	3.88-4.02	0.00
Aromatic			
2 _{III}	6.90	6.90	0.00

Characteristic ^{13}C NMR chemical shifts of synthetic and natural (+)-**castalin**:

Position	synthetic compound (δ_{C}, ppm)	natural compound (δ_{C}, ppm)	Δ (synth–nat) (ppm)
Glucose			
1	65.9	65.9	0
2	72.4	72.4	0
3	68.7	68.7	0
4	67.6	67.6	0
5	74.5	74.5	0
6	60.9	60.9	0
Aromatic			
2 _{III}	108.5	108.6	–0.1

Références bibliographiques

- [1] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848.
- [2] R. Mutter, M. Wills, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1841–1860.
- [3] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, J. A. Prunet, A. B. Charette, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354–2359.
- [4] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540–7552.
- [5] P. A. Wender, J. L. Baryza, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1177–1180.
- [6] P. A. Wender, V. A. Verma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1893–1896.
- [7] P. A. Wender, A. V. W. Mayweg, C. L. VanDeusen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 277–279.
- [8] D. Deffieux, A. Natangelo, G. Malik, L. Pouységu, J. Charris, S. Quideau, *Chem Commun* **2011**, *47*, 1628–1630.
- [9] G. Malik, A. Natangelo, J. Charris, L. Pouységu, S. Manfredini, D. Cavagnat, T. Buffeteau, D. Deffieux, S. Quideau, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 9063–9074.
- [10] A. Richieu, P. A. Peixoto, L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13833–13837.
- [11] K. Freudenberg, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1919**, *52*, 1238–1246.
- [12] K. Freudenberg, *J. Polym. Sci.* **1958**, *29*, 433–439.
- [13] W. Berge, *Cartes; Challenge to a Free World*, Public Affairs Press, Washington, D. C., **1944**.
- [14] T. White, *J. Sci. Food Agric.* **1957**, *8*, 377–385.
- [15] J. Bruneton, *Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales*, Tec & Doc Lavoisier, Paris etc., **2009**.
- [16] E. Haslam, Y. Cai, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 41–66.
- [17] S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouységu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586–621.
- [18] S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6786–6787.
- [19] J. P. Steynberg, J. A. Steenkamp, J. F. W. Burger, D. A. Young, D. Ferreira, *J Chem Soc Perkin Trans I* **1990**, 235–240.
- [20] D. Ferreira, J. P. Steynberg, D. G. Roux, E. V. Brandt, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1743–1803.
- [21] A. Cronjé, J. P. Steynberg, E. V. Brandt, D. A. Young, D. Ferreira, *J Chem Soc Perkin Trans I* **1993**, 2467–2477.
- [22] S. L. Bonnet, J. P. Steynberg, B. C. B. Bezuidenhout, C. M. Saunders, D. Ferreira, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 215–228.
- [23] T. Tanaka, Y. Betsumiya, C. Mine, I. Kouno, *Chem. Commun.* **2000**, 1365–1366.
- [24] T. Tanaka, Y. Matsuo, I. Kouno, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7571–7578.
- [25] S. Nicotra, M. R. Cramarossa, A. Mucci, U. M. Pagnoni, S. Riva, L. Forti, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 595–600.
- [26] S. He, L. Jiang, B. Wu, Y. Pan, C. Sun, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *379*, 283–287.
- [27] T. Ito, Y. Akao, T. Tanaka, M. Inuma, Y. Nozawa, *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 147–148.
- [28] K. Baba, K. Maeda, Y. Tabata, M. Doi, M. Kozawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1988**, *36*, 2977–2983.
- [29] E. Kato, Y. Tokunaga, F. Sakan, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 2544–2549.
- [30] A.-M. Lamidey, L. Fernon, L. Pouységu, C. Delattre, S. Quideau, P. Pardon, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2328–2334.
- [31] M. Petersen, *Phytochemistry* **2003**, *62*, 121–125.
- [32] A. Watzke, S. J. O'Malley, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1231–1233.
- [33] D. Ferreira, D. Slade, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 517–541.
- [34] R. Niemetz, G. G. Gross, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2001–2011.
- [35] B. Sailler, K.-W. Glombitza, *Phytochemistry* **1999**, *50*, 869–881.
- [36] K.-W. Glombitza, A. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1238–1240.

