



**HAL**  
open science

# Valorisation en synthèse organique des phytoconstituants (dérivés du gossypol) extraits de *Cienfuegosia Digitata*. Cav

Mohamed Vall Sidi Boune

## ► To cite this version:

Mohamed Vall Sidi Boune. Valorisation en synthèse organique des phytoconstituants (dérivés du gossypol) extraits de *Cienfuegosia Digitata*. Cav. Chimie organique. Normandie Université; Université de Nouakchott, 2019. Français. ⟨NNT : 2019NORMLH03⟩. ⟨tel-02128535⟩

**HAL Id: tel-02128535**

**<https://theses.hal.science/tel-02128535v1>**

Submitted on 14 May 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.



HAL Authorization



Normandie Université



## THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité : Chimie organique

Préparée au sein de l'université Le Havre Normandie en cotutelle avec l'université de  
Nouakchott Al-Aasriya

### Valorisation en synthèse organique de phytoconstituants (dérivés du gossypol) extraits de *Cienfuegosia digitata*. Cav

Présentée et soutenue par  
Mohamed Vall SIDI BOUNE

Thèse soutenue publiquement le 15/01/2019  
devant le jury composé de

M. Jacques MORTIER	Professeur IUF de l'université du Maine, France IMMM-UMR 6283 CNRS, Le Mans	Rapporteur
M. Hichem BEN JANNET	Professeur de l'Université de Monastir, Tunisie	Rapporteur
M. Mohamed Said OULD SIDIYA	Professeur de l'Université de Nouakchott Al-Aasriya, Mauritanie	Examineur
M. Mohamed Vadel OULD DEIDA	Professeur de l'Université de Nouakchott Al-Aasriya, Mauritanie	Examineur
M. Abdarraahmane OULD HADOU	Professeur de l'Université de Nouakchott Al-Aasriya, Mauritanie	Directeur de thèse
M. Brahim OULD ELEMINE	Maître de conférences de l'Université de Nouakchott Al-Aasriya, Mauritanie	Examineur
M. Mohamed OTHMAN	Maître de conférences-HDR de l'Université Le Havre Normandie, France	Directeur de thèse
M. Ata Martin LAWSON	Maître de conférences-HDR de l'Université Le Havre Normandie, France	Co-directeur de thèse

#### Laboratoire URCOM – EA 3221, INC3M, CNRS FR-3038

Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire, EA 3221, FR CNRS 3038

Unité de Chimie Moléculaire et Environnement, UNA, Faculté des Sciences et Techniques, BP 880, Nouakchott, Mauritanie

Université Le Havre Normandie, UFR des Sciences et Techniques, BP 1123, 25 rue Philippe Lebon, F-76063 Le Havre Cedex, France





*Hommage à ma mère*



## TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	10
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES SCHEMAS.....	13
LISTE DES TABLEAUX .....	15
INTRODUCTION .....	24
Chapitre 1: L'ESPECE <i>CIENTFUEGOSIA DIGITATA</i> CAV.....	30
I. La famille des <i>Malvaceae</i> .....	30
I.1. Caractères botaniques.....	32
I. 1. 1. Appareil végétatif .....	32
I.2. Applications .....	34
I.2.1. Les composés du métabolisme primaire.....	34
I.2.2. Les composés du métabolisme secondaire .....	35
I. 3. L'utilisation des <i>Malvaceae</i> .....	36
II. La sous-famille des Malvoideae .....	36
III. La tribu des Gossypieae.....	37
IV. Le genre <i>Cienfuegosia</i> .....	37
IV. 1. Distribution de <i>Cienfuegosia</i> .....	39
V. L'espèce <i>Cienfuegosia digitata</i> Cav.....	40
V.1. Classification.....	40
V. 2. Description .....	41
V. 3. Distribution.....	42
V. 4. Utilisation .....	43
V. 5. Les métabolites secondaires de <i>C. digitata</i> .....	44
Chapitre 2 : LA CHIMIE DU GOSSYPOL ET DE SES DERIVES .....	48
I. Le gossypol .....	48
I. 1. La découverte du gossypol .....	48
I. 2. La structure du gossypol.....	49
I. 3. La biosynthèse du gossypol .....	51
I. 4. La synthèse totale du gossypol.....	54
I. 5. Les différentes méthodes d'extraction du gossypol .....	61
I. 5.1. La méthode de Carruth.....	62
I. 5.2. La méthode de Clark.....	63

I. 5.3. La méthode du gossypolate de sodium.....	63
I. 5.4. La méthode du borax.....	64
I. 5.5. La méthode du Pons.....	64
II. Les principaux dérivés du gossypol .....	64
II. 1. Les bases de Schiff (Formation de la liaison C-N et/ou C=N) .....	65
II. 1. 1. Le dianilino-gossypol.....	67
II. 1. 2. Les demi-bases de Schiff.....	68
II. 1. 3. Les bases de Schiff dérivées de diamine .....	68
II. 1. 4. La complexation des bases de Schiff avec des cations.....	69
II. 2. Les esters du gossypol .....	75
II. 3. Les éthers du gossypol.....	76
II. 3. 1. Le gossypol glycosylé .....	78
II. 4. L'anhydrogossypol.....	78
II. 5. L'apogossypol et ses dérivés .....	79
II. 6. Les composés issus de l'oxydation du gossypol .....	82
II. 6. 1. La gossypolone et ses dérivés.....	82
II. 6. 2. Le gossindane .....	83
II. 7. Les composés issus de la réduction du gossypol.....	84
II. 8. Les dérivés sulfurés du gossypol .....	84
II. 9. Quelques autres dérivés du gossypol.....	85
II. 9. 1. Les azo dérivés du gossypol.....	85
II. 9. 2. Les dérivés issus de la condensation des méthylènes actifs avec le gossypol .....	86
III. La synthèse totale de quelques dérivés du gossypol .....	87
III. 1. La synthèse totale de l'acide gossypol 1,1'-dideoxygossylique.....	87
III. 2. La synthèse totale de 5,5'-dideisopropyl-5,5'-dialkylgossypol.....	87
III. 3. La synthèse totale de dialdéhyde bipyrane gossypol.....	88
IV. L'intérêt biologique du gossypol et de ses dérivés .....	89
IV. 1. L'activité antioxydante .....	90
IV. 2. L'activité contraceptive .....	90
IV. 3. L'activité antivirale .....	91
IV. 4. L'activité antiherpétique .....	92
IV. 5. L'activité anti-VIH-1.....	93
IV. 6. L'activité antiparasitaire.....	94
IV. 7. L'activité antibactérienne.....	95

IV. 8. L'activité antitumorale .....	96
V. La toxicité du gossypol .....	98
CHAPITRE 3 : LES ATROPOISOMERES DU GOSSYPOL .....	102
I. Les deux atropoisomères du gossypol .....	104
II. La synthèse total du (+)-gossypol .....	106
III. La séparation des deux atropoisomères du gossypol .....	108
III. 1. La méthode de Matlin .....	108
III. 2. La méthode de Cass.....	109
III. 3. La méthode de la cristallisation.....	110
III. 4. La méthode de Jiang.....	110
IV. Les dérivés énantiomériquement purs du (+)- et du (-)-gossypol.....	111
IV. 1. Les dérivés bases de Schiff des deux atropoisomères du gossypol .....	112
IV. 2. La synthèse de (+) et du (-) apogossypol.....	112
V. La biologie des deux atropoisomère du gossypol .....	115
V. 1. Activité contraceptive .....	115
V. 2. Activité antivirale .....	115
V. 3. Activité antiparasitaire .....	115
V. 4. Activité anticancéreuse .....	115
Chapitre 4: Travail personnel .....	118
I. Matériels et Méthodes.....	120
I. 1. L'échantillon du matériel végétal .....	120
I. 2. Les solvants et les réactifs .....	120
I. 3. L'appareillage Soxhlet.....	121
I. 3. 1. Le Soxhlet classique .....	121
I. 3. 2. L'extraction Soxhlet à haute pression .....	122
I. 3. 3. L'extraction par Soxhlet assisté par ultrasons .....	122
I. 4. La spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) .....	123
I. 5. La spectroscopie Infra-rouge (IR) .....	123
I. 6. Le pouvoir Rotatoire $[\alpha]_D$ .....	123
I. 7. Le point de Fusion .....	123
I. 8. La spectrométrie de masse :.....	124
I. 9. Les spectres Ultraviolet (UV) : .....	124
I. 10. La chromatographie en phase Liquide à Haute Performance Chirale (CLHPC):.....	124
I. 11. La chromatographie Flash: .....	124

II. Le choix de la plante .....	124
II. 1. Le contexte de l'étude .....	124
II. 2. Les travaux préliminaires d'identification et enquêtes ethnobotaniques .....	125
II. 3. Les rappels bibliographiques .....	125
III. La partie extraction .....	126
III. 1. La difficulté d'extraction .....	134
III. 2. La solution proposée pour palier à la difficulté d'extraction du gossypol .....	134
III. 3. Les avantages de la méthodologie SECheM .....	136
IV. La partie Hémissynthèse.....	137
IV. 1. Le développement du concept SECheM .....	137
IV. 1. 1. Le piégeage de la totalité du gossypol .....	137
IV. 1. 2. Quantification du gossypol piégé ou extrait .....	140
IV. 1. 2. Quantification du gossypol piégé en 7 h de processus SECheM.....	142
IV.1.3. Autres réactions essayées en exploitant le concept SECheM.....	147
IV. 1. 4. Conclusion partielle.....	149
IV. 2. Application du concept SECheM dans la séparation de deux atropoisomères dérivé du gossypol.....	149
IV. 2. 1. Application du concept SECheM dans la séparation de deux atropoisomères bases de Schiff dérivés du gossypol .....	150
IV. 3. Synthèse de bases de Schiff de gossypol énantiomériquement pures.....	156
IV. 3. 1. Conclusion partielle.....	165
IV.4. Vers les catalyseurs dérivées du gossypol.....	166
IV.4. La protection sélective des bases de Schiff dérivées du gossypol .....	168
IV.4. 2 Protection des phénols présentent sur les hydrazones (forme <i>imine</i> ) .....	173
V. Complexation des bases de Schiff énantiomériquement pures .....	176
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....	186
EXPERIMENTAL SECTION .....	192





## ABREVIATIONS

AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	Aryle
AZT	azidothymidine
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Bn	Benzyle
BOC <sub>2</sub> O	Bicarbonat de ditertiobutyle
Bu	Butyle
BBr <sub>3</sub>	Tribromure de bore
br s.	Broad singlet
CH <sub>3</sub> CN	Acétonitrile
CCM	Chromatographie sur couche mince
CCl <sub>4</sub>	Tétrachlorométhane
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4 benzoquinone
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
d	Doublet
DTBP	Peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle
EDCI	1-éthyl-3-(3 diméthylaminopropyl) carbodiimide
EtOH	Ethanol
Et <sub>2</sub> O	Ether diéthylique
EP	Ether de pétrole
Et	Ethyle
EVL	Ethoxyvinylolithium
équiv.	Equivalents
ed	Excès diastéréoisomérique
ee	Excès énantiométrique
H <sub>2</sub> O	Eau
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HMPA	Hexaméthyl phosphotriamide
HOBT	Hydroxybenzotriazole
HRMS	Spectroscopie de masse à haute résolution
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IR	Infra rouge
<i>i</i> -PrOH	<i>iso</i> -propanol
J	Constante de couplage
L	Ligand
M	Métal
MeOH	Méthanol
Me	Méthyle
<i>m</i> -CPBA	Acide métachloroperbenzoïque

m	Multiplet
NBS	N-Bromosuccinimide
OAc	Acétate
O-QM	Ortho-Quinone Méthide
PBr <sub>3</sub>	Tribromure de phosphore
PCB	Polychlorobiphényles
Ph	Phényle
q	Quadruplet
R	Groupement alkyle
Rf	Rapport frontal
RX	Rayons X
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
SEChem	Simultaneous Extraction and Chemical Modification
SPINOL	7,7'-Dihydroxy-1,1'-spirobiindane
t	Triplet
t.a	Température ambiante
<sup>t</sup> Bu	<i>Tert</i> -butyle
Tf	Triflate
TMS	Triméthylsilyle
TFA	Tifluoroacideacétique
VANOL	3,3'-Diphenyl-2,2'-bi-1-naphthalenol
VAPOL	2,2'-Diphenyl-(4-biphenanthrol)
vs	Versus

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. La distribution du genre <i>Cienfuegosia</i> dans le monde	39
Figure 2. La classification de Cronquist (1981)	40
Figure 3. La classification phylogénétique modifiée d'après l'APG III (2009)	41
Figure 4. L'espèce <i>Cienfuegosia digitata</i> Cav.	42
Figure 5. La distribution de <i>Cienfuegosia digitata</i> Cav. en Afrique.	42
Figure 6. La répartition de la plante <i>Cienfuegosia digitata</i> Cav. en Mauritanie.	43
Figure 7. Les différentes formes tautomères du gossypol	49
Figure 8. Liaisons hydrogènes intermoléculaires dans le gossypol	50
Figure 9: Les deux atropoisomères du gossypol	51
Figure 10. L'aperçu général d'un procédé d'extraction et de purification	61
Figure 11. L'équilibre imine-énamine de la base de Schiff dérivé d'éther couronne.	69
Figure 12. L'interaction entre $H^+$ et la base de Schiff dérivée d'éther couronne.	70
Figure 13. Les interactions entre la base de Schiff dérivée d'éther couronne et les deux cations $Rb^+$ et $Cs^+$	70
Figure 14. Les interactions entre les cations $K^+$ et la base de Schiff dérivée d'éther couronne.	71
Figure 15. Les interactions entre les quatre cations $Li^+$ avec la base de Schiff dérivée d'éther couronne.	71
Figure 16. Les bases de Schiff (Ligands) pour la formation de complexes avec $Ag^+$	72
Figure 17. Les différents complexes obtenus entre l' $Ag^+$ et la base $R_8$	73
Figure 18. Les différents complexes obtenus avec $Ca^{2+}$ , $Pb^{2+}$ et $Ba^{2+}$	74
Figure 19. La différence de complexation entre le $Ca^{2+}$ et le $Pb^{2+}$ .	75
Figure 20. Les cinq composés d'acétylation du gossypol séparés par HPLC	76
Figure 21. Les trois formes de l'hexaméthyl éther du gossypol	77
Figure 22. Les trois formes tautomères de l'hexaméthyl éther du gossypol	78
Figure 23. Les énantiomères du gossindane	83
Figure 24. Les dérivés de nitrile gossylique peri-acétylé	92
Figure 25. Le gossypol (1) et l'apogossypol	92
Figure 26: La structure des 3 dérivés du gossypol	93
Figure 27. La structure des bases de Schiff dérivées du gossypol possédant une activité antipaludique.	95
Figure 28. Les rotamères	102
Figure 29. Les différents produits naturels contenant un motif biaryle	103
Figure 30. La détermination de la configuration absolue des motifs biaryles	104
Figure 31. La configuration (M) ou (R) du gossypol obtenue par la règle de Wilson	104
Figure 32. Quelques bases de Schiff dérivées du (-)-gossypol possédant une activité anticancéreuse meilleure que celle du (-)-gossypol et du cisplatine	116
Figure 33. L'extracteur Soxhlet classique.	121
Figure 34. La structure du Gossypol : Analogie par rapport au BINOL.	133
Figure 35.	134
Figure 36. Le système Soxhlet	135
Figure 37. La méthodologie classique vs. SEChEM	136
Figure 38. La méthodologie SEChEM par le système Soxhlet	138
Figure 39. La courbe d'étalonnage	141
Figure 40. Les groupements phénols présentent sur les bases de Schiff dérivées du gossypol.	168
Figure 41. Les pectres RMN des composés 118 (rouge), 119 (bleue) et 90a (noir).	177
Figure 42. La complexation du composé 90a avec le palladium	178

## LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1: La voie de biosynthèse du gossypol proposée par Wang et ses collaborateurs .....	52
Schéma 2. La voie de biosynthèse du gossypol proposée par Tian et ses collaborateurs .....	53
Schéma 3: La retrosynthèse de l'hémigossypol .....	55
Schéma 4. La synthèse du 1-méthyl-2-naphtol (14) .....	55
Schéma 5. L'oxydation du 1-méthyl-2-naphtol (14) .....	56
Schéma 6. La synthèse de l'hémigossypol (2) .....	58
Schéma 7. La synthèse de l'analogue de l'intermédiaire 14 permettant l'accès au gossypol .....	59
Schéma 8. La synthèse totale du gossypol. ....	60
Schéma 9. Les bases de Schiff du gossypol .....	65
Schéma 10. L'équilibre enamine/imine .....	66
Schéma 11. L'équilibre amine/imine en fonction de la nature du substituant sur l'amine primaire .....	66
Schéma 12. La réduction de bases de Schiff en amine secondaire .....	67
Schéma 13. L'obtention du gossypol par l'hydrolyse du dianilino-gossypol .....	67
Schéma 14. La Synthèse de demi-bases de Schiff .....	68
Schéma 15. Formation du gossypol ponté .....	68
Schéma 16. L'acétylation du gossypol .....	75
Schéma 17. Les éthers du gossypol.....	77
Schéma 18. La synthèse du gossypol glycosylé .....	78
Schéma 19. La préparation de l'anhydrogossypol à partir du gossypol.....	79
Schéma 20. La formation de l'apogossypol.....	79
Schéma 21. L'oxydation de l'apogossypol .....	80
Schéma 22. La synthèse des dérivés de l'apogossypol.....	80
Schéma 23. La synthèse des dérivés de l'apogossypol par l'action des organomagnésiens .....	81
Schéma 24. La bromation de l'apogossypol hexaméthylé 3.....	81
Schéma 25. L'oxydation du gossypol en gossypolone .....	82
Schéma 26. Les dérivés bases de Schiff du gossypolone .....	82
Schéma 27. L'oxydation du gossypol en gossindane.....	83
Schéma 28. L'oxydation du gossypol en gossypol-o-binaphthoquinone .....	84
Schéma 29. La réduction du gossypol en gossypolol.....	84
Schéma 30. Les dérivés soufrés du gossypol et de la gossypolone.....	85
Schéma 31. Les dérivés soufrés et pontés du gossypol.....	85
Schéma 32. La formation du dérivé bis-azo gossypol.....	86
Schéma 33. La condensation du diéthyle malonate sur le gossypol. ....	86
Schéma 34. La condensation du gossypol avec des thiazolidones.....	86
Schéma 35. La synthèse totale de l'acide 1,1' dideoxylique.....	87
Schéma 36. La synthèse totale de 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dialkylgossypol.....	88
Schéma 37. La synthèse totale de dialdéhyde bipyrane gossypol .....	89
Schéma 38. Les effets toxiques du gossypol sur les animaux.....	98
Schéma 39. La synthèse totale du ( $\alpha$ S)-gossypol.....	107
Schéma 40. La préparation de deux atropoisomères du gossypol .....	111
Schéma 41. Les dérivés bases de Schiff de (+) et de (-)-gossypol .....	112
Schéma 42. La synthèse du (+)- et (-)-apogossypol .....	113
Schéma 43. La synthèse de dérivés actifs de l'apogossypol. ....	114
Schéma 44. L'extraction du gossypol par un mélange hydro-alcoolique.....	128
Schéma 45. La réaction modèle.....	137
Schéma 46. SEChEM avec une triamine .....	145
Schéma 47. Le mécanisme expliquant l'équilibre enamine/imine .....	145

Schéma 48. La réaction d'échange d'amine .....	146
Schéma 49. La synthèse de pyridone à travers une réaction domino Aza-Michael entre une amine primaire et un accepteur de Michael en série chromone.....	147
Schéma 50. Le piégeage du gossypol par une pyridone synthétisée «in-situ» .....	148
Schéma 51. SEChEM avec une pyridone alkylaminée .....	149
Schéma 52. La synthèse de bases de Schiff énantiomériquement pures. ....	150
Schéma 53. La séparation de deux atropoisomères du gossypol .....	153
Schéma 54. Le changement de l'ordre d'élution des deux diastéréoisomères du gossypol .....	154
Schéma 55. L'hydrolyse des adduit bases de Schiff issus du ( <i>R</i> )-phénylglycinol. ....	155
Schéma 56. L'hydrolyse des adduit bases de Schiff issus du ( <i>S</i> )-phénylglycinol. ....	155
Schéma 57. La réaction d'échange d'amine .....	156
Schéma 58. La réaction modèle d'échange d'amine .....	158
Schéma 59: Le mécanisme proposé pour la formation des bases énantiomériquement pures .....	164
Schéma 60: La racémisation des bases des Schiff dérivées du ( <i>αR</i> )-gossypol sous l'effet de la lumière .....	165
Schéma 61: Le chromatogramme du composé 92e après son stockage à l'abri de la lumière .....	165
Schéma 62: La synthèse des bases de Schiff énantiomériquement pures par SEChEM concept vs. méthode classique .....	166
Schéma 63. L'accès hypothétique à une plateforme diversifiable de dérivé acide phosphorique de gossypol .....	167
Schéma 64. La voie alternative d'accès au dérivé acide phosphorique du gossypol.....	168
Schéma 65. La modification sélective des groupements phénol des bases de Schiff. ....	169
Schéma 66. La protection des groupements phénoliques par TMSCl. ....	169
Schéma 67. La protection totale des phénols par le groupement Bn. ....	170
Schéma 68. La protection des groupements phénoliques par TMSCl. ....	170
Schéma 69. La protection des phénols par le groupement BOC. ....	171
Schéma 70. La protection du composé 77K par l'anhydride acétique. ....	171
Schéma 71. La protection des groupements phénols en position 6,6' par le benzyle. ....	172
Schéma 72. La séquence réactionnelle au départ de 77K pour aboutir à 109. ....	172
Schéma 73. La séquence réactionnelle alternative au départ de 77K pour aboutir à 111. ....	173
Schéma 74. La protection des phénols de l'hydrazone 78a.....	173
Schéma 75. La protection non aboutie des groupements phénols en position 6,6' et 7,7'. ....	174
Schéma 76. La tentative de phosphorylation des groupements phénols en position <i>peri</i> au départ de l'énamine 76. ....	175
Schéma 77. La tentative de phosphorylation des groupements phénols en position <i>peri</i> au départ du gossypol.....	175
Schéma 78. La formation des complexes métalliques. ....	176
Schéma 79. La formation de 2-pyridones 5,6-O-fusionnée catalysée par le Pd(OAc) <sub>2</sub> . ....	179
Schéma 80. Les essais du complexe métallique CBSPd sur la réaction de formation de 2-pyridones 5,6-O-fusionnée.....	179
Schéma 81. La formation de 2-pyridones 5,6-O-fusionnée catalysée par le CBSPd. ....	180
Schéma 82. La désymétrisation du diphenyl(2-pyridyl)méthane par C-H activation. ....	188
Schéma 83. La réaction de Suzuki-Miyaura générant une symétrie axiale. ....	189
Schéma 84. L'utilisation de pyridinooxazolines comme ligands chiraux dans l'accès aux cétones asymétriques. ....	189
Schéma 85. L'accès aux chromanones énantiomériquement pures.....	190

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Systématique des <i>Malvaceae</i> depuis Cronquist à l'APG IV. ....	31
Tableau 2. Le pourcentage total du gossypol dans quelques espèces du genre <i>Cienfuegosia</i> .....	45
Tableau 3. Les conditions d'oxydation du 1-méthyl-2-naphtol (14) .....	57
Tableau 4: L'optimisation de conditions de synthèse du gossypol.....	59
Tableau 5. L'activité antitumorale du gossypol contre des lignées cellulaires cancéreuses humaines .....	97
Tableau 6. L'analyse RMN 1D et 2D du gossypol .....	133
Tableau 7. Le screening de solvants .....	139
Tableau 8. La mesure de l'absorbance (à 451,5 nm) des solutions à différentes concentrations. ....	141
Tableau 9. Le scope de la réaction.....	143
Tableau 10. La séparation de deux atropoisomères du gossypol par SEChem .....	151
Tableau 11. L'évaluation de la réaction d'échange d'amine .....	159
Tableau 12: La synthèse des bases de Schiff énantiomériquement pures dérivées du ( <i>αR</i> )-gossypol .....	162
Tableau 13. La synthèse des bases de Schiff énantiomériquement pures dérivées du ( <i>αS</i> )-gossypol.....	163
Tableau 14. Protection des OH adjacents du noyau aromatique. ....	174
Tableau 15. Absorbance (at 451.5 nm) values of calibrating solutions at different concentrations. ....	196





## **REMERCIEMENTS**

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse à l'université du Havre Normandie M. Ata Martin Lawson pour avoir cru en moi et m'avoir permis de réaliser cette thèse. J'ai passé trois excellentes années en sa compagnie à faire la recherche en chimie organique. Grâce à sa patience, son soutien et sa grande disponibilité, j'ai pu atteindre ce niveau et je suis très fier d'avoir été son élève. Je tiens à remercier également mon deuxième directeur de thèse M. Mohamed OTHMAN son encadrement et son implication ont été exceptionnels. Je tiens aussi à remercier mes deux directeurs de thèse pour tous ces jours passés à relire mes écrits et à répondre à mes questions.

Je remercie infiniment mon directeur de thèse M. Abderrahman OULD HADOU de m'avoir permis de réaliser mon projet de thèse sous sa direction. Je remercie chaleureusement mon encadrant en Mauritanie M. Brahim OULD ELEMINE (grâce à lui ce projet a pu démarrer) de m'avoir cru en moi, de m'avoir sélectionné parmi ses étudiants pour réaliser cette thèse en cotutelle, j'ai vraiment apprécié cette confiance qu'il m'a accordé.

Je remercie chaleureusement les professeurs Jacques MORTIER et Hichem BEN JANNET qui me font un grand honneur en acceptant d'être les rapporteurs de ma thèse, je les remercie également pour le temps qu'ils ont consacré afin d'examiner et de juger mon travail de recherche.

Je remercie tout particulièrement les professeurs M. Mohamed Said OULD SIDIYA et M. Mohamed Vadel OULD DEIDA d'avoir acceptés d'être examinateur de ma thèse.

Je tiens à remercier le directeur du laboratoire et le chef de l'équipe EURECA M. Adam DAICH et le directeur adjoint M. Michel GRISEL pour avoir créé un climat et des conditions matérielles favorables à la recherche.

Merci aussi à mon ami Thomas LEPITRE de m'avoir aidé techniquement et avec qui l'échange été toujours reproductif.

Je tiens à remercier l'ensemble des permanents, spécialement Sébastien COMESSE, Nicolas HUCHER et Catherine MALHIAC.

Grand merci pour ma petite famille urcomienne, Marie-José TRANCHANT, Vincent LOISEL, Philippe CHAMPETTER, Julien GASNOT, Daria TERESCENCO, Florine EUDIER, Celine FANTOU, la machine de guerre Fanny DANTON, Alex CORDINIER, Sami BEN SALAH, Clément BOTELLA et Sidi Mohamed ABDELLAHI, sans oublier les derniers arrivants Charbel HAWKO, Ismail ALHAYEN et Elodie FAUCHEUX, grâce à cette famille j'ai appris le bon et le moins bon vocabulaire de la langue française, la culture française et j'ai passé mes trois années de thèse en leur compagnie dans une belle ambiance.

Je tiens à remercier mon père mes frères, mes oncles Isselkou OULD AHMED IZID BIH et Yahya SIDI BOUNE, mes amis Hamoud MOHAMED LAGHDAF, Cheikhna MOHAMED LAGHDAF et Cheikhna BAH d'avoir été toujours là pour m'aider au long de mon parcours.

Enfin, j'ai une pensée toute particulière pour ma grand-mère Khadijetou DEDDAH et mon oncle Deddah OULD AHMED IZID BIH qui m'ont toujours soutenu. Sans eux, jamais je n'aurais pu continuer mes études et accomplir toutes ces choses.

Merci à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser cette thèse.





## ***Introduction générale***



## INTRODUCTION

La présente thèse porte sur la valorisation de phytoconstituants de *Cienfuegosia digitata*, essentiellement le gossypol, en synthèse organique. Elle est effectuée au Laboratoire URCOM (Université du Havre Normandie) en cotutelle avec le Laboratoire UCME de l'Université de Nouakchott Al-Aasriya (Mauritanie) et s'inscrit pleinement dans la thématique Extraction de l'équipe EuRECA (Equipe Réactivité Extraction Catalyse et Application).

Les plantes possèdent deux types de métabolites : les métabolites primaires et les métabolites secondaires. Les métabolites dits «primaires» sont retrouvés dans toutes les cellules végétales et sont directement impliqués dans la croissance et le développement des plantes. Ces métabolites sont classés en quatre groupes : les glucides, les lipides, les acides aminés et les acides nucléiques. En ce qui concerne les métabolites secondaires, ils peuvent être très différents en fonction des espèces. Bien que leur rôle soit encore mal connu, il est cependant clair qu'ils interviennent dans les relations qu'entretient la plante avec son environnement en termes de biotope et de relation avec les organismes vivants particulièrement. Les métabolites secondaires sont probablement des éléments essentiels de la coévolution des plantes avec les organismes vivants, tels que les parasites, les pathogènes et les prédateurs, mais aussi les pollinisateurs et les disséminateurs. Ces différentes relations ont donné lieu à une grande diversification chimique des composés rencontrés au niveau du règne végétal. Plusieurs auteurs ont rapporté que les métabolites secondaires constituent des substances de défense de la plante contre les dangers auxquels elle est exposée continuellement. Il est également bien connu aujourd'hui que les conditions climatiques dans lesquelles pousse une plante ont une influence directe sur la nature et l'abondance des métabolites secondaires dans celle-ci.

*Cienfuegosia digitata* connue communément sous le nom d'"Izide" en Mauritanie est une plante exotique largement distribuée dans ce pays et appartenant à la famille des *Malvaceae*. Cette plante a été ciblée dans le cadre de cette thèse car elle pose des problèmes d'intoxication pour le bétail en Mauritanie causant une perte considérable pour les éleveurs et par conséquent pour l'économie mauritanienne essentiellement basée sur l'élevage. En effet, le secteur de l'élevage contribue à hauteur de 12% du PIB national de la

Mauritanie et environ 60% de la population active de ce pays vivent directement de ce secteur.

L'objectif de cette thèse est d'une part, de faire une étude phytochimique complète de *Cienfuegosia digitata* puisque qu'aucune étude approfondie n'a été réalisée sur cette dernière et par la suite essayer de comprendre ces problèmes d'intoxication. D'autre part, en fonction des résultats obtenus lors de l'étude phytochimique une valorisation du ou des phytoconstituants isolés et caractérisés sera entreprise à travers des modifications chimiques appropriées pour accéder à des molécules d'intérêt biologique et/ou chimique.

*Cienfuegosia digitata* est une plante très voisine du *Gossypium* "le cotonnier" dont le gossypol en est le composé majoritaire. Dans ce contexte, nous avons émis l'hypothèse que cette plante pourrait également contenir du gossypol qu'on pourrait valoriser par la suite en synthèse organique.

Le manuscrit suivant est organisé autour de quatre chapitres

**Le chapitre 1** sera consacré au positionnement de *Cienfuegosia digitata* dans la systématique en insistant sur la famille des *Malvaceae* à laquelle elle appartient, la tribu puis le genre. Nous terminerons ce chapitre par une description botanique de *Cienfuegosia digitata*, sa distribution géographique et une synthèse bibliographique sur les travaux antérieurs réalisés sur celle-ci.

**Le chapitre 2** est destiné à la présentation du gossypol et sa particularité en termes de biosynthèse, synthèse. Une synthèse bibliographique sur la chimie du gossypol sera donnée et les différents procédés d'extraction détaillés. Enfin, nous passerons en revue quelques activités biologiques intéressantes du gossypol et de ses principaux dérivés.

**Le chapitre 3** mentionnera l'intérêt de l'accès aux deux atropoisomères du gossypol d'un point de vue chimique et biologique.

**Le chapitre 4** présentera le travail personnel réalisé lors de cette thèse. On y trouvera 3 parties.

La première partie sera consacrée à l'étude phytochimique de *Cienfuegosia digitata* suivie de la présentation du concept SEChem (**S**imultaneous **E**xtraction and **C**hemical **M**odification) que nous avons développé. Ce concept nous a permis de faire l'extraction et la modification d'un produit naturel sans avoir à l'isoler de la plante et ceci en une seule séquence et dans le même pot. Nous montrerons dans cette partie comment ce concept

permet de diminuer le nombre d'étapes au niveau de l'extraction du gossypol par rapport aux méthodes classiques et surtout comment celui-ci nous permet de faire l'extraction et la modification chimique du gossypol en un temps relativement court.

Dans la seconde partie de ce travail nous aborderons la résolution racémique de deux atropoisomères du gossypol toujours en utilisant le concept SEChEM. Dans cette partie nous présenterons également l'accès aux bases de Schiff énantiomériquement pures en seulement deux étapes *via* l'exploitation d'une réaction d'échange d'amines. Cette méthode permet de gagner 3 étapes par rapport à la méthode classique et nous permet d'éviter le passage par gossypol qui est une molécule instable à la base.

Enfin, dans une dernière partie nous montrerons comment il a été possible de protéger sélectivement les différents groupements phénols présents sur les différentes bases de Schiff que nous avons synthétisées et comment nous avons réussi à synthétiser des complexes de palladium avec les bases de Schiff énantiomériquement pures dérivées des aminoalcools chiraux.



***Chapitre 1:***  
***L'espèce Cienfuegosia digitata Cav.***



## Chapitre 1: L'ESPECE *CIENFUEGOSIA DIGITATA* CAV.

Dans ce chapitre, nous détaillerons quelques aspects botaniques du genre *Cienfuegosia*, de l'espèce *digitata* et de la famille des *Malvaceae* à laquelle cette plante est rattachée. La première partie de ce chapitre sera consacrée à la description de la famille des *Malvaceae* avec ses caractéristiques botaniques, les structures chimiques de phytoconstituants rencontrées dans quelques membres de cette famille. Ensuite, nous aborderons le genre *Cienfuegosia* et nous terminons ce chapitre par une étude bibliographique détaillée sur la plante *Cienfuegosia digitata*.

### I. La famille des *Malvaceae*<sup>[1,2]</sup>

La famille des *Malvaceae* est une famille très cosmopolite dans sa distribution géographique. En effet, elle est présente aussi bien dans les régions chaudes (tropicales) que dans les régions tempérées.<sup>[3]</sup>

Cette famille comprend environ 4200-4300 espèces réparties en 243-250 genres de plantes de types dicotylédones. Les plantes associées à cette famille sont très variées et peuvent être utilisées comme source d'aliments (gombo : *Abelmoschus esculentus* ; hibiscus : *Hibiscus sabdariffa* ; cacao : *Theobroma cacao* ; baobab : *Adansonia digitata*), source de fibre pour l'industrie textile (coton: *Gossypium barbadense*), source de médicaments et enfin comme plantes d'ornements. Comme vous l'aurez compris, la famille des *Malvaceae* est une famille qui a un poids économique non négligeable. Deux grandes espèces peuvent être citées comme exemple : il s'agit du cotonnier qui est à juste titre appelé « or blanc » pour sa production de coton et d'huile. Outre ce dernier, on peut également citer le cacaoyer (*Theobroma cacao*) dont les fèves servent à fabriquer le chocolat, une douceur mondialement connue et consommée.

Le positionnement des *Malvaceae*<sup>[1-3]</sup> dans la systématique en s'appuyant sur les différents systèmes de classification est illustré dans le Tableau 1 ci-dessous. Cronquist et Dahlgren dans les années 80,<sup>[4-6]</sup> reconnaissent une division des *Magnoliophyta* (Angiospermes), au sein de laquelle se distinguent la classe des *Magnoliopsida* (Dicotylédones) et celle des *Liliopsida* (Monocotylédones). Reveal suit pratiquement la même classification que Cronquist, excepté le fait qu'il substitue la classe des *Magnoliopsida* (Dicotylédones) par celle de *Rosopsida*. Beaucoup plus tard, Takhtajan et Thorne<sup>[7]</sup>

reviennent sur la proposition de Reveal en reconnaissant de nouveau les Angiospermes (*Magnoliopsida*) en tant que classe.

Système	Cronquist <sup>[4,5]</sup>	Dahlgren <sup>[6]</sup>	Reveal	Takhtajan <sup>[7]</sup>	Thorne <sup>[8]</sup>	APG I <sup>[9]</sup>	APG II <sup>[10]</sup>	APG III <sup>[11]</sup>	APG IV <sup>[12]</sup>
année	1981-1988	1981-1983	1997-1999	1997	1992-2001	1998	2003	2009	2016
classe	Magnoliopsida (Dicotylédones)		Rosopsida	Magnoliopsida (Dicotylédones)		Eudicots (Dicotylédones vraies)			
sous-classe	Dilleniidae (Dilléniidées)	Magnoliidae (Magnolidées)	Dilleniidae (Dilléniidées)		Mognoliidae	Eurosids II (Malvidées)			
Super-ordre			<i>Malvanae</i>						
ordre	Malvales Juss. Ex Bercht & J. Presl								
famille	<i>Malvaceae</i> Juss.								

**Tableau 1. Systématique des *Malvaceae* depuis Cronquist à l'APG IV.**

Dans un cadre plus large du système de classification APG (Angiosperm Phylogeny Group), Les *Malvaceae* « *stricto lato* » regroupent 4 familles : Les *Bombacaceae*, les *Malvaceae* « *stricto sensu* », les *Sterculiaceae* et les *Tiliaceae*. La relation étroite qui lie ces familles est connue depuis l'époque de Linné et récemment confirmée par des analyses au niveau moléculaire.<sup>[13,14]</sup> En effet, plusieurs études phylogénétiques plus ou moins récentes à l'intérieur du clade des *Malvaceae* basées sur l'analyse des séquences d'ADN ont permis de mettre en évidence la non homogénéité de cette famille avant le système APG.<sup>[13-16]</sup> Aujourd'hui, la famille des *Malvaceae* « *stricto lato* » s'est encore agrandi en incluant d'autres genres. Elle est divisée en 9 sous-familles.<sup>[14,17]</sup> La relation qui lie ces différentes sous-familles n'est toujours pas bien clarifiée et reste toujours un sujet de polémique et de discussion. Les neuf sous-familles sont :

-*Bombacoideae* : traditionnellement dans la famille des *Bombacaceae* (≈12 genres, ≈120 espèces)

-*Brownlowioideae* : traditionnellement dans la famille des *Tiliaceae* (≈8 genres, ≈70 espèces)

-*Byttnerioideae* : traditionnellement dans la famille des *Sterculiaceae* (≈26 genres, ≈650 espèces)

-*Dombeyoideae* : traditionnellement dans la famille des *Sterculiaceae* (≈20 genres, ≈380 espèces)

-*Grewioideae* : traditionnellement dans la famille des *Tiliaceae* (≈25 genres, ≈770 espèces)

-*Helicteroideae* : traditionnellement dans la famille des *Sterculiaceae* (tribu : *Helictereae*) et *Bombacaceae* (tribu : *Durioneae*) (≈8 à 12 genres, ≈10 à 90 espèces)

-*Malvoideae* : traditionnellement dans la famille des *Malvaceae* « *stricto sensu* » (≈78 genres, ≈1600 espèces)

-*Sterculioideae* : traditionnellement dans la famille des *Sterculiaceae* (≈12 genres, ≈430 espèces)

-*Tilioideae* : traditionnellement dans la famille des *Tiliaceae* (≈3 genres, ≈50 espèces)

La plante qui nous intéresse dans cette étude (*Cienfuegosia digitata*), fait partie de la sous-famille des *Malvoideae*.<sup>[18]</sup>

Les genres les plus représentatifs de cette famille sont : *Hibiscus*, avec 300 espèces, *Dombeya* avec 225 espèces, *Sida*, avec 200 espèces, *Sterculia*, avec 150 espèces, *Pavonia* avec 150 espèces, *Grewya*, avec 150 espèces, *Byttneria*, avec 132 espèces, *Cola*, avec 125 espèces, *Abutilon*, avec 100 espèces, *Hermannia*, avec plus de 100 espèces, *Corchorus*, avec 100 espèces, *Tilia*, avec 45 espèces, *Malva*, avec 40 espèces, *Gossypium*, (les cotonniers) avec 39 espèces, *Lavatera*, avec 25 espèces, *Adansonia*, les Baobabs, avec 8 espèces.

## **I.1. Caractères botaniques<sup>[2]</sup>**

### **I. 1. 1. Appareil végétatif**

La famille des *Malvaceae* est constituée de plantes herbacées (*Malva*), des arbustes et des arbres installés dans les climats froids à tropicaux. Les arbres peuvent des fois apparaître très massifs comme c'est le cas des baobabs. Parfois, le tronc des arbres est muni de contreforts (*Ceiba*, *Bombax*) et peut prendre la forme d'une bouteille (*Chorisia*, *Adansonia*).

Une des caractéristiques communes et représentatives des *Malvaceae* reste le fait d'avoir un nombre impair, cinq en l'occurrence, de deux éléments de la fleur (sépalés et pétales) qui constituent le périante. Les cinq sépalés et pétales sont rassemblés vers le bas en forme de tube monadelphé. De plus, on trouve au niveau de cette famille de plantes, des canaux sécréteurs à mucilage, des lacunes sécrétrices et parfois des fibres libériennes plus ou moins lignifiées comme étant des particularités anatomiques. Les *Malvaceae* sont le plus souvent classées dans les mauvaises herbes et pourtant elles sont d'une grande utilité dans plusieurs domaines.

### **I. 1. 1. 1. Les feuilles**

Les feuilles sont stipulées et en générale alternées avec les limbes découpés et recouvertes d'un duvet et de nervures palmées. Elles sont souvent simples et palmatilobées, ou composées palmées (*Ceiba, Bombax*), entières à dentées. Chez certaines espèces comme les baobabs, les feuilles tombent à la saison sèche pour réduire les pertes d'eau.

La présence de poils généralement étoilés ou d'écailles peltées, a été observée chez les espèces de la famille des *Malvaceae*. Les plantes de la famille des *Malvaceae* ont une inflorescence ayant l'aspect de cyme ou solitaire avec des grandes fleurs bisexuées et régulières donnant un fruit sec.

### **I. 1. 1. 2. Les fleurs**

Les fleurs sont en générale régulières, hermaphrodites ou unisexuées (*Stercularia, Cola, Firmiana*), pentamères.

- Le calice comprend cinq sépales soudés. Ce verticille est doublé extérieurement par un calicule (ou épicalice) de sépalules en nombre variable.
- La corolle possède le plus souvent cinq pétales libres, imbriqués ou valvaires. Elle peut être absente chez certains genres comme : *Stercularia, Cola, Firmiana*.

- L'androcée présente un nombre d'étamines variables, de cinq à nombreuses, disposées sur un androgynophore très proéminent. Leurs filets peuvent être libres, seulement soudés à la base en faisceaux, mais en général, l'androcée est monadelphie formant un tube autour du gynécée. Ce dernier est formé lui-même de deux à nombreux carpelles, soudés en un ovaire supère à autant de loges. Les stigmates sont globuleux ou lobés. La pollinisation des fleurs s'effectue grâce à de nombreux types d'insectes, mais aussi par les oiseaux, ou par les chauves-souris au niveau de certains genres. Les nectaires sont formés de poils glanduleux, pluricellulaires, densément répartis sur les sépales, ou parfois sur les pétales et l'androgynophore.

### **I. 1. 1. 3. Le fruit**

Le fruit des *Malvaceae* peut prendre une forme extrêmement variable. Il peut être sous forme de capsule loculicide comme au niveau des genres *Gossypium* et *Hibiscus*. Cependant, on observe aussi des fruits schizocarpes (*Malva, Althea, Lavatera, Sida*), en forme de noix (*Tilia*), en forme de gousses indéhiscentes (*Adansonia*), formant une drupe (*Theobroma*), en forme de baies ou encore, regroupés en un ensemble de follicules (*Stercularia*).

## **I.2. Applications**

### **I.2.1. Les composés du métabolisme primaire**

Dans la famille des *Malvaceae*, on trouve des plantes strictement alimentaires, des plantes où les fruits après transformation servent à fabriquer des boissons, des plantes fibreuses qui servent de matières premières dans l'industrie du textile, des plantes à mucilage ou encore à gommés.

Ces plantes sont riches en un certain nombre de métabolites primaires cités ci-dessous.

#### ➤ **Les glucides simples :**

Le Karakadé (*Hibiscus sabdiffera* L.), est une plante subtropicale récoltée au Soudan, en Egypte et dans l'Asie du Sud-Est. Le calice et le calicule servent à préparer une boisson rafraichissante et réputée fortifiante car riche en antioxydants polyphénoliques. En effet, les analyses de cette boisson ont montré la présence des polysaccharides et d'anthocyanosides.

#### ➤ **La cellulose**

Le genre *Gossypium* (les cotonniers) est constitué des herbes ou des sous-arbrisseaux de 0,5 à 3 m de hauteur avec de grandes feuilles lobées. C'est le plus connu dans la famille des *Malvaceae*. Le fruit est une capsule à déhiscence loculicide de trois à cinq loges, chacune contenant 5 à 7 graines. Ces dernières sont entourées par une masse de longs poils blanchâtres ou roussâtres. Les poils du Cotonnier, issus des cellules de l'épiderme, sont unicellulaires, très long et fins : 1 à 5 cm sur 12 à 30  $\mu$  de diamètre. Chaque graine en porte entre 5000 et 10 000. Ils contiennent 90% de cellulose.

Les cotonniers font l'objet de cultures intensives eu égard à leur importance économique. Les Etats-Unis sont les plus gros producteurs depuis des millénaires. On distingue actuellement quatre espèces : deux espèces asiatiques, diploïdes, à fibres épaisses et courtes (*Gossypium arboreum* L. et *Gossypium herbaceum* L.) et deux espèces américaines, tétraploïdes, l'une à fibres moyennes (*Gossypium hirsutum* L.) et l'autre à fibres longues (*Gossypium barbadense* L.).

#### ➤ **Les Gommés**

Les gommés sont des exsudats visqueux, naturels ou provoqués par incision du tronc. Le *Sterculia urens* Roxb. est un arbre à gomme, originaire des zones montagneuses et des plateaux secs du centre et du nord de l'Inde. Il possède de grandes feuilles palmatilobées, de fleurs apétales et des fruits composés de follicules ligneux.

Le parenchyme cortical du tronc et des ramifications sont parcourus par des canaux sécréteurs dans lesquels s'accumule la gomme, dite gomme « Karaya ».

Cette gomme concassée, se présente alors sous formes de morceaux irréguliers, translucides, blanc rosés à brunâtres. Elle a la propriété de gonfler au contact de l'eau, ce qui en fait un laxatif de choix. Elle est également proposée comme adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements de l'obésité.

➤ **Les Mucilages**

Les mucilages sont présents et abondants dans les canaux et les cellules de nombreuses *Malvaceae*. C'est le cas de la mauve (*Malva sylvestris* L.), de la guimauve (*Althea officinalis* L.) et les tilleuls (*Tilia cordata* Miller). Ces plantes médicinales font parties du mélange officinal des « espèces pectorales » et certaines ont des propriétés spasmolytiques contre les coliques hépatiques ou néphrétiques.

➤ **Les Lipides**

L'huile, extraite des graines de cotonniers est comestible à condition d'éliminer par une cuisson contrôlée le gossypol, un composé phénolique toxique. Cette huile est très consommée aux Etats Unis et possède des propriétés intéressantes et valorisables en cosmétique.

➤ **Les Protides**

Les tourteaux délipidés issus de l'huile de cotonniers servent, aux Etats Unis à l'alimentation du bétail.

**1.2.2. Les composés du métabolisme secondaire**

On retrouve ici des polyphénols issus de la voie des terpènes, des stérols, des alcaloïdes et des bases puriques essentiellement.

➤ **Les terpènes**

Les graines de cotonniers sont parsemées de glandes ovoïdes ou sphériques, contenant divers pigments dont le gossypol qui est un composé phénolique très réactif et toxique issu de la voie des sesquiterpènes. De plus, il provoque chez les animaux mâles une oligospermie avec des formations des spermatozoïdes et chez les animaux femelles un effet antinidatoire.

➤ **Les stérols**

L'huile de la graine de coton est riche en sitostérol et pourrait être une source des phytostérols transformables en stéroïdes d'intérêt pharmaceutique.

➤ **Les alcaloïdes**

Diverses espèces américaines (Pérou, Equateur) appartenant au genre *Sida* sont fumées en guise de Marijuana. Elles se révèlent être toxiques pour les fourmis et les blattes. L'éphédrine, un alcaloïde naturel connus depuis longtemps a été isolé de ces dernières.

➤ **Les bases puriques**

Les bases puriques de type théobromine et caféine sont rencontrées chez les genres *Theobroma* (Cacaoyer) et *Cola* (kolatier).

### **I. 3. L'utilisation des *Malvaceae***

▪ Industrie

La cellulose des cotonniers a des nombreuses applications industrielles.

- Son estérification conduit à divers produits : nitrate, acétate de cellulose, utilisés dans l'industrie des explosifs, des plastifiants, des filtres. L'acétophtalate forme des films gastrorésistants ; le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose sert pour la micro-encapsulation et pour fabriquer des microgranules à libération prolongée.

- L'éthérification permet d'obtenir des polymères hydrosolubles, également aux applications multiples. La carboxyméthylcellulose est particulièrement utilisée en pharmacotechnie, avec l'hydroxypropylcellulose pour améliorer le port de certaines lentilles cornéennes.

▪ Parfumerie

Les graines de *Abelmoschus moschatus* renferment une huile essentielle, utilisée en parfumerie sous le nom d'«ambrette».

### **II. La sous-famille des *Malvoideae*<sup>[16,18]</sup>**

La sous-famille des *Malvoideae* de la famille des *Malvaceae* est composée du core *Malvoideae* des *Matisieae* et d'un clade formé des genres *Chiranthodendron* et *Fremontodendron*. Elle est distribuée dans les régions tempérées et tropicales et constitue un groupe monophylétique sur la base d'études morphologiques et moléculaires. Selon Bayer et Kutbitzki,<sup>[17]</sup> cette sous-famille est constituée de quatre tribus : *Gossypieae*,<sup>[19]</sup> *Hibisceae*,<sup>[20,21]</sup> *Kydieae*,<sup>[22]</sup> *Malveae*<sup>[16]</sup>. Il apparaît aujourd'hui qu'un nombre de tribu beaucoup plus important que ça selon certains auteurs, compose cette sous-famille des *Malvoideae*.

### III. La tribu des *Gossypieae*<sup>[19]</sup>

La tribu des *Gossypieae* est un groupe bien défini de plantes caractérisé par la présence de glandes produisant du gossypol, un métabolite secondaire considéré comme étant un pigment naturel. Cette tribu regroupe principalement neuf genres répertoriés ci-dessous : *Cephaloibiscus*, *Cienfuegosia*, *Gossypium*, *Gossypoides*, *Hampea*, *Kokia*, *Lebronnecia*, *Thepparatia* et *Thespesia*.<sup>[23,24]</sup> A ces neuf genres, peut éventuellement s'ajouter le genre *Alyogyne* que certains auteurs ont proposé récemment d'inclure également dans cette tribu.

### IV. Le genre *Cienfuegosia*<sup>[1]</sup>

Comme nous l'avons précisé auparavant le genre *Cienfuegosia* est un membre de la famille des *Malvaceae*. Les principaux éléments qui caractérisent les membres de ce genre et qui les distinguent des autres genres (en particulier de l'espèce *Hibisceae* sens.) sont : l'embryon et la présence dans diverses parties de la plante de glandes pigmentaires, associé à la présence de pigments polyphénoliques. La production de pigments, principalement le gossypol mais aussi plusieurs d'autres composés apparentés, représente une singularité de la tribu *Gossypieae*. Garcke (1860)<sup>[25]</sup> a été le premier des rares scientifiques qui ont étudié de manière exhaustive et approfondie le genre *Cienfuegosia*. Les deux tiers des espèces actuellement connues ne sont pas décrites à l'époque de Garcke.

Hochreutiner en 1902 a simplement énuméré les espèces connues de *Cienfuegosia* à cette époque. Il a aussi indiqué la synonymie et le changement de nomenclature d'un certain nombre d'espèces. Par contre il n'a pas étudié la classification, ni la phylogénie du groupe et la distribution des espèces de ce genre.

Le genre de *Cienfuegosia* a été décrit par Cavanilles en 1787.<sup>[26]</sup> Ce dernier avait donné le nom *Cienfuegosia* à ce genre, à l'honneur du botaniste espagnol du XVI siècle Bernardo Cienfuegos. Deux ans plus tard ce nom a été raccourci à *Fugosia* par Jussieu (1789).<sup>[27]</sup> Pendant presque 60 ans, le nom *Fugosia* était le nom le plus connu pour le genre *Cienfuegosia*. Durant ces années d'autres noms ont été également utilisés comme « *Cienfugiosa* » publié par Giseke en 1792,<sup>[28]</sup> ou comme « *Cienfuegia* » publié par Willdenow en 1800.<sup>[29]</sup> En 1824 DeCandolle<sup>[30]</sup> a utilisé pour la première fois le nom *Cienfuegosia* pour ce genre, ce même nom a été réutilisé par Hutchinson en 1947.<sup>[31]</sup>

En 1968 Fryxell a trouvé une manière de distinguer le genre *Cienfuegosia*, des autres genres, membre de la tribu des *Gossypieae*.<sup>[19]</sup> Il existe selon lui, suffisamment de variabilité entre les différentes espèces de *Cienfuegosia*, ce qui demande une combinaison de caractères pour pouvoir les différencier des autres genres. Une des variabilités reste le nombre de chromosomes des espèces composant ce genre. En effet, le nombre de chromosomes chez les membres de *Cienfuegosia* varient entre ( $n = 10$  et  $n = 11$ ), tandis qu'au niveau des autres genres, ce nombre varie de ( $n = 12$  à  $n = 13$ ). Cette différence de nombre de chromosomes a été utilisée pour discriminer le genre *Cienfuegosia*.

Le genre *Cienfuegosia* regroupe aujourd'hui plus d'une trentaine d'espèces essentiellement distribuées en Afrique et en Amérique. Ces espèces sont :<sup>[1]</sup>

*Cienfuegosia affinis* (Kunth) Hochr.

*Cienfuegosia angustifolia* Krapov.

*Cienfuegosia argentina* Gürke

*Cienfuegosia australis* (F. Muell.) K. Schum.

*Cienfuegosia conciliata* Krapov.

*Cienfuegosia digitata* Cav.

*Cienfuegosia drummondii* (A. Gray) Lewt.

*Cienfuegosia escholtzioides* Hochr.

*Cienfuegosia gerrardii* Hochr.

*Cienfuegosia glauca* Brandao & Laca-B.

*Cienfuegosia hassleriana* Hochr.

*Cienfuegosia heteroclada* Sprague

*Cienfuegosia heterophylla* Garcke

*Cienfuegosia hildebrandtii* Garcke

*Cienfuegosia hispida* R. E. Fr.

*Cienfuegosia hitchcockii* (Kearney)

*Cienfuegosia humbertiana* (Hochr.) Fryxell

*Cienfuegosia integrifolia* (Chodat & Hassel) Fryxell

*Cienfuegosia intermedia* Fryxell

*Cienfuegosia ituiutabensis* Brandao & Laca-B.

*Cienfuegosia lanceolata* (A. St.-Hil.) Krapov.

*Cienfuegosia longifolia* Brandao & Laca-B.

*Cienfuegosia punctata* Turcz.

*Cienfuegosia rosei* Fryxell

*Cienfuegosia saraviae* Krapov.

*Cienfuegosia schulzii* Krapov.

*Cienfuegosia subpostrata* Hochr.

*Cienfuegosia subternata* (Hassel) Fryxell

*Cienfuegosia sulfurea* (A. St.-Hil.) Garcke.

*Cienfuegosia sulphurea* Garcke.

*Cienfuegosia uberabensis* Brandao & Laca-B.

*Cienfuegosia ubternata* (Hassel) Fryxell

*Cienfuegosia ulmifolia* Fryxell

*Cienfuegosia welshii* Garcke.

*Cienfuegosia yucatanensis* Millsp.

#### IV. 1. Distribution de *Cienfuegosia*

Le genre *Cienfuegosia* est retrouvé dans différents types de biotope. Les espèces de ce genre ont une tendance à s'adapter assez facilement aux régions relativement arides et très peu d'espèces peuvent survivent dans des régions au climat extrêmement sévères (cas de *C. tripartita*).



Figure 1. La distribution du genre *Cienfuegosia* dans le monde

Les espèces de *Cienfuegosia* sont présentes en Afrique (sud de l'Angola au Transvaal de l'Afrique du Sud, la Mauritanie, le Mali, le Sénégal, le Burkina Faso ainsi que le nord du Nigeria et le Madagascar), en Amérique (Centrale et Australe essentiellement), et dans la partie septentrionale de l'Australie.

## V. L'espèce *Cienfuegosia digitata* Cav.

### V.1. Classification

La classification de *Cienfuegosia digitata* Cav. selon Cronquist (1981) et selon l'APG III (Angiosperm Phylogeny Group, 2009) sont représentées dans les Figure 2, Figure 3 ci-dessous.

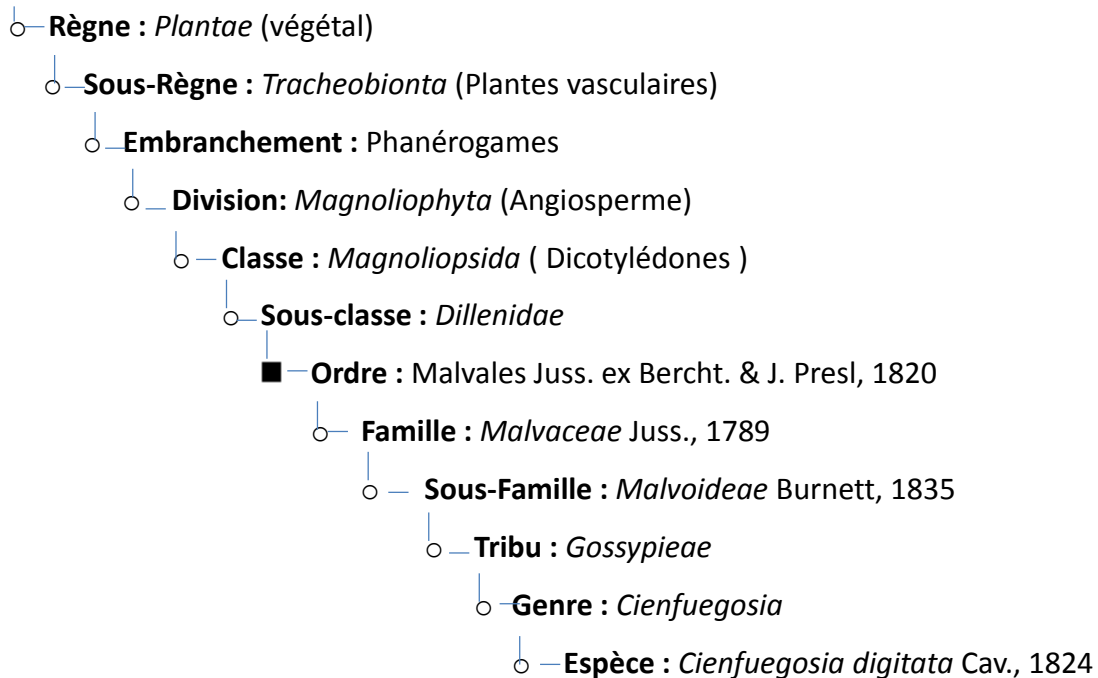
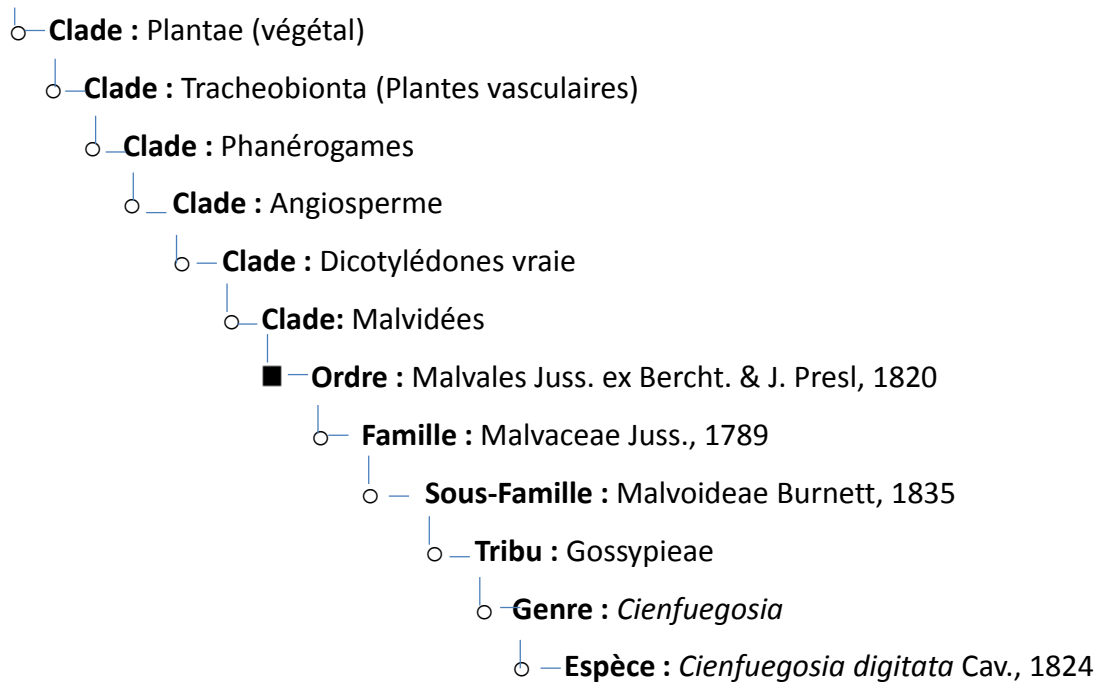


Figure 2. La classification de Cronquist (1981)



**Figure 3. La classification phylogénétique modifiée d’après l’APG III (2009)**

## V. 2. Description

*Cienfuegosia digitata* Cav. est un sous-arbrisseau de plus de 30 cm d’hauteur aux grandes belles fleurs jaunes (2 à 4 cm de diamètre), divisées et palmées à 5 folioles linéaires. Les sépales sont couverts de points noirs enveloppant la capsule. Les graines de *Cienfuegosia digitata* sont hérissées. La floraison se déroule couramment en septembre. Les feuilles sont rangées par 5 et sont parfois simples allant de lancéolées à oblanceolées. Les pétioles sont ponctués et pubescents. Les stipules ont une longueur de 1 à 3 mm et sont linéaires, pubescents et parfois glabres. Le pédoncule de 1 à 4 cm de longueur est axial, solitaire faiblement pubescent à glabre. *Cienfuegosia digitata* est morphologiquement uniforme bien que la forme des feuilles peut être légèrement différente.



(a) *Cienfuegosia digitata*



(b) La fleur de *Cienfuegosia digitata*

**Figure 4. L'espèce *Cienfuegosia digitata* Cav.**

### V. 3. Distribution

*Cienfuegosia digitata* est rencontrée sur les sols sableux ou rocailloux de plusieurs pays d'Afrique essentiellement (Afrique du Sud, Angola, Burkina Faso, Mali, Mauritanie, Namibie, Niger, Nigéria). *Cienfuegosia digitata* a été un temps soupçonnée comme une espèce originaire de l'Amérique et qui serait arrivée en Afrique grâce à une migration du nord de l'Amérique du Sud vers l'ouest de l'Afrique. De l'ouest de l'Afrique, cette espèce a été ultérieurement disséminée vers le Sud de l'Afrique (Angola, Zambie, Botswana, Afrique du sud).<sup>[32,33]</sup>



**Figure 5. La distribution de *Cienfuegosia digitata* Cav. en Afrique.<sup>[1]</sup>**

En 1952, Pierre Munier a fait une étude générale sur la flore mauritanienne essentiellement dans la région d'Assaba où il a cité toutes les plantes qui se trouvent dans cette région avec leurs noms scientifiques associés aux noms locaux (vernaculaires).<sup>[34]</sup> En 1998, Abdallahi OULD KHALIFA a aussi rapporté que *Cienfuegosia digitata* se trouve dans la région du Tagnat (Mauritanie).<sup>[35]</sup> Cette plante pousse essentiellement au Sud de la Mauritanie dans trois grandes régions indiquées sur la carte de la Mauritanie (Figure 6) et dans lesquelles malheureusement se concentre le nombre le plus élevé de bétail dans le pays. Le *Cienfuegosia digitata* qui a été utilisée pour cette étude, a été récoltée dans la région d'EL Hodh Et-Chargui (Mauritanie).

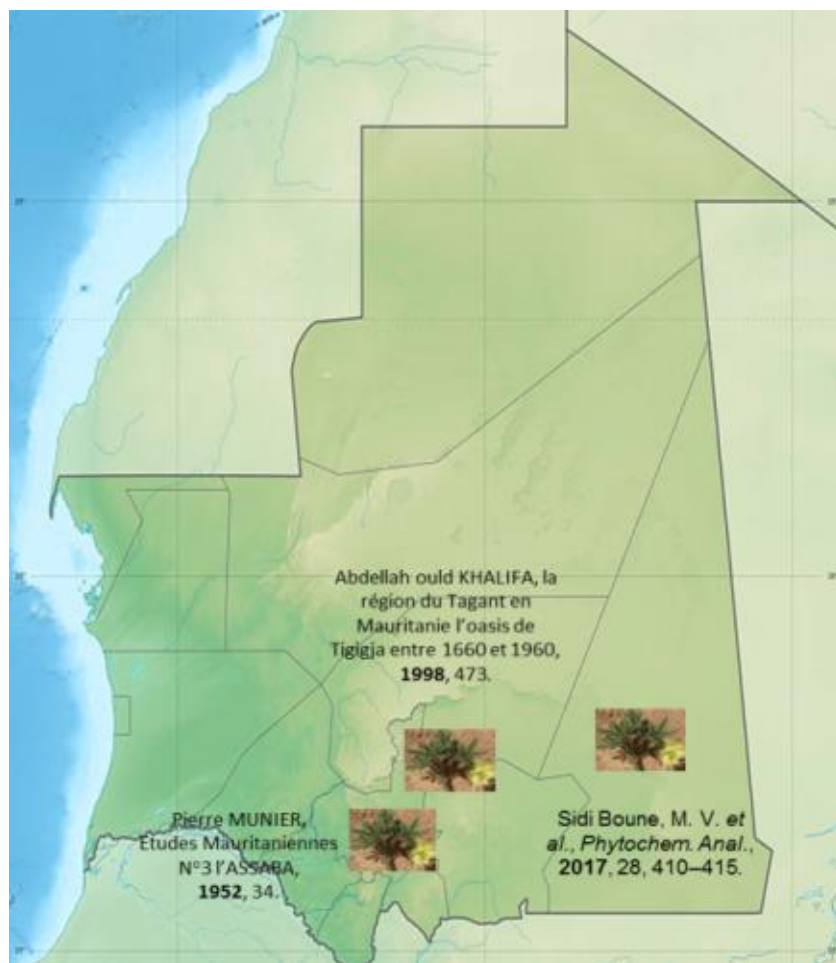


Figure 6. La répartition de la plante *Cienfuegosia digitata* Cav. en Mauritanie.

#### V. 4. Utilisation

Une étude ethnobotanique réalisée au Burkina Faso a montré que *Cienfuegosia digitata* et d'autres espèces de la famille *Malvaceae* sont très utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de certaines maladies comme le paludisme (la malaria), la

fièvre, les infections gastro-intestinales. Ces plantes sont utilisées aussi pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes.<sup>[36]</sup>

#### **V. 5. Les métabolites secondaires de *C. digitata***

Très peu d'études phytochimiques ont été réalisées sur *C. digitata*. De plus, les quelques études effectuées sur cette plante restent superficielles et exploratoires. Cependant, quelques-unes ont montré la présence de grandes familles de métabolites secondaires telles que : <sup>[36 37]</sup>

- Les alcaloïdes
- Les coumarines
- Les flavonoïdes
- Les polyphénols
- Les saponosides (saponines)
- Les stéroïdes
- Les tannins

Certaines études ont montré que *Cienfuegosia digitata* contient une quantité élevée des polyphénols. La plante est reconnue comme dangereuse pour les animaux. En effet, elle est toxique pour les bovins et les ovins. Il a été suggéré que les graines de cette plante contiennent du gossypol. Dans cette perspective, ce composé pourrait être la principale origine de cette toxicité pour les animaux. La seule étude relativement détaillée de *Cienfuegosia digitata* a été faite par Lukefahr et Fryxell en 1967.<sup>[37]</sup> Ces auteurs ont étudié 9 espèces du genre *Cienfuegosia* de différentes origines, y compris *Cienfuegosia digitata* comme indiqué dans le Tableau 2. L'objectif de cette étude a été d'estimer la quantité du gossypol dans les différents organes de ces espèces. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le Tableau 2. Ceux-ci montrent globalement que les neuf espèces de *Cienfuegosia* étudiées contiennent du gossypol qui reste prépondérant respectivement dans les racines (de 1,12 à 4,30%), les feuilles (de 0,15 à 1,06%) et ceci quel que soit l'origine de l'espèce. Nous pouvons remarquer aussi que la teneur la plus faible du gossypol a été trouvée dans les graines.

Plante	Origine	Graisse %	Pourcentage total du gossypol				
			Graines	Fleurs	Feuilles	Racines	Tiges
<i>C. affinis</i>	Venezuela	10,61	0,006	0,23	0,89	1,73	0,40
<i>C. argentina</i>	Argentine	16,25	0,003	0,11	0,63	2,04	0,25
<i>C. digitata</i>	Afrique	13,28	0,006	0,15	1,00	--*	0,11
<i>C. drummondii</i>	Argentine	13,84	0,003	0,11	0,60	1,70	0,17
<i>C. drummondii</i>	Texas	12,96	0,006	0,11	1,06	2,08	0,09
<i>C. heterophylla</i>	Venezuela	12,10	0,003	0,12	1,00	2,35	0,37
<i>C. heterophylla</i>	Island	11,84	0,004	0,13	0,89	2,23	0,25
<i>C. hildebrandtii</i>	Afrique	15,05	0,009	0,42	0,15	3,96	0,24
<i>C. sulfurea</i>	Argentine	17,35	0,008	0,16	0,72	4,30	0,36
<i>C. yucatanensis</i>	Mexique	8,92	0,003	0,19	0,61	1,12	0,17

\*pourcentage du gossypol non estimé

**Tableau 2. Le pourcentage total du gossypol dans quelques espèces du genre *Cienfuegosia***

Ce dernier résultat n'a pas été analysé de manière approfondie par les auteurs afin de comprendre la raison pour laquelle les graines de *Cienfuegosia digitata* contiennent une quantité aussi faible du gossypol comparativement aux graines de coton. Les résultats de cette étude ont montré aussi une production assez importante d'huile formant la graisse (de 8,92 à 17,35%), avec une fluctuation plus ou moins importante du pourcentage suivant l'origine de l'espèce (Tableau 2).

Cette étude unique dans son genre, avec pour principal objectif l'évaluation de la quantité du gossypol dans les différents organes des neuf espèces de *Cienfuegosia*, n'a pas fourni le pourcentage du gossypol dans les racines de l'espèce *Cienfuegosia digitata*.

C'est l'une des raisons pour laquelle les racines de *Cienfuegosia digitata Cav.* (l'espèce mauritanienne) ont été choisies comme organe dans cette étude afin de prouver l'existence du gossypol, de le quantifier et surtout de valoriser ce dernier en chimie organique.

***Chapitre 2 :***  
***La chimie du gossypol et de ses dérivés***



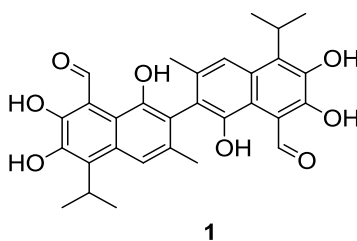
## Chapitre 2 : LA CHIMIE DU GOSSYPOL ET DE SES DERIVES

Dans ce chapitre, nous détaillerons quelques aspects de la chimie du gossypol depuis sa découverte jusqu'aujourd'hui en insistant sur les méthodes d'extractions les intérêts biologiques. Nous terminerons par la synthèse des principaux dérivés du gossypol.

### I. Le gossypol

#### I. 1. La découverte du gossypol

Le gossypol (**1**) [1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-diméthyl-(2,2' binaphtalène)-8,8'-dicarboxaldéhyde] est un composé polyphénolique naturel relativement complexe et symétrique, extrait de plusieurs espèces de la famille des *Malvaceae*. Parmi ces espèces, on peut citer la plus connue des plantes à gossypol : le *Gossypium* (le cotonnier). La teneur de ce pigment jaune varie de 0,39 à 1,70% selon la variété du *Gossypium*.<sup>[38]</sup>



L'industrie du coton produit annuellement un peu moins de 20 millions de tonnes de graines de coton dans les années 60.<sup>[39]</sup> Cette quantité mondiale de graines de coton produite ne cesse d'augmenter au fur et à mesure des années et a même dépassée les 45 millions de tonnes en 2014.<sup>[40]</sup> Cette augmentation incessante de la production mondiale de graines de coton fait des différentes espèces de *Gossypium* la source principale du gossypol. D'autres plantes tropicales comme les espèces du genre *Thespesia*,<sup>[41]</sup> *Kokia*,<sup>[42]</sup> *Gossypoides*,<sup>[43]</sup> *Hampea*<sup>[44]</sup> ont été également décrites comme étant des plantes à gossypol.

Le gossypol, comme la plupart des métabolites secondaires est considéré comme étant un phytoalexine c'est-à-dire une substance naturelle faisant partie du système de défense de la plante contre les pathogènes et les insectes.<sup>[45]</sup>

Le gossypol brute a été isolé pour la première fois par Kuhlmann en 1861.<sup>[46]</sup> 25 ans plus tard Longmore (1886)<sup>[47]</sup> isola à partir de la graine de coton un solide brun, soluble dans les solutions basiques, c'était du gossypol impure. En 1899 Marchlewski réussit à isoler un composé sous sa forme pure à partir des graines de coton qu'il nomma Gossypol. Ce nom vient de la contraction de la source naturelle du gossypol c'est-à-dire le **Gossypium** et sa

nature chimique (polyphénol).<sup>[48]</sup> La formule brute du gossypol  $C_{30}H_{30}O_8$  a été établie par Clarck en 1927.<sup>[49]</sup> 30 ans plus tard, Edwards a confirmé la structure du gossypol à travers la synthèse totale.<sup>[50]</sup> L'origine du gossypol est diverse. En effet, il peut être obtenu soit par la synthèse totale ou par l'extraction d'une source naturelle végétale. Cette dernière possibilité reste la méthode la plus efficace pour son obtention en raison de la complexité de la synthèse totale du gossypol. De nos jours, même le gossypol vendu dans le commerce est obtenu par extraction de matrices végétales (essentiellement du *Gossypium*).

## I. 2. La structure du gossypol

Le gossypol est constitué de deux unités naphtyles connectées entre elles par une liaison C-C. Chaque unité porte trois groupements hydroxyles deux groupements alkyles et une fonction aldéhyde. La présence de la fonction aldéhyde en position  $\alpha$  du groupement hydroxyle, permet de générer trois formes tautomères du gossypol : Il s'agit de formes aldéhydique, hémiacétalique et céto-énolique (Figure 7). Une partie de la complexité de l'étude chimique du gossypol provient de cet équilibre entre les trois formes tautomères. Dans cette perspective, une étude spectrale approfondie a été menée afin de comprendre le comportement du gossypol aussi bien dans les solvants que dans son état solide.

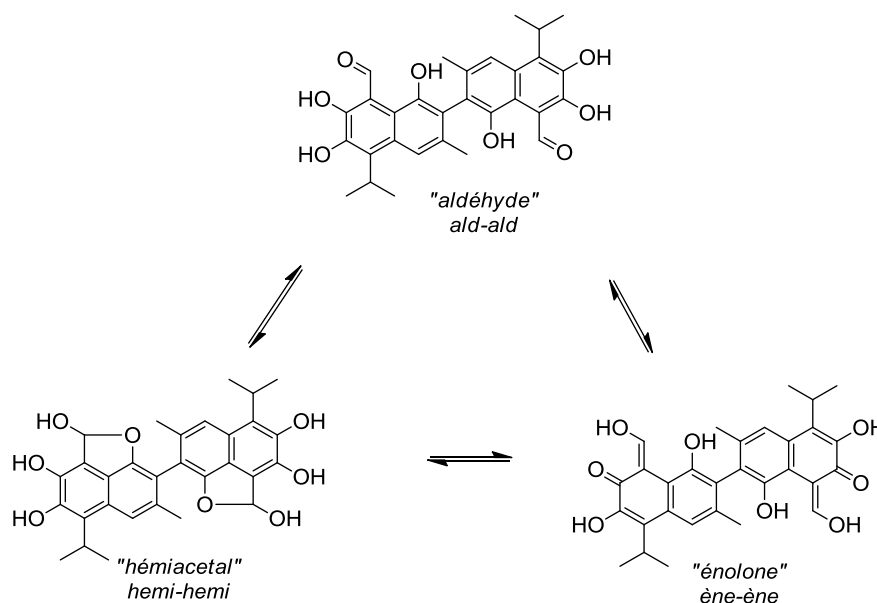
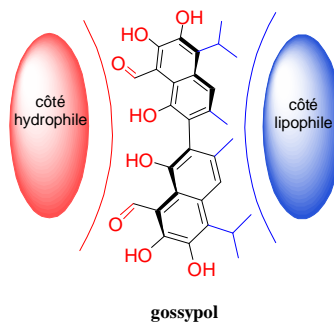


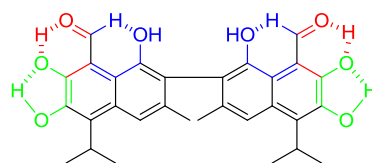
Figure 7. Les différentes formes tautomères du gossypol

Adams et ses collaborateurs ont proposé que le gossypol change de forme tautomère en fonction du solvant dans lequel il est solubilisé, par exemple dans un solvant basique, la forme la plus stable du gossypol c'est la forme céto-énol<sup>[38]</sup> tandis qu'un solvant « ordinaire » tel que le chloroforme, le benzène, l'acétone ou encore le dioxane, entraîne la prépondérance de sa forme aldéhydique.<sup>[51-53]</sup> C'est le cas aussi quand il est à l'état solide.<sup>[54]</sup> Dans les solvants polaires comme le DMSO, un équilibre a été observé entre les trois formes tautomères du gossypol, avec une prédominance de la forme hémiacétalique et 15% de la forme aldéhyde.<sup>[55]</sup>

Les groupements hydroxyles et les deux fonctions aldéhydes se trouvent du même côté de la molécule et constituent la face hydrophile dans la structure du gossypol. Tandis que les groupements alkyles se trouvent du même côté du plan que les deux unités binaphtyles et représentent la partie lipophile.



Le positionnement des deux fonctions aldéhydes et les hydroxyles du même côté formant cette face hydrophile, permet d'établir d'un point de vue structural, de fortes liaisons hydrogènes intramoléculaires (Figure 8).<sup>[56]</sup> En effet, plusieurs études<sup>[57,58]</sup> ont démontré la formation de liaison hydrogène entre la fonction aldéhyde et l'hydrogène phénolique de la position C-7 formant un pseudo cycle à 6 chaînons.<sup>[59]</sup> Ce pseudo cycle se trouve dans le même plan que les deux unités binaphtyles.<sup>[56]</sup> L'énergie de cette liaison hydrogène a été estimée de 10,7 kcal/mol.<sup>[60]</sup> Un deuxième pseudo cycle à 6 chaînons a été établi entre l'hydrogène de la fonction aldéhyde et l'oxygène de la position C-1.



**Figure 8. Liaisons hydrogènes intermoléculaires dans le gossypol**

Un autre type de liaison hydrogène (moins forte que celle établie entre l'aldéhyde et l'hydrogène phénolique de la position C-7) a été observée entre les oxygènes de C-6 et C-7 formant ainsi un pseudo cycle à 5 chaînons (Figure 8).<sup>[56]</sup> La fonction aldéhyde offre la possibilité d'une chimie très riche, hormis qu'elle est montrée du doigt comme étant la source de la toxicité du gossypol.<sup>[61-63]</sup> Les groupements hydroxyles en position 1,1' ou la position *peri*, eux aussi sont chimiquement plus réactifs que leurs homologues en position 6,7 et 6',7', grâce à la proximité de la fonction aldéhyde.<sup>[56]</sup>

La limitation de la rotation autour de la liaison C-C entre les deux naphtyles du gossypol entraîne l'existence de deux atropoisomères du gossypol : (*aR*)- et (*aS*)-gossypol (Figure 9). Dans le chapitre suivant nous aborderons avec plus de détails les méthodes couramment utilisées pour la séparation de ces deux atropoisomères ainsi que leur synthèse totale.

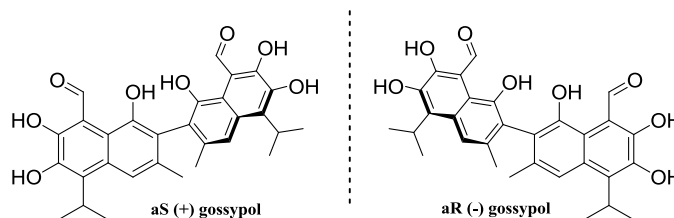
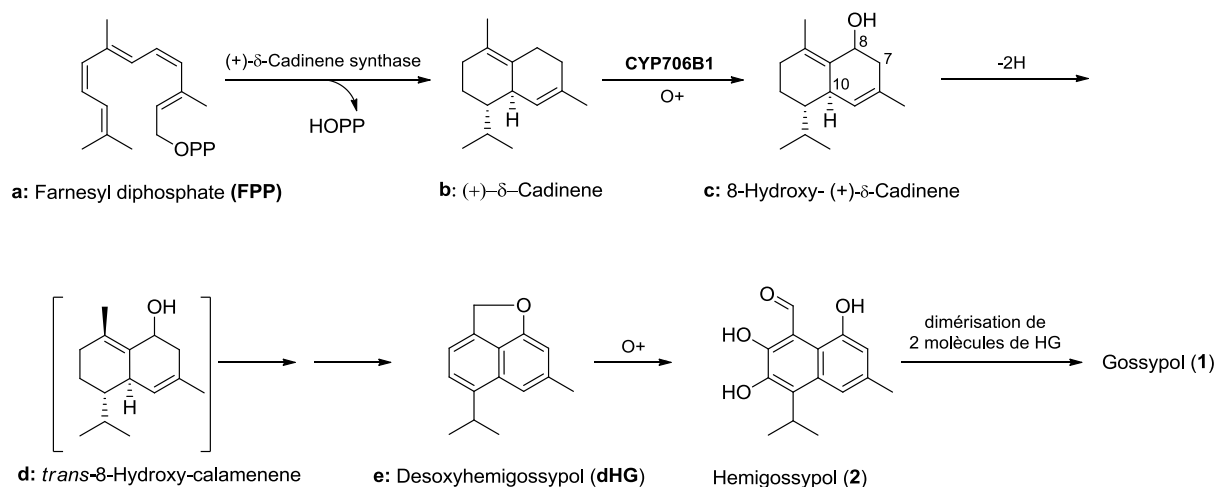


Figure 9: Les deux atropoisomères du gossypol

### I. 3. La biosynthèse du gossypol

Le gossypol est un composé de nature polyphénolique mais sa biogenèse est très différente de la plupart des polyphénols (voies Shikimate et acétate). En effet, la biosynthèse du gossypol au niveau des espèces végétales a fait l'objet de plusieurs études. Certains auteurs ont toujours considéré le gossypol comme étant un composé terpénique depuis qu'il a été démontré que sa biosynthèse passe par la voie terpénique.<sup>[64]</sup> En effet, Heinstein a proposé que la biosynthèse du gossypol se fait, *via* une cyclisation du *cis-cis*-farnesyl pyrophosphate (*cis-cis*-FPP) aboutissant à un précurseur très répandu dans la formation des sesquiterpènes, qui est le cadinène (**b**).<sup>[65-67]</sup> Cependant Barton et De Mayo ont suggéré que la biosynthèse du gossypol passe par une ultime étape de dimérisation du cadalène (**c**).<sup>[68]</sup> Le Schéma 1 récapitule la voie biosynthétique du gossypol. Comme montré dans ce dernier, la biosynthèse du gossypol se fait à partir de *E,E*-farnesyl diphosphate (**a**), la première étape de

la biosynthèse est une cyclisation intramoléculaire induite par le système enzymatique (+)- $\delta$ -cadinène synthase, pour former le cadinène (+)- $\delta$ -cadinène (**b**).



**Schéma 1: La voie de biosynthèse du gossypol proposée par Wang et ses collaborateurs**

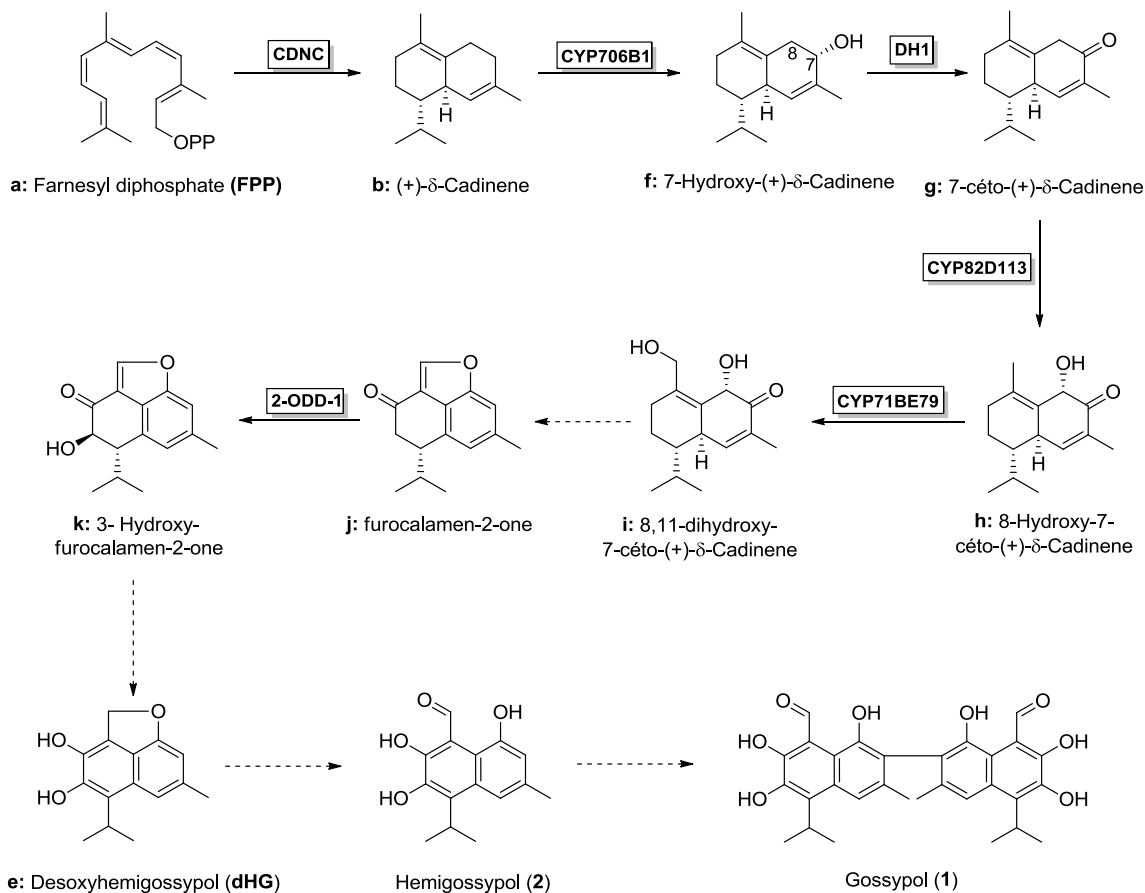
L'hydroxylation de ce dernier se fait à l'aide de la (+)- $\delta$ -cadinène-8-hydroxylase (un cytochrome P<sub>450</sub> monooxygénase) générant le 8-hydroxy-(+)- $\delta$ -cadinène (**c**). La conversion du composé **c** en desoxyhémigossypol (**e**), nécessite des hydroxylations, désaturations des cycles et une formation de l'éther cyclique. Après une transformation *via* une oxydation radicalaire le composé **e** aboutit à l'hémigossypol (**2**), qui à son tour peut subir une dimérisation oxydative pour former le gossypol (**1**).<sup>[65]</sup>

En 2018, une étude plus large et plus détaillée visant à expliquer la voie biosynthétique du gossypol a été réalisée par Tian et ses collaborateurs.<sup>[69]</sup> Durant cette étude les auteurs ont identifié 146 candidats liés à la biosynthèse du gossypol, quatre enzymes intervenants dans le processus de biosynthèse, ainsi que six intermédiaires permettant l'accès au gossypol.

Les auteurs ont réussi pour la première fois à mettre en évidence que la première réaction de biosynthèse du gossypol (l'oxydation du (+)- $\delta$ -cadinène) se fait au niveau de la position C-7, au lieu de C-8 comme proposé précédemment par plusieurs auteurs.<sup>[65,67,70-72]</sup>

Les auteurs ont montré aussi que l'enzyme **CYP706B1** permet d'obtenir l'intermédiaire 7-hydroxy-(+)- $\delta$ -cadinène, qui est un intermédiaire clef dans la voie de biosynthèse du gossypol. Il est intéressant de noter que le 7-hydroxy-(+)- $\delta$ -cadinène subit une oxydation en C-8 et en C-7. Le groupe carbonyle en C-7 semble indispensable pour

l'hydroxylation en C-8. La présence de ce type de sesquiterpènes oxydés en C-7 et en C-8 n'a jamais été prouvée auparavant. Le **CYP71BE79** rend possible l'oxydation en C-11, ce qui probablement, permet la formation d'un pont « étheré » entre C-8 et C-11. (Schéma 2).



### Schéma 2. La voie de biosynthèse du gossypol proposée par Tian et ses collaborateurs

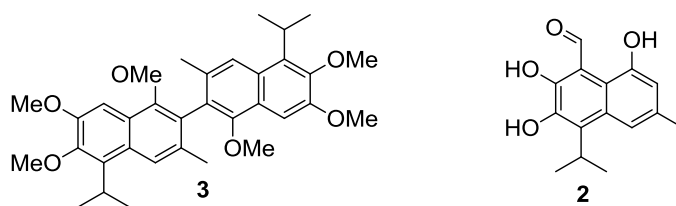
La formation de furocalamen-2-one (**j**) ne peut être justifiée que par la suppression de la fonction carbonyle en C-7 suivi d'une aromatisation. La suppression de la fonction carbonyle, implique une isomérisation de cette fonction en un groupement énol succédée par une déshydratation, ce qui permet de former un cycle benzénique. L'isomérisation et la déshydratation ne sont pas rares dans le processus de l'aromatisation.<sup>[73]</sup> Il est à noter que desoxyhémigossypol (**dHG**) est obtenu par une aromatisation de l'intermédiaire 3-hydroxy-furocalamen-2-one (**k**) (Schéma 2).

Les réactions de formation du gossypol ne se font pas d'une façon aléatoire, mais elles sont déterminées par une barrière énergétique. Il a été remarqué que l'oxydation se fait toujours à l'endroit le plus favorable et l'introduction du groupement oxydé réduit la barrière énergétique pour l'oxydation suivante. Par exemple, l'introduction d'un

groupement carbonyle à la position active C-7, permet d'activer la position  $\alpha$  de ce groupement pour une hydroxylation ultérieure. Ceci a été remarqué dans le cas d'hydroxylations en position C-3 (composé **k**) et C-8 (composé **h**) (Schéma 2). Enfin, l'aromatisation fournit l'unité naphthalène la plus stable.