- [37] S.-K. Kim, S. W. A. Himaya, in *Adv. Food Nutr. Res.*, Elsevier, **2011**, pp. 97–109.
- [38] S. Quideau, M. Jourdes, C. Saucier, Y. Glories, P. Pardon, C. Baudry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6012–6014.
- [39] J. L. Stern, A. E. Hagerman, P. D. Steinberg, P. K. Mason, *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 1877–1899.
- [40] E. Haslam, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 205–215.
- [41] S. Ashibe, K. Ikeuchi, Y. Kume, S. Wakamori, Y. Ueno, T. Iwashita, H. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, DOI 10.1002/anie.201708703.
- [42] G. Nonaka, M. Ishimatsu, M. Ageta, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1989**, *37*, 50–53.
- [43] H. Yamada, K. Ohara, T. Ogura, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7872–7875.
- [44] E. A. Haddock, R. K. Gupta, E. Haslam, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1982**, 2535–2545.
- [45] C. M. Spencer, Y. Cai, R. Martin, T. H. Lilley, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 651–660.
- [46] O. T. Schmidt, R. Lademann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *571*, 232–237.
- [47] Y.-J. Zhang, T. Abe, T. Tanaka, C.-R. Yang, I. Kouno, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1527–1532.
- [48] J.-H. Lin, G. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1990**, *38*, 1218–1223.
- [49] S. El-Mekkawy, M. R. Meselhy, I. T. Kusumoto, S. Kadota, M. Hattori, T. Namba, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1995**, *43*, 641–648.
- [50] T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2561–2564.
- [51] T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1982**, 9–14.
- [52] T. Hatano, S. Hattori, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1986**, *34*, 4092–4097.
- [53] T. Hatano, S. Hattori, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1986**, *34*, 4533–4539.
- [54] E. A. Haddock, R. K. Gupta, S. M.K. Al-Shafi, K. Layden, E. Haslam, D. Magnolato, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1049–1062.
- [55] T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, *Phytochemistry* **2000**, *55*, 513–529.
- [56] R. Armitage, G. S. Bayliss, J. W. Gramshaw, E. Haslam, R. D. Haworth, K. Jones, H. J. Rogers, T. Searle, *J. Chem. Soc. Resumed* **1961**, 1842–1853.
- [57] R. Saijo, G. Nonaka, I. Nishioka, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 267–270.
- [58] O. Lampire, I. Mila, M. Raminosa, V. Michon, C. H. D. Penhoat, N. Faucheur, O. Laprevote, A. Scalbert, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 623–631.
- [59] T.-C. Lin, F.-L. Hsu, **1996**, *48*, 167–175.
- [60] H. Nishimura, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2621–2623.
- [61] T. Sylla, L. Pouységu, G. Da Costa, D. Deffieux, J.-P. Monti, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8217–8221.
- [62] T. Yoshida, K. Tanaka, X.-M. Chen, T. Okuda, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 663–666.
- [63] A. Scalbert, B. Monties, G. Janin, *J. Agric. Food Chem.* **1989**, *37*, 1324–1329.
- [64] G. Masson, J.-L. Puech, M. Moutounet, *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1245–1249.
- [65] J. Michel, M. Jourdes, M. A. Silva, T. Giordanengo, N. Mourey, P.-L. Teissedre, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 5677–5683.
- [66] T. Okuda, T. Yoshida, M. Ashida, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1681–1685.
- [67] T. Okuda, T. Yoshida, M. Ashida, K. Yazaki, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1983**, 1765–1773.
- [68] G.-I. Nonaka, K. Ishimaru, M. Watanabe, I. Nishioka, T. Yamauchi, A. S. C. Wan, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1987**, *35*, 217–220.
- [69] G. Nonaka, T. Sakai, K. Mihashi, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1991**, *39*, 884–888.
- [70] N. Bai, K. He, M. Roller, B. Zheng, X. Chen, Z. Shao, T. Peng, Q. Zheng, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11668–11674.
- [71] G. Nonaka, H. Nishimura, I. Nishioka, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1985**, 163–172.
- [72] T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1986**, *34*, 656–663.
- [73] A. Fernandes, I. Fernandes, L. Cruz, N. Mateus, M. Cabral, V. de Freitas, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 11154–11160.
- [74] Z.-H. Jiang, T. Tanaka, I. Kouno, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 425–429.
- [75] J. P. Piwowarski, S. Granica, M. Kosiński, A. K. Kiss, *Biochem. Syst. Ecol.* **2014**, *53*, 46–50.
- [76] J.-D. Su, T. Osawa, S. Kawakishi, M. Namiki, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1315–1319.
- [77] T. Okuda, T. Yoshida, K. Mori, *YAKUGAKU ZASSHI* **1975**, *95*, 1462–1466.
- [78] T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, Y. Ikeda, T. Shingu, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1986**, *34*, 4075–4082.