#### I. 4. La synthèse totale du gossypol

Curieusement, la synthèse totale du gossypol malgré son intérêt biologique, n'a pas succité jusqu'à présent un véritable engouement de la part des scientifiques. Cependant, quelques groupes de recherche ont tenté de réaliser la synthèse totale du gossypol. En 1957 Edwards a rapporté la synthèse du gossypol par l'action du *N,N*-diphénylformamidine sur l'apogossypol hexaméthyl éther (**3**). Ce dernier a été synthétisé *via* une réaction de dimérisation du 1-naphtol à haute température.<sup>[74]</sup> En 1981, Venuti a proposé une nouvelle méthode pour la synthèse totale du composé **3** à partir d'un dérivé bromé aromatique, cette méthode a permis d'augmenter le rendement global de l'apogossypol hexaméthyl éther (**3**) de 5% à 50%.<sup>[75]</sup>



Un couplage radicalaire des composés phénoliques qui se fait généralement dans des conditions enzymatiques contribue à la biosynthèse de composés biaryles naturels.<sup>[76]</sup> Inspiré par cette remarque, Li et ses collaborateurs ont proposé une synthèse totale du gossypol via le couplage déshydrogénant oxydatif de l'hémigossypol (**2**). Généralement, l'introduction efficace du groupement aldéhyde reste l'obstacle principal de la synthèse totale du gossypol.<sup>[74]</sup> L'ortho-quinone méthide (o-QM) est un intermédiaire très important en synthèse organique et qui peut subir une réaromatisation rapide *via* une addition nucléophile de type Michäel.<sup>[77]</sup> Cette approche a été adoptée par Li et ses collaborateurs pour introduire la fonction aldéhyde sur le gossypol.<sup>[78]</sup>

Le gossypol est synthétisé à travers une ultime étape de dimérisation de l'hémigossypol. L'hémigossypol est également un composé naturel isolé des racines de *Gossypium barbadense*.<sup>[44]</sup> Wei et Li ont proposé respectivement une synthèse totale de ce polyphénol aldéhydique.<sup>[78,79]</sup>

Dans cette partie, nous allons nous limiter aux travaux de Li que nous jugeons pratique. Cela se traduit par le caractère naturel et bon marché de son produit de départ qui est le carvacrol (**4**). Ce dernier a été utilisé comme point de départ dans le schéma retrosynthétique de l'hémigossypol comme indiqué dans le Schéma 3.

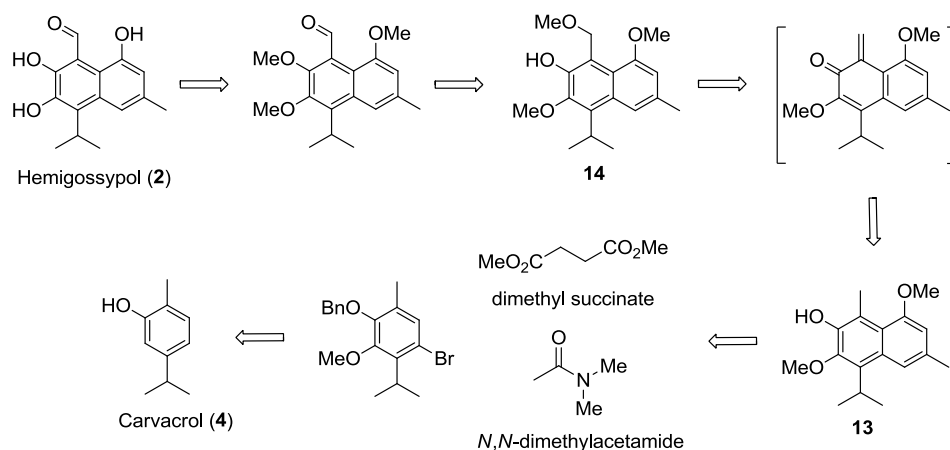
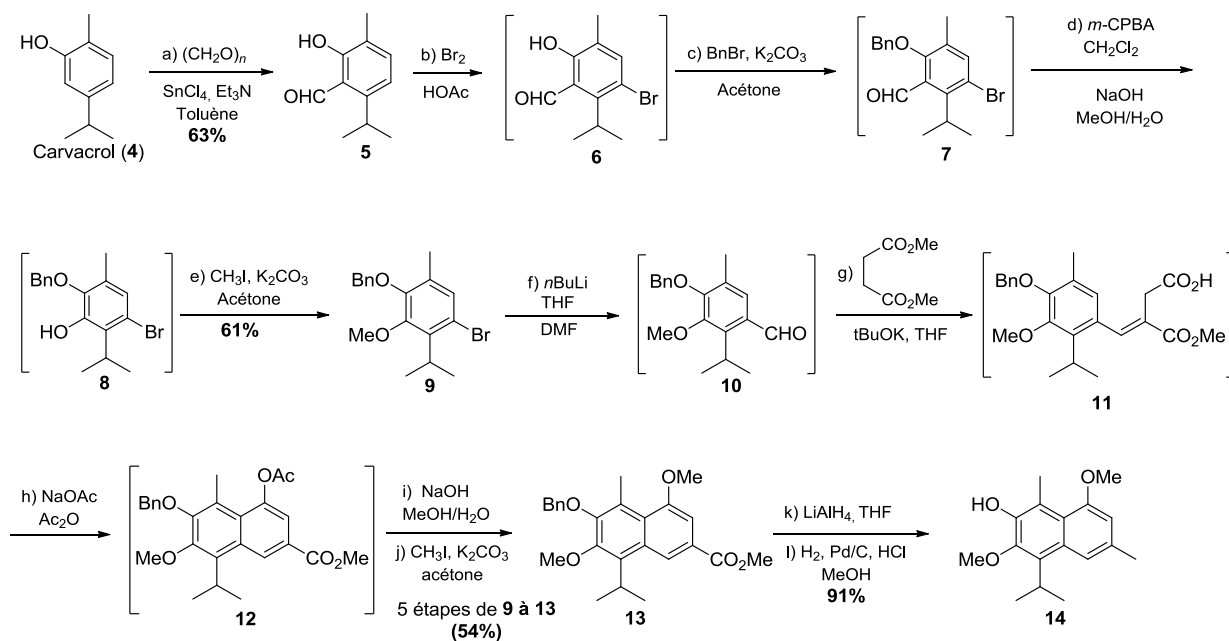


Schéma 3: La retrosynthèse de l'hémigossypol



Les conditions réactionnelles : (a)  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , toluène, après  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ , 100 °C, 8 h, 63%; (b)  $\text{Br}_2$ , HOAc/ $\text{H}_2\text{O}$ , t.a.; (c) bromure de benzyle ( $\text{BnBr}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acétone, t.a.; (d) Acide *m*-chlorobenzoïque (*m*-CPBA),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.; NaOH,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , reflux; (e)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acétone, t.a.; (f) *n*-BuLi, tétrahydrofurane (THF), -78 °C; *N,N*-diméthylformamide (DMF), -78 à -30 °C; (g) diméthyle succinate, *t*-BuOK, THF, t.a.; (h) NaOAc,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , reflux; (i) NaOH,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , reflux; (j)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acétone, t.a.; (k)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, t.a.; (l)  $\text{H}_2$  (1 Atm), 10% Pd/C, HCl (12 M), MeOH.

Schéma 4. La synthèse du 1-méthyl-2-naphtol (**14**)

Au départ du carvacrol (**4**), la réaction de formylation en présence  $\text{SnCl}_4$  comme catalyseur dans la synthèse multi étape de gossypol, permet d'accéder au salicyldaldéhyde (**5**) avec un rendement de 63%, à travers la méthode de Casiraghi.<sup>[80]</sup> Le composé **5** a subi une bromation suivie d'une protection du OH phénolique par un groupement benzyle pour donner l'intermédiaire **7**. L'oxydation de Dakin du composé **7** fourni le composé phénolique **8**, dont le OH a été à son tour protégé par l'intermédiaire de l'iodométhyle aboutissant au composé **9** avec un rendement de 61%. La réaction d'échange halogène-lithium poursuivie d'une réaction de formylation et de la condensation de Stobbe<sup>[81]</sup> avec la diméthyle succinate fourni l'intermédiaire **11**. La cyclisation électrophile par l'acétate de sodium, permet de générer le noyau naphthalène **12** après aromatisation. Ensuite le groupement acétyl porté par le noyau naphthalène a été remplacé par un méthyle pour fournir **13** avec un rendement de 54%. Les groupements ester et *O*-benzyle du composé **13** ont été réduits respectivement en groupement méthyle et en phénol permettant d'avoir le 1-méthyl-2-naphtol (**14**) avec un rendement de 91% (Schéma 4). L'intermédiaire **14** a été oxydé afin d'obtenir le composé **15** (Schéma 5). Le Tableau 3 résume les conditions optimales pour la réaction d'oxydation du composé **14**.

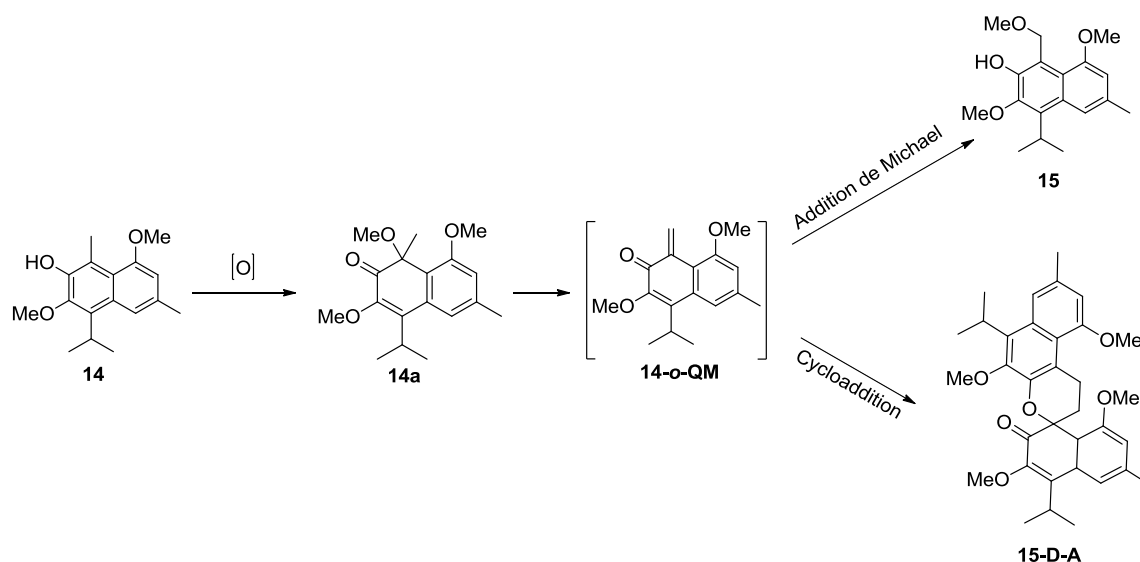


Schéma 5. L'oxydation du 1-méthyl-2-naphtol (**14**)

D'après le Tableau 3, la double utilisation du  $\text{Br}_2$  comme agent d'oxydation et nucléophile a conduit à la décomposition totale de l'intermédiaire **14**, l'emploi du DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) comme oxydant dans le méthanol à reflux qui joue le rôle de nucléophile génère le composé **14a** (Schéma 5). Tandis que l'utilisation de l'agent

oxydant Ag<sub>2</sub>O dans le méthanol, permet d'obtenir l'intermédiaire **15** (produit désiré) en 36% de rendement mélangé avec le composé **15-D-A**.

Entrée	Conditions de la réaction	Produit (Rendement)
1	Br <sub>2</sub> (1,3 équiv.), CCl <sub>4</sub> , 50°C, 4H	Décomposition
2	DDQ (1,5 équiv.), MeOH, reflux, 6H	<b>14a</b> (91)
3	Ag <sub>2</sub> O (1,5 équiv.), MeOH, reflux, 2H	<b>14</b> (36), <b>15-D-A</b> (23)
4	Ag <sub>2</sub> O (1,5 équiv.), MeONa (3 équiv.), MeOH, t.a, 3H	<b>15</b> (70)
5 <sup>a</sup>	Ag <sub>2</sub> O (1,5 équiv.), MeONa (3 équiv.), MeOH, t.a, 3H	<b>15</b> (90)

<sup>a</sup> : l'ajout lent du composé **14**.

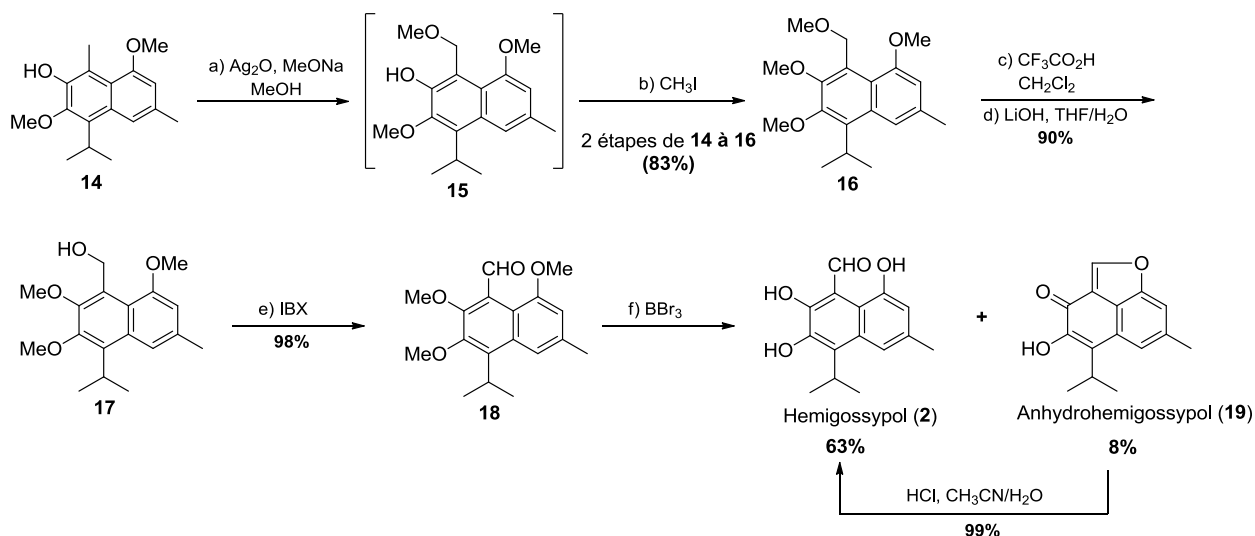
**Tableau 3. Les conditions d'oxydation du 1-méthyl-2-naphtol (14)**

Ce dernier a été obtenu *via* une réaction de cycloaddition type Diels-Alder (Entrée 3, Tableau 3). Afin d'accéder au produit désiré majoritairement, le méthanoate de sodium a été utilisé à la place du MeOH dans le but d'augmenter la nucléophilie. Ceci a permis de doubler le rendement du composé **15** passant de 36% à 70% (Entrée 4, Tableau 3). Le rendement du produit désiré a été considérablement augmenté par l'ajout lent du produit de départ **14**, en utilisant une ampoule à brome à pression constante (Entrée 5, Tableau 3).

Après avoir optimisé les conditions d'oxydation de l'intermédiaire **14** permettant l'accès au composé **15**, le groupement phénol de ce dernier a été protégé en utilisant l'iodométhane pour former le composé **16** avec 83% de rendement. Le composé **17** a été obtenu avec un rendement de 90%, après une déprotection sélective du groupement méthoxybenzylique, ensuite l'alcool benzylique du composé **17** a été oxydé par l'acide *o*-iodoxybenzoïque (IBX) dans le DMSO fournissant l'hémigossypol triméthyléther (**18**) avec un excellent rendement de 98%. La déprotection des groupements méthoxy du composé **18** par le BBr<sub>3</sub> (tribromure de bore) a donné l'hémigossypol (**2**) en 63% de rendement, mais mélangé avec 8% de l'anhydrohémigossypol (**19**). Il est important de noter que cet analogue d'hémigossypol peut en utilisant l'HCl dans un mélange acétonitrile-eau se transformer en hémigossypol (Schéma 6).

Une fois la synthèse totale de l'hémigossypol effectuée, l'étape suivante sera le processus de dimérisation afin d'accéder au gossypol (**1**). Zaki et ses collaborateurs ont rapporté que l'hémigossypol est instable en présence de l'oxygène,<sup>[82]</sup> ce qui représente un

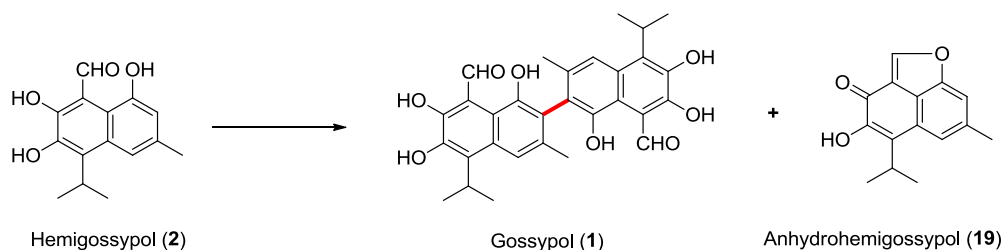
vrai challenge pour la dimérisation de cette molécule. Pour résoudre ce problème une série d'oxydants a été utilisée dans les réactions de couplage C-C tels que :  $\text{CuCl}_2/\text{R-NH}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ , DDQ,  $\text{VOF}_3$ , mais ces différents tests n'ont pas donné le résultat escompté.



### Schéma 6. La synthèse de l'hémigossypol (2)

Finalement une variété de peroxydes a été testée comme indiqué dans le Tableau 4. L'utilisation de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%) comme oxydant n'a pas abouti au gossypol, même après 12 h de réaction à température ambiante, seul 85% d'hémigossypol a été récupéré (Entrée 1, Tableau 4). Cependant, une dégradation totale de l'hémigossypol a été observée, après l'emploi de *m*-CPBA (Entrées 2 et 3, Tableau 4). En utilisant le peroxyde de ditertiobutyle ( $t\text{BuO}$ )<sub>2</sub> comme oxydant et en chauffant le milieu réactionnel à 130°C, le gossypol a été obtenu avec un rendement moyen de 46% (Entrée 4, Tableau 4). Vue l'instabilité du gossypol, de l'hémigossypol et la demi-vie du peroxyde de ditertiobutyle qui augmente quand on abaisse la température de la réaction (15 min à 130°C et 218 h à 100°C), il est convenable de changer l'agent oxydant et de diminuer la température de la réaction afin d'augmenter le rendement du gossypol obtenu. L'utilisation de ( $t\text{BuO}_2\text{Ac}$ ), un agent oxydant plus réactif que le peroxyde de ditertiobutyle et le chauffage à 110°C dans le toluène permet d'obtenir le gossypol avec une légère augmentation du rendement 52% versus 46% (Entrée 5, Tableau 4). Un rendement plus élevé encore du gossypol a été obtenu en gardant le même agent d'oxydation ( $t\text{-BuO}_2\text{Ac}$ ) et en chauffant à reflux dans le DCE (dichloroéthane)

(Entrée 6, Tableau 4). Si l'hémigossypol est fraîchement préparé, il est possible d'avoir un mélange de produits composé du gossypol et d'anhydrohémigossypol (Entrée 7, Tableau 4) ou la transformation directe de l'hémigossypol en anhydrohémigossypol (Entrée 8, Tableau 4).



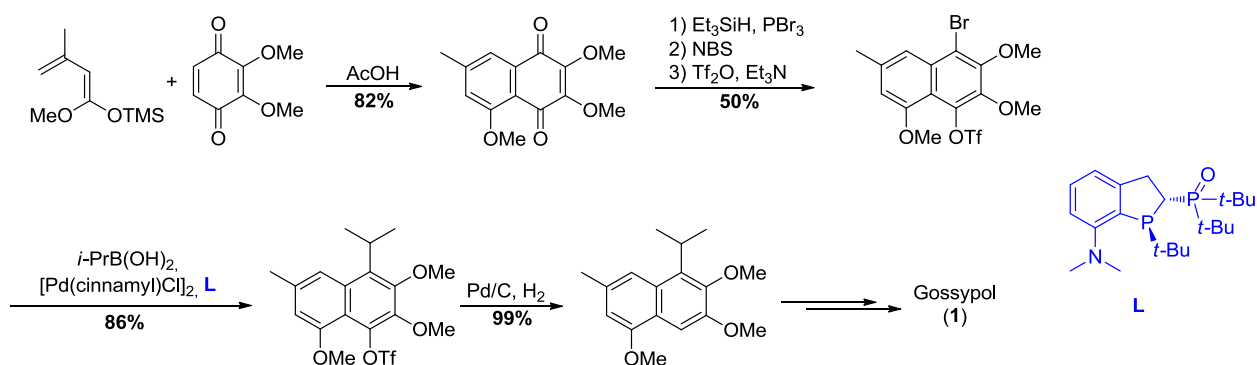
Entrée	Oxydant (2,2 éq)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rendement (%) du produit isolé
1	30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	t.a	12	<b>2</b> (85)
2	<i>m</i> -CPBA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	7	Dégradation
3	<i>m</i> -CPBA	CH <sub>3</sub> CN	t.a	7	Dégradation
4	( <i>t</i> -BuO) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	130	2	<b>1</b> (45)
5	<i>t</i> -BuO <sub>2</sub> Ac	Toluène	110	3,5	<b>1</b> (52)
6	<i>t</i> -BuO <sub>2</sub> Ac	DCE	80	4	<b>1</b> (76)
7 <sup>a</sup>	<i>t</i> -BuO <sub>2</sub> Ac	DCE	80	4	<b>1</b> (50), <b>19</b> (35)
8 <sup>b</sup>	<i>t</i> -BuO <sub>2</sub> Ac	DCE	80	12	<b>19</b> (81)

<sup>a</sup> : L'hémigossypol fraîchement préparé a été conservé au réfrigérateur pendant 2 jours

<sup>b</sup> : L'hémigossypol fraîchement préparé a été conservé au réfrigérateur pendant 2 semaines

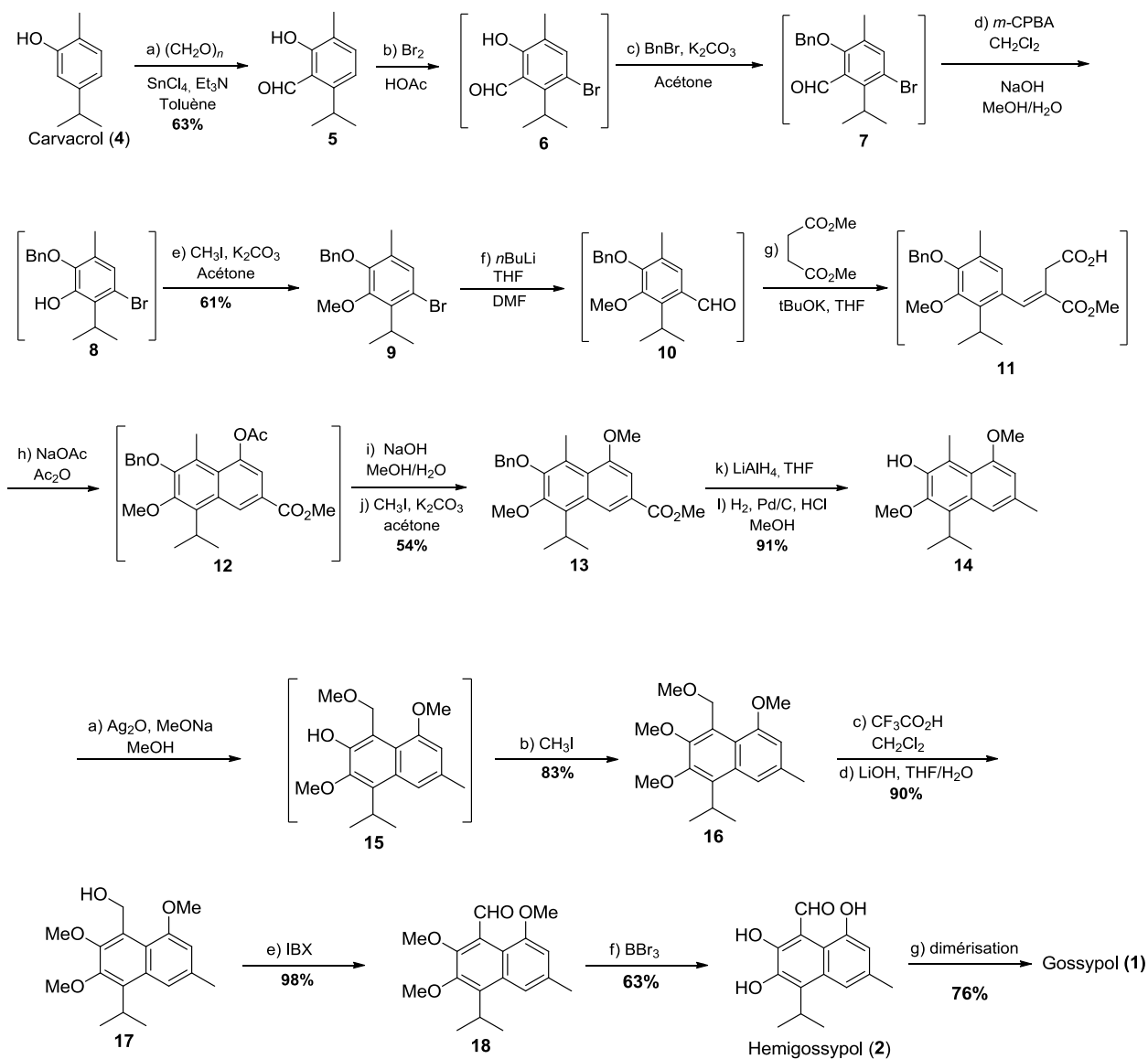
**Tableau 4: L'optimisation de conditions de synthèse du gossypol**

En 2015, Li et ses collaborateurs ont synthétisé un dérivé de l'intermédiaire **14**, qui permet aussi d'accéder au gossypol (Schéma 7).



**Schéma 7. La synthèse de l'analogue de l'intermédiaire 14 permettant l'accès au gossypol**

Comme on peut le constater, la synthèse totale du gossypol reste difficile et requiert de plusieurs étapes (Schéma 8).



16 étapes avec un rendement global de 7%

Schéma 8. La synthèse totale du gossypol.

## I. 5. Les différentes méthodes d'extraction du gossypol

Généralement, l'extraction d'un composé naturel se fait en 3 étapes successives sans compter l'étape du pré-traitement : l'extraction de la matrice végétale, le fractionnement de l'extrait et finalement la purification.

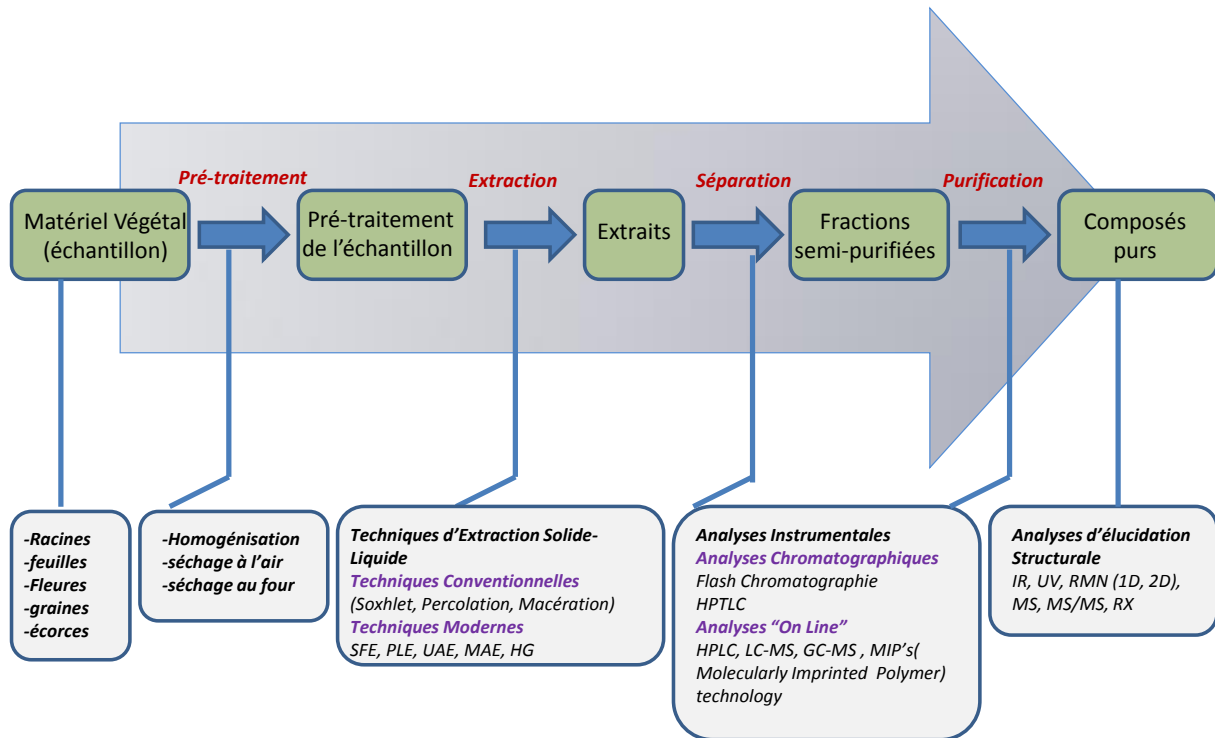


Figure 10. L'aperçu général d'un procédé d'extraction et de purification

L'instabilité du gossypol, rend ces étapes très délicates à mettre en œuvre et plus précisément les deux dernières souvent réalisées grâce à des techniques chromatographiques. Néanmoins quelques méthodes d'extraction du gossypol sont décrites dans la littérature et dépendent de plusieurs paramètres comme : la nature du solvant, la durée du chauffage, la température et le type de broyage. Voici quelques méthodes couramment utilisées pour l'extraction du gossypol à partir du cotonnier (*Gossypium barbadense*) connue par sa richesse en cette substance.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le gossypol a été extrait pour la première fois sous sa forme cristalline pure en 1899 par Marchlewski.<sup>[48]</sup> En réalité le gossypol obtenu par Marchlewski était sous forme de complexe de gossypol et d'acide acétique.

En 1918 Carruth et ses collaborateurs ont réalisé l'extraction du gossypol.<sup>[83]</sup> Cette méthode d'extraction a été longuement adoptée pour l'extraction du gossypol et d'ailleurs

elle est toujours utilisée jusqu'à présent avec quelques améliorations qui ont été apportées au fil des années par plusieurs chercheurs comme Clark, Campbell, Morris et Adams.<sup>[38,49,84]</sup>

### **I. 5.1. La méthode de Carruth<sup>[83]</sup>**

La méthode de Carruth permet d'extraire le gossypol à partir des graines de coton. Tout d'abord un pré-traitement des graines a été réalisé (graines décortiquées, broyées puis tamisées pour avoir une homogénéisation des particules). Les graines sont ensuite dégraissées par un traitement à l'éther de pétrole. Les graines ainsi débarrassées de la partie grasse sont ensuite séchées puis extraites par l'éther diéthylique. Il est à noter que la qualité des graines de coton influence la coloration de l'extrait étheré. Dans le cas de l'utilisation des graines fraîches, une coloration rouge cerise foncé est obtenue après sa concentration. Cette coloration devient presque noire si les graines utilisées sont beaucoup plus anciennes.

Le gossypol peut être obtenu par précipitation en rajoutant de l'éther de pétrole, mais un rendement beaucoup plus élevé du gossypol a été obtenu par le traitement de l'extrait étheré d'un volume qui varie de 1/2 à 1/3 d'acide acétique glacial. Ce traitement à l'acide acétique glacial provoque la formation du complexe gossypol-acide acétique qui précipite. Cette précipitation est lente et peut prendre entre quelques heures et quelques jours. Finalement, le précipité (gossypol + acide acétique) qui contient environ 10% d'acide acétique a été filtré et lavé avec de l'éther de pétrole.

Pour une meilleure purification, le gossypol acétique a été dissout dans l'éther diéthylique et ensuite 10 équivalents d'acide acétique sont rajoutés par équivalent du gossypol. Ensuite le volume de l'éther a été réduit, ce qui entraîne la formation du complexe gossypol-acide acétique. Par cette méthode les impuretés et la matière grasse ont été éliminées par le solvant, ce qui n'a pas été le cas pour la méthode de Marchlewski.

Pour récupérer le gossypol, le complexe gossypol-acide acétique a été dissout dans l'éther et ensuite de l'eau a été rajoutée afin de dissoudre l'acide acétique et par conséquent rompre la liaison gossypol acide acétique. L'évaporation de l'éther permet de récupérer le gossypol libéré formant des gros cristaux à la surface de la phase aqueuse. Enfin les cristaux du gossypol ont été récupérés par une recristallisation dans l'alcool.<sup>[83]</sup>

Carruth a aussi étudié la concentration idéale de l'acide acétique qu'il faut utiliser pour former le complexe-gossypol acétique et il a conclu que l'acide acétique à 80% permet d'avoir une meilleure précipitation du complexe, contrairement à l'acide acétique glacial.

### **I. 5.2. La méthode de Clark<sup>[49]</sup>**

Clark<sup>[49]</sup> a amélioré la méthode de Carruth pour augmenter le rendement du gossypol. Après le pré-traitement classique comme dans la méthode de Carruth suivi du dégraissage et d'un séchage, 3 Kg des graines ont été extraites par 7,5 L de l'éther diéthylique. Ensuite le volume de l'extrait étheré a été réduit à 1 L. Ce volume a été filtré et évaporé afin d'obtenir 400 mL d'extrait. Sur cette solution a été rajouté 300 mL d'acide acétique et le mélange laissé au repos afin d'aider à la recristallisation du complexe gossypol-acétique. Après 2 heures le gossypol-acétique a été récupéré, lavé avec de l'acide acétique puis séché. Avec une température de fusion comprise entre 184-187°C, ces cristaux donnent en solution dans l'éther une coloration rouge brunâtre, ce qui indique la présence des impuretés. Ces impuretés ont été difficiles à séparer par recristallisation. Cependant, la purification du gossypol est possible en détruisant le complexe gossypol-acétique, par la suite faire une recristallisation du gossypol libéré dans un solvant approprié.

Comme exemple de purification du gossypol, 50 mg du gossypol-acétique ont été solubilisées dans 400 mL d'éther diéthylique. Sur cette solution 4 volumes d'eau ont été rajoutés, le mélange a été par la suite agité pour faire passer l'intégralité du gossypol dans la phase organique. Après l'évaporation d'éther, une masse poreuse insoluble dans de l'eau a été obtenue. Cette masse pourrait être décomposée en rajoutant de l'eau glacée. Après ce traitement 45 mg du gossypol brute ont été obtenues, après une filtration et un lavage avec de l'eau.

Cette masse brute du gossypol a été solubilisée dans l'éther puis filtrée. Sur le filtrat un volume (2 fois plus le volume du filtrat) d'éther de pétrole a été rajouté. La solution totale a été évaporée sous une pression réduite jusqu'à ce que les cristaux commencent à se former. Par la suite un petit volume d'éther de pétrole a été rajouté sur le concentrât, provoquant la cristallisation rapide du gossypol. Ce procédé a été répété plusieurs fois afin de récupérer le maximum du gossypol.

### **I. 5.3. La méthode du gossypolate de sodium<sup>[83]</sup>**

Cette méthode a été utilisée pour enlever le gossypol et d'autres colorants de l'huile de coton. Elle se base essentiellement sur l'insolubilité du sel du gossypol dans l'huile de coton. Les graines préparées par la méthode de Carruth sont extraites par l'éther diéthylique. L'extrait étheré est par la suite mélangé avec un léger excès d'une solution

aqueuse de soude concentrée. Le gossypolate de sodium ainsi formé passe dans la phase aqueuse. Cette dernière est neutralisée par l'acide pour transformer la gossypolate en gossypol. Le gossypol est finalement récupéré par l'ajout de l'acide acétique chaud sous forme de complexe gossypol-acétique. L'utilisation de cette méthode reste néanmoins très limitée car le gossypol s'oxyde facilement dans les solutions basiques exposées à l'air libre. Cependant, cette oxydation peut être retardée ou limitée par l'ajout du « dithionite de sodium »  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ .<sup>[83]</sup>

#### **I. 5.4. La méthode du borax<sup>[85]</sup>**

La méthode du borax est rarement utilisée pour l'extraction du gossypol, cependant Zhou<sup>[86]</sup> et ses collaborateurs l'ont utilisée pour récupérer le gossypol solubilisé par l'éther de pétrole lors du processus du déshuilage des graines de coton. Cette méthode consiste à rajouter une solution de borate de sodium (borax) à 1% dans l'extrait d'éther de pétrole pour former le complexe gossypol-borate. Seshadri et ses collaborateurs ont utilisé la même approche sur un extrait d'éther diéthylique.<sup>[85]</sup>

#### **I. 5.5. La méthode de Pons<sup>[87]</sup>**

Pons et ses collaborateurs ont réussi à extraire le gossypol à partir des graines de coton, en utilisant un mélange eau-acétone. Tout d'abord les conditions d'extraction ont été étudiées (pourcentage eau/acétone, température d'extraction). Ses études ont montré que l'utilisation d'un pourcentage variant de 25 à 30% du solvant (eau/acétone) à 30°C permet d'extraire le maximum possible du gossypol.<sup>[87]</sup>

En conclusion de cette partie, l'extraction du gossypol des graines de coton reste très difficile avec beaucoup d'étapes unitaires. Elle peut prendre plusieurs jours avec une quantité importante de solvant utilisé. Etant donné que c'est le principal moyen d'obtention du gossypol commercial, il serait judicieux de trouver un moyen plus simple pour extraire ce composé naturel.

## **II. Les principaux dérivés du gossypol**

La structure du gossypol montre deux sites très réactifs que sont la fonction aldéhyde et les groupements phénoliques. Cette réactivité du gossypol est à l'origine de la formation

de ses différents dérivés. Ces dérivés sont non seulement beaucoup plus stables que le gossypol mais ils sont à l'origine à la détermination de sa structure.<sup>[38]</sup>

## II. 1. Les bases de Schiff (Formation de la liaison C-N et/ou C=N)

Beaucoup d'études ont suggéré que la toxicité du gossypol est due au groupement aldéhyde.<sup>[88,89]</sup> Afin de diminuer le caractère toxique du gossypol, une condensation avec différentes amines primaires a été effectuée. Cette modification est indiscutablement la transformation chimique la plus étudiée sur le squelette du gossypol probablement en raison de la réactivité entre la fonction aldéhyde et les amines primaires (Schéma 9)

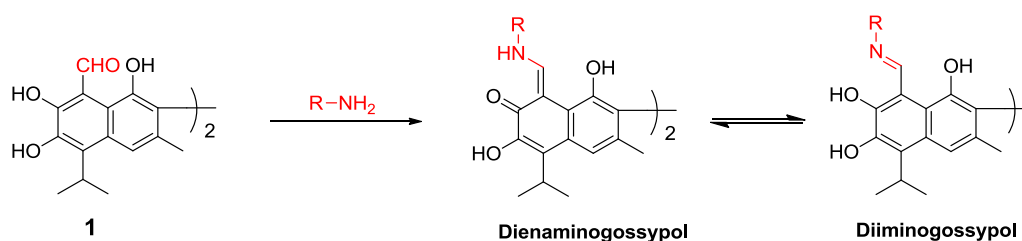


Schéma 9. Les bases de Schiff du gossypol

Les dérivés bases de Schiff du gossypol existent en équilibre enamine/imine. Dao et ses collaborateurs ont suggéré un mécanisme pour expliquer l'équilibre tautomère entre ses différentes bases.<sup>[90]</sup> Ils ont avancé une hypothèse selon laquelle la formation des bases de Schiff se ferait *via* un intermédiaire carbinol. Ainsi, suivant la voie de déshydratation, une forme sera prépondérante par rapport à l'autre (Schéma 10). Cet équilibre tautomérique entre les bases de Schiff a été étudié par la RMN <sup>1</sup>H et l'IR.<sup>[90-92]</sup> Maltin<sup>[93]</sup> et ses collaborateurs ont montré que le dianilinogossypol existe en forme enamine. L'analyse par la RMN <sup>13</sup>C a montré la présence d'un pic à 174 ppm caractérisant le groupement carbonyle. Un couplage a été mis en évidence par la RMN <sup>1</sup>H entre l'hydrogène porté par l'atome d'azote et celui porté par l'atome du carbone adjacent (R-NH-CH-G), favorisant la forme enamine.

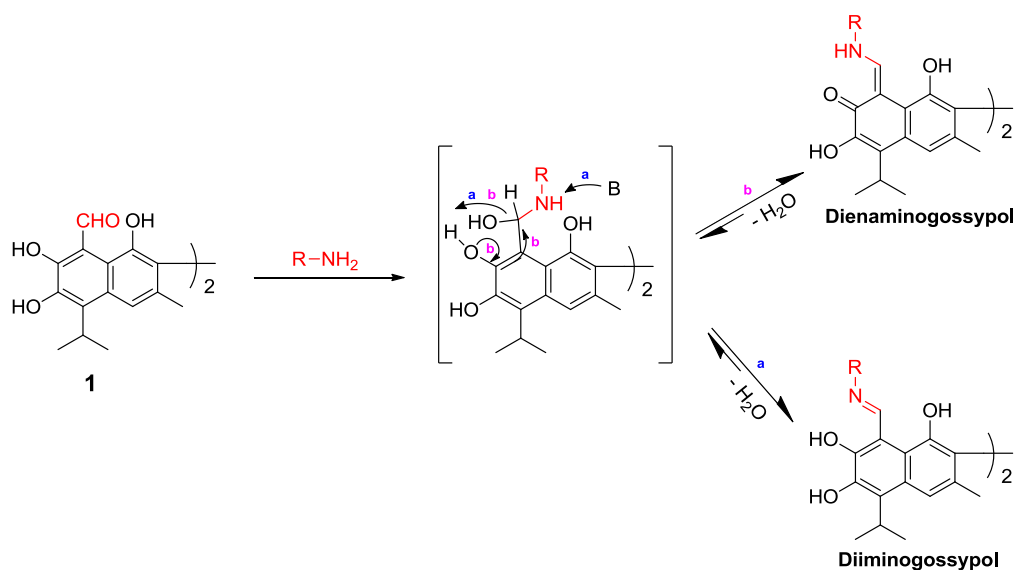


Schéma 10. L'équilibre enamine/imine

Ces résultats ont été confirmés par une analyse RX du dianilino-gossypol, obtenu par cristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et du dichlorométhane.<sup>[56]</sup>

Przybylski<sup>[94]</sup> et ses collaborateurs ont décrit que les bases de Schiff dérivées des amines primaires aliphatiques ou aromatiques se présentent toutes sous la forme énamine tandis que l'utilisation des dérivés de l'hydrazine permet de générer la forme imine (Schéma 11).

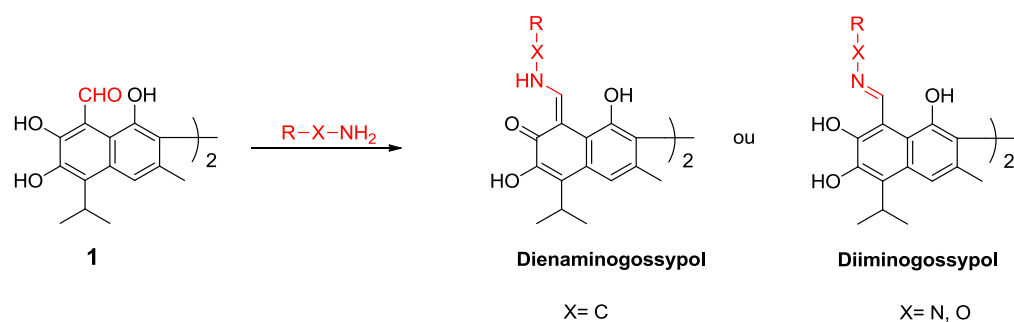
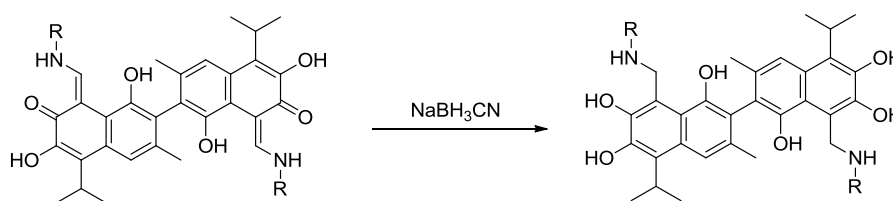


Schéma 11. L'équilibre amine/imine en fonction de la nature du substituant sur l'amine primaire

Les dérivés bases de Schiff du gossypol peuvent être stabilisés par une réduction, en amine secondaire. Deux agents de réduction ont été utilisés, le borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) et le cyanoborohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ). L'utilisation du  $\text{NaBH}_4$ , peut réduire la base de Schiff en une amine secondaire mais aussi va régénérer la fonction aldéhyde et la réduire en alcool primaire. Le remplacement du  $\text{NaBH}_4$  par le cyanoborohydrure de sodium

connu pour être un agent de réduction plus doux que le  $\text{NaBH}_4$  permet de réduire la base de Schiff en une amine secondaire sans aller jusqu'au stade de l'aldéhyde (Schéma 12).<sup>[95]</sup>

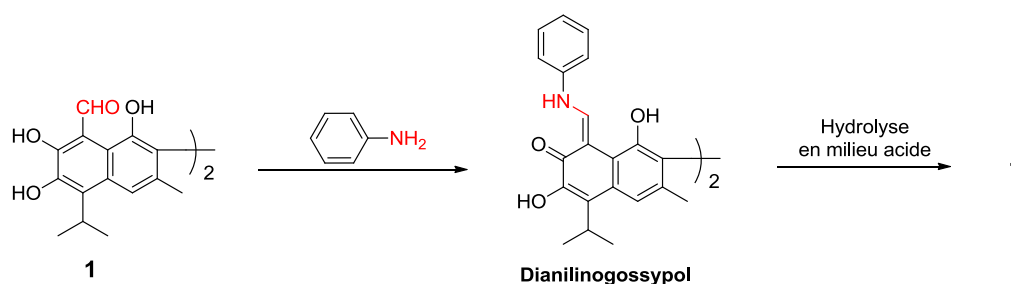


**Schéma 12. La réduction de bases de Schiff en amine secondaire**

### II. 1. 1. Le dianilino-gossypol

La réactivité entre le groupement aldéhyde du gossypol et les amines primaires a été mise en avant par Clark<sup>[83]</sup> et Carruth<sup>[49]</sup> pour estimer la quantité totale du gossypol. Les deux auteurs ont utilisé l'aniline comme agent de précipitation pour le gossypol.

Carruth a réalisé l'extraction du gossypol par l'éther à partir de graines de coton, ensuite 5% du poids total de cet extrait a été rajouté à l'aniline. L'ensemble a été chauffé dans un bain puis laissé au repos pendant une semaine pour former le maximum possible de dianilino-gossypol un produit de coloration jaune claire.<sup>[83]</sup>



**Schéma 13. L'obtention du gossypol par l'hydrolyse du dianilino-gossypol**

Clark a utilisé la même méthode pour former le dianilino-gossypol par l'ajout de 10 équivalents d'aniline à chaud sur le gossypol. La régénération au gossypol à partir de dianilino-gossypol reste possible par une simple hydrolyse en milieu acide (Schéma 13).<sup>[49]</sup>

### II. 1. 2. Les demi-bases de Schiff

Les demi-bases de Schiff ont été obtenues par Dodou et ses collaborateurs.<sup>[96]</sup> Les auteurs ont observé lors de l'hydrolyse des bases de Schiff en gossypol, la formation de demi-bases de Schiff à travers une hydrolyse partielle en milieu acide (Schéma 14).

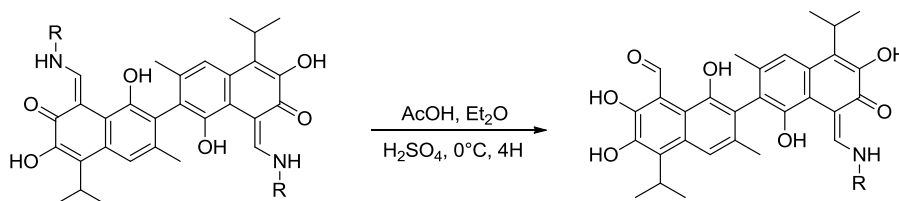


Schéma 14. La Synthèse de demi-bases de Schiff

### II. 1. 3. Les bases de Schiff dérivées de diamine

Plusieurs auteurs<sup>[97,98]</sup> ont montré que le gossypol peut former des ponts intramoléculaires à travers l'addition nucléophile de diamines comme par exemple la cadavérine sur les aldéhydes des deux unités naphtyles du gossypol. Les produits résultants de ce pontage ne sont pas stables chimiquement et ne possèdent pas la même structure chimique. Lu et ses collaborateurs ont rapporté que la formation du gossypol ponté avec des dérivés de diamine est conditionnée par la présence de quatre carbones au moins entre les deux fonctions amines.<sup>[97]</sup> Kunesch et ses collaborateurs<sup>[99]</sup> ont constaté que l'ajout de la

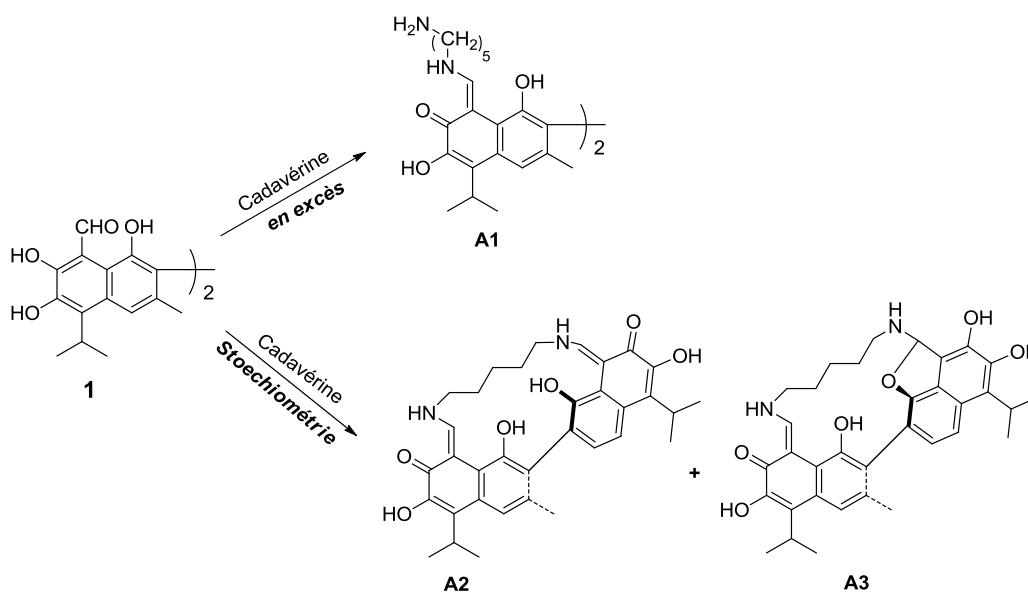


Schéma 15. Formation du gossypol ponté

cadavérine en excès sur le gossypol limite la formation du gossypol ponté **A2** et/ou **A3** générant plutôt le composé non ponté **A1** (Schéma 15).

Plusieurs auteurs comme Kenar<sup>[56]</sup> et Lu<sup>[97]</sup> ont présenté dans des revues scientifiques, une librairie des bases de Schiff synthétisées à partir du gossypol ainsi que les principales modifications chimiques réalisées sur le gossypol depuis plusieurs années. Ces revues sont très intéressantes pour avoir une idée précise et globale sur la réactivité du gossypol.

#### II. 1. 4. La complexation des bases de Schiff avec des cations

La complexation du gossypol avec les métaux alcalins, les métaux de transition et les lanthanides a été réalisée par un certain nombre de scientifiques. Cette complexation a un impact sur l'équilibre tautomère du gossypol.<sup>[100-103]</sup> La complexation avec le Fer par exemple, a été mise en évidence pour comprendre ses interactions avec l'ADN.<sup>[104]</sup> Przybylski et ses collaborateurs ont intensivement étudié les complexes formés entre le gossypol et leurs dérivés bases de Schiff vis-à-vis des cations mono et bivalent, *via* des techniques analytiques différentes (RMN <sup>1</sup>H, FT-IR, PM5, ESI-MS).<sup>[105-110]</sup> Dans l'objectif de comprendre la différence de complexation entre les cations métalliques, les auteurs ont sélectionné une gamme des cations monovalent de taille différente (Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup> et Cs<sup>+</sup>) et les ont complexé avec une base de Schiff dérivée d'éther couronne (Figure 11). En effet, les éthers couronnes sont connus pour leur pouvoir de complexation des alcalins et des alcalino-terreux.<sup>[111-115]</sup> Les résultats ont montré que les complexes formés avec les ions hydrogènes (2H<sup>+</sup>) sont les plus stables. Ces derniers sont suivis par les complexes formés avec 2K<sup>+</sup> > 4Li<sup>+</sup> > 2Na<sup>+</sup> > 4Na<sup>+</sup>. Il est important de signaler que les complexes les moins stables sont ceux formés avec 2Rb<sup>+</sup>, 2Li<sup>+</sup> et 2Cs<sup>+</sup>. Ce résultat montre aussi que cette base de Schiff peut se complexer différemment avec le même type de cations (Li<sup>+</sup> et Na<sup>+</sup>).

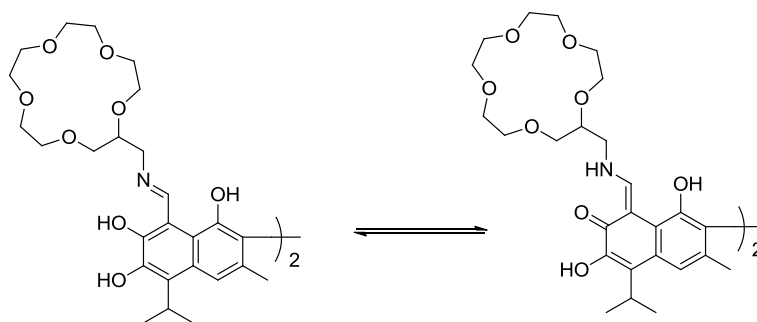
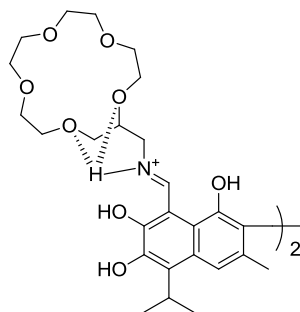


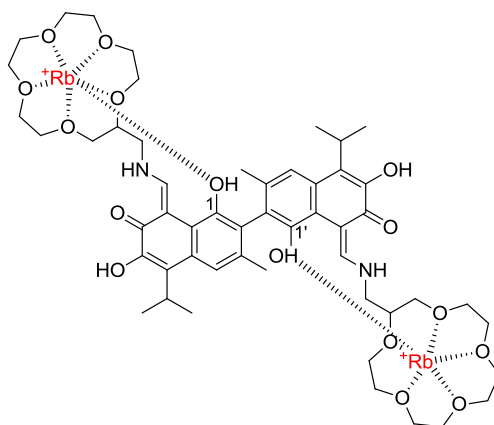
Figure 11. L'équilibre imine-énamine de la base de Schiff dérivée d'éther couronne.

Les analyses du complexe base de Schiff et le cation  $H^+$  ont montré que ce dernier est localisé sur l'atome d'azote ce qui favorise la forme tautomère imine-imine et que ce cation interagit avec deux atomes d'oxygène de l'éther couronne (Figure 12).



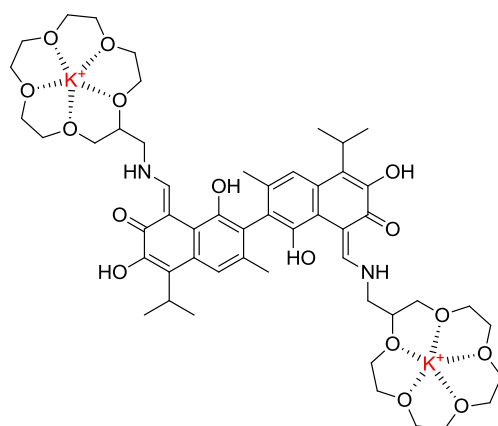
**Figure 12. L'interaction entre  $H^+$  et la base de Schiff dérivée d'éther couronne.**

Dans le cas du complexe formé entre la base de Schiff dérivée d'éther couronne et 2 équivalents de  $Rb^+$ , les auteurs ont observé que tous les atomes d'oxygène de l'éther couronne étaient impliqués dans les interactions avec les deux cations et que ces derniers interagissaient beaucoup plus fortement encore avec les deux oxygènes en position 1 et 1' (Figure 13).



**Figure 13. Les interactions entre la base de Schiff dérivée d'éther couronne et les deux cations  $Rb^+$  et  $Cs^+$**

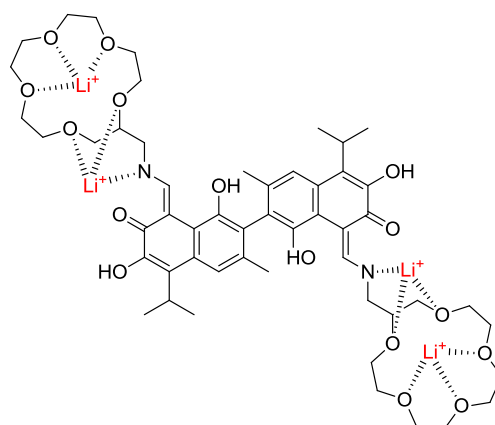
Des calculs ont été réalisés afin de corroborer les observations expérimentales. Ainsi, ces derniers ont montré logiquement que les cations  $K^+$  correspondent parfaitement à la cavité de l'éther couronne. Pour cette raison ces cations interagissent exclusivement qu'avec les oxygènes de l'éther couronne (Figure 14).



**Figure 14. Les interactions entre les cations  $K^+$  et la base de Schiff dérivée d'éther couronne.**

En ce qui concerne les complexations entre les cations  $2Li^+$  et  $2Na^+$  les résultats obtenus ont montré que ces deux cations se déplacent à une vitesse importante entre les oxygènes d'éther couronne.

Les résultats de l'analyse des complexes  $4Li^+$  et  $4Na^+$  ont indiqué que les quatre cations se cordonnaient de deux manières différentes. Deux des quatre cations interagissent avec trois atomes d'oxygènes d'une partie de l'éther couronne, tandis que les deux autres cations interagissent avec les deux atomes d'oxygènes restants et l'atome d'azote (Figure 15).



**Figure 15. Les interactions entre les quatre cations  $Li^+$  avec la base de Schiff dérivée d'éther couronne.**

Dans tous ces complexes la forme enamine reste la forme la plus stable sauf pour le complexe avec le proton  $H^+$  où celui-ci est localisé sur l'atome de l'azote ce qui favorise la

formation de l'imine. Przybylski et ses collaborateurs ont préparé plusieurs types de bases de Schiff afin d'étudier leur complexation avec  $\text{Ag}^+$ .<sup>[107]</sup>

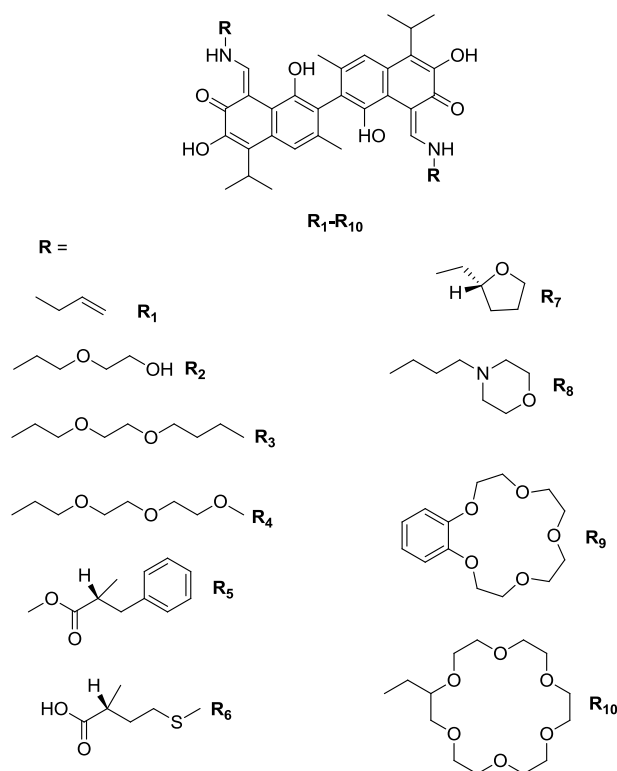


Figure 16. Les bases de Schiff (Ligands) pour la formation de complexes avec  $\text{Ag}^+$

Les résultats ont montré que le cation  $\text{Ag}^+$  peut donner plusieurs complexes ( $\text{AgL}^+$ ,  $\text{Ag}_2\text{L}^{2+}$ ,  $\text{Ag}_3\text{L}_2^{3+}$ ) selon la nature de base de Schiff (L) (Figure 16). Les résultats de cette étude ont montré que les bases de Schiff (R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>), forment deux types de complexes avec l' $\text{Ag}^+$  qui sont ( $\text{AgL}^+$  et  $\text{Ag}_2\text{L}^{2+}$ ). En plus de ces deux types, d'autres complexes ( $\text{AgL}_2^+$ , et  $\text{Ag}_3\text{L}_2^{3+}$ ) ont été obtenus dans le cas de complexation entre le cation  $\text{Ag}^+$  et les bases de Schiff (R<sub>8</sub>-R<sub>10</sub>). Les analyses ont montré que le complexe le plus stable est celui d' $\text{AgL}^+$ . Les analyses RMN <sup>13</sup>C ont montré que ce complexe ( $\text{AgL}^+$ ) existe en forme énamine-énamine et que l'oxygène O<sub>7</sub> du carbonyle est le seul atome du squelette gossypol qui participe à la complexation avec l' $\text{Ag}^+$ . Les structures les plus favorables obtenues par complexation entre l' $\text{Ag}^+$  et la base de Schiff ont été étudiées à travers des calculs suivant la méthode AM1d, les résultats obtenus sont mentionnés dans la Figure 17.

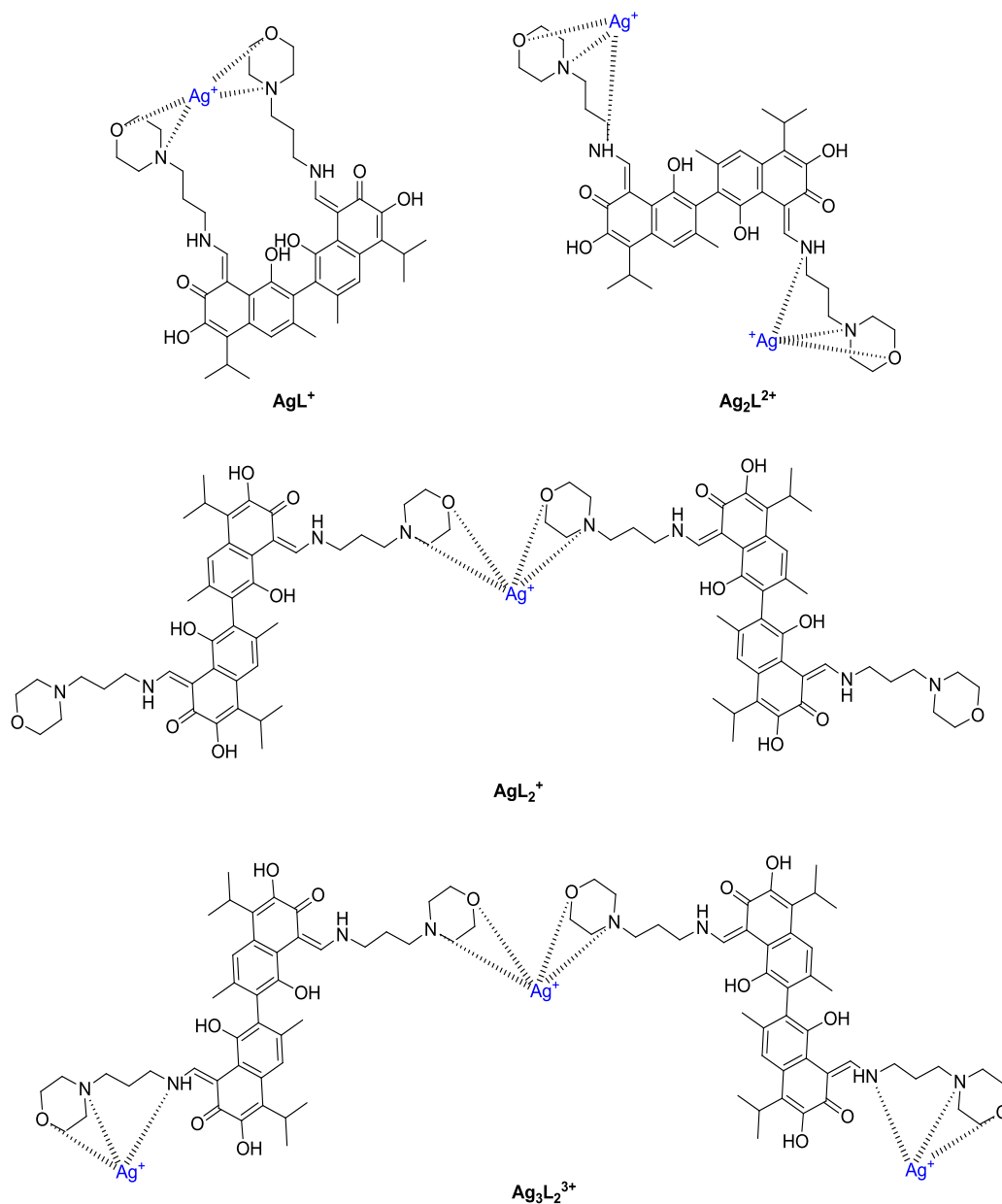
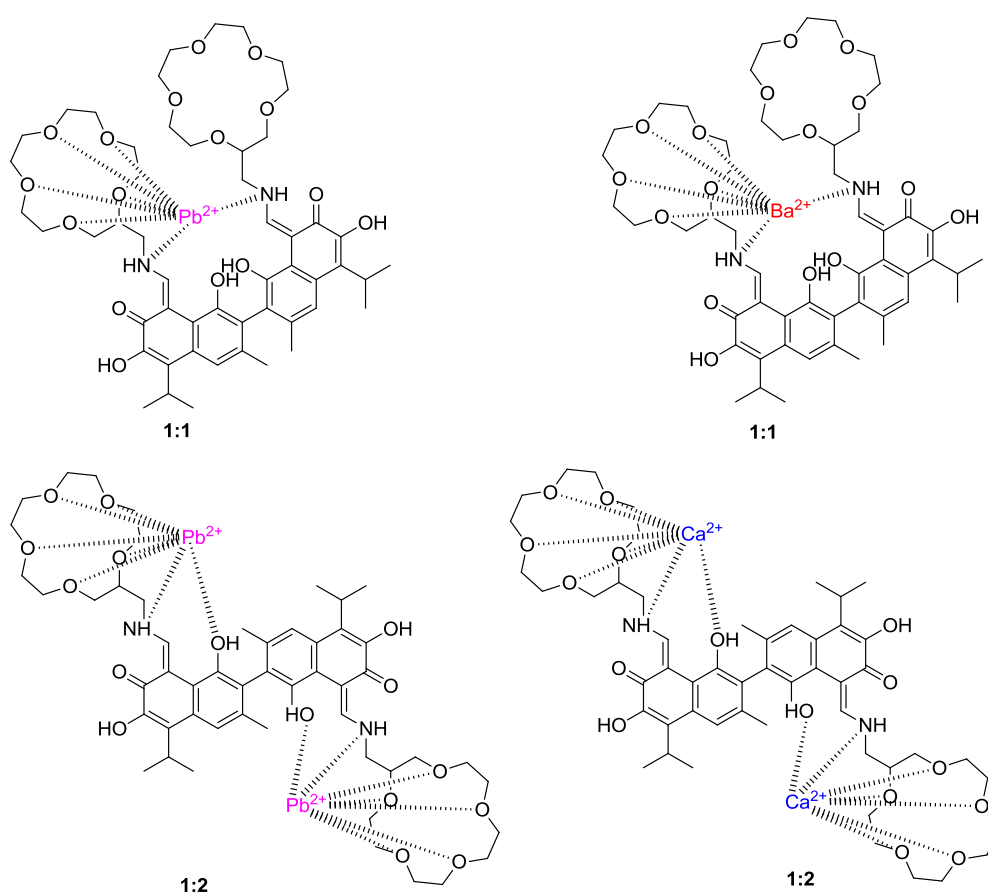


Figure 17. Les différents complexes obtenus entre l' $\text{Ag}^+$  et la base  $\text{R}_8$

La complexation des bases de Schiff dérivées d'éther couronne avec des cations bivalents tels que  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$  a été étudiée par Przybylski et ses collaborateurs.<sup>[106]</sup> Durant leur étude les auteurs ont constaté que les cations métalliques ( $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$ ) ne peuvent pas formés des complexes stables avec la base de Schiff dérivée d'éther couronne. Cependant les cations ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ) peuvent formés des complexes stables mais cela dépend du nombre d'équivalents du cation utilisé. Il a été démontré que  $\text{Ba}^{2+}$  ne permet pas la formation d'un

complexe stable avec la base de Schiff dérivée de l'éther couronne sauf dans le cas d'un ratio 1 : 1 entre la base de Schiff et  $Ba^{2+}$ . La même chose a été observée avec  $Ca^{2+}$  mais en utilisant cette fois-ci un ratio 1 : 2 entre la base de Schiff et  $Ca^{2+}$ . Pour  $Pb^{2+}$  on peut former des complexes stables avec les deux ratios différents entre la base de Schiff et  $Pb^{2+}$  : ratio 1 : 1 et ratio 1 : 2 (Figure 18).

Les analyses RMN ont montré que tous les complexes obtenus existent sous la forme énamine-énamine et que les oxygènes en position 1 et 1' participent à la complexation dans le cas de  $Ca^{2+}$  et  $Pb^{2+}$  (ratio 1 : 2) (Figure 18).



**Figure 18. Les différents complexes obtenus avec  $Ca^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  et  $Ba^{2+}$**

Dans le but de comprendre le rôle de la base de Schiff dans la complexation avec les différents cations, Przybylski et ses collaborateurs ont étudié cette dernière en utilisant la base de Schiff dérivée de la 5-hydroxy-3-oxapentylamine avec les cations bivalents ( $Ca^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  et  $Ba^{2+}$ ). Il faut rappeler ici que ces cations bivalents ont abouti à des complexes stables

avec la base de Schiff dérivée d'éther couronne (Figure 18). Les résultats de cette étude ont montré que les trois cations forment des complexes stables avec un ratio de 1 : 1 en présence de la base de Schiff dérivée de la 5-hydroxy-3-oxapentylamine et que le mode de complexation de ces trois cations bivalent diffère selon le cation.<sup>[108]</sup>

Les auteurs ont montré que  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$  se complexent avec quatre atomes d'oxygènes, tandis que  $\text{Pb}^{2+}$  avec six atomes d'oxygènes (Figure 19).

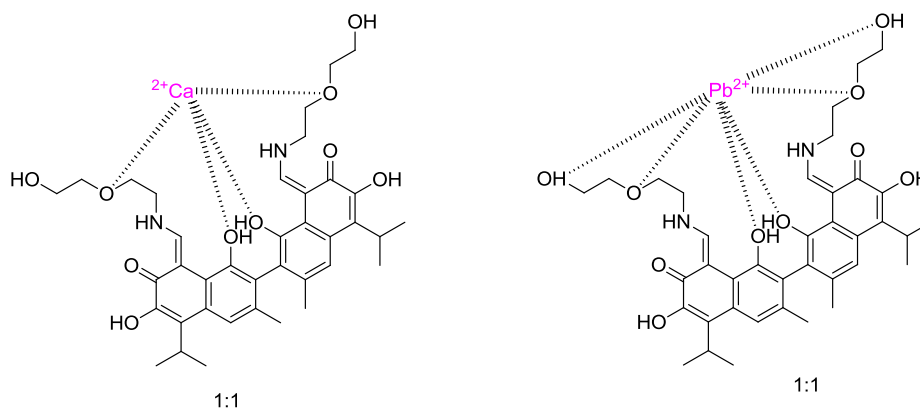


Figure 19. La différence de complexation entre le  $\text{Ca}^{2+}$  et le  $\text{Pb}^{2+}$ .

Il s'est avéré selon les analyses RMN en ce qui concerne les complexes formés, que la forme énamine-énamine reste la plus stable.

## II. 2. Les esters du gossypol

L'acétylation du gossypol (Schéma 16) est une approche évidente pour protéger les phénols du gossypol. Miller<sup>[116]</sup> et ses collaborateurs ont utilisé un mélange d'anhydride acétique et de l'acétate de sodium pour former le gossypol hexaacétate.

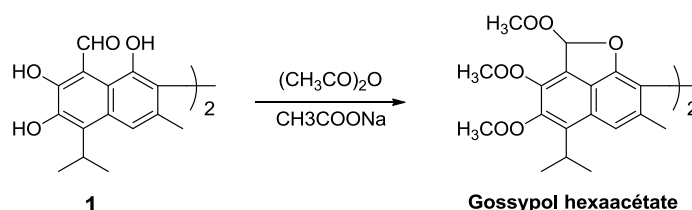


Schéma 16. L'acétylation du gossypol

Cette réaction effectuée dans des conditions très douces, donne un mélange de deux produits qui sont : le gossypol hexaacétate jaune et le gossypol hexaacétate blanc. Ce dernier peut être converti en gossypol hexaacétate jaune en utilisant de l'anhydride

acétique et de l'acétate de sodium ou de la pyridine. Il paraît que le gossypol hexaacétate jaune est formé à partir du gossypol hexaacétate blanc.<sup>[116]</sup>

La formation des esters du gossypol est assez compliquée à cause de la présence de 3 formes tautomères du gossypol. En réalité l'acétylation du gossypol génère 5 composés (**A4**, **A5**, **A6**, **A7**, **A8**) différents. Ces derniers peuvent être séparés et caractérisés par HPLC (Figure 20).<sup>[57]</sup>

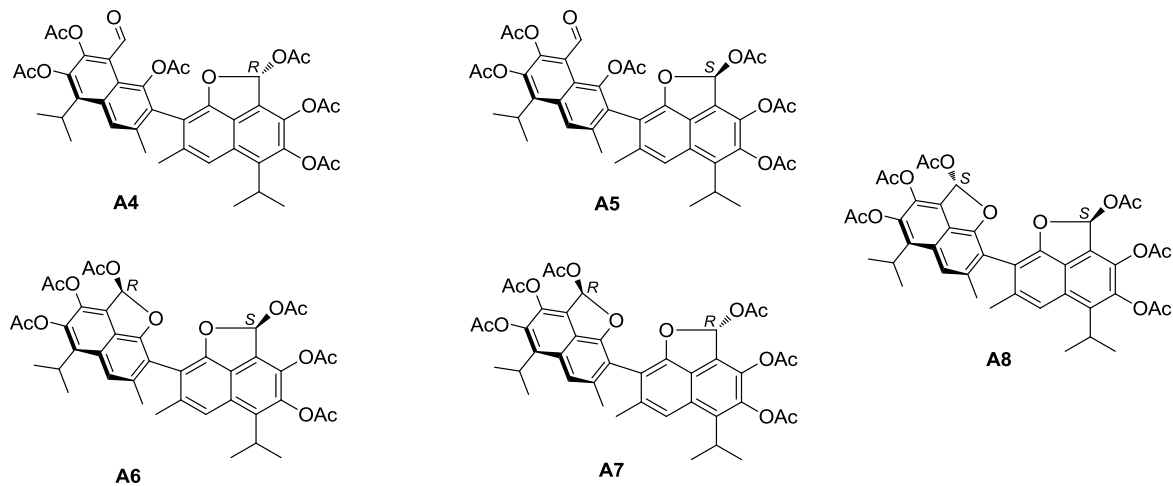


Figure 20. Les cinq composés d'acétylation du gossypol séparés par HPLC

### II. 3. Les éthers du gossypol

Les éthers du gossypol ont été synthétisés par Adams et Morris,<sup>[117]</sup> afin de confirmer la structure du gossypol. L'action du diméthyle sulfate sur le gossypol dissout dans une solution du méthanol et du KOH a donné deux composés plus stables que les esters du gossypol, qui sont le tétraméthyl éther et l'hexaméthyl éther du gossypol. Ce dernier existe sous deux formes tautomères : l'hexaméthyl éther (rouge) et l'hexaméthyl éther (blanc) (Schéma 17).

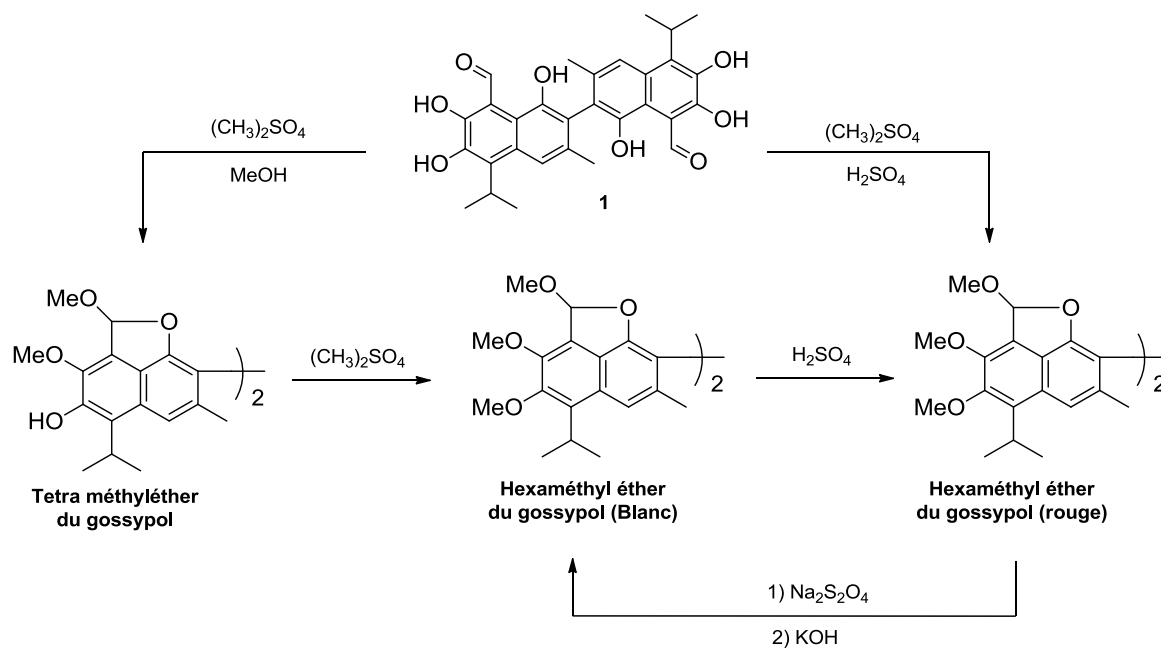


Schéma 17. Les éthers du gossypol

L'hexaméthyl éther du gossypol existe en 3 formes différentes (a, b et c). Le ratio entre ces trois formes a montré une prépondérance de la forme (c) par rapport aux autres formes (a et b) 27% (a) : 21% (b) : 52% (c) (Figure 21).<sup>[118]</sup>

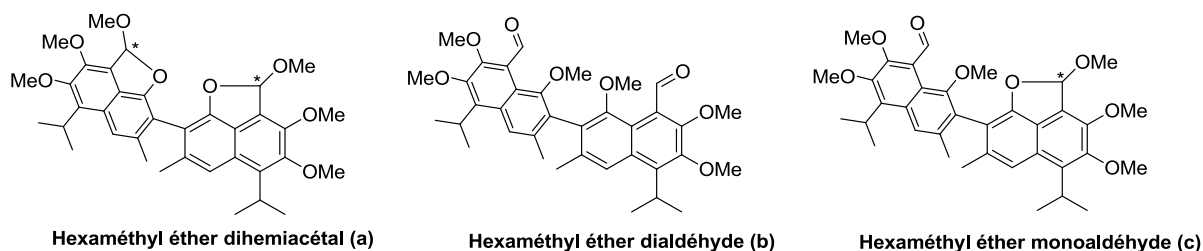


Figure 21. Les trois formes de l'hexaméthyl éther du gossypol

La configuration du carbone asymétrique de l'hexaméthyl éther dihémiacétal (a) a été identifiée par Ibragimov<sup>[119]</sup> et ses collaborateurs. Ces auteurs ont réussi à séparer les trois formes tautomères de ce composé par une recristallisation. La configuration exacte de chacune de ses formes a été déterminée par analyse RX (Figure 22).

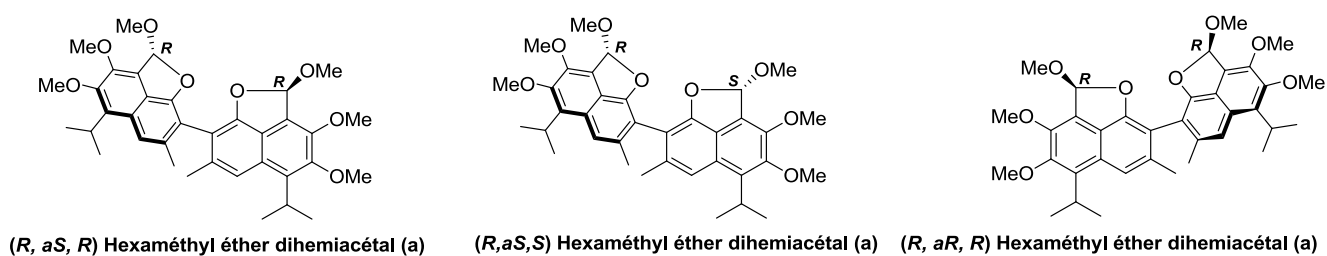


Figure 22. Les trois formes tautomères de l'hexaméthyl éther du gossypol

L'obtention du gossypol à partir de ces dérivés étherés est possible via une déprotection à l'aide de  $\text{BBr}_3$  en présence d' $\text{HCl}$  concentré.<sup>[120]</sup>

### II. 3. 1. Le gossypol glycosylé

Dans l'objectif d'augmenter la solubilité du gossypol et faciliter son absorption dans un système biologique, Yin et ses collaborateurs ont synthétisé pour la première fois le gossypol glycosylé (Schéma 18).<sup>[121]</sup>

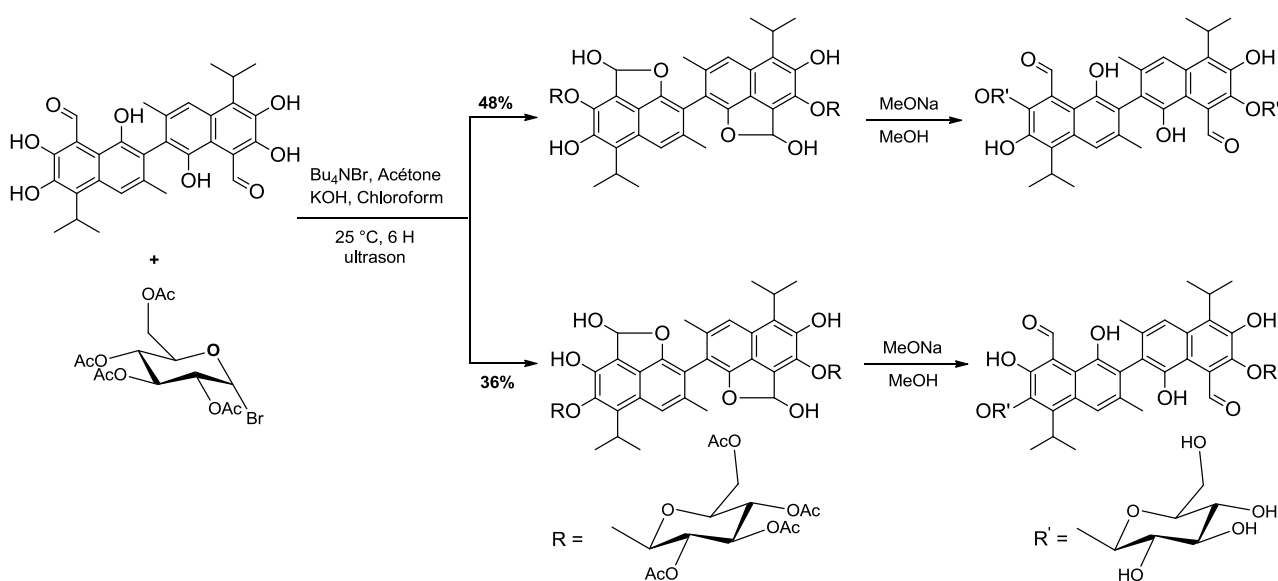
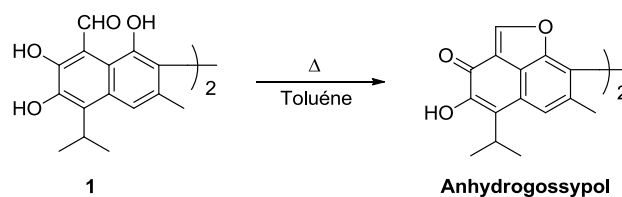


Schéma 18. La synthèse du gossypol glycosylé

### II. 4. L'anhydrogossypol

L'anhydrogossypol est un dérivé du gossypol obtenu par l'élimination de deux molécules d'eau à partir du gossypol. La déshydratation du gossypol est possible par chauffage du gossypol au-delà de son point de fusion. Mais un bon rendement

d'anhydrogossypol a été obtenu par le chauffage du gossypol dans une solution de toluène et de l'hydrochlorate de pyridine (Schéma 19).<sup>[122]</sup>

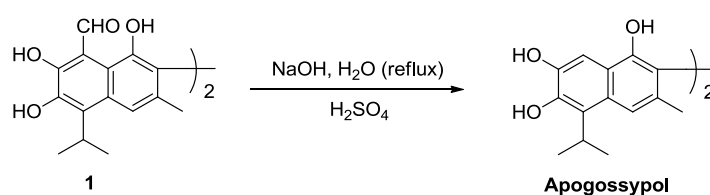


**Schéma 19. La préparation de l'anhydrogossypol à partir du gossypol**

L'anhydrogossypol s'hydrolyse facilement en milieu acide à basse température pour redonner le gossypol.<sup>[122]</sup>

## II. 5. L'apogossypol et ses dérivés

Carruth a été le premier à rapporter la formation d'un composé instable formé après avoir traité le gossypol avec une solution basique à reflux.<sup>[83]</sup> Plus tard Clark a réussi à isoler et caractériser ce composé et il l'a appelé «apogossypol».<sup>[123]</sup> Wei et ses collaborateurs ont rapporté que les deux fonctions aldéhydes du gossypol ne sont pas nécessaires pour l'activité biologique du gossypol, pour cela ils les ont éliminées.<sup>[124]</sup> Comme le montre le Schéma 20, la transformation du gossypol en apogossypol utilise des conditions drastiques (solution de NaOH à reflux).



**Schéma 20. La formation de l'apogossypol**

L'apogossypol peut s'oxyder par la suite pour générer de l'apogossypolone. Plusieurs groupes de chercheurs se sont intéressés à cette dernière et l'ont synthétisée en utilisant divers type d'oxydants (Schéma 21).<sup>[125–128]</sup>

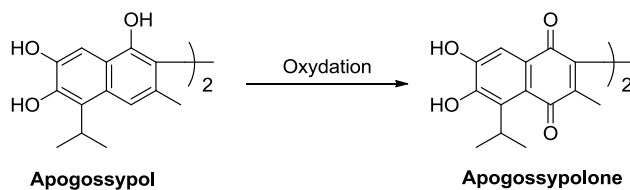


Schéma 21. L'oxydation de l'apogossypol

Wei et *al.* ont préparé quelques dérivés d'apogossypol à travers le Schéma 22 afin d'étudier leurs activités biologiques.

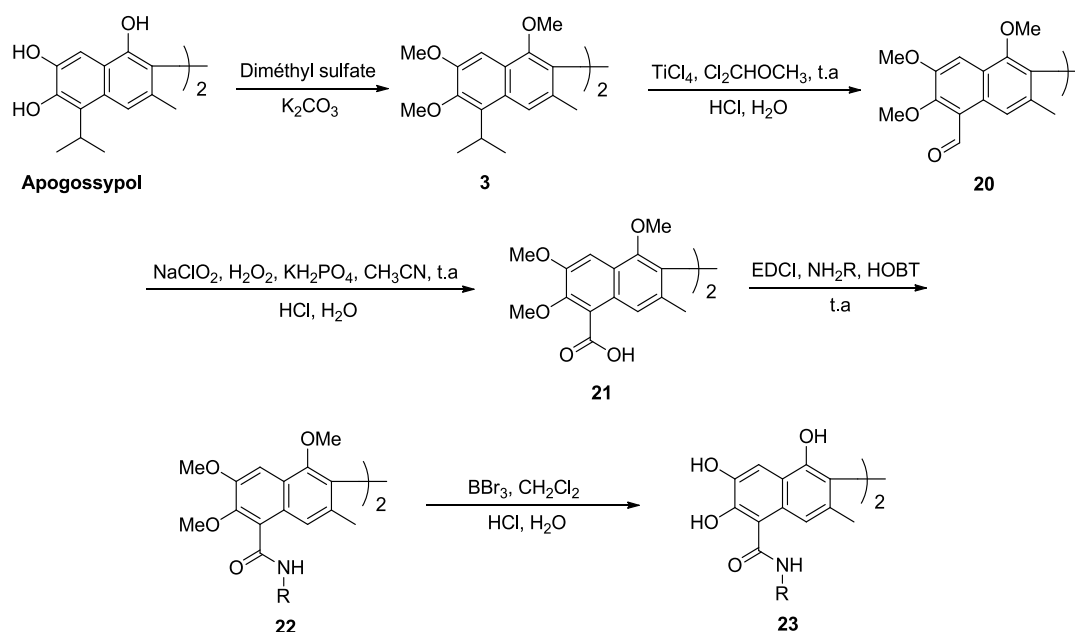


Schéma 22. La synthèse des dérivés de l'apogossypol

D'autres dérivés de l'apogossypol ont été synthétisés par l'action des organomagnésiens ou des organolithiens sur le composé **20**. Le Schéma 23 montre quelques dérivés obtenus par cette méthode.<sup>[124]</sup>

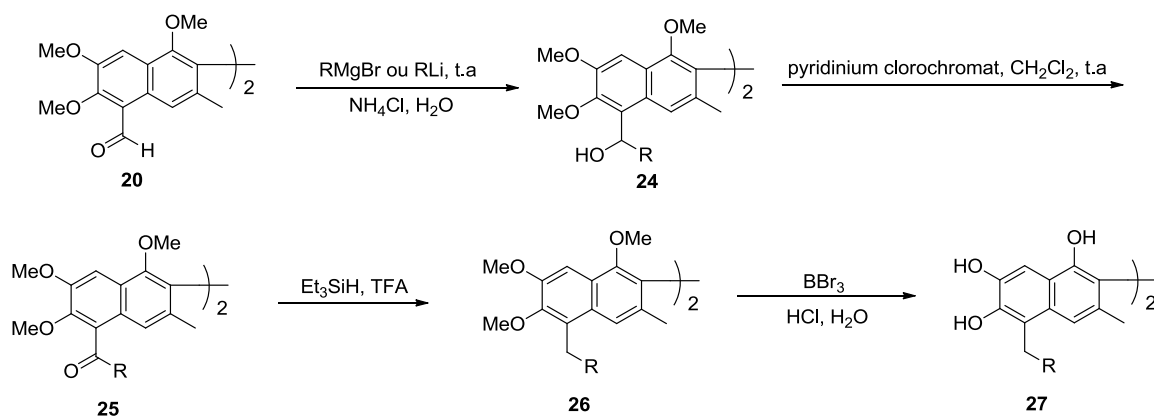
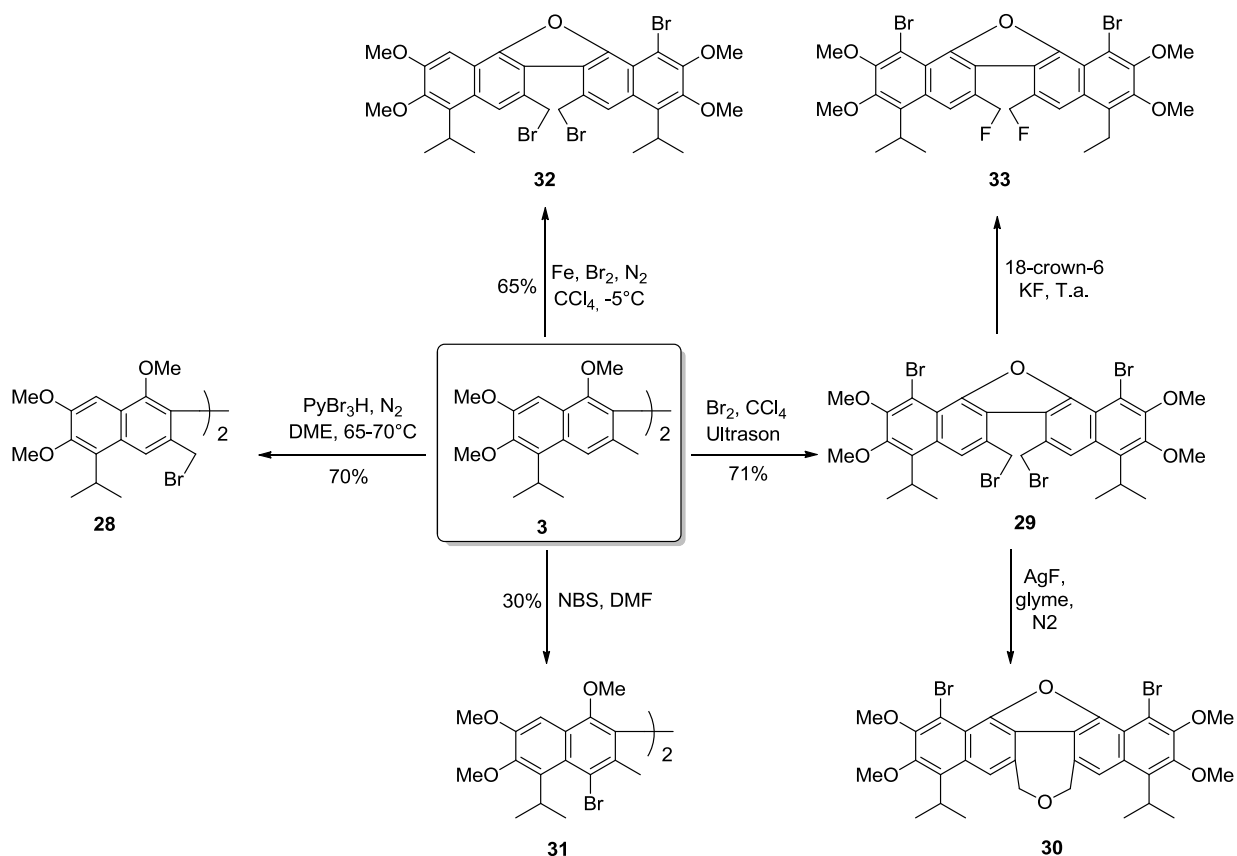


Schéma 23. La synthèse des dérivés de l'apogossypol par l'action des organomagnésiens

Zhu et ses collaborateurs ont réussi à synthétiser des dérivés bromé et fluoré également à partir de **3** suivant le schéma réactionnel ci-dessous (Schéma 24).<sup>[129]</sup>

Schéma 24. La bromation de l'apogossypol hexaméthylé **3**

## II. 6. Les composés issus de l'oxydation du gossypol

Le gossypol est une molécule très sensible à l'oxydation, plusieurs chercheurs ont étudié ce phénomène.<sup>[130-135]</sup> Nous citerons ici quelques produits résultants de l'oxydation du gossypol.