- [79] L. Pouységu, D. Deffieux, G. Malik, A. Natangelo, S. Quideau, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 853–874.
- [80] T. Okuda, K. Seno, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 139–142.
- [81] T. Hatano, L. Han, S. Taniguchi, T. Shingu, T. Okuda, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1995**, *43*, 1629–1633.
- [82] T. Hatano, L. Han, S. Taniguchi, T. Okuda, Y. Kiso, T. Tanaka, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1995**, *43*, 2033–2035.
- [83] E. A. Haddock, R. K. Gupta, S. M. K. Al-Shafi, E. Haslam, D. Magnolato, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1982**, 2515–2524.
- [84] R. K. Gupta, S. M. K. Al-Shafi, K. Layden, E. Haslam, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1982**, 2525–2534.
- [85] S. Quideau, K. S. Feldman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475–504.
- [86] P. Grundhöfer, R. Niemetz, G. Schilling, G. G. Gross, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 915–927.
- [87] E. A. Haddock, R. K. Gupta, S. M. K. Al-Shafi, K. Layden, E. Haslam, D. Magnolato, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1049–1062.
- [88] P. Grundhöfer, G. G. Gross, *Z. Für Naturforschung C* **2000**, *55*, 582–587.
- [89] O. T. Schmidt, W. Mayer, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 103–115.
- [90] R. Niemetz, G. G. Gross, G. Schilling, *Chem. Commun.* **2001**, 35–36.
- [91] R. Niemetz, G. G. Gross, *Phytochemistry* **2003**, *62*, 301–306.
- [92] M. Yoshizaki, T. Shingu, T. Okuda, T. Hatano, T. Kaneda, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2053–2055.
- [93] T. Hatano, R. Kira, M. Yoshizaki, T. Okuda, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2787–2789.
- [94] L. Zhentian, J. Jervis, R. F. Helm, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 751–756.
- [95] A. Scalbert, B. Monties, J.-M. Favre, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3483–3488.
- [96] G. Nonaka, K. Ishimaru, R. Azuma, M. Ishimatsu, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1989**, *37*, 2071–2077.
- [97] G. Nonaka, S. Nakayama, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1989**, *37*, 2030–2036.
- [98] T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1–31.
- [99] J.-L. Puech, F. Feuillat, J. R. Mosedale, C. Puech, *Vitis* **1996**, *35*, 211–214.
- [100] J.-L. Puech, C. Mertz, V. Michon, C. Le Guernevé, T. Doco, C. Hervé du Penhoat, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 2060–2066.
- [101] C. Viriot, A. Scalbert, C. Lapierre, M. Moutounet, *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1872–1879.
- [102] E. Petit, D. Lefeuvre, R. Jacquet, L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11530–11533.
- [103] M. E. Alañón, L. Castro-Vázquez, M. C. Díaz-Maroto, M. H. Gordon, M. S. Pérez-Coello, *Food Chem.* **2011**, *128*, 997–1002.
- [104] M. I. Gurr, J. Segall, M. J. Barnard, S. P. K. Linter, A. Macnair, M. Nestle, *The Lancet* **1992**, *340*, 313–315.
- [105] S. Quideau, M. Jourdes, D. Lefeuvre, D. Montaudon, C. Saucier, Y. Glories, P. Pardon, P. Pourquier, *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 6503–6513.
- [106] N. J. Murray, M. P. Williamson, T. H. Lilley, E. Haslam, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *219*, 923–935.
- [107] E. Haslam, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2713–2721.
- [108] X. Liao, F. Li, Y. Tan, K. Lu, S. Wu, R. Yin, J. Ming, *J. Food Nutr. Res.* **2017**, *5*, 742–749.
- [109] J. B. Harborne, C. A. Williams, *Phytochemistry* **2000**, *55*, 481–504.
- [110] H. U. Gali-Muhtasib, S. Z. Yamout, M. M. Sidani, *Oncol. Rep.* **1999**, 847–900.
- [111] S. K. Panchal, L. Brown, *Eur. J. Nutr.* **2013**, *52*, 397–408.
- [112] J. M. Orgogozo, J. F. Dartigues, S. Lafont, L. Letenneur, D. Commenges, R. Salamon, S. Renaud, M. B. Breteler, *Rev. Neurol. (Paris)* **1997**, *153*, 185–192.
- [113] J. C. Espín, M. T. García-Conesa, F. A. Tomás-Barberán, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2986–3008.
- [114] M. G. Sajilata, P. R. Bajaj, R. S. Singhal, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2008**, *7*, 229–254.
- [115] E. Haslam, T. Lilley, Y. Cai, R. Martin, D. Magnolato, *Planta Med.* **1989**, *55*, 1–8.
- [116] Y. Kashiwada, G. Nonaka, I. Nishioka, J.-J. Chang, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1033–1043.
- [117] L. F. Liu, *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58*, 351–375.
- [118] Y. Kashiwada, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, K. Jiann-Hung Lee, I. Bori, Y. Fukushima, K. F. Bastow, K.-H. Lee, *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 487–492.

- [119] C. Auzanneau, D. Montaudon, R. Jacquet, S. Puyo, L. Pouysegu, D. Deffieux, A. Elkaoukabi-Chaibi, F. De Giorgi, F. Ichas, S. Quideau, et al., *Mol. Pharmacol.* **2012**, *82*, 134–141.
- [120] C. Douat, E. Berni, R. Jacquet, L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4963–4972.
- [121] S. Quideau, C. Douat-Casassus, D. M. Delannoy López, C. Di Primo, S. Chassaing, R. Jacquet, F. Saltel, E. Genot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5099–5104.
- [122] C. K. Wilkins, B. A. Bohm, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 211–214.
- [123] K. S. Feldman, S. M. Ensel, R. D. Minard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1742–1745.
- [124] K. S. Feldman, K. L. Hunter, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8943–8946.
- [125] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- [126] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.
- [127] K. S. Feldman, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 209–216.
- [128] K. S. Feldman, A. Sambandam, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8171–8178.
- [129] K. S. Feldman, R. S. Smith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606–2612.
- [130] K. S. Feldman, M. D. Lawlor, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7396–7397.
- [131] K. S. Feldman, M. D. Lawlor, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8011–8019.
- [132] D. Dai, O. R. Martin, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7628–7633.
- [133] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2577–2580.
- [134] B. H. Lipshutz, Z.-P. Liu, F. Kayser, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5567–5570.
- [135] T. Itoh, J. Chika, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4968–4969.
- [136] T. Itoh, J. Chika, S. Shirakami, H. Ito, T. Yoshida, Y. Kubo, J. Uenishi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3700–3705.
- [137] Y. Ikeda, K. Nagao, K. Tanigakiuchi, G. Tokumaru, H. Tsuchiya, H. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 487–489.
- [138] K. Shioe, Y. Sahara, Y. Horino, T. Harayama, Y. Takeuchi, H. Abe, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1960–1970.
- [139] X. Su, D. S. Surry, R. J. Spandl, D. R. Spring, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2593–2596.
- [140] W. Brackman, E. Havinga, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **2010**, *74*, 937–955.
- [141] B. Feringa, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4447–4450.
- [142] B. Feringa, H. Wynberg, *Bioorganic Chem.* **1978**, *7*, 397–408.
- [143] J. Brussee, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3261–3262.
- [144] J. Brussee, J. L. G. Groenendijk, J. M. te Koppele, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3313–3319.
- [145] H. Yamada, K. Nagao, K. Dokei, Y. Kasai, N. Michihata, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7566–7567.
- [146] T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, K. Yazaki, M. Ashida, *Phytochemistry* **1980**, *21*, 2871–2874.
- [147] X. Su, G. Thomas, W. Galloway, D. Surry, R. Spandl, D. Spring, *Synthesis* **2009**, *2009*, 3880–3896.
- [148] H. Takeuchi, K. Mishiro, Y. Ueda, Y. Fujimori, T. Furuta, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177–6180.
- [149] H. Takeuchi, Y. Ueda, T. Furuta, T. Kawabata, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2017**, *65*, 25–32.
- [150] K. Khanbabaee, C. Schulz, K. Lötzerich, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1367–1368.
- [151] N. Michihata, Y. Kaneko, Y. Kasai, K. Tanigawa, T. Hirokane, S. Higasa, H. Yamada, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4319–4328.
- [152] T. Tanaka, S. Kiriara, G. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1993**, *41*, 1708–1716.
- [153] E. J. Corey, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, B. Samuelsson, S. Hammarstroem, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1436–1439.
- [154] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672–4685.
- [155] H. Fuwa, M. Ebine, A. J. Bourdelais, D. G. Baden, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16989–16999.
- [156] T. Tanaka, H.-H. Tong, Y.-M. Xu, K. Ishimaru, G. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1992**, *40*, 2975–2980.
- [157] K. Khanbabaee, K. Lötzerich, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 3079–3083.