### II. 6. 1. La gossypolone et ses dérivés

Zhang et ses collaborateurs<sup>[136]</sup> ont rapporté que la gossypolone et le dérivé majeur du gossypol *in vivo*. Ce dérivé est obtenu par l'oxydation du gossypol avec le chlorure ferrique en milieu acide acétique (Schéma 25).<sup>[125,133]</sup>

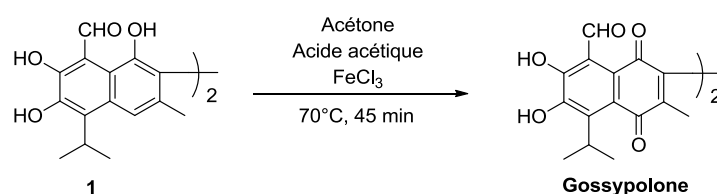


Schéma 25. L'oxydation du gossypol en gossypolone

La gossypolone possède la même réactivité que le gossypol vis-à-vis des amines primaires. Dans cette perspective, Zhang<sup>[136]</sup> et Dao<sup>[90]</sup> ont préparé une série de bases de Schiff à partir du gossypolone (Schéma 26).

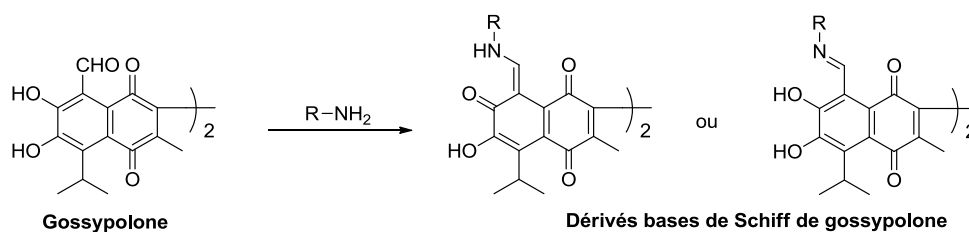


Schéma 26. Les dérivés bases de Schiff du gossypolone

Dao et *al.* ont pu montrer à travers ces dérivés que la gossypolone ainsi que les bases de Schiff apparentées sont plus toxiques contre le cancer buccal que le gossypol et ses dérivés base de Schiff.<sup>[90]</sup> Comme le gossypol, la gossypolone possède également deux atropoisomères. Afin d'évaluer l'activité biologique de ces deux atropoisomères, Dao et *al.* ont essayé de les obtenir par l'oxydation des deux atropoisomères du gossypol séparés. Les analyses HPLC ont montré que les atropoisomères de la gossypolone se racémisent rapidement à température ambiante.<sup>[137]</sup> Pour pouvoir séparer les deux atropoisomères de la gossypolone, les auteurs ont synthétisé des bases de Schiff de la gossypolone racémique

avec une amine chirale pour ensuite séparer les deux bases de Schiff diastéréoisomères par HPLC chirale. L'utilisation du (*R*)-(+)-2-amino-3-phényl-propanol permet d'avoir deux diastéréoisomères possédant des temps de rétention différents. Cependant, la racémisation rapide qui se produit à température ambiante durant leur séparation sur colonne, influence la qualité de la séparation. Une meilleure résolution de deux bases de Schiff diastéréoisomères dérivées de la gossypolone a été obtenue en les séparant cette fois-ci à une température proche de 0°C.

Ces résultats montrent que les bases de Schiff de gossypolone ne sont pas stables à température ambiante et qu'il est par conséquent difficile d'évaluer l'activité biologique de ces deux atropoisomères du gossypolone.

## II. 6. 2. Le gossindane

En 1994, Ismailov et ses collaborateurs ont rapporté que l'oxydation du gossypol par l'oxygène dans un milieu alcalin permet d'avoir le gossindane.<sup>[130]</sup> Cinq ans plus tard, Talipov a confirmé la structure du gossindane par RX (Schéma 27).<sup>[131]</sup>

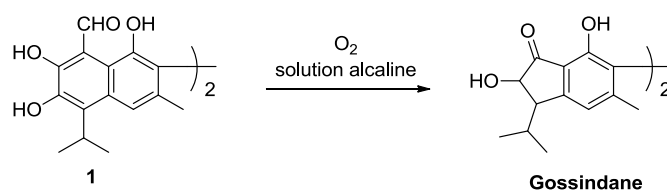


Schéma 27. L'oxydation du gossypol en gossindane

Comparativement au gossypol, le gossindane possède également deux atropoisomères avec en plus quatre centres stéréogènes (Figure 23).

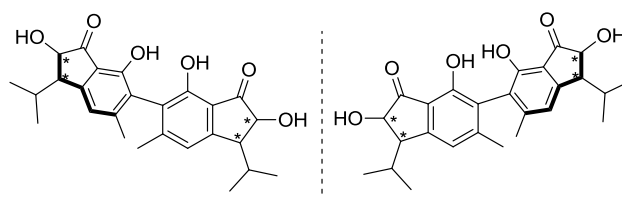
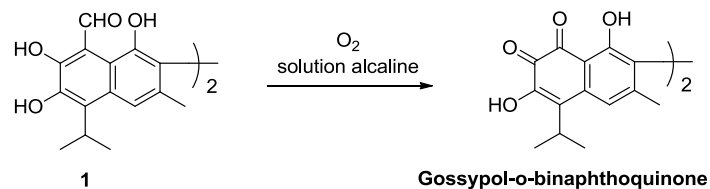


Figure 23. Les énantiomères du gossindane

Shirley avait rapporté que l'absorption rapide de l'oxygène de l'air par le gossypol dans une solution basique à basse température, permet d'accéder à un composé binaphthoquinonique (Schéma 28).<sup>[138]</sup>

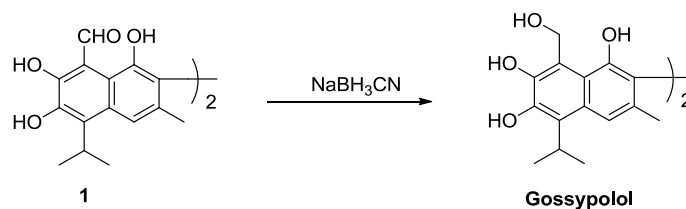


**Schéma 28. L'oxydation du gossypol en gossypol-o-binaphthoquinone**

L'oxydation du gossypol par le permanganate de potassium dans un milieu basique, permet d'aboutir à un mélange de produits (acide formique, acide acétique, l'acide *n*-butyrique, et l'acide *iso*-butyrique).<sup>[123]</sup>

## II. 7. Les composés issus de la réduction du gossypol

Le gossypol peut subir des réactions de réduction. Dao et ses collaborateurs ont réussi à réduire le gossypol en gossypolol en utilisant le NaBH<sub>3</sub>CN (Schéma 29).<sup>[90]</sup>



**Schéma 29. La réduction du gossypol en gossypolol**

## II. 8. Les dérivés soufrés du gossypol

La réaction classique de protection de la fonction aldéhyde par la formation de dithiolane ou de dithiane a été également développée par Dao.<sup>[98]</sup> Ces réactions ont permis de synthétiser des dérivés soufrés du gossypol et du gossypolone (Schéma 30).

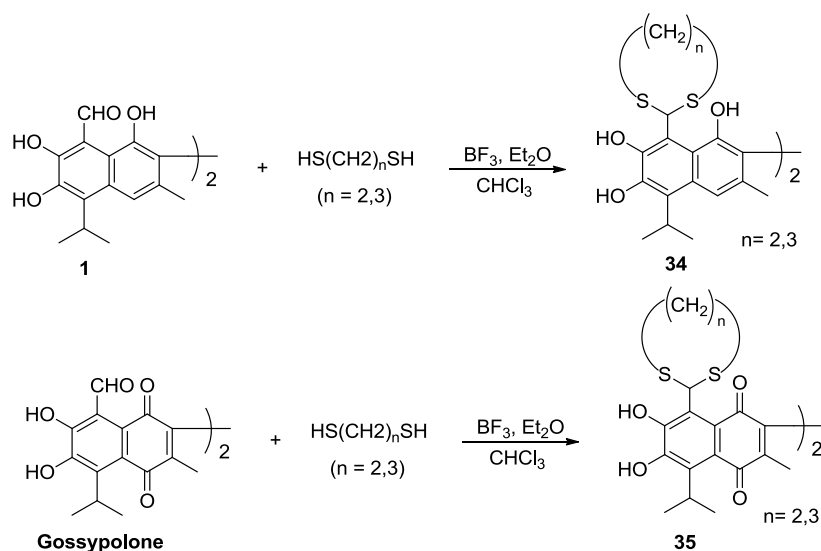


Schéma 30. Les dérivés soufrés du gossypol et de la gossypolone

Ces auteurs ont également synthétisé des composés soufrés avec un pont alkylsulfure entre les deux unités binaphtyles. Ces composés pontés sont obtenus à partir du gossypol hexa- et tétraméthylé (Schéma 31).

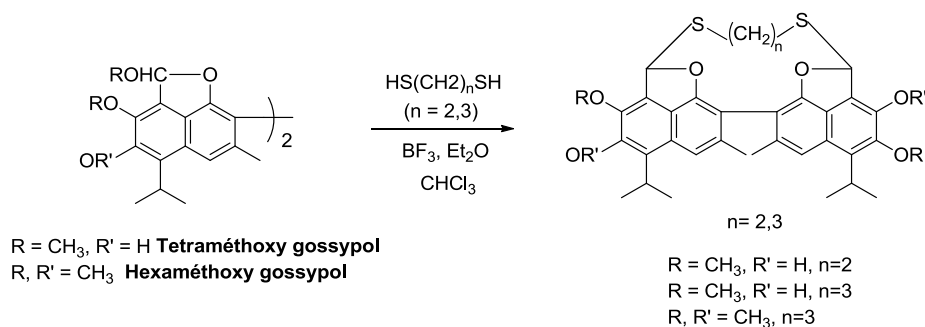


Schéma 31. Les dérivés soufrés et pontés du gossypol

## II. 9. Quelques autres dérivés du gossypol

### II. 9. 1. Les azo dérivés du gossypol

Une réaction de substitution électrophile a été envisagée avec succès entre le gossypol et les sels de diazonium. Cette réaction permet d'accéder aux dérivés azo (mono ou bis) du gossypol (Schéma 32).<sup>[56]</sup>

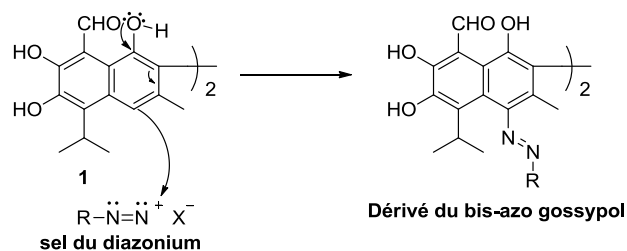


Schéma 32. La formation du dérivé bis-azo gossypol

## II. 9. 2. Les dérivés issus de la condensation des méthylènes actifs avec le gossypol

La réaction de condensation la plus courante sur le gossypol est celle de la formation des bases de Schiff. Cependant d'autres réactions de condensation avec des méthylènes actifs ont été rapportées à travers les travaux de Kirshanswamy.<sup>[139]</sup> C'est le cas du diéthyle malonate qui en présence de base pipéridinique a permis d'accéder au composé **36** avec trois cycles fusionnés (Schéma 33)

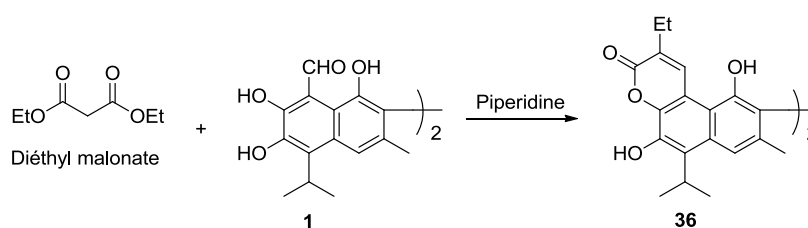


Schéma 33. La condensation du diéthyle malonate sur le gossypol.

D'autres exemples de réactions de condensation avec des dérivés de thiazolidones comme méthylènes actifs ont été rapportés par Baram<sup>[140]</sup> (Schéma 34).

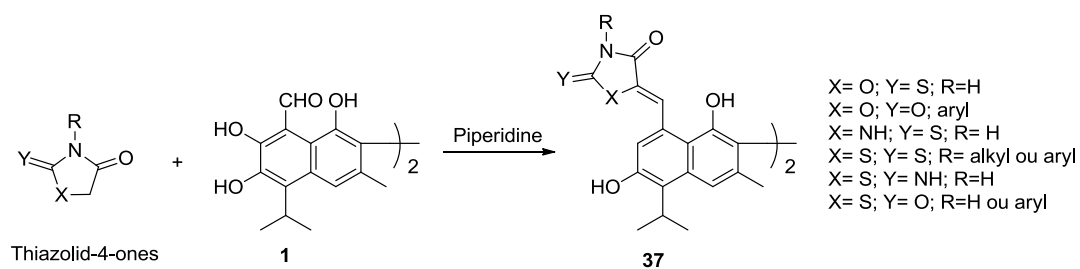


Schéma 34. La condensation du gossypol avec des thiazolidones

### III. La synthèse totale de quelques dérivés du gossypol

La plupart des dérivés du gossypol sont obtenus par l'hémisynthèse à partir du gossypol, mais dernièrement des scientifiques se sont investis pour faire la synthèse totale de quelques dérivés du gossypol, quelques-uns sont cités ci-dessous.

#### III. 1. La synthèse totale de l'acide gossypol 1,1'-dideoxygossylique

Dans l'objectif de masquer la fonction aldéhyde soupçonnée d'être à l'origine de la toxicité du gossypol et dans le but d'obtenir une meilleure activité biologique (anti-VIH), Royer et ses collaborateurs ont préparé l'acide 1,1' dideoxygossylique (**44**). Le Schéma 35 montre la synthèse totale de cet acide à partir de 1-bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène.<sup>[120]</sup>

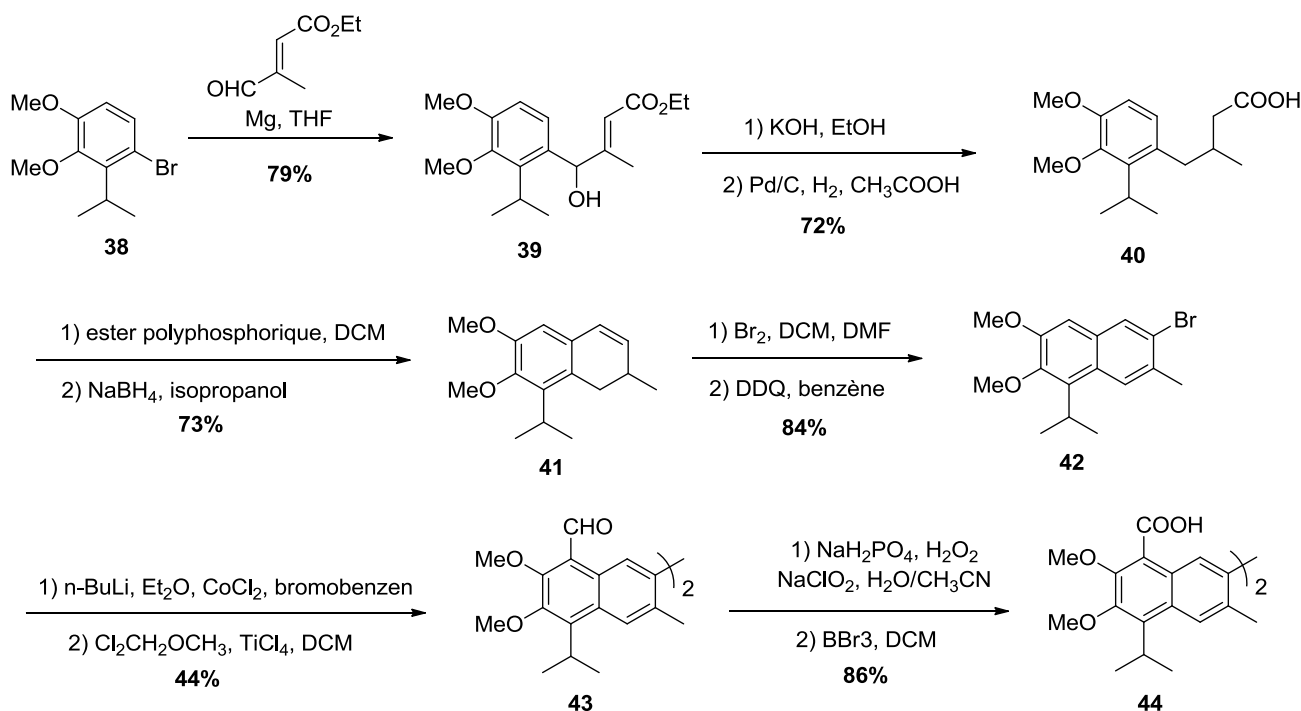


Schéma 35. La synthèse totale de l'acide 1,1' dideoxygossylique

#### III. 2. La synthèse totale de 5,5'-dideisopropyl-5,5'-dialkylgossypol

Parmi les dérivés du gossypol synthétisés, beaucoup de modifications ont portées sur les fonctions aldéhydes et phénols du gossypol. Très peu d'études concernant la partie lipophile constituée de groupements alkyles (isopropyles, méthyles) ont été réalisées à cause de sa faible réactivité. Dans la perspective des études RSA (Relation Structures Activités)

pour étudier l'importance de ces groupements alkyles dans l'activité biologique, l'équipe du Prof. Mortier<sup>[141]</sup> a proposé une synthèse totale de divers 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dialkylgossypol (Schéma 36). Ces travaux qui concernent essentiellement la fonctionnalisation du groupement méthyle en position 8, sont très intéressants. Ils ont servi à accéder au 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dialkylgossypol en sept étapes au départ de l'acide naphthoïque (**46**). Ce composé de départ est lui-même synthétisé à partir de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque avec un rendement global de 40%. Le traitement de **46** avec le *n*-BuLi suivi de LTMP (tétraméthylpipéridide de lithium) à très basse température a permis de fonctionnaliser le groupement méthyle à travers une lithiation. Cette réaction de métallation génère un composé intermédiaire trianionique non isolable **47** qui évolue via l'utilisation de diverses iodures d'alkyles vers le composé **50**. Ce dernier est un précurseur pour l'accès aux dérivés de l'apogossypol. En effet, après la réduction de la fonction carboxylique, le composé **49** a été dimérisé pour générer après la déprotection des méthoxy, les 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dialkylgossypol.

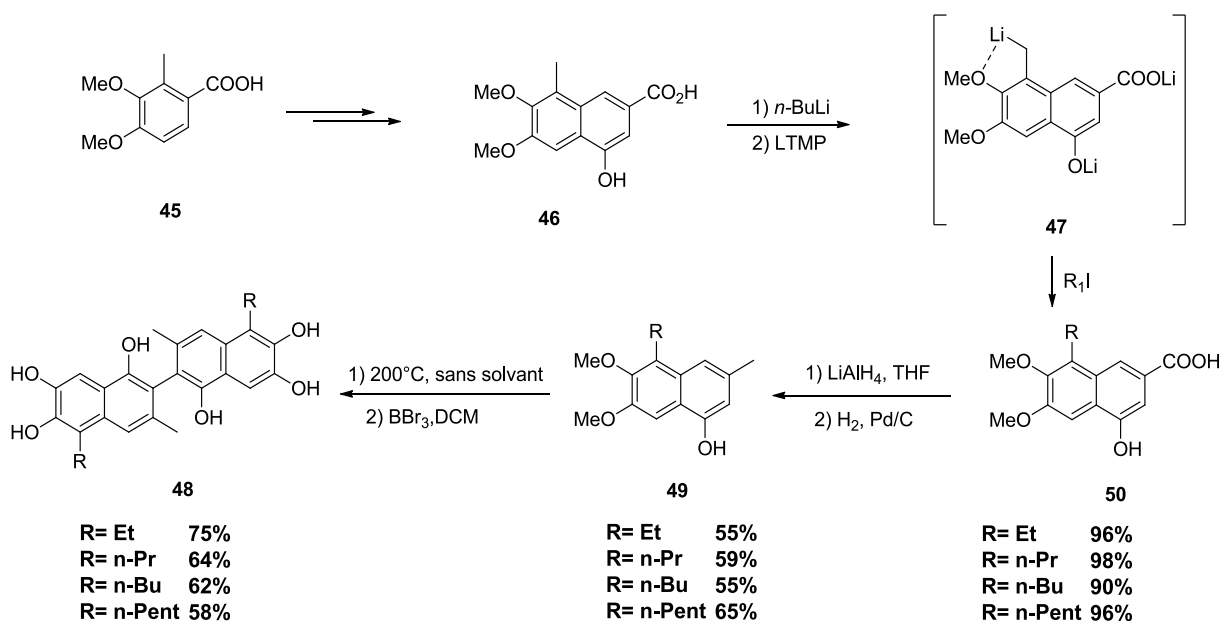


Schéma 36. La synthèse totale de 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dialkylgossypol

### III. 3. La synthèse totale de dialdéhyde bipyrane gossypol

Afin d'évaluer l'activité contraceptive de dialdéhyde bipyrane gossypol, Ognyanov<sup>[142]</sup> et ses collaborateurs ont proposé sa synthèse totale à partir de 3-isopropylcatéchol commercialement disponible (Schéma 37).

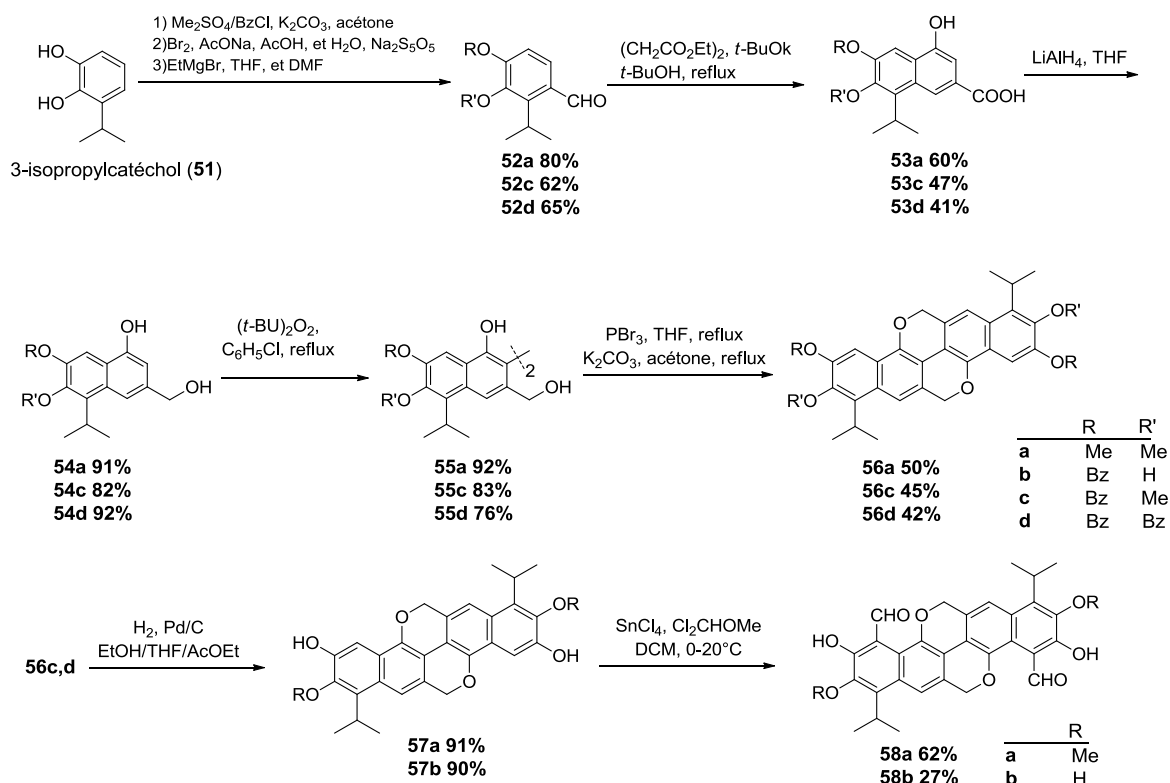


Schéma 37. La synthèse totale de dialdéhyde bipyrane gossypol

#### IV. L'intérêt biologique du gossypol et de ses dérivés

Le gossypol est une molécule très réactive, cette réactivité est due à la présence de six groupements phénoliques et deux groupes aldéhydes. Cette réactivité a également contribué à ses activités biologiques. La chimie du gossypol a été développée très prolifique ces dernières années grâce à ses activités biologiques diverses et intéressantes. Les modifications du gossypol que nous avons vu à travers les exemples précédents, ont dans la plupart des cas pour objectif de comprendre la relation structure-activité vis-à-vis de quelques dysfonctionnements biologiques. Dans la suite de ce chapitre parlerons des activités biologiques les plus fréquemment reportées dans la littérature et qui concerne le gossypol et ses dérivés.

#### IV. 1. L'activité antioxydante

D'un point de vue structure chimique, le gossypol est un polyphénol. Et comme beaucoup d'autres composés phénoliques, tels que le butyle hydroxytoluène (BHT), acide coumarique, acide gallique, quercétine, myricétine, la catéchine, la gallocatéchine, etc., le gossypol est un antioxydant naturel efficace et puissant. Il s'est avéré que le gossypol est capable de protéger le carotène *in vitro* contre l'action des peroxydes lipidiques.<sup>[143]</sup>

Hove a confirmé aussi que les produits à base de graines de coton contenant du gossypol pourraient stopper le rancissement du carotène *in vitro*.<sup>[144]</sup> Le gossypol pourrait également agir comme un antioxydant du carotène *in vivo*. Le gossypol a aussi montré un effet positif significatif sur la stabilité des huiles et du biodiesel. Avec une concentration de 0,1% du gossypol, les indices de stabilité à l'oxydation (ISO) du biodiesel de l'huile de coton peut augmenter de 4 h à 17 h à 110°C.<sup>[145]</sup> La modification des groupes aldéhydiques sur le gossypol en dianilino-gossypol, n'affecte pas l'activité antioxydante.<sup>[146]</sup> Les bases de Schiff dérivées du 2-(piperidin-1-yl)éthanamine et du 2-morpholinoéthanamine ont également démontré une action antioxydante puissante au niveau des vésicules synaptiques du cortex cérébral du rat et du sérum sanguins humains. A concentrations égales, ces substances ont inhibé la peroxydation lipidique dans les systèmes enzymatiques et non enzymatiques en ce qui concerne l'oxydation des microsomes hépatiques du rat.<sup>[147]</sup> En ce qui concerne la modification des groupements phénols du gossypol, celle-ci peut par contre réduire de manière significative sa capacité à piéger des radicaux libres. Par exemple le 6,6' diméthoxygossypol montre une activité antioxydante et une capacité de piégeage de radicaux libre plus faible que le gossypol.<sup>[148]</sup> Ces résultats montrent que les groupements phénoliques sont primordiaux pour l'activité antioxydante comme c'est le cas pour la plupart des composés à activité antioxydante. Pour finir, Li et ses collaborateurs ont prouvé que le gossypol est capable même de protéger l'ADN plasmidique des dommages causés par exposition à un mélange Fe<sup>3+</sup>/ascorbate.<sup>[149]</sup>

#### IV. 2. L'activité contraceptive

L'activité contraceptive du gossypol a été découverte en Chine et plus précisément dans la région de Jiangxi connue par sa production du coton et par les habitudes culinaires de ses habitants qui consommaient beaucoup l'huile de coton. Entre 1950 et 1960, une épidémie

appelée « la fièvre de Hanchuan » s'est propagée dans la région rurale chinoise « Hanchuan » où les habitants utilisaient aussi l'huile de coton dans leurs préparations culinaires. Le syndrome de cette épidémie est caractérisé par une sensation de brûlure sur le visage et sur d'autres parties du corps. Il a été constaté que les hommes atteints de cette fièvre ont connu une baisse de la densité de leur sperme et une diminution significative de la natalité a été observée dans cette région mais aussi dans d'autres régions rurales où l'huile de coton est consommée régulièrement. La cause principale de cette épidémie a été longtemps ignorée. En 1978 des études cliniques plus approfondies ont indiqué que le gossypol est la molécule active dans l'huile de coton responsable des effets toxiques observés.<sup>[61]</sup> Cette découverte a attiré l'attention des scientifiques du monde entier sur l'activité contraceptive du gossypol. Cette activité a été étudiée chez les rats<sup>[150,151]</sup>, les souris<sup>[152]</sup>, les hamsters<sup>[153]</sup>, lapins<sup>[154]</sup>, les taureaux<sup>[155]</sup>, les singes<sup>[156]</sup> et les hommes.<sup>[95]</sup> Les études menées par des scientifiques chinois ont montré que l'administration d'une quantité de 20 mg/jour du gossypol, pendant 2 mois conduisait à la stérilité masculine. Les deux effets secondaires liés à l'utilisation du gossypol comme agent contraceptif sont :

- (a) *l'hypokaliémie qui peut conduire à une arythmie cardiaque chez 0,75% des patients*
- (b) *l'irréversibilité de la stérilité constatée chez 10% des patients même après avoir arrêté la consommation du gossypol pendant des années.*<sup>[157,158]</sup>

L'activité contraceptive du gossypol est toujours étudiée au Brésil où ce composé est le médicament le plus commercialisé pour la contraception masculine sous le nom Nofertile®.<sup>[61]</sup>

### **IV. 3. L'activité antivirale**

Le gossypol possède également une activité antivirale. La plupart des études ont montré en ce qui concerne le gossypol, l'existence d'une activité antivirale notamment contre des virus enveloppés tels que le VIH-1, le H5N1, le HSV-2 et le virus de l'influenza. Récemment, une activité antivirale du gossypol a été révélée contre le Virus de la Mosaïque du Tabac (VMT), un virus non enveloppé cette fois-ci. Cette découverte a encouragé les chercheurs à se pencher sérieusement sur l'activité antivirale du gossypol vis-à-vis des virus non enveloppés, afin de mieux comprendre le mécanisme.<sup>[159]</sup>



#### IV. 5. L'activité anti-VIH-1

L'AZT est le seul médicament approuvé par le FDA (The US Food Drug Agency) pour soigner le virus de l'immunodéficience. Dans l'espoir de trouver des nouvelles substances qui permettent d'inhiber spécifiquement le VIH, plusieurs études ont été réalisées sur les produits naturels qui restent toujours une source inépuisable de médicaments comme les agents antiviraux.

L'effet inactivant du gossypol sur VIH-1 dans un milieu acellulaire a été étudié par Polsky<sup>[162]</sup> et ses collaborateurs. Ces auteurs ont montré que le virus VIH-1 est détruit complètement après avoir été pré-incubé avec du gossypol à 100  $\mu$ M. Une différence d'activité antivirale entre les deux atropoisomères du gossypol a été constatée. Dans le but d'améliorer l'activité anti VIH-1, Royer<sup>[62]</sup> et ses collaborateurs ont synthétisé trois dérivés du gossypol que sont : le nitrile gossylique 1,1'diacétate (**a**), l'iminolactone gossylique (**b**) et le lactone gossylique (**c**) (Figure 26). Le gossypol et ces trois dérivés ont été testés *in vitro* sur deux types de cellules. Les résultats ont montré une activité de l'iminolactone gossylique plus importante que le gossypol et que les autres dérivés (**a** et **c**).

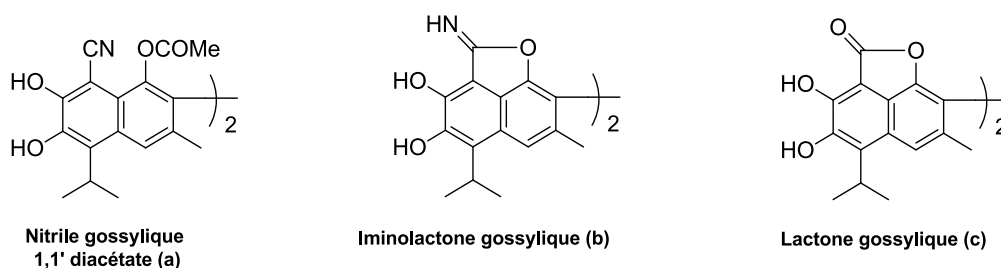
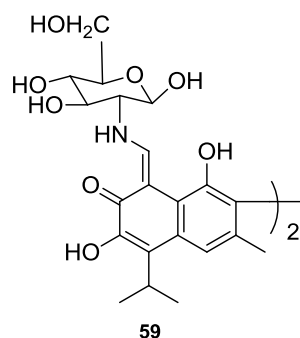


Figure 26: La structure des 3 dérivés du gossypol

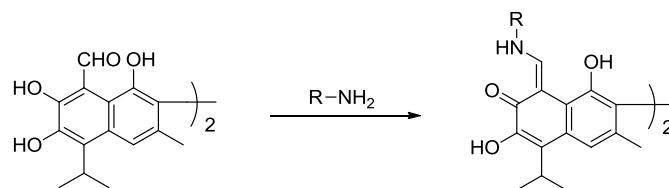
En 2014 Yang et ses collaborateurs ont synthétisé et testé quelques bases de Schiff soluble dans l'eau. Ils ont pu montrer que le composé **59** est un bon agent antiviral possédant une activité anti-VIH-1 prometteuse.



Les études concernant la Relation Structures Activités des dérivés du gossypol ont conclu que les deux fonctions aldéhydes ainsi que les deux phénols en position *peri* (1,1'), ne sont pas indispensables dans l'activité anti-VIH. Ceci pourrait laisser penser que les deux noyaux naphthaléniques ainsi que les deux autres phénols (en position 6,6' et 7,7') seraient à l'origine de l'activité anti-VIH du gossypol.

#### IV. 6. L'activité antiparasitaire

Le gossypol est efficace contre des parasites responsables de quelques maladies graves et courantes. La plus part du temps, l'activité antiparasitaire du gossypol a été évaluée *in vitro*. Le paludisme est une maladie infectieuse causée par des parasites protozoaires. Le paludisme humain est généralement engendré par l'infection de *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*. Cette maladie est très répandue dans les régions tropicales et subtropicales, y compris l'Asie, l'Afrique et l'Amérique du Sud. Chaque année, il y a environ 350-500 millions de cas de paludisme dont plus d'un million de décès.<sup>[95]</sup> Royer<sup>[62]</sup> et ses collaborateurs ont synthétisé quelques dérivés périacétylé du nitrile gossylique afin d'étudier leur activité antipaludique sur deux souches de *Plasmodium falciparum*. Cette étude a montré que l'activité inhibitrice des dérivés de nitrile gossylique peri-diacyl augmente avec l'allongement de la longueur de chaîne des substituants en position *peri* (Figure 26). Razakantoanina<sup>[163]</sup> et *al.* ont préparé et évalué l'activité antipaludique de plusieurs bases de Schiff (Figure 27). Les résultats obtenus lors de cette étude sont similaires à ceux obtenus par Royer. Il faut signaler néanmoins pour ces travaux que les bases de Schiff portant le groupement propyle ou isopropyle ont montré les meilleurs résultats vis-à-vis de différentes souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine : la souche brésilienne (**PFB**, 16-16,5 µM) et la souche colombienne (**FCB1**, 17,6-20,8 µM).



Dérivés	R	IC <sub>50</sub> (μM)	
		PFB <sup>a</sup>	FCB1 <sup>b</sup>
Méthyl Gossypol	-CH <sub>3</sub>	n.d	66,2
Éthyle Gossypol	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	22	22,5
Propyl Gossypol	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	16	20,8
Isopropyl Gossypol	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	16,6	17,6
Butyl Gossypol	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	42,4	n.d
s-butyl Gossypol	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>3</sub>	37,8	54
t-butyl Gossypol	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	39,5	4
Pentyl Gossypol	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	n.d	n.d
Hexyl Gossypol	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	67,2	n.d
Heptyl Gossypol	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	n.d	33,2
Dodecyl Gossypol	-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	43,2	37

a= souche brésilienne résistante à la chloroquine b= souche Colombienne résistante à la chloroquine

Figure 27. La structure des bases de Schiff dérivées du gossypol possédant une activité antipaludique.

#### IV. 7. L'activité antimicrobienne

Les activités antimicrobiennes du gossypol ont été rapportées par plusieurs chercheurs. En 1967 Bell a montré que le gossypol (50 à 250 μM) inhibe la germination de 8 différentes espèces fongiques.<sup>[164]</sup> Alors que Keen et ses collaborateurs ont montré que le gossypol est capable d'inhiber le champignon *Verticillium alboatrum*.<sup>[165]</sup>

En 1985 Vadehra et ses collaborateurs ont étudié les effets du gossypol sur la croissance d'une variété de bactéries. Ils ont montré que le gossypol est plus actif sur les bactéries Gram + (*Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Staphylococcus aureus*) que sur les Gram - tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, et *Escherichia coli*.

Le gossypol à 100 ppm inhibe complètement les Gram +, par contre à cette concentration, seulement 1/3 des bactéries Gram - est complètement inhibé. Les auteurs ont conclu que l'activité antibactérienne du gossypol est liée aux caractéristiques des bactéries.<sup>[166]</sup>

#### IV. 8. L'activité antitumorale

L'activité antitumorale du gossypol a été démontrée pour la première fois en 1960. Depuis cette découverte la chimie du gossypol a suscité un intérêt majeur de la part des chimistes à travers le monde. En 1974, un programme de criblage à l'US National Cancer Institute a évalué l'activité antitumorale du gossypol, mais ce dernier n'a pas été sélectionné à l'époque comme agent anticancéreux à cause de son activité médiocre. En 1984, Tso et *al.* ont montré que l'administration du gossypol à des souris implantées avec des tumeurs, prolonge leur durée de vie.<sup>[167]</sup> Plusieurs effets du gossypol contre de cellules cancéreuses ont été observés. Il a été démontré que le gossypol est capable d'inhiber la croissance de plusieurs variétés de lignées cellulaires tumorales comme les lignés du cancer du sein<sup>[168]</sup>, du cancer de colon<sup>[169]</sup>, du cancer de la prostate<sup>[170]</sup> et du cancer du sang.<sup>[171]</sup> Le Tableau 5 résume l'activité antitumorale *in vitro* du gossypol racémique vis-à-vis de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses humaines. On peut noter à travers ces travaux, l'efficacité du gossypol vis-à-vis de plusieurs types de cancer : le cancer de l'ovaire (1,5-3,8  $\mu\text{M}$ ), le cancer du sein (3,4-5,7  $\mu\text{M}$ ), le cancer du cou (0,5-30  $\mu\text{M}$ ), le cancer du colon (5-17  $\mu\text{M}$ ), le cancer du sang (8,3-50  $\mu\text{M}$ ), le cancer du poumon (0,5  $\mu\text{M}$ ) et le cancer de la prostate (10  $\mu\text{M}$ ).

Stein et ses collaborateurs quant à eux, ont montré via une étude clinique de phase I, que l'administration du gossypol racémique (30-180 mg/semaines) à des patients atteints de différents types de cancer résistants permet d'avoir une efficacité clinique mais celle-ci reste modérée.<sup>[172]</sup> En 1993, Flack et *al.* ont pu ralentir la propagation d'un cancer métastatique adrénal chez 21 patients en leur administrant du gossypol (30-70 mg/jour). Par contre, des effets secondaires ont été observés comme la formation d'ilots abdominaux.<sup>[173]</sup> Pour expliquer l'activité cytotoxique du gossypol sur les tumeurs un mécanisme faisant intervenir une modification du métabolisme oxydant a été proposé. La sélectivité du gossypol vis-à-vis des lignées cancéreuses a été évaluée en 1980. Il a été démontré que les mélanomes et les cellules cancéreuses du colon sont le plus sensible au gossypol. La LDH a été proposée comme cible pour les lignées sensibles, par contre si la LDH se trouve sous une forme oxydée

Lignées cellulaires cancéreuses humaines		Activité du <i>rac-gossypol</i> IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>	Lignées cellulaires cancéreuses humaines		Activité du <i>rac-gossypol</i> IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>
Ovaires	OVCA-420	3,8	Colon	Caco 2	17
	OVCA-429	2,4		Colo201	4
	OVCA-433	2,5		SW407	8,2
	OVCA-432	2,4		SW1084	6,5
	OVCAR-3	1,5		SW1116	7
Sein	MCF-7	5	Leucemie	HT-29	5
	T47-D	5		HL-60	50
	MCF-7 WT	3,4		K562	8,3
	MCF-7 ADR	4,3		U937	15
	SKOV-3	5,7		THP-1	15
Cou	A549	0,5	Poumons	A549	0,5
	H69	30	Prostate	PC-3	10

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub>: Concentration pour laquelle l'inhibition est de 50%.

**Tableau 5. L'activité antitumorale du gossypol contre des lignées cellulaires cancéreuses humaines**

dans les cellules, leur résistance au gossypol augmente.<sup>[174]</sup> Une corrélation positive entre l'efficacité du gossypol contre des cellules cancéreuses et le niveau de la LDH dans ces cellules a été mise en évidence.<sup>[175]</sup>

Plusieurs études ont attribué l'activité antitumorale du gossypol à son pouvoir d'inhiber le métabolisme énergétique de la cellule et à son activité anti mitochondriale,<sup>[168,176]</sup> tandis que d'autres études biochimiques ont montré des effets du gossypol incluant l'inhibition d'enzymes nucléaire comme l'ADN-polymérase-alpha, la topoisomérase II<sup>[177]</sup> et le blocage de la synthèse de l'ADN.<sup>[178]</sup> Une possibilité de complexation entre le gossypol et l'ADN en présence de Cu(II) a été proposée par Zaidi et ses collaborateurs pour expliquer la cytotoxicité du gossypol.<sup>[179]</sup> Des études beaucoup plus récentes ont lié l'efficacité du gossypol vis-à-vis des cellules cancéreuses par le fait qu'il est un très bon ligand des protéines de la famille Bcl-2.<sup>[180,181]</sup> Ces protéines constituent un moyen de régulation de l'apoptose. Une surexpression de ces protéines a été constatée dans plusieurs types de cancer humain. Il a été démontré que les traitements anticancéreux sont moins efficaces en présence d'une

concentration élevée de Bcl-2.<sup>[182]</sup> D'où la nécessité d'inhiber ces protéines afin d'augmenter la sensibilité des cellules tumorales aux traitements conventionnels (chimiothérapie et radiothérapie). Le gossypol et par son interaction avec ces protéines peut exercer une activité anticancéreuse très intéressante.

### V. La toxicité du gossypol

De nombreuses études ont indiqué que le gossypol est toxique pour les animaux monogastriques et plus particulièrement les jeunes animaux. Pour les monogastriques les seuils de toxicité du gossypol rapporté par la littérature sont 100 ppm pour les porcs, 150 ppm pour les poulets de chair et 50 ppm pour les poules pondeuses.

Il existe deux types du gossypol, le gossypol libre (FG) et le gossypol lié (BG) généralement avec les protéines de la plante à partir de laquelle le gossypol est extrait. Il a été démontré que le (FG) est beaucoup plus toxique que la forme liée pour la majorité des espèces animales avec des niveaux de tolérances différents. Il a été démontré que les ruminants détoxifient d'une façon naturelle le gossypol en le liant aux protéines solubles et si la quantité du gossypol libre ingéré ne dépasse pas la capacité de détoxification du rumen les symptômes de toxicité n'apparaissent pas.<sup>[183]</sup> Le Schéma 38 ci-après résume la toxicité du gossypol sur les animaux.

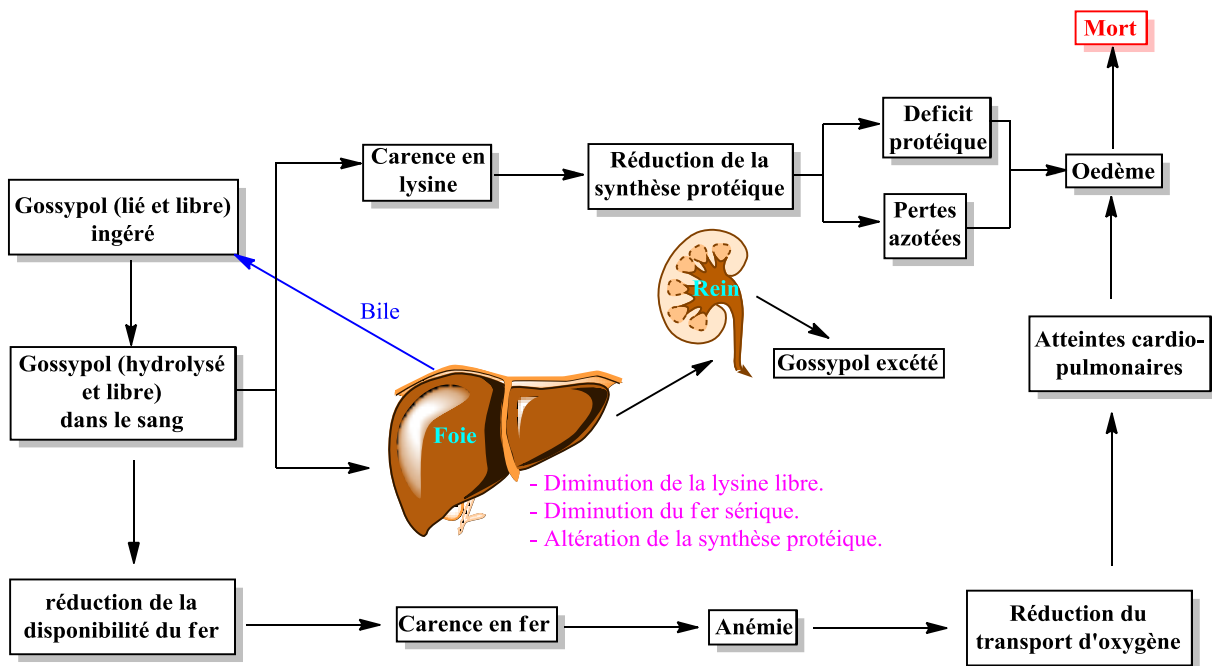


Schéma 38. Les effets toxiques du gossypol sur les animaux

Le Schéma 38 montre les deux effets majeurs du gossypol sur l'organisme de l'animal, le premier effet c'est son pouvoir à se lier avec les protéines (lysine), ce qui provoque une malnutrition, le deuxième effet vient du fait que le gossypol se complexe avec les atomes de fer qui se trouvent au niveau de l'hémoglobine et qui ont pour but de transporter l'oxygène dans le sang. Cette complexation engendre des problèmes respiratoires aigus, ces deux effets combinés induisent la mort de l'animal.

***Chapitre 3:***  
***Les atropoisomères du gossypol***



### CHAPITRE 3 : LES ATROPOISOMERES DU GOSSYPOL

L'atropoisomérisation vient de deux mots grecs : *tropein* (tourner) et *meros* (partie). L'atropoisomérisation est un cas spécifique de la chiralité axiale et est due au blocage de la rotation autour d'une liaison simple (rotamérisation). La vitesse de racémisation (interconversion) de ce type de composés à température ambiante est tellement faible. Ceci est dû à l'encombrement stérique des substituants autour de la liaison C-C (Figure 9). La barrière énergétique à franchir pour racémiser les rotamères est assez élevée ce qui permet de les isoler. En revanche cette barrière est négativement corrélée avec la température.

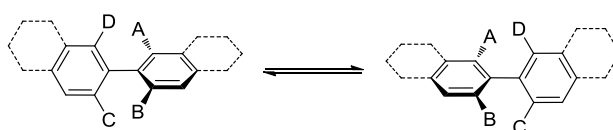
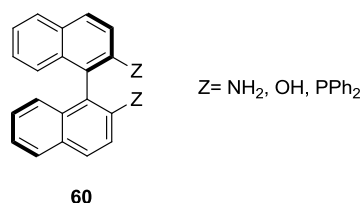


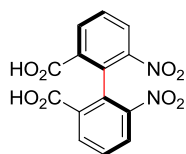
Figure 28. Les rotamères

En 1984 Okī<sup>[184]</sup> avait calculé le temps de demi-vie suffisant pour séparer ces rotamères. Il a trouvé que ce temps ne doit pas être inférieur à 1000 secondes. Cette période est considérée comme étant la plus courte possible pour séparer efficacement les deux rotamères. Wilson et ses collaborateurs ont trouvé que le 1,1' binaphtyle (**60**) se racémise à 160 °C avec un temps de demi-vie de 0,5 seconde.<sup>[185]</sup>



La chiralité axiale permet donc d'introduire une unité stéréogène, en absence des centres asymétriques. Les atropoisomères ont été souvent négligés, mais dernièrement ont révélés d'une grande importance aussi bien en catalyse asymétrique que dans la chimie des substances naturelles.

La première séparation de deux atropoisomères énantiomériquement purs a été rapportée par Kenner et Christie en 1922.<sup>[186]</sup> Ces auteurs ont réussi à séparer les deux atropoisomères de l'acide 6,6' dinitro-2,2'-dibenzoïque par une cristallisation sélective.



Acide 6,6' dinitro-2,2'-dibenzoïque

Suite à la séparation des deux atropoisomères de l'acide 6,6' dinitro-2,2'-dibenzoïque plusieurs types d'atropoisomères ont été observés dans un grand nombre d'entités chimiques. Ces atropoisomères ont été par la suite, répertoriés en plusieurs familles en se basant sur l'état d'hybridation des atomes qui constituent la liaison à rotation limitée. La famille  $sp^2-sp^2$  constitue la classe des atropoisomères la plus connue et elle regroupe les biaryles tri- ou tétrasubstitués. Cette famille est représentée par les dérivés binaphtyles qui jouent un rôle majeur en synthèse asymétrique. Les dérivés binaphtyles sont très répandus aussi dans le monde des produits naturels, comme la Kotanine, la Michellamine B et le gossypol (**1**) (Figure 29).

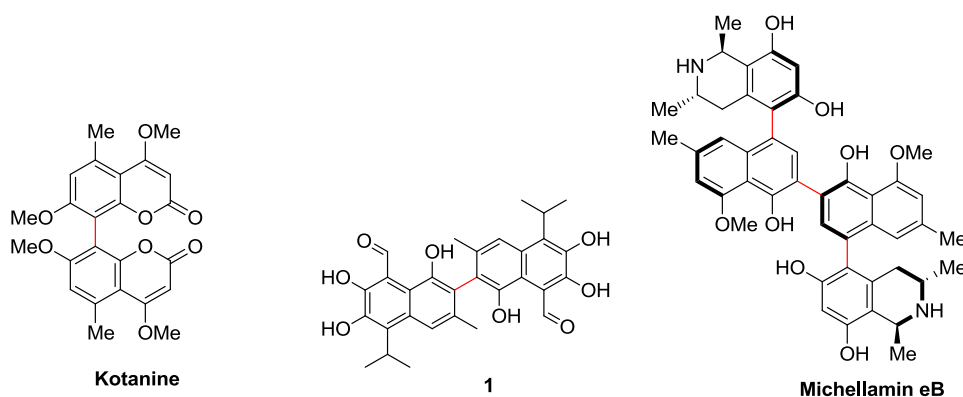
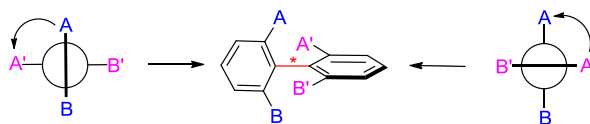


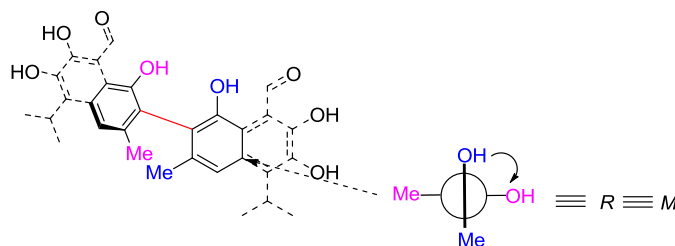
Figure 29. Les différents produits naturels contenant un motif biaryle

En 1958 Mislow<sup>[187]</sup> a déterminé les configurations absolues des biaryles chiraux. Pour se faire l'observateur est placé dans l'axe de la liaison aryle-aryle. Le premier noyau aromatique observé se trouve dans le plan horizontal et le second noyau (le plus éloigné) se trouve dans un plan orthogonal au premier. Ensuite le composé biaryle est représenté en utilisant une projection de Newman (Figure 30).



**Figure 30. La détermination de la configuration absolue des motifs biaryles**

Les substituents A, B, A' et B' sont classés selon les règles proposées par Cahn Ingold et Prelog.<sup>[188]</sup> Ces règles établissent un ordre de priorité conventionnel des atomes ou des groupes des atomes. Les substituents du premier noyau aromatique sont ensuite classés dans l'ordre de priorité puis ceux du second noyau. Le sens de rotation observé suite à ce classement permet de définir la configuration absolue (aR ou aS) de l'atropoisomère. La configuration absolue du gossypol a été déterminée par la règle de Wilson (Figure 31).



**Figure 31. La configuration (M) ou (R) du gossypol obtenue par la règle de Wilson**

### I. Les deux atropoisomères du gossypol

Le gossypol est une molécule symétrique possédant deux atropoisomères (+)/(-)-gossypol (Figure 9), résultant de l'interaction entre les substituents 3,3' méthyl et les substituents 1,1' hydroxyle qui bloquent la rotation autour de la liaison C-C reliant les deux noyaux naphtyles. Les données de diffraction des rayons X ont montré que les deux unités binaphtyles du gossypol forment entre elles un angle qui varie de 68° à 79°.<sup>[189]</sup> Freedman et ses collaborateurs ont utilisé le Dichroïsme Circulaire Vibrational (DCV) pour déterminer la configuration absolue de deux atropoisomères du gossypol.<sup>[190]</sup>

Les deux énantiomères du gossypol sont extraits à partir de graines de coton, bien que leurs proportions relatives varient selon l'espèce et la variété de coton. Par exemple, dans les variétés de (*Gossypium barbadense*), le (-)-gossypol prédomine généralement, tandis que dans le coton (*G. hirsutum*), l'énantiomère (+)-gossypol se trouve en excès.<sup>[191]</sup> Plusieurs

groupes de recherches ont signalé que le *Thespesia populnea* est une source pour le (+)-gossypol énantiomériquement pur.<sup>[192,193]</sup> Récemment Effenberger<sup>[194]</sup> et ses collaborateurs ont identifié la protéine responsable de l'atroposélectivité lors de la biosynthèse du (+) et du (-)-gossypol à partir de l'hémigossypol.

Les **[GbDIR1]** et **[GbDIR2]** qui sont deux protéines qui interviennent lors de la biosynthèse du gossypol, ont été isolées à partir de la plante *G. barbadense*. **[GhDIR4]** est la protéine la plus proche de la **[GbDIR1]**. Cette protéine **[GhDIR4]** a été isolée à partir de la plante *G. hirsutum*, une plante qui produit essentiellement du (+)-gossypol avec un excès de plus de 90%. Après l'isolement de la protéine, elle a ensuite été clonée puis mélangée avec de l'hémigossypol lors de son couplage oxydatif donnant accès aux deux atropoisomères du gossypol. Cette expérience a montré que la protéine **[GhDIR4]** favorise la formation du (+)-gossypol, et que l'excès énantiomérique de celui-ci s'améliore avec la quantité de protéine **[GhDIR4]** rajoutée.

Les deux énantiomères du gossypol ne possèdent pas la même activité pharmacologique,<sup>[63,168,195–208]</sup> par conséquent leur stabilité optique est très importante pour les études pharmacologiques impliquant le gossypol. Cette stabilité optique a été étudiée par Jaroszewsk<sup>[209]</sup> et ses collaborateurs qui ont montré que la barrière énergétique à franchir pour une inversion rotationnelle est supérieure à 50 Kcal/mol. Ils ont aussi montré que le (+)-anhydrogossypol (Schéma 19) se racémise plus rapidement que le (+)-gossypol. A une température de 190 °C le (+)-gossypol se racémise au bout de 2 h par contre, le (+)-anhydrogossypol se racémise en 30 min seulement. Pour expliquer cet écart au niveau du temps de racémisation, les auteurs ont suggéré que dans le cas du gossypol les deux noyaux naphthalènes symétrique peuvent tourner autour de la liaison naphthyle-naphthyle, sauf que ce mouvement est limité par les quatre groupements en *ortho* (deux groupements méthyle en position 3,3' et deux groupements hydroxyles en position 1,1'), ce qui augmente le temps de la racémisation. Par contre dans la structure de l'anhydrogossypol, les deux oxygènes en position 1,1' sont attirés vers les carbones 8,8' afin de former deux cycles uraniques très tendus. Ceci permet aux deux noyaux naphthalènes une rotation beaucoup plus libre, ce qui explique le temps de racémisation relativement plus court que celui observé dans le cas du gossypol.

## II. La synthèse total du (+)-gossypol

L'accès aux deux atropoisomères du gossypol est limité à deux méthodes que sont l'extraction du gossypol racémique et la séparation de ses deux atropoisomères *via* des techniques séparatives ou par leur synthèse totale. En effet cette dernière méthode semble être très compliquée, ce qui justifie la rareté des méthodes de synthèses permettant d'accéder à ses deux atropoisomères.

La seule et unique synthèse totale du (+)-gossypol a été proposée par Meyers et ses collaborateurs en 1998.<sup>[210]</sup> La liaison 2,2' biaryle a été construite d'une façon asymétrique via un couplage de type Ullmann en utilisant la bromonaphtyloxazoline, comme précurseur chiral (Schéma 39).<sup>[211-213]</sup>

L'acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque (**61**) commercialement disponible est traité par le chlorure d'oxalyle pour fournir le chlorure d'acide, qui réagit avec 2-amino-2-méthyl-1-propanol dans les conditions de Schotten-Baumann,<sup>[214,215]</sup> permettant l'accès à l'amide alcool correspondant. L'oxazoline **62** est obtenu après une cyclisation de l'amide alcool, suivie d'un traitement en milieu basique. Lorsque le composé **62** est traité avec 5 équivalents de chlorure d'isopropylmagnésium, l'oxazoline isopropylé **63** est obtenu avec un rendement de 96%. Par métallation régiosélective utilisant EVL-HMPA (EVL : éthoxyvinyl lithium) suivi d'un piégeage par le DMF, l'introduction du groupe formyle devient possible. Après réduction par LiAlH<sub>4</sub> suivie d'un traitement par NaH et MeI, l'oxazoline **64** est obtenu avec un rendement de 72%. Le produit **64** est par la suite mis en réaction avec le trifluorométhansulfonate de méthyl pour former le sel N-méthyl triflate de l'oxazoline qui sera par la suite réduit par NaBH<sub>4</sub> puis hydrolysé. Ceci permet d'accéder au 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (**65**). Ce dernier est alkylé via la condensation de Stobbe<sup>[216]</sup> en utilisant le diméthyl succinate et NaH. Le produit résultant de cette condensation a été par la suite cyclisé suivant la procédure de Mollov.<sup>[142]</sup> La réaction de saponification fournit l'acide 4-hydroxy-8-isopropyl-6,7 diméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**66**). Cet acide est traité par le sulfate de diméthyl et du carbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> permettant ainsi d'avoir l'ester méthylique **67**, qui est ensuite converti en l'acide **68** sous l'action d'une solution de potasse méthanolique.

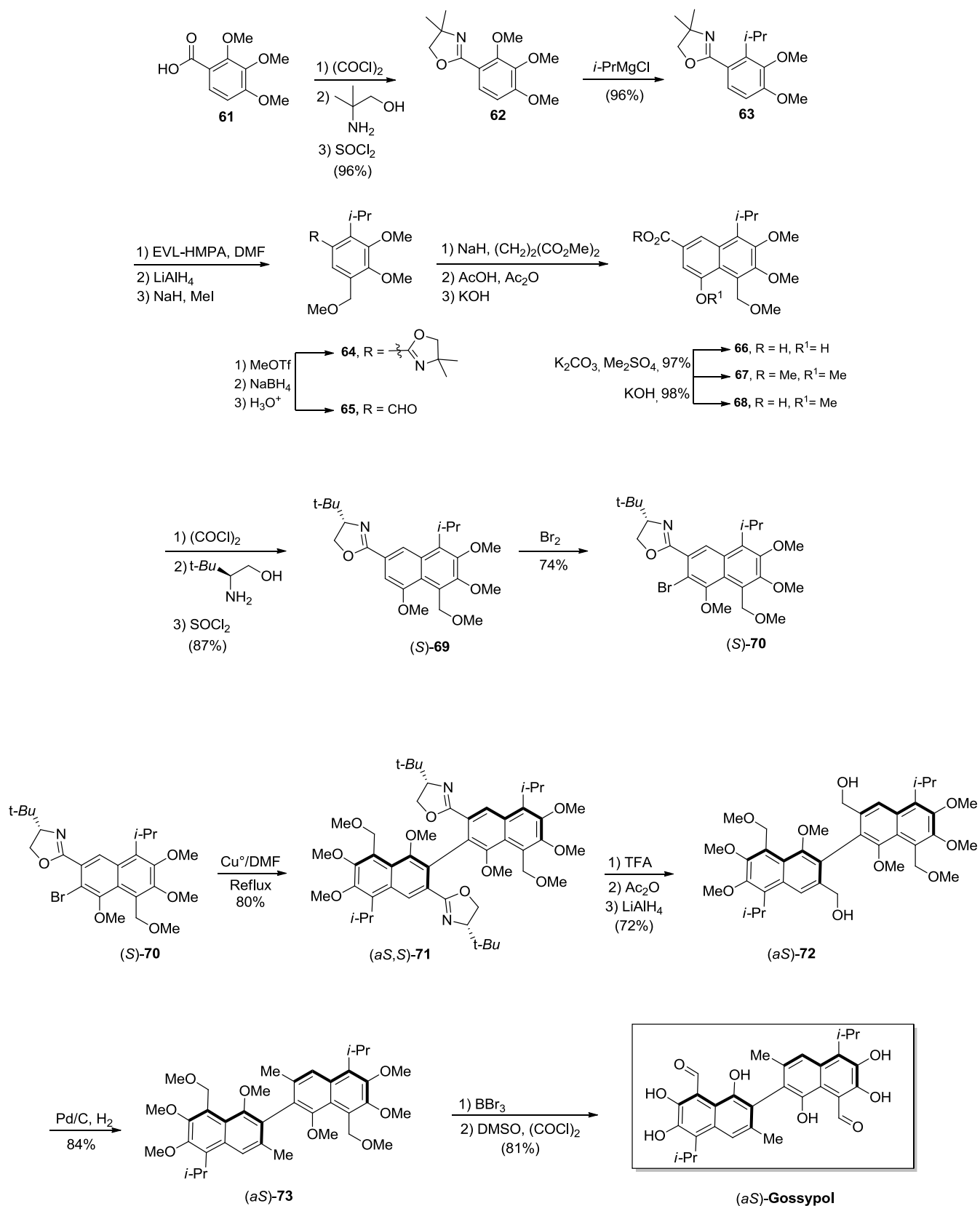


Schéma 39. La synthèse totale du (aS)-gossypol

L'acide **68** a été traité par le chlorure d'oxalyle, le (*S*)-(+)-*t*-leucinol et le chlorure de thionyle conduisant à la formation de l'oxazoline (*S*)-(**69**) avec un rendement de 87%. Le produit (*S*)-(**70**) est obtenu, suite à une réaction de bromation régiosélective de (*S*)-(**69**). Cette bromation est effectuée par réaction de Br<sub>2</sub> dans l'acide acétique.

Après la synthèse du précurseur chiral (*S*)-(**70**), le couplage de type Ullmann a été par la suite effectué (Schéma 39). Le produit (*S*)-(**70**) a été traité en présence de Cu<sup>0</sup> dans DMF à reflux. Les meilleures conditions du couplage sont obtenues lorsque la réaction est réalisée en milieu concentré du cuivre. Le produit (*αS*, *S*)-(**71**), résultant du couplage a été transformé en bis carbinol (*αS*)-(**72**) avec un rendement de 72%. Ce dernier produit a été converti en (*αS*)-(**73**), par réduction avec Pd/C sous atmosphère d'hydrogène. Les huit groupements protecteurs méthyles ont été déprotégés par le tribromure de bore. Cette étape de déprotection suivie d'une oxydation de Swern<sup>[217]</sup> donne le (*αS*)-gossypol avec un rendement global de 81% pour les deux dernières étapes.

Les analyses (RMN, pouvoir rotatoire, rayons X) de l'atropoisomère (*αS*)-gossypol synthétisé sont parfaitement identiques avec celles du gossypol isolé d'une source naturelle.

### III. La séparation des deux atropoisomères du gossypol

Comme nous l'avons indiqué précédemment, la synthèse totale de deux atropoisomères du gossypol est assez compliquée à réaliser, ceci à encourager les scientifiques à développer des méthodes séparatives pour les deux atropoisomères de source naturelle.

#### III. 1. La méthode de Matlin<sup>[196,218]</sup>

La première résolution de deux atropoisomères du gossypol a été réalisée par Matlin et Zhou en 1984.<sup>[218]</sup> Dans le but d'identifier les meilleures conditions de séparation de deux atropoisomères, les auteurs ont synthétisé plusieurs types de phases stationnaires chirales. Ensuite ils ont essayé de séparer le *rac*-gossypol sur les différentes phases préparées, mais aucune résolution du gossypol n'a été constatée. Par contre la transformation du gossypol en ses bases de Schiff dérivées du (+)-*L*-phénylglycinol a permis de séparer les deux diastéréoisomères sur toutes les colonnes chirales qui n'ont pas permis la séparation du *rac*-gossypol. La meilleure résolution a été obtenue avec la colonne à base de N-3,5-

dinitrobenzoyl D(-)-phénylglycine greffée sur la silice aminopropylée et en utilisant une phase mobile composée d' hexane : DCM : MeCN : *i*-PrOH (88:5:4:3). Durant cette étude, il a été constaté que le dérivé du (-)-gossypol est le premier composé élué sur l'ensemble des colonnes préparées.

Dans l'objectif de produire une quantité importante (l'ordre de gramme) du (-)-gossypol, composé biologiquement plus actif que le (+)-gossypol. Les auteurs ont appliqué les conditions identifiées auparavant sur une HPLC préparative. Ce qui a permis la récupération de 2 g des deux diastéréoisomères du gossypol séparés. 3 ans plus tard Matlin<sup>[196]</sup> et ses collaborateurs ont réussi à séparer les deux atropoisomères du gossypol sur une colonne achirale. Afin d'éviter l'oxydation du gossypol sur colonne de silice, les auteurs ont préparés des bases de Schiff dérivées des amines chirales, pour pouvoir séparer les deux atropoisomères du gossypol sur cette colonne. La bonne séparation de deux diastéréoisomères du gossypol a été obtenue avec l'aminoester chiral ((+)-phénylalanine méthyl ester). Après injection en HPLC, le premier diastéréoisomère a été récupéré avec un rendement de 60%, tandis que le deuxième diastéréoisomère est obtenu après avoir augmenté la polarité du solvant, mais une contamination du deuxième diastéréoisomère par le premier élué a été observée. Les résultats insatisfaisants de cette méthode ont conduit les auteurs a développé une autre méthode beaucoup plus efficace pour la séparation de deux atropoisomères. En utilisant une colonne inverse (C18) et une phase mobile constituée de (82 :18) acétonitrile : solution de Buffer à pH=3, les deux atropoisomères ont pu être isolés. Une très bonne reproductibilité de la séparation de deux atropoisomères a été obtenue. En revanche, les auteurs n'ont pas constaté aucun changement dans d'ordre d'élution des atropoisomères par rapport à une colonne classique.

### III. 2. La méthode de Cass<sup>[219]</sup>

Récemment, Cass et ses collaborateurs ont décrit la première résolution directe du *rac*-gossypol sans passer par ses dérivés bases de Schiff. Cette séparation a été réalisée sur une colonne HPLC en phase inverse, préparée à partir de tris- (3,5-diméthylcarbamate) de cellulose supporté sur de la silice microporeuse d'aminopropylée de 5  $\mu\text{m}$ .<sup>[219]</sup>

### III. 3. La méthode de la cristallisation<sup>[54]</sup>

En 2003 Dowd<sup>[54]</sup> a rapporté une méthode de cristallisation de deux atropoisomères du gossypol dans une solution de l'acétone. En contrôlant la concentration initiale du gossypol, le temps de cristallisation et le volume de l'acétone, quelques grammes ultra purs (*ee* = 99%) du (+) et du (-)-gossypol ont été obtenus après évaporation du solvant sous vide et à température ambiante. La principale limitation de la cristallisation en tant que méthode préparative est la nécessité de déterminer la chiralité et la pureté de chaque cristal obtenu.

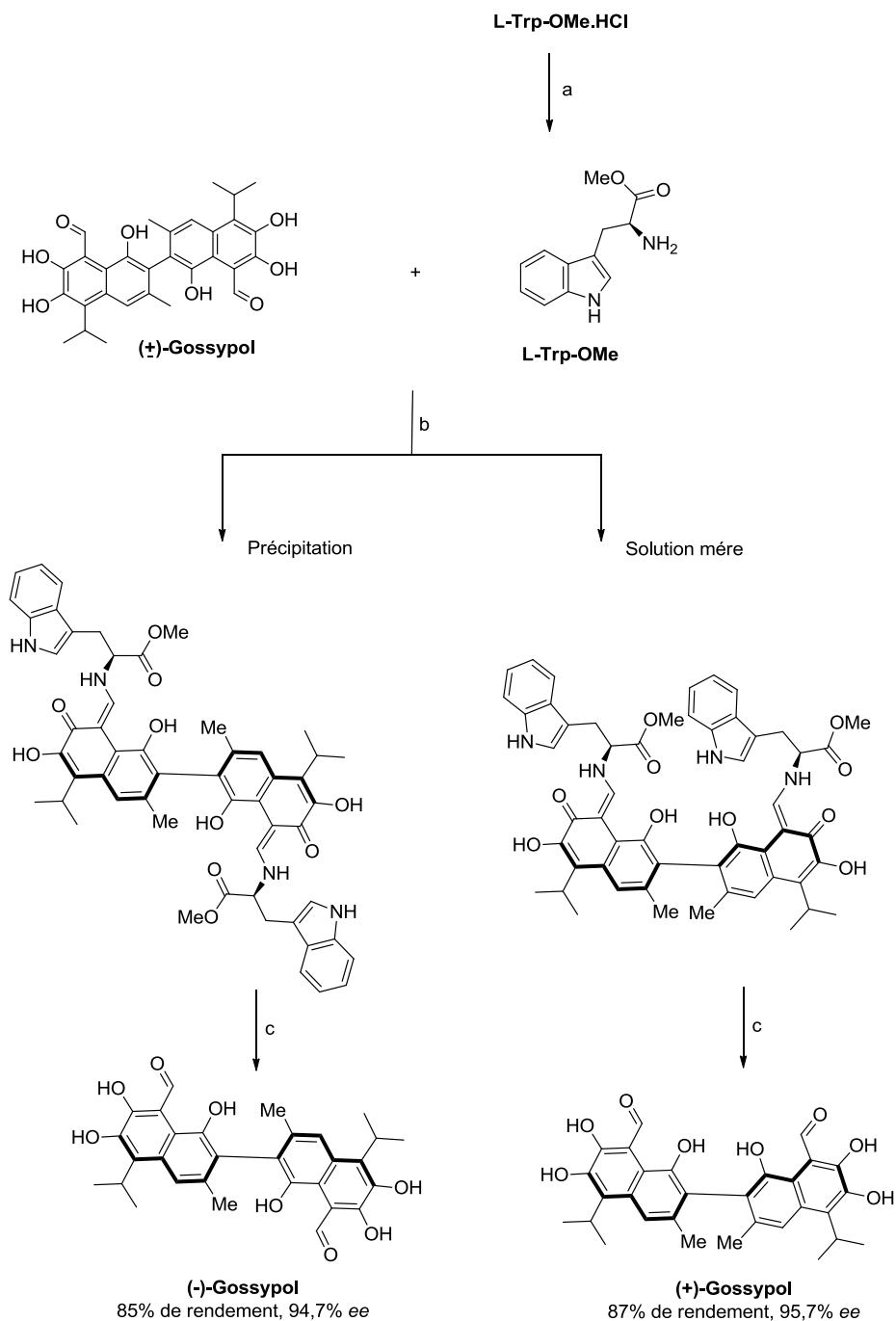
### III. 4. La méthode de Jiang<sup>[220]</sup>

En 2007 Jiang<sup>[220]</sup> et ses collaborateurs ont développé une méthode relativement simple, permettant la résolution de deux atropoisomères du gossypol.

Cette méthode consiste à transformer *rac*-gossypol à ses deux diastéréoisomères via une réaction d'amination avec un aminoester chiral. Afin de sélectionner les meilleures conditions de séparation, les auteurs ont testé plusieurs types d'aminooesters chiraux.

Suite à cette étude, le L-tryptophane méthyl ester (L-Trp-OMe), un aminoester commercialement disponible a été choisi pour sa meilleure résolution pour les deux atropoisomères du gossypol. Le *rac*-gossypol et le L-tryptophane méthyl ester ont été mélangés dans une solution de méthanol, le mélange est agité à température ambiante et est chauffé par la suite à une température qui varie entre 50-54°C. L'évolution de la réaction a été suivie par CCM (Chromatographie sur Couche Mince). Après 2 h de réaction la solution a été refroidie à température ambiante et le précipité jaune a été récupéré par filtration. Les différentes analyses qui ont été effectuées sur ce précipité, ont montré que celui-ci correspond à la base de Schiff dérivée du L-Trp-OMe-(-)-gossypol. Ce diastéréoisomère a été obtenu avec un rendement de 95%. Le filtrat a été évaporé à sec et est extrait par une solution de dichlorométhane. Cet extrait a été par la suite évaporé. Après évaporation, le L-Trp-OMe-(+)-gossypol a été récupéré avec un rendement de 99%. Après la séparation de deux diastéréoisomères du gossypol, ces derniers ont été hydrolysés en milieu acide pour donner les deux atropoisomères (+)- et (-)-gossypol (Schéma 40).

Lors de l'hydrolyse de la base de Schiff en (+)- et (-)-gossypol il est important de maîtriser le rapport acide acétique / acide chlorhydrique utilisé ainsi que celui de l'éther / éther de pétrole (solvant de précipitation), afin d'éviter de précipiter le gossypol et l'aminooester en même temps.<sup>[159]</sup>



Conditions de la réaction : (a) NaOH, t.a ; (b) MeOH, 50°C, 1-2H ; c H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

#### Schéma 40. La préparation de deux atropoisomères du gossypol

#### IV. Les dérivés énantiomériquement purs du (+)- et du (-)-gossypol

Après avoir réussi la séparation de deux atropoisomères du gossypol, plusieurs dérivés énantiomériquement purs du (+) et du (-)-gossypol ont été préparés pour évaluer l'effet de l'atropoisométrie sur l'activité biologique. Ci-après nous citons quelques dérivés de ses deux atropoisomères fréquemment rapportés dans la littérature.

#### IV. 1. Les dérivés bases de Schiff des deux atropoisomères du gossypol

Dans l'objectif de diminuer la toxicité du gossypol, plusieurs bases de Schiff ont été préparées à partir du (+) et du (-)-gossypol (Schéma 41) via une réaction d'amination avec une amine primaire chirale ou achirale.<sup>[159,200,221,222]</sup>

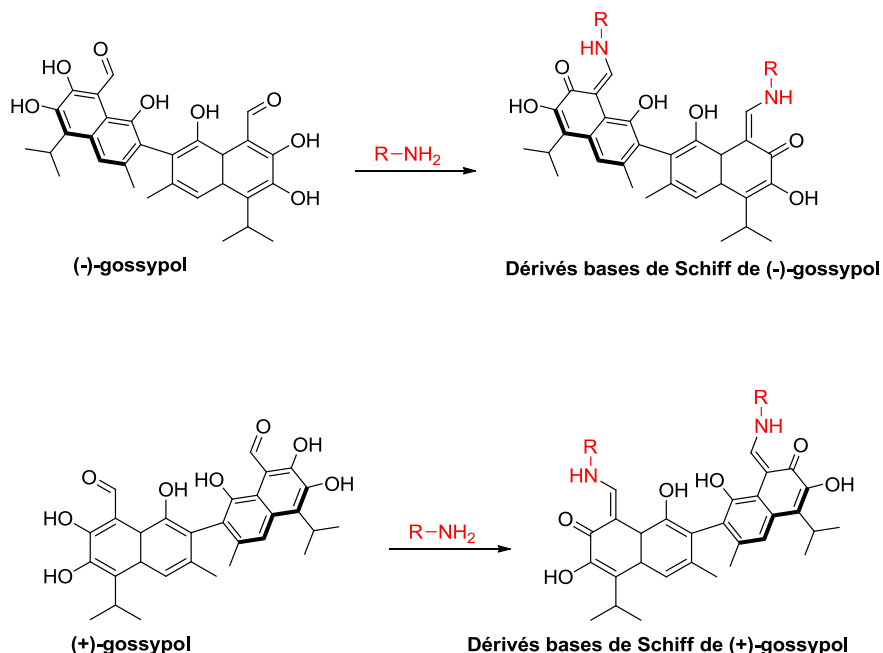


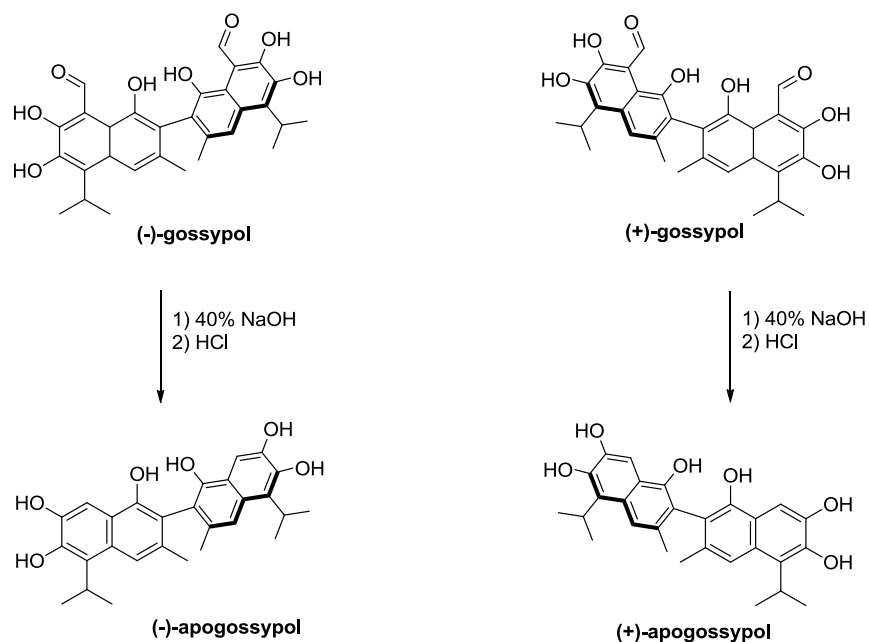
Schéma 41. Les dérivés bases de Schiff de (+) et du (-)-gossypol

Des études ont montré que les bases de Schiff dérivées du (+) et du (-)-gossypol sont très sensibles à la racémisation.<sup>[223]</sup> Fish et ses collaborateurs ont démontré que les bases de Schiff diastéréomériquement pures, synthétisées à partir du (L)-phénylalanine peuvent se racémiser dans un mélange d'hexane/acétate d'éthyle. Ce phénomène de racémisation est constaté aussi dans les solvants deutérés ou même sous l'effet des rayons du soleil. Les auteurs ont utilisé cette propriété pour recycler le (-)-gossypol.<sup>[224]</sup>

#### IV. 2. La synthèse de (+) et du (-) apogossypol

Pour éliminer les deux fonctions aldéhydes qui se sont considérées comme source de la toxicité du gossypol, Wei et ses collaborateurs ont synthétisé l'apogossypol (gossypol moins 2 CHO) énantiomériquement pure (Schéma 42). Ces deux dérivés ont été synthétisés par l'ajout d'une solution de NaOH (40%) sur le (+) ou le (-)-gossypol, le mélange est chauffé à 90°C sous une atmosphère inerte et pendant 1,5 h. La solution résultante est refroidie dans

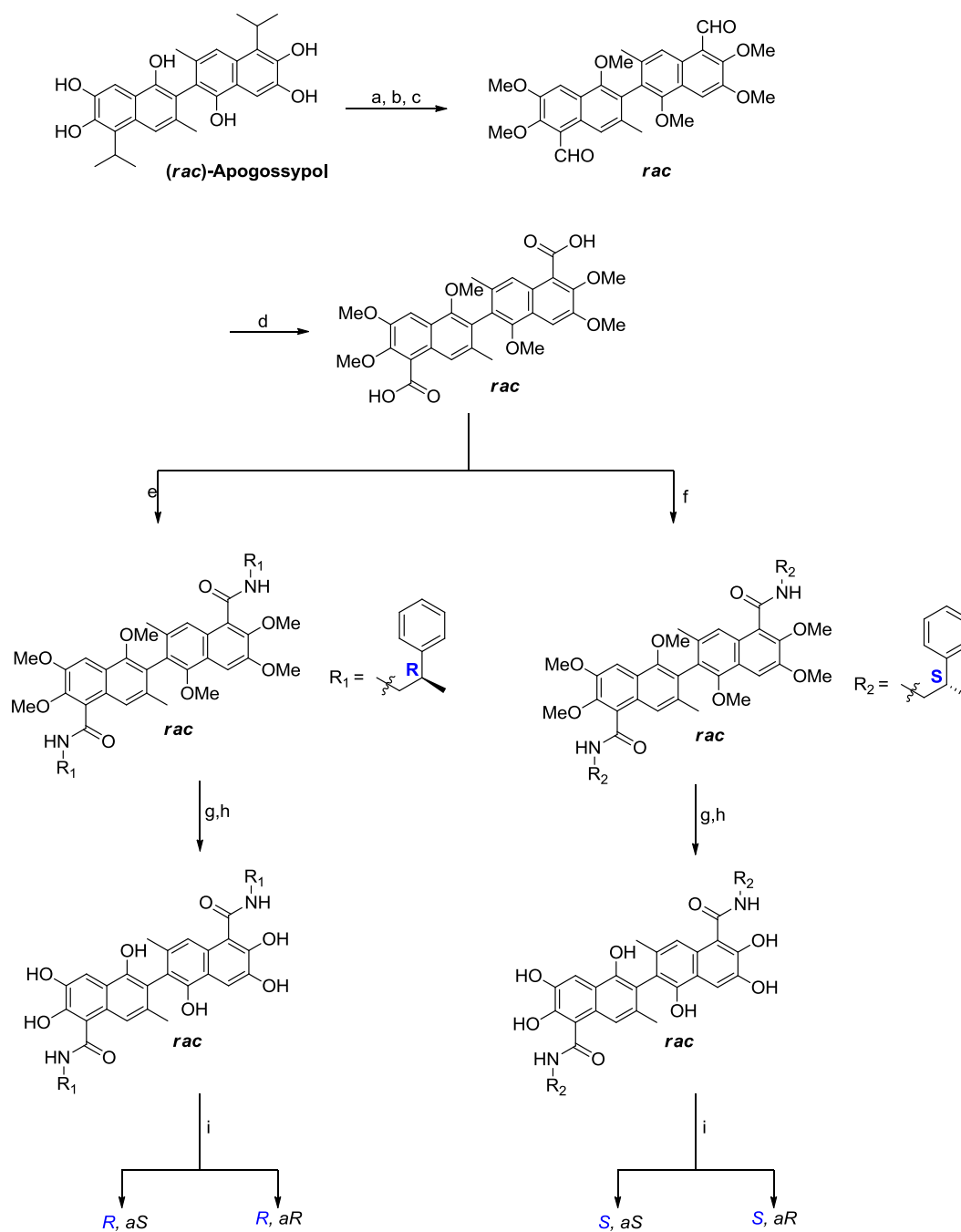
un bain de glace et un volume de 6 mL d'HCl (6 M) a été rajouté doucement sous argon. Après l'ajout de l'acide ascorbique, 1 mL d'HCl (9 M) et 50 mL de H<sub>2</sub>O ont été additionnés immédiatement. Le surnageant est décanté et la précipitation a été remise en suspension et lavée quatre fois avec 50 mL d'eau. Après lavage, les suspensions ont été lyophilisées pendant 48 h à l'obscurité pour obtenir l'apogossypol correspondant.<sup>[225]</sup>



**Schéma 42. La synthèse du (+)- et (-)-apogossypol**

Wei et ses collaborateurs ont synthétisé également des dérivés actifs de l'apogossypol (

Schéma 43).<sup>[226]</sup>



Réactifs et conditions de réactions : (a) DMS, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ; (b) TiCl<sub>4</sub>, Cl<sub>2</sub>CHOCH<sub>3</sub>, t.a ; (c) HCl, H<sub>2</sub>O ; (d) NaClO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a (e) (R)-(+)-β-méthylphénéthylamine, EDCI, NH<sub>2</sub>R, HOBT, t.a (f) (S)-(+)-β-méthylphénéthylamine, EDCI, NH<sub>2</sub>R, HOBT, t.a (g) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (h) HCl, H<sub>2</sub>O ; (i) séparation sur colonne chirale.

**Schéma 43. La synthèse de dérivés actifs de l'apogossypol.**

## **V. La biologie des deux atropoisomère du gossypol**

Dans le chapitre précédent, nous avons cité les activités principales du gossypol. Dans ce chapitre nous allons se focaliser sur la différence remarquée au niveau de la réponse biologique de chacun de ses deux atropoisomères. Ci-après nous citons quelques activités biologiques où les deux atropoisomères présentent une différence d'activité très significative.

### **V. 1. Activité contraceptive**

Matlin et ses collaborateurs ont rapporté que le (-)-gossypol possède une activité contraceptive beaucoup plus importante que celle du (+)-gossypol et du mélange racémique.<sup>[227]</sup> L'administration d'une dose de 30 mg/Kg du (+)-gossypol à des souris pendant 14 jours, n'a eu aucun effet ni sur leur fertilité ni sur la cytotoxicité. Par contre l'administration de la même quantité du (-)-gossypol pendant 7 jours, a montré une activité contraceptive chez les souris.<sup>[228]</sup>

### **V. 2. Activité antivirale**

Lin et ses collaborateurs ont rapporté que le (-)-gossypol inhibe la réplication du virus **(VIH-1)**. Il a été trouvé que le (-)-gossypol possède un pouvoir d'inhibition ( $IC_{50} = 5,2 \mu M$ ) 10 fois plus active que celui du (+)-gossypol ( $IC_{50} = 50,7 \mu M$ ).<sup>[197]</sup>

### **V. 3. Activité antiparasitaire**

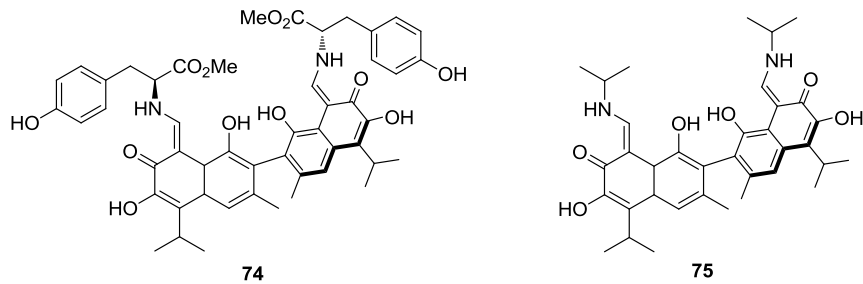
Gonzalez-Garza et ses collaborateurs ont trouvé que le (-)-gossypol est 13 fois plus actif contre le parasite de *Amoebiasis* que le (+)-gossypol, et que le (-)-gossypol est 3,6 fois plus actif que le mélange racémique du gossypol.<sup>[198]</sup>

### **V. 4. Activité anticancéreuse**

Pour la plupart des activités biologiques du gossypol, l'atropoisomères (-)-gossypol est le plus efficace et l'activité anticancéreuse du gossypol ne déroge pas à cette règle. Il a été démontré que le (-)-gossypol est plus actif contre le cancer des poumons<sup>[229]</sup>, de la prostate<sup>[168]</sup>, du sein<sup>[168]</sup>, du cou<sup>[230]</sup>, de l'ovaire<sup>[199]</sup>, de la colonne<sup>[168,231]</sup> et du pancréas<sup>[168]</sup>.

Lan et ses collaborateurs ont rapporté que le (-)-gossypol est actuellement en essai clinique de Phase II pour la lutte contre le cancer de la prostate.<sup>[231]</sup>

La transformation du (+) et du (-)-gossypol en leurs dérivés bases de Schiff, permet d'améliorer l'activité biologique (notamment l'activité anticancéreuse) de ses deux atropoisomères. Zhang et ses collaborateurs ont rapporté que certaines de ses bases de Schiff sont plus actives que le (-)-gossypol et le cisplatine (Figure 32), ce qui renforce l'intérêt de la communauté scientifique vis-à-vis de ces composés.<sup>[200]</sup>



**Figure 32. Quelques bases de Schiff dérivées du (-)-gossypol possédant une activité anticancéreuse meilleure que celle du (-)-gossypol et du cisplatine**



## **Chapitre 4: Travail personnel**



Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, concernent dans un premier temps l'étude phytochimique de *Cienfuegosia digitata* afin d'isoler, d'identifier et de caractériser le ou les composés majoritaires. Cette partie est suivie de la valorisation du ou des composés isolés en synthèse organique. Nous présenterons dans ce chapitre, un travail original réalisé pour la première fois en synthèse organique c'est-à-dire « effectuer une réaction chimique sur une matrice végétale ». A notre connaissance, c'est la première fois qu'un matériel végétal est utilisé comme matière première en synthèse organique. Cette possibilité nous a permis de développer un concept que nous avons baptisé « **SEChem** » (**S**imultaneous **E**xtraction and **C**hemical **M**odification) qui consiste à piéger un phytoconstituant de la plante par un réactif chimique approprié sans passer par l'isolement préalable de celui-ci. Enfin, une application de ce concept dans la séparation de deux atropoisomères sera présentée.