- [158] K. Khanbabaee, T. van Ree, *Synthesis* **2001**, 2001, 1585–1610.
- [159] Y. Kaneko, S. Wakamori, K. Ikeuchi, K. Ohara, T. Tanaka, H. Yamada, *Synthesis* **2017**, 49, 5003–5006.
- [160] W. Mayer, W. Gabler, A. Riester, H. Korger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 707, 177–181.
- [161] W. Mayer, A. Einwiller, J. C. Jochims, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 707, 182–189.
- [162] W. Mayer, H. Seitz, J. C. Jochims, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 721, 186–193.
- [163] W. Mayer, F. Kuhlmann, G. Schilling, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 747, 51–59.
- [164] W. Mayer, H. Seitz, J. C. Jochims, K. Schauerte, G. Schilling, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 751, 60–68.
- [165] G. Nonaka, T. Sakai, T. Tanaka, K. Mihashi, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1990**, 38, 2151–2156.
- [166] T. Okuda, T. Yoshida, M. Ashida, K. Kazaki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1982**, 30, 766–769.
- [167] Y. Matsuo, H. Wakamatsu, M. Omar, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2015**, 17, 46–49.
- [168] N. Vivas, M. Laguerre, I. Pianet de Boissel, N. Vivas de Gaulejac, M.-F. Nonier, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 2073–2078.
- [169] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384–5427.
- [170] G. H. Christie, J. Kenner, *J Chem Soc Trans* **1922**, 121, 614–620.
- [171] N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen, Eds., *Topics in Stereochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **1983**.
- [172] S. Quideau, M. Jourdes, D. Lefeuvre, P. Pardon, C. Saucier, P.-L. Teissedre, Y. Glories, in *Recent Adv. Polyphenol Res.* (Eds.: C. Santos-Buelgaessor, ria T.E.-B. Lecturer, V. Lattanzioessor), Wiley-Blackwell, **2010**, pp. 81–137.
- [173] N. Vivas, *Phytochemistry* **1995**, 39, 1193–1199.
- [174] D. J. Tantillo, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 1079–1086.
- [175] A. E. Nugroho, H. Morita, *J. Nat. Med.* **2014**, 68, 1–10.
- [176] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359–1470.
- [177] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337–2364.
- [178] K. S. Feldman, S. M. Ensel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3357–3366.
- [179] N. Asakura, S. Fujimoto, N. Michihata, K. Nishii, H. Imagawa, H. Yamada, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9711–9719.
- [180] Y. Kasai, N. Michihata, H. Nishimura, T. Hirokane, H. Yamada, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8150–8153.
- [181] H. Yamada, K. Ohara, T. Ogura, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 7872–7875.
- [182] S. Yamaguchi, T. Hirokane, T. Yoshida, T. Tanaka, T. Hatano, H. Ito, G. Nonaka, H. Yamada, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5410–5417.
- [183] T. Hirokane, K. Ikeuchi, H. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 7352–7359.
- [184] A. J. Pearson, P. R. Bruhn, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7092–7097.
- [185] J. Zhu, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 2479–2486.
- [186] L. Ghosez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 852–853.
- [187] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1180–1181.
- [188] A. Fürstner, I. Konetzki, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3072–3080.
- [189] V. N. Rajasekharan Pillai, *Synthesis* **1980**, 1980, 1–26.
- [190] U. Zehavi, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Elsevier, **1988**, pp. 179–204.
- [191] C. G. Bochet, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2002**, 125–142.
- [192] U. Zehavi, B. Amit, A. Patchornik, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2281–2285.
- [193] C. S. Rye, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9756–9767.
- [194] J. P. Schaumberg, G. C. Hokanson, J. C. French, E. Smal, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1651–1656.
- [195] L. Li, J. Wang, M. Obrinske, I. Milligan, K. O'Hara, L. Bitterman, W. Du, *Chem Commun* **2015**, 51, 6972–6975.
- [196] J. A. Morales-Serna, O. Boutureira, Y. Díaz, M. I. Matheu, S. Castellón, *Org Biomol Chem* **2008**, 6, 443–446.
- [197] G. Zemplén, E. Pacsu, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1929**, 62, 1613–1614.

- [198] J. J. Oltvoort, M. Kloosterman, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1983**, *102*, 501–505.
- [199] K. Khanbabaee, K. Lötzerich, *Liebigs Ann.* **1997**, *1997*, 1571–1575.
- [200] K. Khanbabaee, K. Lötzerich, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8723–8728.
- [201] J. Sheehan, P. Cruickshank, G. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525–2528.
- [202] “Wiley: Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition - Peter G. M. Wuts,” can be found under <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118057481.html>, **n.d.**
- [203] A. E. Wendlandt, A. M. Suess, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062–11087.
- [204] G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131.
- [205] T. J. Lawton, L. A. Sayavedra-Soto, D. J. Arp, A. C. Rosenzweig, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 10174–10180.
- [206] X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500–5511.
- [207] J. B. Hewgley, S. S. Stahl, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12232–12233.
- [208] Y. Yusa, I. Kaito, K. Akiyama, K. Mikami, *Chirality* **2009**, *22*, 224–228.
- [209] P. Patschinski, H. Zipse, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3318–3321.
- [210] P. Klán, T. Šolomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov, J. Wirz, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119–191.
- [211] C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218–1228.
- [212] C. F. Nising, S. Bräse, *Chem Soc Rev* **2012**, *41*, 988–999.
- [213] F. Nicotra, F. Ronchetti, G. Russo, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5381–5382.
- [214] A. Giannis, P. Münster, K. Sandhoff, W. Steglich, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7177–7180.
- [215] M. Jørgensen, E. H. Iversen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4625–4629.
- [216] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [217] M. W. Rathke, M. Nowak, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624–2626.
- [218] J. Carrillo, A. M. Costa, M. Sidera, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5153–5156.
- [219] A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11801–11805.
- [220] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.
- [221] K. C. Nicolaou, V. A. Adsool, C. R. H. Hale, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1552–1555.
- [222] A. Libman, H. Shalit, Y. Vainer, S. Narute, S. Kozuch, D. Pappo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11453–11460.
- [223] N. Y. More, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3042–3045.
- [224] B. Elsler, A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 12321–12325.
- [225] M. Smrcina, S. Vyskocil, B. Maca, M. Polasek, T. A. Claxton, A. P. Abbott, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2156–2163.
- [226] M. Hovorka, J. Günterová, J. Závada, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 413–416.
- [227] M. Smrcina, J. Polakova, S. Vyskocil, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534–4538.
- [228] K. Morimoto, K. Sakamoto, T. Ohshika, T. Dohi, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3652–3656.
- [229] M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917–1920.
- [230] E. Boschmann, L. M. Weinstock, M. Carmack, *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 1297–1300.
- [231] E. Boschmann, G. A. Nypaver, J. P. Majors, S. M. Ealy, M. V. Horn, *J. Coord. Chem.* **1978**, *7*, 141–147.
- [232] R. A. Kretchmer, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2744–2747.
- [233] P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552–560.
- [234] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316.
- [235] H. Maheswaran, K. L. Prasanth, G. G. Krishna, K. Ravikumar, B. Sridhar, M. L. Kantam, *Chem Commun* **2006**, 4066–4068.
- [236] H. Maheswaran, P. J. A. Joseph, K. L. Prasanth, S. Priyadarshini, P. Satyanarayana, P. R. Likhar, M. L. Kantam, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2158–2166.