Ces différentes étapes de nos travaux seront développées et détaillées dans ce chapitre en commençant par une partie matériels et méthodes.

## **I. Matériels et Méthodes**

### **I. 1. L'échantillon du matériel végétal**

Le matériel végétal (12 Kg) est constitué de racines (8 kg) et feuilles sèches (4 kg) broyées de *Cienfuegosia digitata* Cav. Cette plante a été récoltée par moi-même en Août 2015 dans la région de « **Adala** » (coordonnées **GPS 15°40'50,1''N** et **6°24'19,8''W**) en Mauritanie. Il faut préciser que cette période correspondait à la saison des pluies en Mauritanie, ce qui a facilité l'arrachage des plantes. La plante (*Cienfuegosia digitata*) a été identifiée par le Prof. Ahmed Ismaïl Boumediana du Laboratoire de Botanique de l'école Normale supérieure de Nouakchott et un spécimen (HNM 02349) a été déposé à l'Herbarium National de la Mauritanie.

### **I. 2. Les solvants et les réactifs**

Tous les solvants et réactifs ont été utilisés sans purification préalable et achetés chez les fournisseurs habituels (sigma-Aldrich, Acros, Alfa Aesar etc.)

### I. 3. L'appareillage Soxhlet

Le Soxhlet a été développé en 1879 par un scientifique allemand du nom de Franz Ritter Von Soxhlet pour extraire des lipides de différentes matrices.<sup>[232]</sup> En fait, l'extraction par Soxhlet est une méthode simple et convenable permettant de faire plusieurs cycles d'extraction d'un soluté en utilisant la même quantité du solvant. L'extracteur Soxhlet reste une technique standard d'extraction utilisée depuis plus d'un siècle pour sa simplicité et son efficacité dans le domaine de l'extraction.

Les avantages et les inconvénients de l'extraction par Soxhlet ont été utilisés comme points de départ pour le développement et l'amélioration en termes de performance du dispositif.

#### I. 3. 1. Le Soxhlet classique

L'extracteur Soxhlet est constitué d'un corps en verre dans lequel est placée une cartouche en cellulose contenant la matière à extraire. Ce corps contient deux tubes essentiels au fonctionnement de l'appareil : le tube de siphonage et le tube de distillation. L'extracteur Soxhlet est installé sur un ballon contenant le solvant d'extraction. Au-dessus de l'extracteur et le ballon est placé un réfrigérant servant à refroidir les vapeurs du solvant après le chauffage du contenu du ballon. Lors de l'extraction, le solvant chauffé à reflux passe en phase vapeur et migre jusqu'au réfrigérant où il va se condenser et tomber dans la chambre d'extraction (contenance 150 mL) où se trouve la cartouche de cellulose (34 mm x 37 mm x 130 mm) contenant le végétal broyé. Progressivement, la chambre d'extraction se

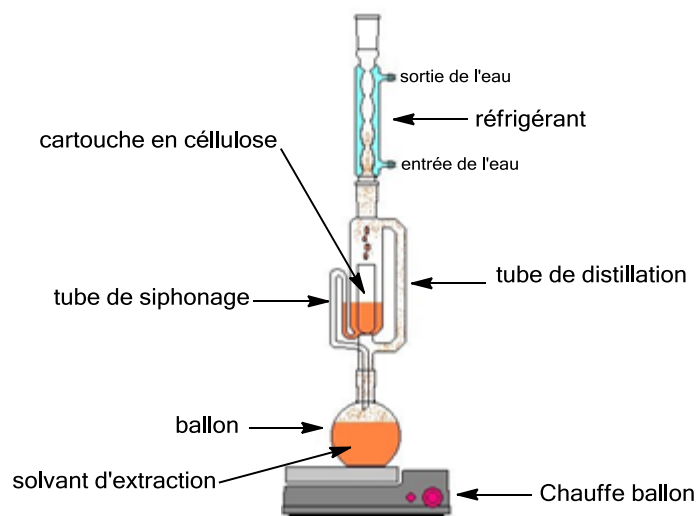


Figure 33. L'extracteur Soxhlet classique.

remplie, faisant macérer la matrice végétale dans le solvant d'extraction. Arrivé au sommet du tube de siphonage il se déclenche automatiquement un retour du solvant chargé de substances extraites dans le ballon. Au cours de l'avancement de l'extraction, le solvant contenu dans le ballon va se charger progressivement en composés extraits jusqu'à épuisement de l'échantillon. Plusieurs cycles d'extractions sont nécessaires dans ce cas (Figure 33).

La plupart des modifications effectuées sur l'extracteur Soxhlet au cours des dernières décennies ont eu pour objectif le rapprochement de celui-ci des techniques les plus récentes pour la préparation d'échantillon solide, en raccourcissant le temps d'extraction et en utilisant des formes d'énergie auxiliaires. Parmi les techniques qui ont été développées à partir de l'extracteur Soxhlet classique on peut citer :

### **I. 3. 2. L'extraction Soxhlet à haute pression**

L'extraction Soxhlet à haute pression consiste à placer l'extracteur dans un autoclave en acier inoxydable cylindrique. La particularité de l'extraction Soxhlet à haute pression se base sur le fait que les extractants n'atteignent pas les conditions supercritiques. Ces extractants peuvent être des solvants à bas point d'ébullition ou gaz sous pression et température normales, mais dans leur état liquide sous haute pression. Le développement du processus du Soxhlet à haute pression (1000–1500 psi) devrait diminuer le temps d'extraction, augmenter la solubilisation des phytoconstituants et réduire la consommation de solvants.

### **I. 3. 3. L'extraction par Soxhlet assisté par ultrasons**

Un extracteur Soxhlet assisté par ultrasons a été conçu pour extraire des matières grasses totales provenant de graines d'oléagineuses telles que le tournesol, le colza et le soja.<sup>[233]</sup> L'approche utilise un système d'extraction Soxhlet dont la chambre d'extraction est logée dans un bain thermostatique à travers lequel les ultrasons sont appliqués à l'aide d'une sonde à ultrasons. L'application d'ultrasons à l'échantillon fournit des résultats similaires voire meilleurs que ceux obtenus par l'extraction conventionnelle par Soxhlet. Cependant, cela diminue énormément le nombre de cycles nécessaire dans les procédures conventionnelles.

#### I. 4. La spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker Advance 300 MHz ( $^1\text{H}$ ), 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) à transformer de Fourier.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), par rapport à la référence interne (TMS : TetraMéthylSilane) dont le déplacement chimique est connu.

- Le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) : RMN  $^1\text{H}$  : s, 7,26 ppm ; RMN  $^{13}\text{C}$  : 77,16 ppm
- Méthanol deutérié ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): RMN  $^1\text{H}$  : s, 3,31 ppm ; RMN  $^{13}\text{C}$  : 49,00 ppm
- diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-*d*6): RMN  $^1\text{H}$  : s, 2,54 ppm ; RMN  $^{13}\text{C}$  : 40,45 ppm

Les attributions de certains signaux ont nécessité des expériences complémentaires comme la RMN 1D (APT : Attached Proton Test) et la RMN 2D : corrélations  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  : COSY (couplage scalaire  $^3J$ ), corrélations  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  : HMQC (couplage  $^1J$ ), HMBC (couplage  $^3J$  et/ou  $^4J$ ).

Pour la multiplicité les abréviations utilisées sont les suivantes :

*s* (singulet), *br s.* (singulet élargi), *d* (doublet), *dd* (doublet dédoublé), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *quint.* (quintuplet), *sext.* (sextuplet), *hept.* (heptuplet), *m* (multiplet). Les constantes de couplage (*J*) sont données en Hertz.

#### I. 5. La spectroscopie Infra-rouge (IR)

Les spectres infra-rouge sont obtenus en utilisant un spectromètre à transformer de Fourier (Frontier de chez Perkin-Elmer). Les produits à analyser (des composés solides) sont disposés directement sur un cristal (Sélénure de zinc) et sont analysés sur une gamme de fréquence allant de 650 à 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

#### I. 6. Le pouvoir Rotatoire $[\alpha]_D$

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer 241 à  $T = 20^\circ\text{C}$ , et à 536 nm (lampe de sodium), les produits à mesurer ont été solubilisés dans le dichlorométhane. Par la suite la solution est introduite dans une cuve de 10 cm de largeur. Les concentrations sont exprimées en mg/mL.

#### I. 7. Le point de Fusion

Les points de fusion des produits ont été mesurés sur un appareillage Stuart scientific analyzer SMP 10 en plaçant un échantillon de chacun de ses produits dans des capillaires. Les valeurs sont reportées en  $^\circ\text{C}$ .

### **I. 8. La spectrométrie de masse :**

Les spectres de masse à hautes résolution (HRMS) ont été réalisés sur un appareil Agilent 6530 Q-TOF en mode positif.

### **I. 9. Les spectres Ultraviolet (UV) :**

Les spectres UV ont été enregistrés sur une gamme de longueurs d'ondes allant de 400 nm à 800 nm sur un spectrophotomètre Shimadzu UV-1800.

### **I. 10. La chromatographie en phase Liquide à Haute Performance Chirale (CLHPC):**

La séparation sur HPLC chirale a été réalisée sur un appareil Hewlett Packard 1100 en utilisant une colonne chirale ChiralPAK «IC» et «IB» (taille de particule: **5 µm**; diamètre interne (i.d.): **4.66 mm** X longueur : **250 mL**) et une phase mobile constituée de (50 : 50) (*i*-PrOH : *n*-Heptane). L'appareil est muni d'un détecteur UV et les analyses ont été réalisées à  $\lambda = 254$  nm.

### **I. 11. La chromatographie Flash:**

Les séparations des composés isolés, hémisynthétisés et synthétisés ont été effectuées sur une chromatographie interchim PuriFlash 430.

## **II. Le choix de la plante**

### **II. 1. Le contexte de l'étude**

La Mauritanie possède une grande diversité végétale. Cependant, les études exclusivement consacrées à la flore de Mauritanie estimée à 1400 espèces<sup>[234]</sup> sont assez rares et celles effectuées jusqu'ici restent partielles et incomplètes.

Ce projet de thèse porte sur l'étude chimique de *Cienfuegosia digitata*. Comme déjà évoqué, cette plante pose un vrai problème pour le secteur de l'élevage en Mauritanie en raison de sa dangerosité pour le bétail. Or les mauritaniens sont considérés depuis toujours et encore d'aujourd'hui comme étant un peuple nomade. Ce mode de vie entraîne une forte dépendance par rapport à l'élevage comme c'est le cas pour tous les peuples nomades du monde entier. Dans ce contexte, le secteur de l'élevage joue un rôle de premier plan au niveau de l'économie mauritanienne. En effet, ce secteur constitue 12% du PIB national et une étude a montré que 60% de la population active mauritanienne vivent de ce secteur.<sup>[235]</sup> L'action néfaste de *Cienfuegosia digitata* sur le bétail nous a conduit à étudier cette plante de manière à connaître sa composition phytochimique et à appréhender son action. Une

valorisation possible de phytoconstituants identifiés et isolés est également envisagée en synthèse organique.

## II. 2. Les travaux préliminaires d'identification et enquêtes ethnobotaniques

Une partie du début de ce travail a constitué à chercher le nom scientifique de la plante. Cette tâche n'a pas été du tout aisée car au départ nous n'avions que le nom vernaculaire ou le nom local de la plante. De plus, le nom vernaculaire de cette plante change en fonction du dialecte et de la localité. Pour mettre un nom sur cette plante, nous avons fait appel à un botaniste mauritanien qui nous a proposé le nom de « *Cienfuegosia digitata* » sans toutefois justifier celui-ci par des données de la littérature. Dans ce contexte, nous avons par la suite, effectué une longue recherche bibliographique et nous avons finalement déniché la seule référence qui confirme la correspondance entre le nom scientifique « *Cienfuegosia digitata* » et le nom local « Izide ». Cette référence s'est avérée être un livre qui a brièvement donné les caractéristiques de la plante et tout en précisant entre autre la toxicité de celle-ci pour le bétail.<sup>[235]</sup>

En parallèle de l'identification de la plante, j'ai également effectué des enquêtes ethnobotaniques dans la localité de récolte pour cerner l'utilisation traditionnelle et mieux comprendre la problématique d'intoxication du bétail de celle-ci. J'ai donc posé de nombreuses questions aux éleveurs sur l'effet de la plante sur le bétail selon le sexe, l'âge, mais également sur le délai de survie de l'animal après ingestion orale de la plante. Toutes les réponses collectées ont été comparées aux données de la bibliographie et semblent aller dans le sens de la présence du gossypol ou de quelques dérivés de ce composé dans cette plante. Ce gossypol, si sa présence est avérée, serait responsable de l'intoxication du bétail comme déjà mentionné par certains auteurs.

## II. 3. Les rappels bibliographiques

Le *Cienfuegosia digitata* est une *Malvaceae*, très peu et mal étudiée jusqu'à présent. Seulement deux études ont été menées sur cette plante. La plus connue est celle rapportée par Lukefarh et Fryxell en 1967.<sup>[42]</sup> Cette étude a concerné quelques espèces de la famille des *Malvaceae* dont 9 espèces de *Cienfuegosia* parmi lesquels notre espèce, le *Cienfuegosia digitata*. Dans cette étude, les auteurs ont fait un screening des différentes parties des espèces de la plante et ont déterminé à chaque fois le pourcentage du gossypol présent. Il

apparaît que le *Cienfuegosia digitata* contient du gossypol au niveau des graines (0,006%), des tiges (0,11%), des feuilles (1,00%) et des boutons floraux (0,15%) (Tableau 2, Page 45). Cependant cette étude est restée à l'étape de screening et les auteurs n'ont pas abordé la partie analyse structurale des extraits issus de ces différentes parties de plantes. On peut aussi remarquer que ces études n'ont pas révélées l'estimation de la quantité ou de la proportion du gossypol dans les racines de *Cienfuegosia digitata*. C'est donc pour cette raison essentiellement, associé aux problèmes de toxicité de cette plante vis-à-vis des troupeaux en Mauritanie, que les racines de cette dernière ont été choisies pour cette étude phytochimique.

Dans cette perspective et en ayant à l'esprit la forte probabilité de la présence du gossypol dans les racines de *Cienfuegosia digitata*, nous avons procédé à une extraction suivie d'une purification et d'une caractérisation structurale de celles-ci afin de conforter cette hypothèse.

### **III. La partie extraction**

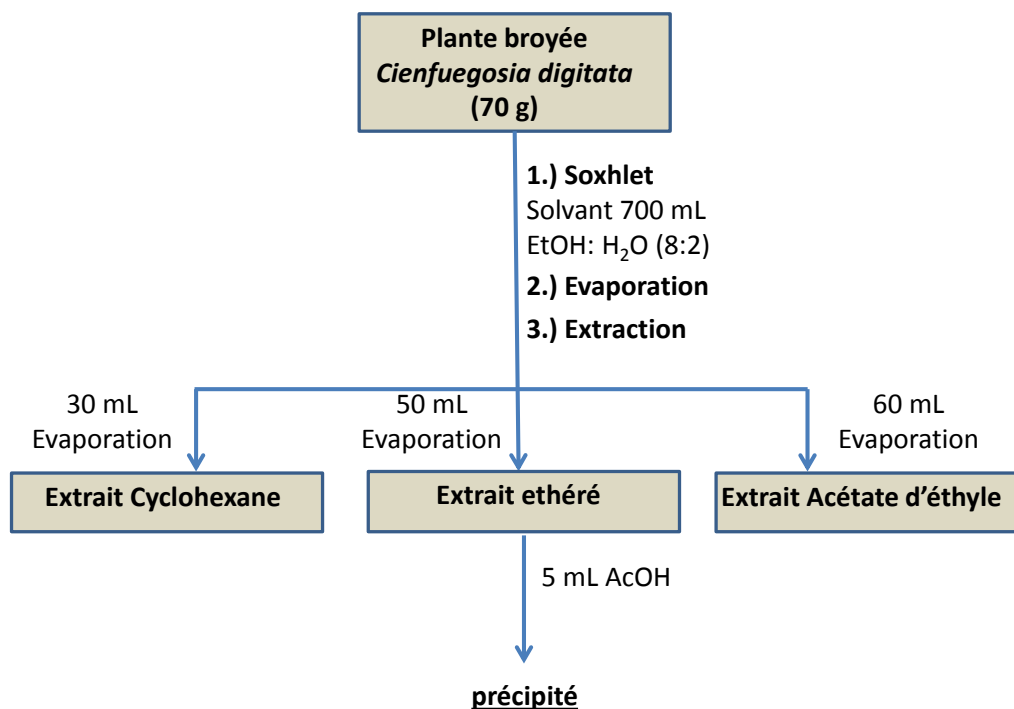
Ce projet de thèse est la suite de mon projet d'initiation à la recherche en Master 2 effectué au Maroc où j'ai travaillé sur les fleurs de la même plante. Pour ma thèse, nous avons ciblé les racines de *Cienfuegosia digitata*. Après avoir récolté la plante sous le chaud soleil de l'Afrique (40°C à l'ombre), les feuilles ont été séparées manuellement des tiges et des racines. Ensuite, les différentes parties de la plante ont été broyées. Ce travail fastidieux de pré-traitement reste nécessaire et incontournable avant d'aborder les études scientifiques et phytochimiques.

L'objectif principal de cette étude est de valoriser les phytoconstituants qui peuvent être extraits à partir de cette plante. Ceci est conditionné par l'extraction et l'identification de ses phytoconstituants. Nous aborderons à ce niveau la partie *extraction, isolement et caractérisation du gossypol* avant de mettre en évidence au niveau de la partie hémisynthèse l'originalité du travail réalisé dans ce domaine.

Pour avoir une idée sur la composition phytochimique de cette plante nous avons procédé à une série d'extraction en utilisant des solvants de polarités différentes et un extracteur Soxhlet. Le mode de fonctionnement de ce dernier est largement détaillé dans la

partie « matériels et méthodes ». Vu que le gossypol est un composé polyphénolique, nous avons, dans le cadre d'une extraction Soxhlet, utilisé un solvant hydroalcoolique (éthanol : eau; 80 : 20), souvent rencontré dans la littérature pour l'extraction des polyphénols en général. Cet extrait a été comparé plus tard à une succession d'extraction Soxhlet sur la même matrice végétale en partant d'un solvant apolaire pour évoluer vers un solvant polaire (cyclohexane, dichlorométhane, diéthyle éther, acétate d'éthyle et éthanol). L'analyse CCM a montré un composé majoritaire retrouvé dans pratiquement tous les extraits. Nous avons récupéré et séché quelques extraits où le composé apparaissait largement majoritaire en vue d'une analyse RMN pour si possible élucider la structure chimique. L'analyse RMN des extraits brutes obtenus a confirmé que *Cienfuegosia digitata* contient un composé largement majoritaire par rapport aux autres phytoconstituants de la plante. De manière satisfaisante, les pics caractéristiques de ce composé majoritaire ressemblent beaucoup à ceux du gossypol.

Encouragé par ce résultat partiel, nous avons projeté d'extraire et d'isoler ce composé majoritaire en utilisant des méthodes d'extraction tirées de la littérature. Pour cela, nous avons utilisé la méthode d'extraction décrite par Scott et ses collaborateurs.<sup>[236]</sup> Cette méthode également basée sur le Soxhlet, a consisté à utiliser 700 mL d'un mélange éthanol : eau (80:20) pour extraire 70 g de racines de *Cienfuegosia digitata* broyées. Après 5 heures d'extraction nous avons évaporé l'éthanol et la phase aqueuse a été extraite par plusieurs solvants de polarité croissante comme le cyclohexane, l'éther diéthylique et l'acétate d'éthyle. Concrètement, la phase aqueuse a été extraite successivement avec du cyclohexane (2 x 30 mL), l'éther diéthylique (2 x 30 mL) et en dernier lieu avec de l'acétate d'éthyle (2 x 30 mL) (Schéma 44). Une CCM a ensuite été effectuée sur les 3 extraits et nous avons constaté une plus grande richesse de l'extrait éthéré en composé majoritaire. Cet extrait a donc été choisi pour extraire et isolé le composé. Convaincu que ce composé est apparenté au gossypol (si ce n'est pas le gossypol lui-même), nous avons essayé des techniques tirées de la littérature soit pour le faire précipiter soit pour le piéger. Dans cette perspective, nous avons ajouté l'acide acétique glacial à l'extrait éthéré en espérant former le complexe gossypol-acétique. En effet, ce mélange a donné un précipité jaunâtre caractéristique du complexe gossypol-acétique. Ce précipité a donc été récupéré, séché et passé en RMN. Curieusement, il n'a pas été possible de reconnaître les pics caractéristiques du gossypol à travers l'analyse RMN effectuée.



**Schéma 44. L'extraction du gossypol par un mélange hydro-alcoolique**

Le deuxième test que nous avons réalisé a été de récupérer le concentrât du cyclohexane et de le solubiliser dans un mélange d'éther/isopropanol sous argon (pour éviter une oxydation éventuelle avec l'oxygène de l'air), sur cette solution nous avons rajouté un volume de 0,4 mL d'aniline. L'ensemble a été chauffé à 45°C pendant 15 min puis le mélange a été refroidi à température ambiante.

Une étude chromatographique sur couche mince (CCM) a révélé la présence d'un composé jaune. Afin de récupérer le maximum de ce composé nous avons rajouté à nouveau un volume de 0,4 mL d'aniline et nous avons laissé le mélange sous argon pendant une nuit. Le précipité obtenu est filtré puis la phase organique a été extraite avec du dichlorométhane, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée sous pression réduite. L'analyse par RMN du produit jaune récupéré a montré que ce composé correspond au dianilinogossypol (DAG), une base de Schiff résultante de la réaction entre le gossypol et l'aniline. Ce résultat confirme donc la présence du gossypol dans la plante *Cienfuegosia digitata*. Il est important de noter que c'est la première fois qu'une étude révèle la présence du gossypol dans les racines de cette espèce mauritanienne.

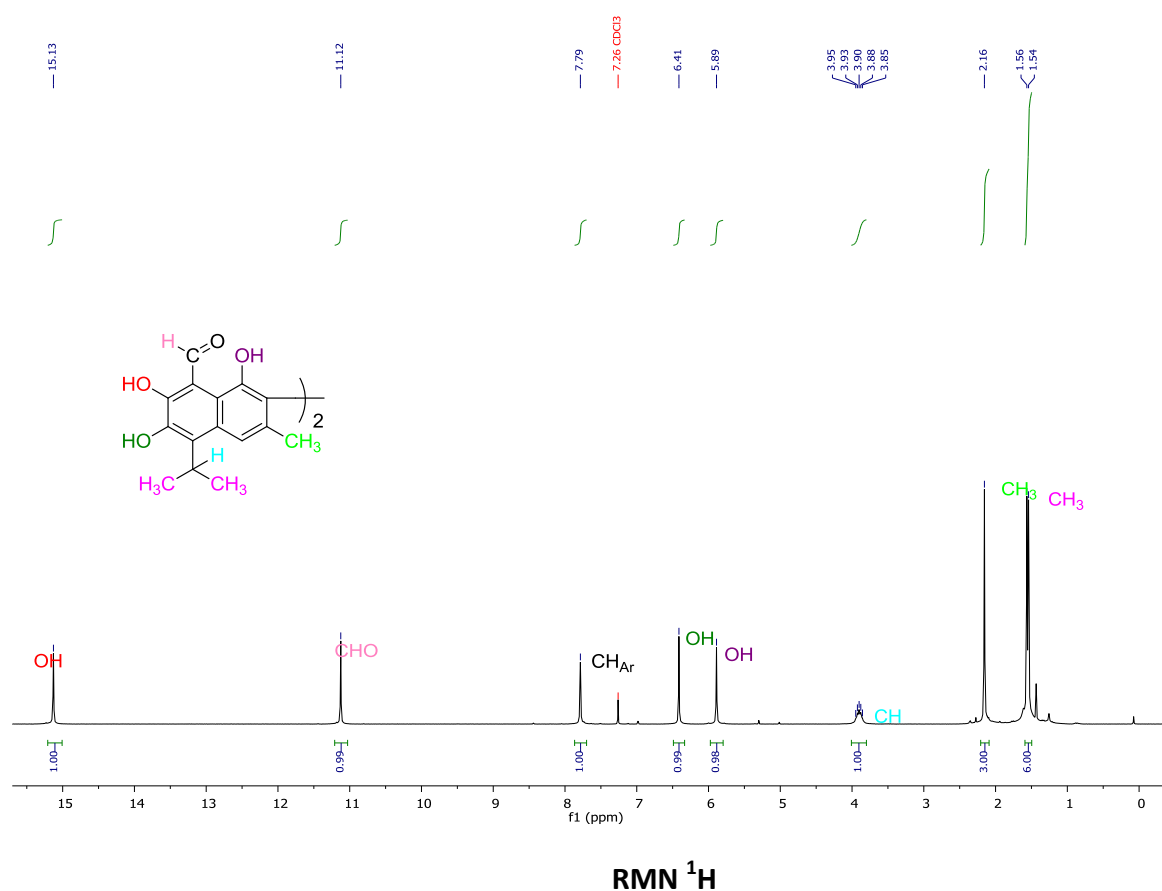
Après avoir confirmé la présence du gossypol nous avons porté notre attention sur son extraction sous sa forme originale et non pas sous la forme modifiée (bases de Schiff du gossypol).

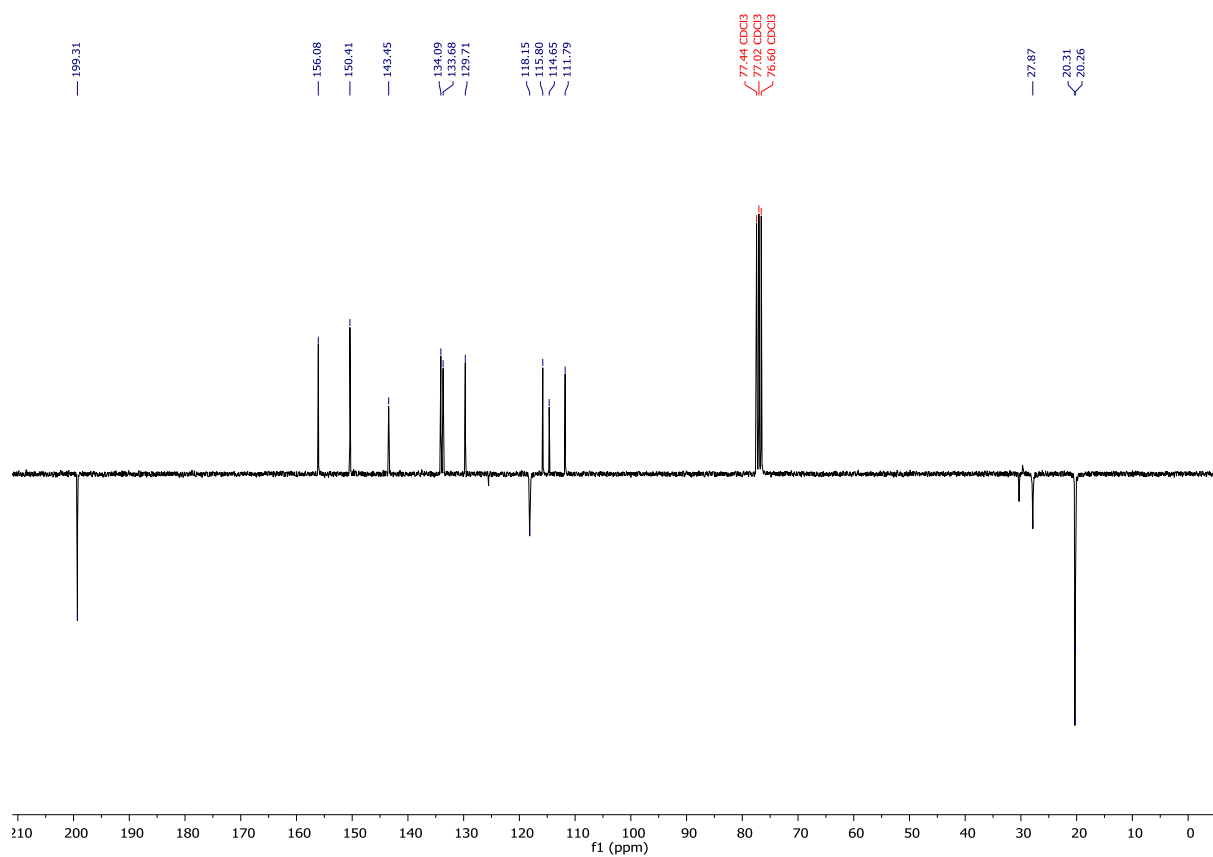
Pour obtenir le gossypol nous avons fait de nouveau une extraction de 70 g de la plante par Soxhlet en utilisant un volume  $V = 500$  mL d'éther comme solvant, après 5 h d'extraction nous avons réduit le volume d'éther, ensuite nous avons rajouté successivement 20 mL d'acide acétique glacial, et 100 mL d'éther. Le ballon a été protégé avec du papier aluminium puis laissé au frigo une nuit. Le lendemain, une formation de cristaux jaunes a été observée. Ceux-ci ont été récupérés par la suite et analysés par RMN. Malheureusement, cette tentative n'a pas permis de caractériser les cristaux récoltés et ceci en raison d'une dégradation très rapide du produit au contact de l'air. Cette dégradation a été caractérisée par un changement de couleur d'un jaune or à une coloration noire. Cette expérience a été renouvelée et l'extrait étheré a été séparé sur colonne, les fractions récupérées ont été analysées par RMN. Cette analyse a également montré une dégradation du gossypol.

Le gossypol est très peu soluble dans l'éther de pétrole à basse température, pour cette raison, nous avons utilisé ce solvant dans le processus d'extraction. L'essai a été réalisé en utilisant 20 g de plante et 200 mL d'éther de pétrole en espérant extraire le gossypol sous sa forme originale. Après 7 h d'extraction, nous avons réduit le volume du solvant et nous avons laissé la solution au frigo pendant une journée, des cristaux formés ont été récupérés par filtration. Le Tableau 6 montre la caractérisation par RMN 1D et 2D de ces cristaux qui confirment bien que le composé isolé est le gossypol.

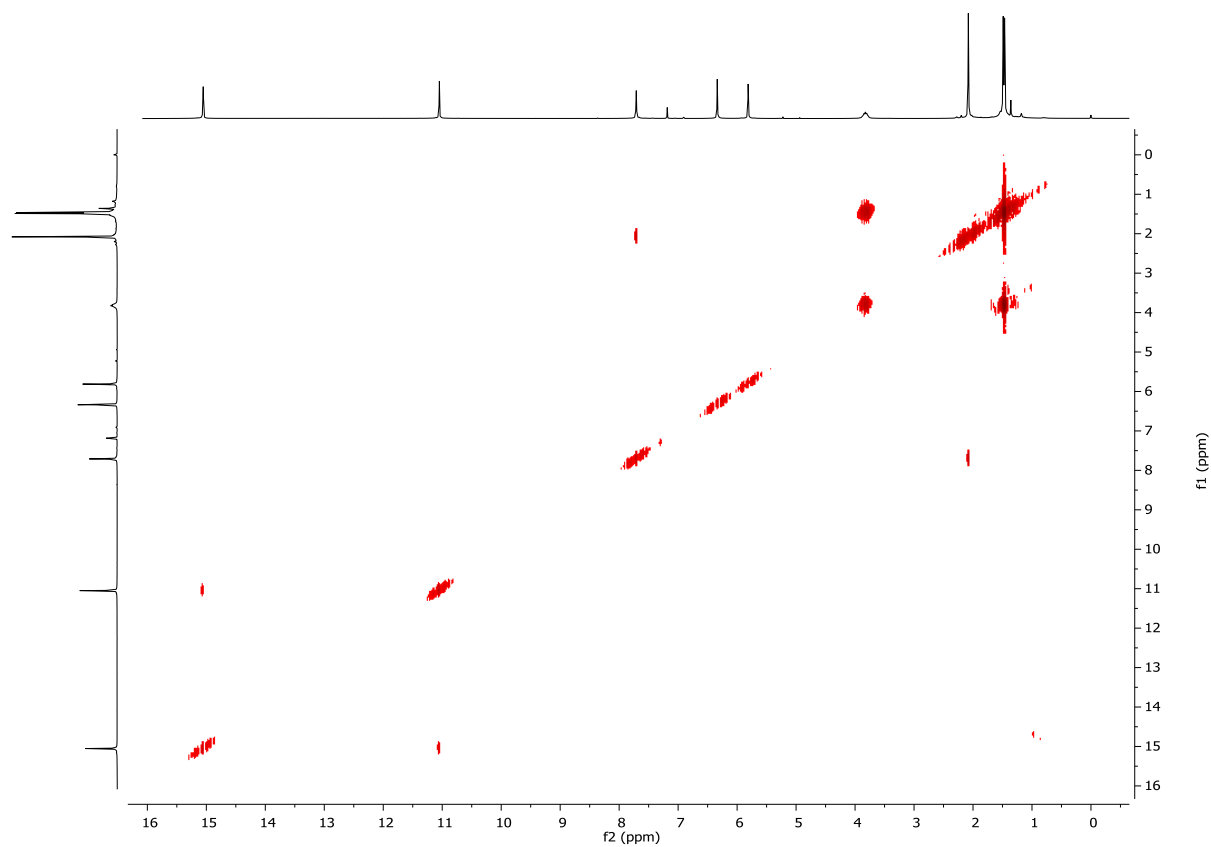
Le gossypol est une molécule symétrique dont la structure a été élucidée par les analyses RMN 1D et 2D. Dans ce contexte, nous nous limiterons dans l'analyse structurale ci-dessous qu'à une moitié de la structure. Le spectre enregistré dans le  $\text{CDCl}_3$  a montré la présence en RMN  $^1\text{H}$  d'un groupement isopropyle [ $\delta_H = 1,53$  ppm (2 x  $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7,0$  Hz);  $\delta_H = 3,90$  ppm (CH, hept,  $J = 7,0$  Hz)], d'un méthyle accolé à un aromatique [ $\delta_H = 2,16$  ppm ( $\text{CH}_3$ , s)], d'un proton aromatique [ $\delta_H = 7,79$  ppm (1H, s)], d'une fonction aldéhyde [ $\delta_H = 11,13$  ppm (1H, s)] et de trois groupements phénoliques sous forme de singulet élargi respectivement à des  $\delta_H$  de 5,83 ppm, 6,43 ppm et 15,18 ppm. En COSY la corrélation entre le méthyle  $\delta_H = 1,53$  ppm et le proton à  $\delta_H = 3,90$  ppm confirme leur proximité et donc le groupement

isopropylique. Le proton le plus déblindé correspond au proton du OH à proximité de l'aldéhyde (position 7), avec un  $\delta_H$  de 15,18 ppm dû à l'établissement d'une liaison hydrogène entre ce proton et la fonction aldéhyde. Le spectre  $^{13}\text{C}$  *Jmod*, nous a permis de dénombrer les différents types de carbones. Ainsi, on peut confirmer la présence de 3 groupements méthyles ( $\delta_c = 20,3$  ppm x 2 et 20,2 ppm), un CH aliphatique ( $\delta_c = 27,9$  ppm), un CH aromatique ( $\delta_c = 118,2$  ppm), une fonction aldéhyde ( $\delta_c = 199,3$  ppm) et neuf carbones quaternaires. L'HMQC nous a permis de confirmer les corrélations entre les protons et leur carbone respectif. Enfin, l'HMBC à travers les différentes corrélations  $^3J$  indiquées sur le Tableau 6, nous a permis de confirmer définitivement la structure du gossypol. Il est important de souligner que le résultat de ces expériences est identique à ceux rapportés par la littérature.<sup>[237]</sup>

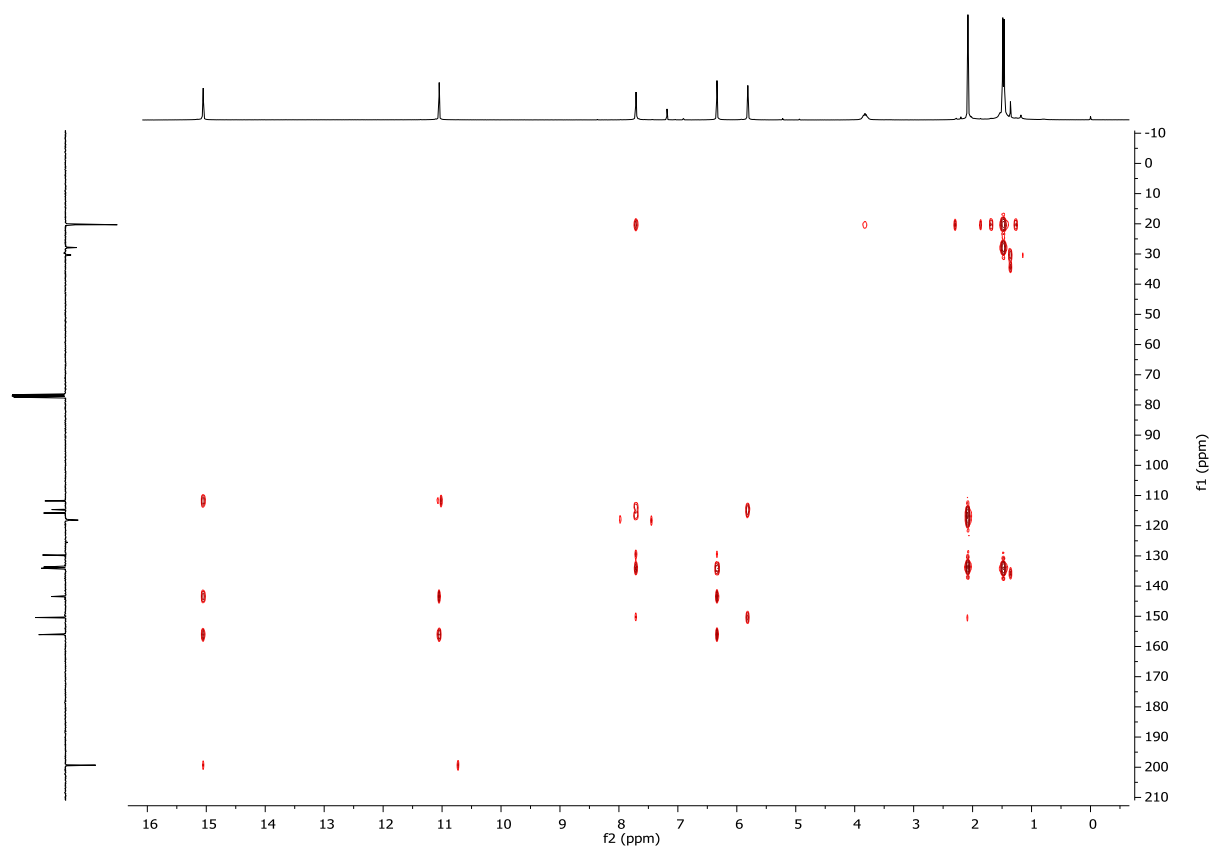




RMN <sup>13</sup>C *J*<sub>mod</sub>

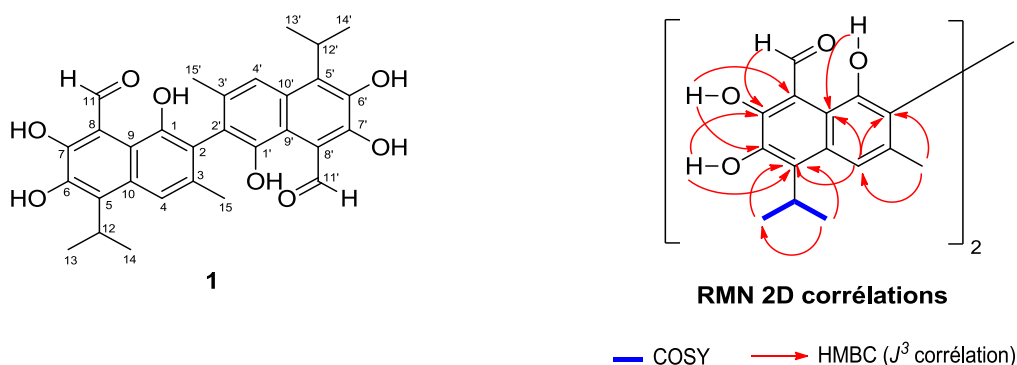


COSY(<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H)



HMBC

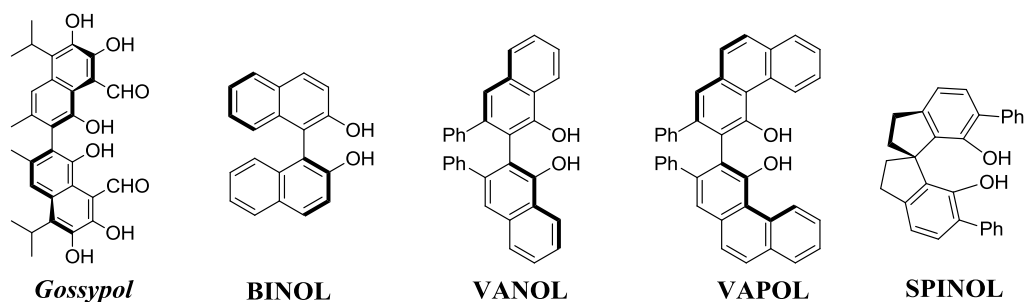
Position	$\delta_C$	$\delta_H$ (J en Hz)	HMBC	
			$^2J$	$^3J$
1/1'	150,4			
2/2'	115,7			
3/3'	133,7			
4/4'	118,2	7,79 s	C <sub>3</sub> /C <sub>3</sub> ';C <sub>10</sub> /C <sub>10</sub> '	C <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> '; C <sub>5</sub> /C <sub>5</sub> '; C <sub>9</sub> /C <sub>9</sub> '; C <sub>15</sub> /C <sub>15</sub> '
5/5'	134,1			
6/6'	143,5			
7/7'	156,1			
8/8'	111,8			
9/9'	114,6			
10/10'	129,7			
11/11'	199,3	11,13 s	C <sub>8</sub> /C <sub>8</sub> '	C <sub>7</sub> /C <sub>7</sub> '
12/12'	27,9	3,90 m	C <sub>13</sub> /C <sub>13</sub> ';C <sub>14</sub> /C <sub>14</sub> '	-
13/13'	20,3	1,55 d (7,0)	C <sub>12</sub> /C <sub>12</sub> '	C <sub>5</sub> /C <sub>5</sub> ';C <sub>14</sub> /C <sub>14</sub> '
14/14'	20,3	1,55 d (7,0)	C <sub>12</sub> /C <sub>12</sub> '	C <sub>5</sub> /C <sub>5</sub> ';C <sub>13</sub> /C <sub>13</sub> '
15/15'	20,2	2,16 s	C <sub>3</sub> /C <sub>3</sub> '	C <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> ';C <sub>4</sub> /C <sub>4</sub> '
OH-1/1'		5,83 s		C <sub>9</sub> /C <sub>9</sub> '
OH-6/6'		6,43 s	C <sub>6</sub> /C <sub>6</sub> '	C <sub>5</sub> /C <sub>5</sub> '; C <sub>7</sub> /C <sub>7</sub> '
OH-7/7'		15,18 s	C <sub>7</sub> /C <sub>7</sub> '	C <sub>6</sub> /C <sub>6</sub> ';C <sub>8</sub> /C <sub>8</sub> '



**Tableau 6. L'analyse RMN 1D et 2D du gossypol**

Il est important de souligner que lors de cette étude phytochimique, on ne s'est pas penché sur la purification des composés minoritaires car le but ici reste la valorisation des composés majoritaires en synthèse organique. Le gossypol étant majoritaire au niveau de la plante nous avons donc décidé de voir dans quelle mesure celui-ci peut être valorisé.

Indubitablement, l'étude du gossypol et de ces dérivés s'annonce très intéressante d'un point de vue chimique et activités biologiques. Comme relaté précédemment, le gossypol est naturellement présent sous forme de deux atropoisomères dus à la limitation de la rotation autour de la liaison C-C binaphthyle (symétrie axiale). Cette propriété du gossypol et de ces dérivés peut être exploitée en catalyse asymétrique en vue d'étudier un certain nombre de réactions en catalyse énantiosélective à l'instar des dérivés modifié ou non du BINOL<sup>[238–240]</sup>, VANOL<sup>[241,242]</sup>, VAPOL<sup>[243,244]</sup> et SPINOL<sup>[245–248]</sup>. En effet, ces types de composés ainsi que leurs dérivés acides phosphoriques, phosphoramidines voire sous forme de complexes métalliques sont bien connus depuis quelques années maintenant pour leur activité catalytique en synthèse asymétrique.



**Figure 34. La structure du Gossypol : Analogie par rapport au BINOL.**

### III. 1. La difficulté d'extraction

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre 2, le gossypol est un composé instable vis-à-vis de la lumière, la température et même dans un certains solvants. Cette instabilité rend son extraction et sa purification par des systèmes chromatographiques assez difficiles, laborieuses et chronophages comme on a pu le voir dans la partie précédente. En effet, cette instabilité du gossypol a tendance lors de l'extraction et de la purification à augmenter les étapes unitaires impliquées dans ces processus (les extractions successives, diverses type de chromatographie, précipitation sous forme de complexe etc.).