- [237] S. F. Mason, R. D. Peacock, *J Chem Soc Dalton Trans* **1973**, 226–228.
- [238] S. Lopez, I. Muravyov, S. R. Pulley, S. W. Keller, *Acta Crystallogr. C* **1998**, *54*, 355–357.
- [239] B. T. Smith, J. A. Wendt, J. Aubé, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2577–2579.
- [240] J.-P. R. Hermet, M. J. McGrath, P. O'Brien, D. W. Porter, J. Gilday, *Chem Commun* **2004**, 1830–1831.
- [241] J. E. Douglass, T. B. Ratliff, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 355–359.
- [242] K.-J. Haack, R. Goddard, K.-R. Pörschke, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7992–7999.
- [243] M. Nakajima, I. Miyoshi, K. Kanayama, S. Hashimoto, M. Noji, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264–2271.
- [244] C. Douat-Casassus, S. Chassaing, C. Di Primo, S. Quideau, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2321–2324.
- [245] A. Glabasnia, T. Hofmann, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 4109–4118.
- [246] N. Garber, U. Guempel, A. Belz, N. Gilboa-Garber, R. J. Doyle, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.* **1992**, *1116*, 331–333.
- [247] A. Imberty, M. Wimmerová, E. P. Mitchell, N. Gilboa-Garber, *Microbes Infect.* **2004**, *6*, 221–228.
- [248] S. P. Diggle, R. E. Stacey, C. Dodd, M. Cámara, P. Williams, K. Winzer, *Environ. Microbiol.* **2006**, *8*, 1095–1104.
- [249] R. U. Kadam, M. Bergmann, M. Hurley, D. Garg, M. Cacciarini, M. A. Swiderska, C. Nativi, M. Sattler, A. R. Smyth, P. Williams, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10631–10635.
- [250] R. U. Kadam, D. Garg, J. Schwartz, R. Visini, M. Sattler, A. Stocker, T. Darbre, J.-L. Reymond, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1925–1930.
- [251] R. Nakamura, Y. Obora, Y. Ishii, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3577–3581.
- [252] X. Dong, X. Wang, M. Lin, H. Sun, X. Yang, Z. Guo, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 2541–2549.
- [253] C.-C. Han, R. Balakumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8255–8258.
- [254] D. Stoermer, D. Vitharana, N. Hin, G. Delahanty, B. Duvall, D. V. Ferraris, B. S. Grella, R. Hoover, C. Rojas, M. K. Shanholtz, et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5922–5932.
- [255] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.
- [256] Z. Huang, S. A. Benner, *Synlett* **1993**, *1993*, 83–84.
- [257] E. Mitchell, C. Houles, D. Sudakevitz, M. Wimmerova, C. Gautier, S. Pérez, A. M. Wu, N. Gilboa-Garber, A. Imberty, *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9*, 918–921.
- [258] E. M. V. Johansson, S. A. Crusz, E. Kolomiets, L. Buts, R. U. Kadam, M. Cacciarini, K.-M. Bartels, S. P. Diggle, M. Cámara, P. Williams, et al., *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 1249–1257.
- [259] M. J. Yu, J. R. McCowan, L. A. Phebus, R. D. Towner, P. P. K. Ho, P. T. Keith, C. A. Luttmann, R. D. Saunders, K. J. Ruterbories, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1262–1271.
- [260] L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555.
- [261] H. Cui, R. Goddard, K.-R. Pörschke, A. Hamacher, M. U. Kassack, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2986–2997.
- [262] G. Barker, P. O'Brien, K. R. Campos, *Arkivoc* **2011**, 217–229.
- [263] R. Grice, L. N. Owen, *J. Chem. Soc. Resumed* **1963**, 1947–1954.

Titre : Synthèse Totale de la Vescaline, Substance Naturelle Bioactive de la Famille des Ellagitannins C-Arylglucosidiques

Résumé : Les ellagitannins C-arylglucosidiques sont des composés polyphénoliques issus du métabolisme spécialisé de nombreuses plantes, en particulier celles appartenant à la famille des *Fagacées* comme le chêne et le châtaignier. La vescaline qui appartient à cette famille de composés exhibe d'intéressantes propriétés biologiques, notamment antivirales et antitumorales. Plus précisément elle inhibe la topoisomérase 2 α , une enzyme ciblée par les chimiothérapies utilisées contre le cancer, et possède également une activité contre les filaments d'actine du cytosquelette. La structure particulièrement unique de la vescaline comporte un motif NonaHydroxyTriPhénoyle (NHTP) lié par une liaison C-arylglucosidique à un cœur D-glucose en forme ouverte. La synthèse totale de différents membres de cette classe de polyphénols d'origine végétale, dont celle de la vescaline, constituait l'objectif principal de cette thèse. Les voies d'accès à ces cibles exploitent en partie des méthodes développées précédemment lors de la synthèse totale de l'épipunicacortéine A 5-*O*-dégalloylée et sont complétées par de nouvelles méthodologies de synthèse. Ainsi, la méthode et le rendement de l'étape de C-arylglucosidation ont été améliorés et des conditions efficaces de couplage terarylique intramoléculaire entre un motif HexaHydroxyDiPhénoyle (HHDP) et une unité galloyle ont été élaborées. En adaptant la stratégie mise au point pour la synthèse totale de la vescaline, trois ellagitannins C-arylglucosidiques supplémentaires ont été préparés : la puniacortéine A, l'épipunicacortéine A et la castaline.

Mots-clés : produits naturels – synthèse totale – polyphénols – ellagitannins – couplage oxydant – complexe cuivre•amine

Title: Total synthesis of Vescalin, Natural Bioactive Substance of the C-Arylglucosidic Ellagitannin Family

Abstract: C-arylglucosidic ellagitannins are polyphenolic compounds biosynthesized through the secondary metabolism of various plants, in particular from the *Fagaceae* family such as oak and chestnut. Vescalin, which belongs to this class of plant polyphenols, displays interesting biological activities, with antiviral and antitumoral properties. More specifically, it inhibits topoisomerase 2 α , a targeted enzyme in chemotherapy used in cancer treatment, and have also an activity against the cytoskeletal filamentous actin. Unique structure of vescaline displays a NonaHydroxyTriPhenoyl moiety (NHTP) linked to an open chain D-glucose with a C-arylglucosidic bond. The total synthesis of vescaline constitutes the main goal of this doctoral work. Synthetic routes employ in part chemical methods previously used for the total synthesis of 5-*O*-desgalloylepipunicacortein A in addition to new methodologies. Therefore, the C-arylglucosidation method and chemical yield have been improved and an efficient intramolecular terarylic coupling between a HexaHydroxyDiPhenoyl moiety (HHDP) and a galloyl unit has been developed. Taking advantage of the synthetic strategy elaborated for vescaline total synthesis, three additional C-arylglucosidic ellagitannins were obtained: puniacortein A, epipunicacortein A and castalin.

Keywords: natural products – total synthesis – polyphenols – ellagitannins – oxidative coupling – copper•amine complex