### III. 2. La solution proposée pour palier à la difficulté d'extraction du gossypol

La difficulté d'extraction et de purification du gossypol nous a poussé à mener une réflexion approfondie sur le principe même de l'hémisynthèse où généralement, le produit naturel doit être préalablement extrait et isoler d'une source originelle avant d'être impliqué dans une réaction chimique (Figure 35). Cette réflexion va au-delà du gossypol et s'adresse à toutes les molécules naturelles fragiles qui peuvent se dégrader rapidement et donc difficiles à extraire, isoler et caractériser. Une question que l'on s'est posée lors de notre réflexion et qui nous a aidé à progresser, a été de savoir si finalement il y a réellement besoin d'isoler les composés naturels avant de les exploiter en hémisynthèse. En d'autres termes, peut-on réaliser une hémisynthèse directement sur une matrice végétale?

Très peu de chercheurs se sont en réalité penchés sur cette question cruciale. En ce qui nous concerne, les différentes réflexions menées dans ce cadre, nous ont conduites à établir quelques conditions requises pour la faisabilité d'une stratégie d'extraction et d'hémisynthèse simultanée que nous avons nommé **SEChEM (Simultaneous Extraction and Chemical Modification)**.

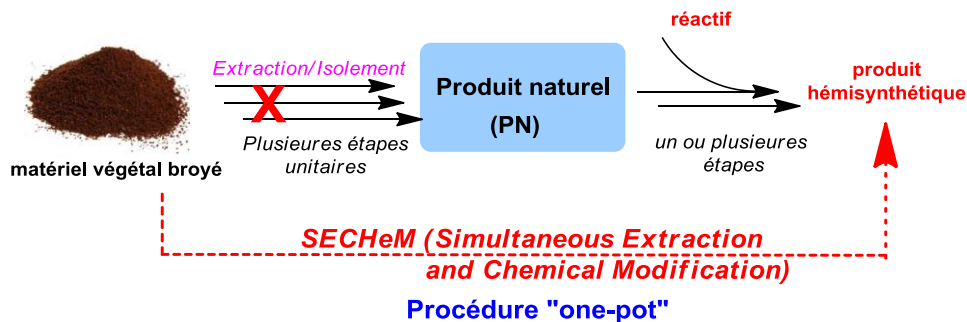


Figure 35.

Ayant choisi une matrice végétale comme matrice originelle, nous avons par conséquent établi des conditions liées à celle-ci et celles liées au processus d'extraction pour mener à bien cette stratégie. Concernant les conditions liées au matériel végétal, les trois conditions suivantes doivent de notre point de vue être respectées.

*-il ne doit pas contenir de multitude de composés naturels*

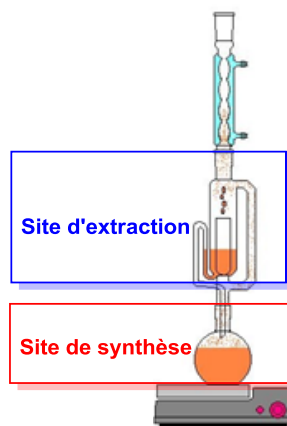
*-il doit contenir si possible un composé largement majoritaire (>80%)*

*-le composé majoritaire ne doit pas être inerte chimiquement mais doit posséder au moins une fonction chimique réactive.*

Pour les conditions liées à l'extraction pure, le solvant utilisé doit pouvoir extraire sélectivement le composé majoritaire sur lequel l'hémisynthèse sera réalisée. A noter que ce solvant doit pouvoir également solubiliser le réactif chimique impliqué dans l'hémisynthèse.

La plupart de ces conditions sont respectées dans le cas du gossypol puisque ce composé est extrait majoritairement dans les différents extraits réalisés. De plus la réactivité de sa fonction aldéhyde peut être exploitée aisément dans une réaction d'hémisynthèse pour générer des bases de Schiff.

Par la suite nous nous sommes posé la question de savoir quel était le meilleur système d'extraction pour atteindre notre objectif. Après un tour d'horizon des différents systèmes pour extraire les composés naturels, notre choix s'est porté sur le système Soxhlet utilisé depuis le départ. Les raisons de notre choix peuvent être expliquées par le fait que le Soxhlet est constitué de deux parties distinctes : la chambre d'extraction qui est la partie où se fait l'extraction des composés naturels (site d'extraction) et le ballon contenant le solvant extractif qui pourrait servir de site d'hémisynthèse directement sur les composés isolés, si on y introduit un réactif chimique adéquat (Figure 36).



**Figure 36. Le système Soxhlet**

### III. 3. Les avantages de la méthodologie SEChem

Le prix de vente élevé (700 euros pour 1 g) du gossypol lié certainement aux difficultés d'extraction et de séparation, limitent énormément l'hémisynthèse de ses dérivés.

La méthodologie SEChem proposée présente plusieurs avantages dont les principaux sont :

- La suppression des étapes critiques
- La réduction du nombre d'étapes
- Le gain de temps

Si on compare le procédé SEChem à la méthodologie classique d'hémisynthèse à partir du gossypol, notre méthodologie permet d'éviter les deux étapes critiques dans le processus à savoir la séparation et la purification (Figure 37). On réduit donc de manière drastique le nombre d'étapes et d'opérations unitaires. On passe de 4 étapes dans la méthodologie classique à une procédure « one-pot » (une seule étape). Cette réduction du nombre d'étapes par rapport à la méthodologie classique (de 4 à 1 étape), permet également un gain de temps énorme car on passe de quelques semaines voire des mois à 7 h seulement.

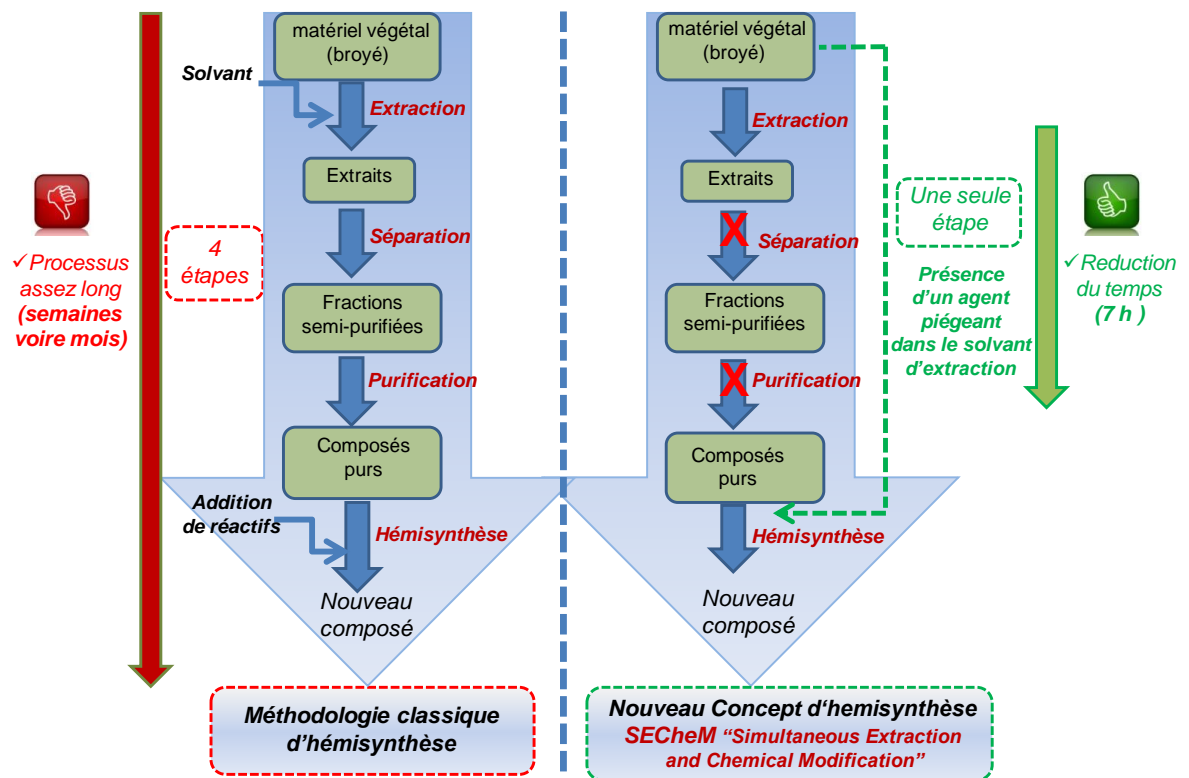
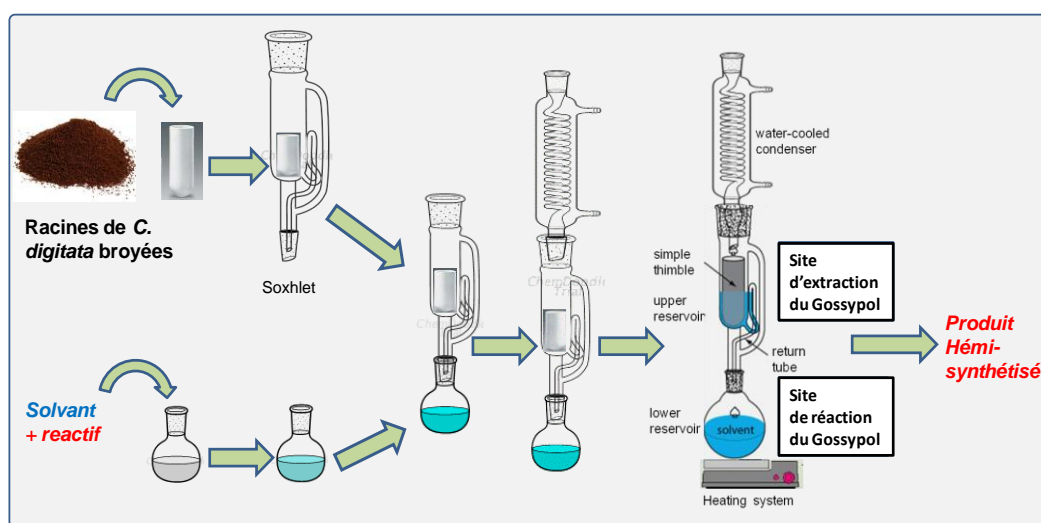


Figure 37. La méthodologie classique vs. SEChem



processus d'extraction et de synthèse simultanée (Figure 38). Comme indiqué précédemment, le solvant d'extraction après recondensation et remplissage de la chambre d'extraction extrait le gossypol qui est conduit vers le ballon via le siphonnage. Ce gossypol fraîchement extrait est piégé instantanément dès son arrivé dans le ballon. De plus, d'après nos recherches bibliographiques, les bases de Schiff sont beaucoup plus stables thermiquement. Cette donnée présente encore un autre avantage de ce concept qui est de stabiliser le gossypol à travers la formation de la base de Schiff et limiter ainsi les dégradations éventuelles liées à son instabilité.



**Figure 38. La méthodologie SEChem par le système Soxhlet**

Il faut rappeler ici que Lukfahr et Fryxell<sup>[42]</sup> ont rapporté que les feuilles de *Cienfuegosia digitata* contiennent 1% du gossypol. En estimant à 1% également le pourcentage du gossypol dans les racines de cette plante, un large excès d'aniline (10 équiv.) a été utilisé afin de s'assurer que tout le gossypol extrait de *Cienfuegosia digitata* a été piégé (Schéma 45). De manière satisfaisante, au fur et à mesure de l'extraction du gossypol (site d'extraction), ce dernier est piégé en réagissant avec l'aniline (site de synthèse), aboutissant à la formation de la base de Schiff correspondante. Cette méthode permet de stabiliser le gossypol en minimisant sa dégradation au cours du processus d'extraction car sa transformation en base de Schiff le rend beaucoup plus stable vis-à-vis la température et la lumière. A la fin du processus SEChem, nous avons remarqué de manière satisfaisante que l'intégralité du gossypol extrait a été transformée en son dérivé base de Schiff car aucune trace de gossypol n'a été observée après 7 h de réaction (contrôle CCM).

Après un contrôle RMN confirmant la formation du composé **76**, nous nous sommes penchés sur l'optimisation du processus en vue d'obtenir les meilleurs rendements pour les étapes d'extraction et d'hémisynthèse. L'utilisation du solvant adéquat ainsi que le temps d'extraction (nombre de cycle) optimal sont d'une importance capitale pour épuiser la matrice végétale du gossypol et augmenter ainsi le rendement de l'hémisynthèse. Ces paramètres (solvant et temps) ont donc été évalués sur la réaction modèle en utilisant toujours un large excès (10 équiv.) d'aniline comme réactif de piégeage (Schéma 45). Tout d'abord, quatre solvants à polarité différente ont été testés afin de sélectionner le meilleur système permettant de réaliser successivement dans le même pot l'extraction du gossypol de *Cienfuegosia digitata* et la réaction de formation de bases de Schiff à partir du gossypol fraîchement extrait.

Pour ces expériences, le temps de l'extraction et de la réaction a été arbitrairement fixé à 8 h. Comme on peut le remarquer dans le Tableau 7, l'utilisation du THF a conduit à l'obtention de 80 mg de dérivé base de Schiff du gossypol, correspondant à  $31,02 \cdot 10^{-2}\%$  de rendement en gossypol extrait. Par ailleurs, l'emploi du cyclohexane et de l'éthanol ont abouti respectivement à 86 et 95 mg. Enfin, l'utilisation de l'éther permet d'obtenir un meilleur résultat puisque nous avons récupéré 100 mg du composé **76** soit un rendement de  $38,78 \cdot 10^{-2}\%$  du gossypol piégé (Tableau 7).

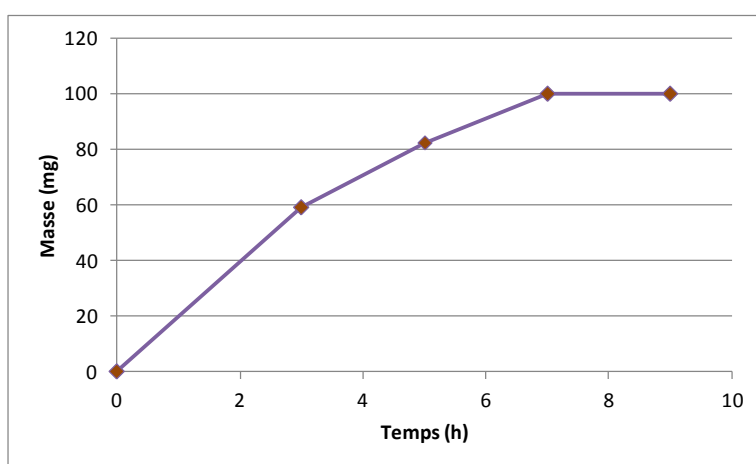
T°C du bain	Point d'ébullition du solvant d'extraction	Temps = 8 h		Quantité de gossypol extrait (mg)	Rendement (%) de gossypol extrait (m/m)
		Solvant	Masse (mg) du gossypol		
120	66°C	THF	80	62,05	$31,02 \times 10^{-2}$
130	81°C	Cyclohexane	86	66,70	$33,35 \times 10^{-2}$
125	78°C	Ethanol	95	73,68	$36,84 \times 10^{-2}$
<b>60</b>	<b>34°C</b>	<b>Ether</b>	<b>100</b>	<b>77,56</b>	<b><math>38,78 \times 10^{-2}</math></b>

**Tableau 7. Le screening de solvants**

L'éther a donc été choisi comme solvant d'extraction. Deux avantages principaux peuvent être tirés de l'utilisation de l'éther comme solvant pour l'extraction du gossypol (**1**) et de la transformation chimique de ce dernier en base de Schiff. En effet, outre son bas point d'ébullition qui permet de limiter la dégradation du gossypol au cours de son extraction, l'éther apparaît également comme un bon solvant de précipitation pour le composé **76** hémisynthétisé. Cette caractéristique, nous permet de récupérer le

dianilino-gossypol (**76**) par une simple filtration après le refroidissement du système, évitant ainsi l'étape de séparation sur colonne.

Après avoir déterminé le bon solvant d'extraction, nous avons porté notre attention sur la détermination du meilleur temps d'extraction et de réaction. Comme le montre le graphique 1 ci-dessous représentant l'évolution de la masse de dianilino-gossypol (**76**) obtenue en fonction du temps, cette masse augmente progressivement entre 0 et 7 h. En utilisant l'éther comme solvant d'extraction et de synthèse, aucune variation de la quantité de **76** n'a été observée après 7 h d'extraction et de synthèse (processus SEChem). Les meilleures conditions du concept SEChem sont par conséquent 7 h de temps de réaction et d'extraction dans l'éther.



**Graphique 1.** L'évolution de la masse du composé **76** en fonction du temps d'extraction

#### **IV. 1. 2. Quantification du gossypol piégé ou extrait**

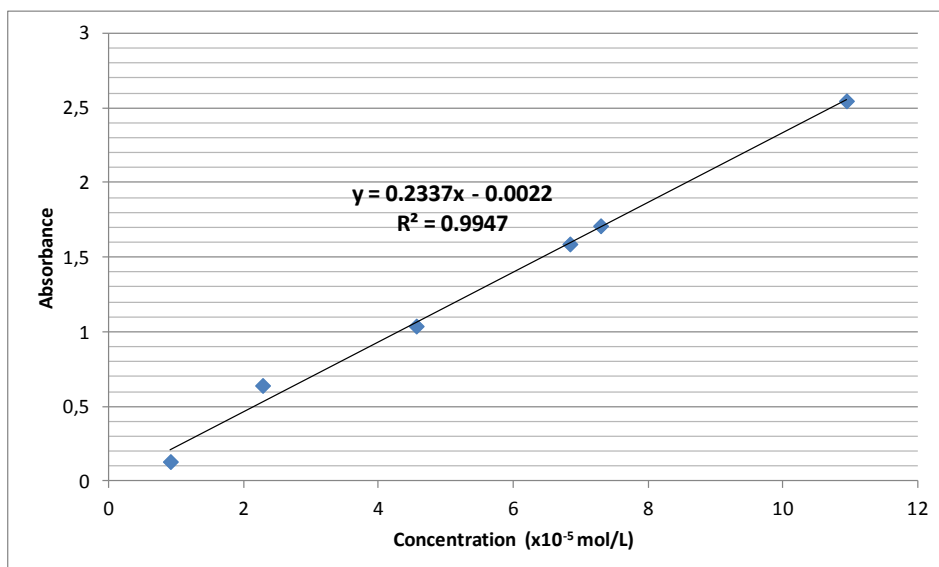
La quantification exacte du dianilino-gossypol (**76**) dans l'extrait étheré a été réalisée par une analyse spectrophotométrique en utilisant un spectrophotomètre UV-vis.

Pour ce faire, six différentes concentrations de dianilino-gossypol pure ont été préparées en vue de tracer une courbe d'étalonnage (Tableau 8).

Concentration ( $\times 10^{-5}$ ) mol/L	Absorbance à 451,5 nm
0,912	0,131
2,280	0,641
4,560	1,039
6,840	1,589
7,296	1,711
<b>10,944</b>	<b>2,548</b>

**Tableau 8. La mesure de l'absorbance (à 451,5 nm) des solutions à différentes concentrations.**

En se basant sur les résultats obtenus, une courbe d'étalonnage a été tracée. Nous avons par la suite déterminé l'équation de la courbe qui est de  $y = 0,2337x - 0,0022$  (Figure 39). A partir de là, une concentration inconnue de dianilinosyppol obtenu par la méthodologie SEChEM peut être déterminée à travers la mesure de son absorbance et de l'équation de la courbe d'étalonnage. Ainsi, en prenant en compte la dilution, nous pouvons déduire la concentration de la liqueur mère et par conséquent la masse de dianilinosyppol versus quantité dans la solution prélevée. Finalement, de la masse du dianilinosyppol (**76**), on peut déduire la quantité du gossypol piégée peut être facilement calculée en considérant une transformation chimique quantitative comme observée au bout de 7 - 8 h de processus SEChEM.



**Figure 39. La courbe d'étalonnage**

#### IV. 1. 2. Quantification du gossypol piégé en 7 h de processus SECheM

Le processus SECheM appliqué à l'aniline (réaction modèle) permet d'obtenir 416,4 mg d'extrait éthéré parfaitement sec. L'échantillon à analyser a été préparé en diluant 22 mg de cet extrait sec dans 1 mL de dichloromethane (liqueur mère). Cette liqueur mère a été par la suite diluée 200 fois dans l'éthanol (solution fille). Finalement, l'absorbance de la solution fille a été mesurée à 451,5 nm.

L'absorbance mesurée pour la solution diluée est de 1,016.

Avec cette valeur et l'équation de la courbe d'étalonnage, nous pouvons calculer la concentration de la solution fille.

$$y = 0,2337x - 0,0022 = 1,016$$

$$x = \frac{1,016 + 0,0022}{0,2337} = 4,356867 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$$

A partir de cette valeur, la concentration de la liqueur mère peut être déduite facilement en tenant compte du facteur de dilution ( $200 \times 4,356867 \times 10^{-5} \text{ mol/L} = 8,713 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ).

Ainsi, on peut maintenant accéder à la masse de dianilinogossypol dans 1 mL de liqueur mère.

$$m = CVM = 8,713 \cdot 10^{-3} \times 10^{-3} \times 668,5 = 0,585606 \times 10^{-3} = 5,8246 \text{ mg}$$

On a donc, 5,8246 mg de dianilinogossypol dans la liqueur mère (= 22 mg d'extrait d'éther). De là, nous avons calculé que 110,24 mg de dianilinogossypol pur est contenu dans 416,4 mg d'extrait éthéré sec. Enfin, nous pouvons déduire la quantité de gossypol extrait en 7 h de processus SECheM (gossypol MW=518,5 g/mol; dianilinogossypol MW=668,5 g/mol).

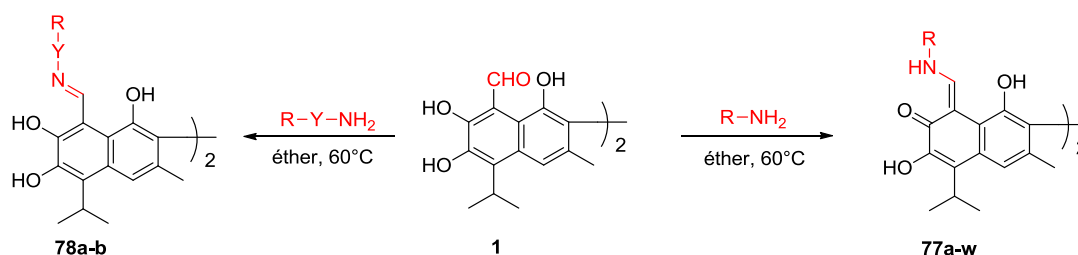
Masse de gossypol extrait en 7 h = **85,50 mg**

Rendement d'extraction du gossypol =  $0,855/20 = 0,43\%$

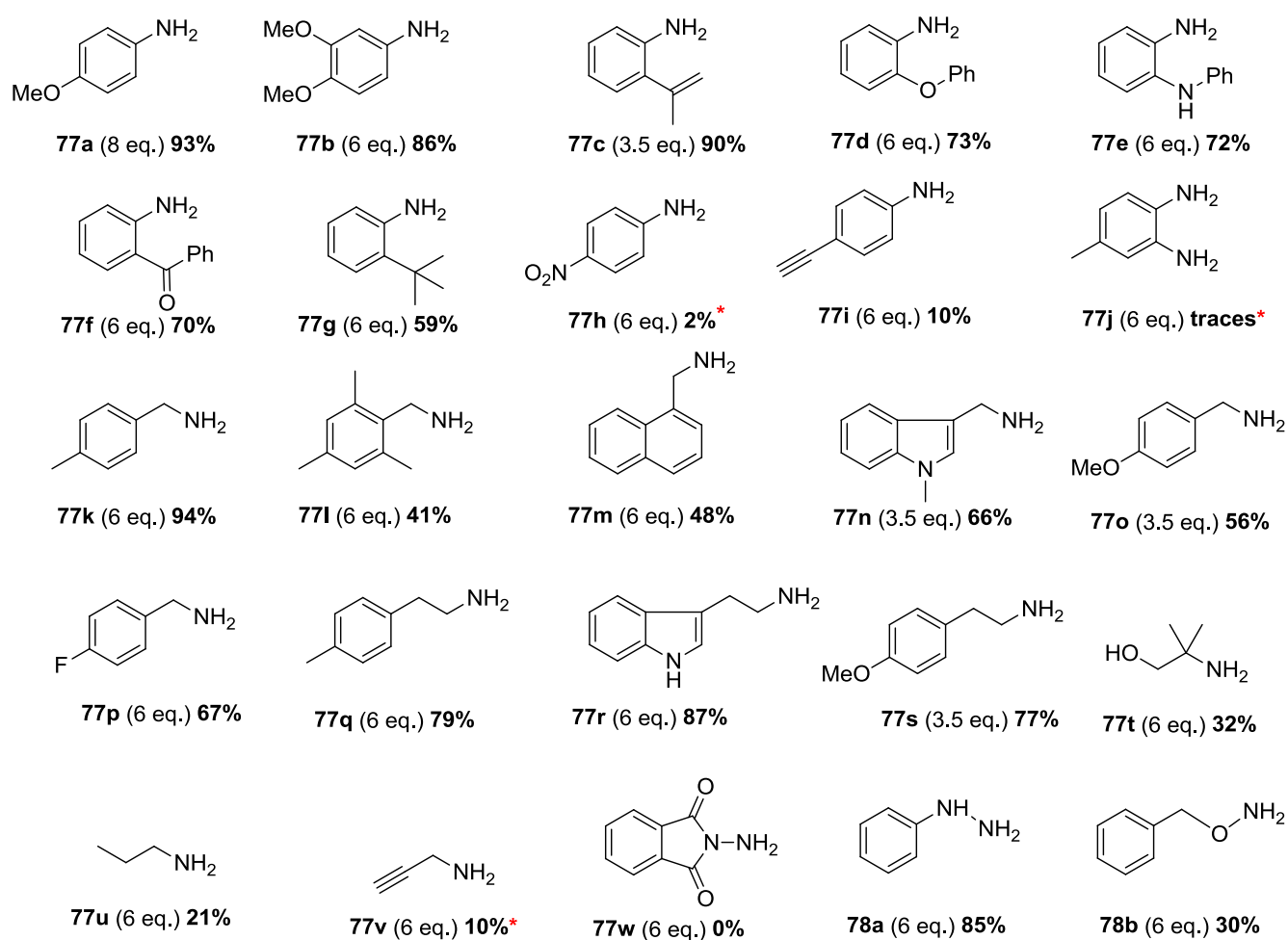
Les calculs ont montré qu'un extrait brut de 416,14 mg contient 116,4 mg de composé **76** pur. Ce qui correspond à 85,5 mg de gossypol piégé (0,164 mmol) après 7 h. Ce résultat est très proche de la masse du gossypol déduite de 100 mg de dianilinogossypol pur obtenu dans le (Tableau 7) en considérant 10% de perte pendant les processus de cristallisation et de filtration.

Il est à noter que le choix des racines comme matières premières pour synthétiser les bases de Schiff dérivées du gossypol s'est justifié par l'absence de la chlorophylle, ce qui permet d'éviter un traitement complémentaire pour s'en débarrasser.

Les conditions SEChem optimisées ont été ensuite appliquées à une large gamme d'amines. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 9 ci-dessous.



**R-NH<sub>2</sub> & R-Y-NH<sub>2</sub>**



\*Rendement estimé par RMN <sup>1</sup>H

**Tableau 9. Le scope de la réaction**

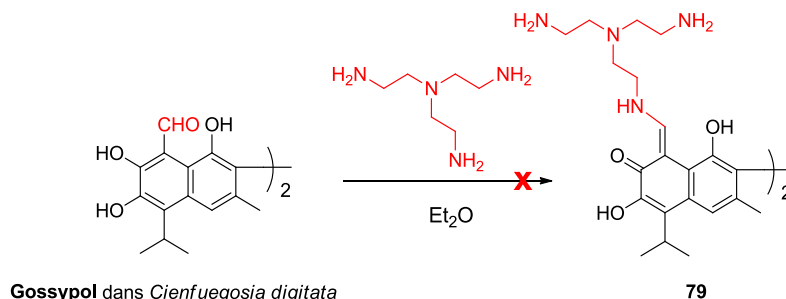
Comme on peut le remarquer, les rendements sont variables en fonction de la série d'amines. Dans le cas des dérivés de l'aniline, le *para*-méthoxyaniline a donné le rendement le plus élevé (93%) grâce au renforcement de la nucléophilie de l'amine due à la présence d'un groupement électrodonneur (méthoxyle) en position *para*. Le modeste rendement obtenu avec la *tert*-butylaniline (59%) est probablement dû à l'encombrement stérique du groupement tertio-butyle. Comme attendu, l'aniline portant un groupement électroattracteur (NO<sub>2</sub>) en position *para* n'a fourni qu'un très faible rendement de l'ordre de 2% estimé par RMN <sup>1</sup>H.

L'utilisation de dérivés de l'aniline **77i** et **77j**, a donné les produits escomptés avec des rendements médiocres et qui sont respectivement, 10% dans le premier cas et seulement des traces dans le second. Dans le cas des composés **77g**, **77h**, **77i** et **77j**, le gossypol non réagi a été observé dans le mélange réactionnel.

Généralement, en série amines primaires dérivées de la benzylamine, de bons rendements ont été obtenus allant de 41% (**77l**) à 94% (**77k**) ont été obtenus. Le remplacement du groupement méthyle donneur par effet inductif (+I) dans le cas de la *p*-méthylbenzylamine (**77k**) (94%), par un groupement attracteur par effet (-I), le fluor entraîne Comme attendu, une chute du rendement à 67% (**77p**). Le modeste rendement obtenu avec la triméthylbenzylamine (**77l**) peut être justifié par l'encombrement stérique des deux groupements méthyl en position *ortho*. Les amines dérivées de la phénéthylamine conduisent aux produits souhaités avec de bons rendements allant de 77% à 87%. Dans la série alkylamine au contraire les rendements sont malheureusement faibles. Ceci peut s'expliquer en partie par la volatilité de ces amines. La propylamine par exemple avec un point d'ébullition autour de 48°C ne génère la base de Schiff correspondante **77u** qu'avec 21% de rendement. Le rendement de 32% obtenu avec l'aminopropanol (**77t**), peut être expliqué par la présence de deux groupements méthyles encombrants en  $\alpha$  de l'amine. Enfin, dans cette série, la propargylamine (**77v**) a fourni la base de Schiff escomptée avec seulement 10% de rendement (estimé par RMN). Dans ce cas, une quantité importante du gossypol non réagi a été également observée.

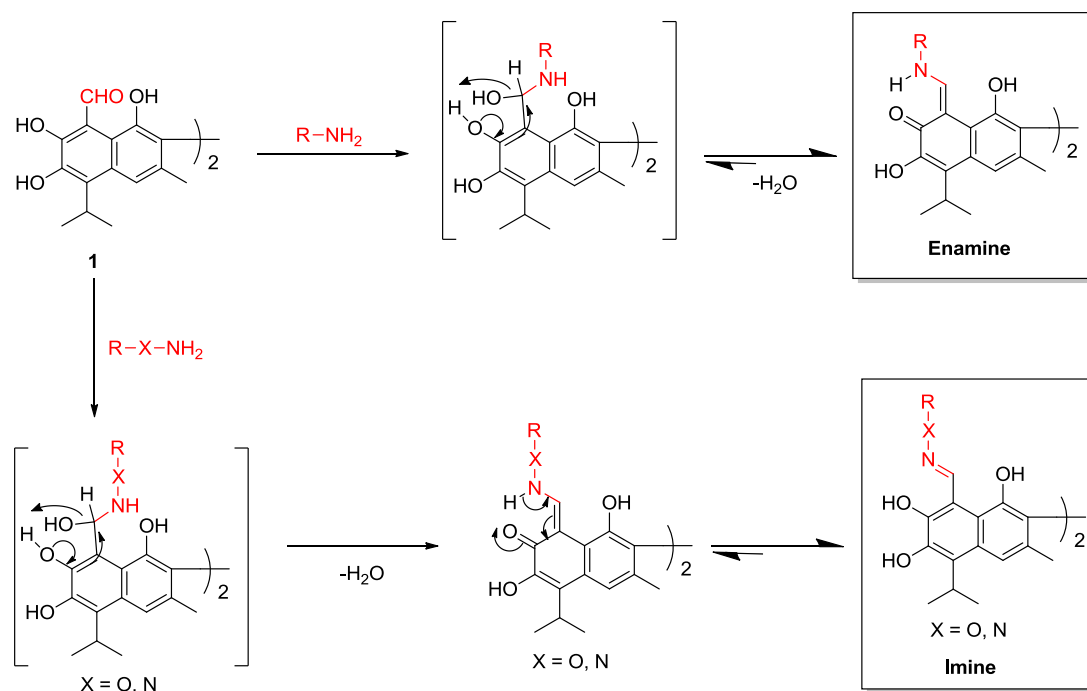
Un changement de la forme tautomère a été observé dans le cas de dérivés de l'hydrazine (**78b**) et de l'alkoxyamine (**78c**) (Tableau 9) où l'imine est obtenue exclusivement. Notons que ce même changement de la forme tautomère a été déjà observé par Dao et ses collaborateurs.<sup>[90]</sup>

Il est à signaler que l'utilisation d'amines particulières telle que la triamine (tris(2-aminoéthyl)amine), n'a malheureusement pas permis de synthétiser les bases de Schiff souhaitées dans les conditions optimales de notre concept SEChEM (Schéma 46).



**Schéma 46. SEChEM avec une triamine**

Comme on peut le remarquer, la forme énamine/imine des bases de Schiff dérivées du gossypol dépend de la nature de l'amine utilisée. Alors que l'utilisation des amines primaires génère des énamines, l'emploi des dérivées d'hydrazine ou d'alkoxyamines aboutit aux imines. Pour expliquer la formation de l'un ou l'autre des deux formes énamine/imine, le mécanisme suivant peut être proposé (Schéma 47):



**Schéma 47. Le mécanisme expliquant l'équilibre énamine/imine**

La formation des bases de Schiff du gossypol se forme via une addition nucléophile de l'azote de la fonction amine l'aldéhyde. Cette addition permet d'obtenir un intermédiaire carbinol. L'évolution de cet intermédiaire vers la forme enamine ou imine est conditionnée par la force de la nucléophilie de l'azote. Si l'azote est suffisamment nucléophile, la forme enamine sera favorisée. Par contre si l'azote est directement lié à un hétéroatome (O, N), sa capacité à capter le proton de la fonction phénol en position 7 est faible et dans ce cas la forme imine est obtenue majoritairement.

Les deux formes enamine/imine peuvent être discriminées facilement par RMN à travers quelques pics caractéristiques. Par exemple, la forme enamine a été confirmée en RMN  $^{13}\text{C}$  par l'apparition de pics à  $\delta_c$  173 ppm (C=O) et  $\delta_c$  154 ppm (=CH-NH-) correspondant aux signaux caractéristiques de l'énamine. Le NH formant une liaison hydrogène avec le carbonyle se traduit par un fort déblindage de ce dernier  $\delta_H > 14$  ppm. De plus ce NH couple avec le proton éthylénique formant ainsi un doublet ( $J = 10,5$  Hz). Dans le cas de la forme imine obtenue à travers l'utilisation des alkoxyamines ou des dérivés de l'hydrazine, les signaux caractéristiques de l'énamine disparaissent au profit du rétablissement du noyau aromatique. Ainsi le carbone C<sub>7</sub> quaternaire passe de  $\delta_c$  173 ppm (C=O) à  $\delta_c$  148 ppm (C<sub>aro</sub>-OH). Cette fois-ci, c'est l'hydrogène de ce OH qui forme une liaison hydrogène avec l'atome d'azote de l'imine et donc se trouve fortement déblindé ( $\delta_H = 15,85$  ppm). Il est à noter que le CH éthylénique de l'imine apparaît à  $\delta_c$  145,6 ppm.

Dans l'objectif de valoriser les produits que nous avons obtenus via le concept SEChem, nous avons testé plusieurs types de réactions. Parmi les réactions qui ont donné des résultats satisfaisants, la réaction d'amination (d'échange d'amine) sur les bases de Schiff dérivées du gossypol (Schéma 48).

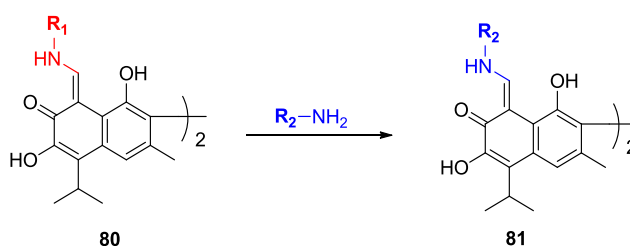


Schéma 48. La réaction d'échange d'amine

Cette réaction sera étudiée en détail dans la partie séparation de deux atropoisomères du gossypol de ce chapitre. Il est à noter que nous avons essayé de faire une réaction d'échange d'amine sur les bases de Schiff du gossypol en utilisant une amine secondaire et que cette tentative n'a pas donné les résultats escomptés.

#### IV.1.3. Autres réactions essayées en exploitant le concept SEChem

En se basant sur des travaux déjà réalisés au laboratoire en synthèse organique et qui concerne l'addition aza-Michäel sur des accepteurs de Michäel dérivés de la chromone, [249,250] nous avons voulu exploiter cette réaction domino dans notre concept SEChem. Cependant il est important de comprendre le mécanisme de cette réaction avant son application dans SEChem. D'un point de vu mécanistique, nous avons montré lors de ces travaux que le CsF catalyse la réaction domino et que cette réaction pouvait en fonction des conditions opératoires et de la nucléophilie de nos amines, aboutir à la pyridone (produit thermodynamique) ou à l'énaminochromanone (produit cinétique).

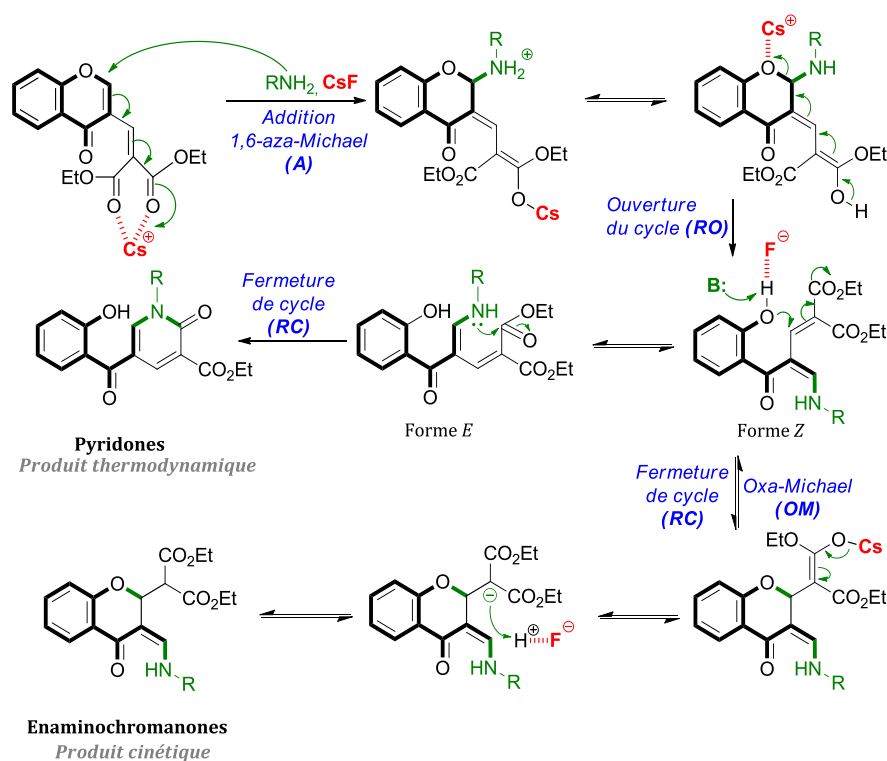


Schéma 49. La synthèse de pyridone à travers une réaction domino Aza-Michael entre une amine primaire et un accepteur de Michael en série chromone

Concrètement, la réaction serait initiée par une addition 1,6-aza-Michäel de l'amine primaire sur l'accepteur de Michäel à travers l'activation des groupements carbonyles par le CsF. Cette addition serait suivie par une ouverture du cycle (retro-Michäel) pour finalement générer un composé ouvert qui peut être sous deux formes : la forme *Z* et la forme *E*. Ces deux formes sont en équilibre. Cette équilibre est important au niveau du mécanisme de la réaction et est gouverné par plusieurs paramètres (température, nucléophilie de l'amine etc.). De manière générale, la forme *Z* évolue vers l'énaminochromanone à travers une addition 1,4-oxa-Michael cette fois-ci. Ce composé dont on a montré qu'il était cinétique, reste instable et évolue souvent par chauffage vers la formation de la pyridone. Concernant la pyridone elle-même, elle est générée plutôt à partir de la forme *E* via une cyclisation par fermeture du cycle entre l'énamine et l'ester.

En se basant sur ce mécanisme, notre idée était de générer *in-situ* dans le ballon du Soxhlet la pyridone (**82**) en utilisant l'accepteur de Michäel en série chromone et une diamine. L'utilisation de la diamine devrait nous permettre d'accéder à une pyridone portant le deuxième groupement amine libre qui servirait *in fine* à piéger le gossypol dans notre processus SEChEM. Ceci aboutirait à un processus inédit jamais décrit dans la littérature de cascade réactionnelle : réaction domino pour former la pyridone suivie de la formation de l'énamine par piégeage du gossypol et le tout réalisé sur une matrice végétale.

Deux tests ont été réalisés et la RMN du brut réactionnel a montré des signaux caractéristiques du composé **82** surtout de la partie la pyridone.

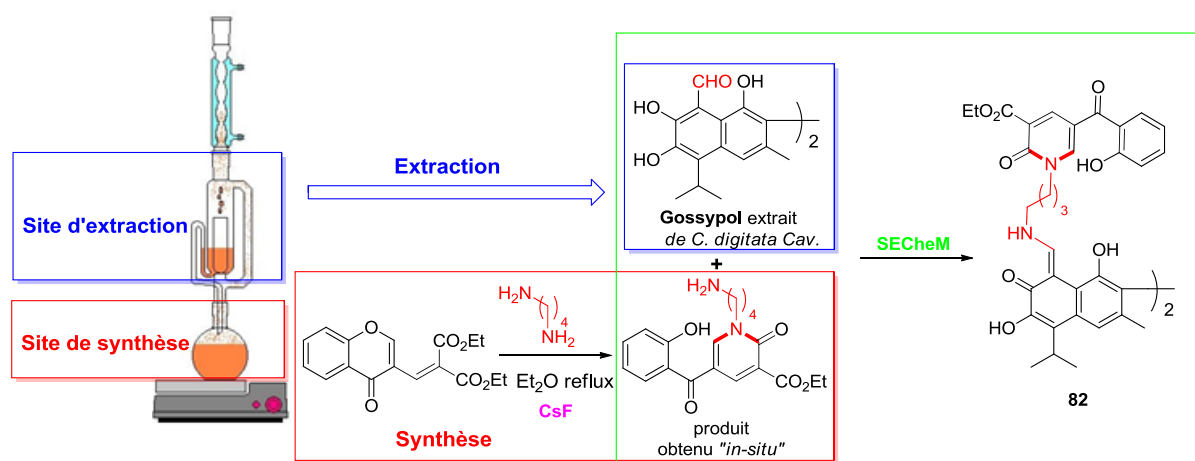
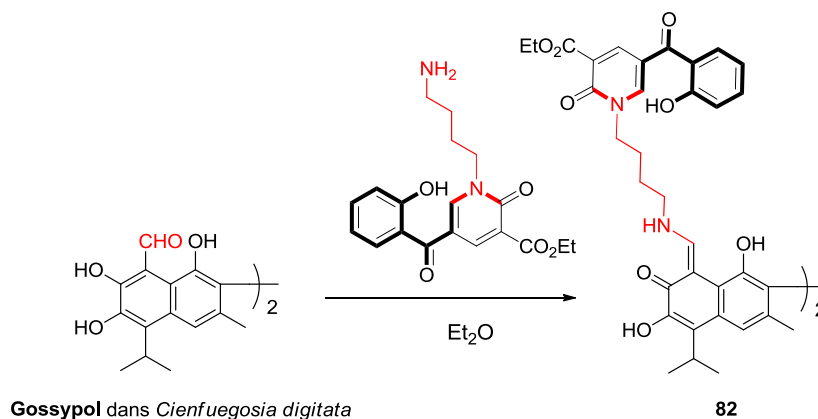


Schéma 50. Le piégeage du gossypol par une pyridone synthétisée «in-situ».

Cependant la conversion reste faible. Cette réaction mérite d'être réétudiée de manière approfondie car outre l'originalité de la démarche, les composés obtenus pourraient être intéressants d'un point de vue biologique.



**Schéma 51. SEChem avec une pyridone alkylaminée**

#### IV. 1. 4. Conclusion partielle

En guise de conclusion, le processus SEChem permet d'éviter les étapes critiques d'extraction et de séparation du gossypol par un piégeage *in-situ* avec des amines primaires. De plus les bases de Schiff générées *in-situ* sont beaucoup plus stables thermiquement que le gossypol. Ceci constitue donc un moyen de les stabiliser dans le processus d'extraction. Ces dérivés bases de Schiff sont beaucoup plus stables thermiquement et sont facilement récupérables soit par filtration après le processus SEChem soit par une purification sur colonne chromatographique. Ainsi, la méthodologie SEChem développée peut être considérée comme étant une alternative écologique par rapport à la méthode classique surtout à travers le gain en termes de temps d'extraction et de synthèse.

#### IV. 2. Application du concept SEChem dans la séparation de deux atropoisomères dérivé du gossypol

Comme signalé dans le chapitre 3, les deux atropoisomères du gossypol ne possèdent pas la même activité biologique. Généralement l'atropoisomère (*aR*)-gossypol est biologiquement plus actif que le (*aS*)-gossypol et le mélange racémique. De plus, l'excès énantiomérique (*ee*) du gossypol varie en fonction des différentes espèces de la famille des *Malvaceae*. Prenant en compte ces différents aspects, nous abordons dans cette partie de ce

travail de thèse, la séparation de deux atropoisomères des bases de Schiff dérivées du (*aR*)- et du (*aS*)-gossypol. L'objectif ici est d'appliquer le procédé SEChem développé précédemment en utilisant cette fois-ci les amines primaires chirales. Ces dernières devraient nous permettre de séparer facilement les deux atropoisomères afin de déterminer « *in fine* » l'excès énantiomérique du gossypol dans *Cienfuegosia digitata* (Schéma 52).

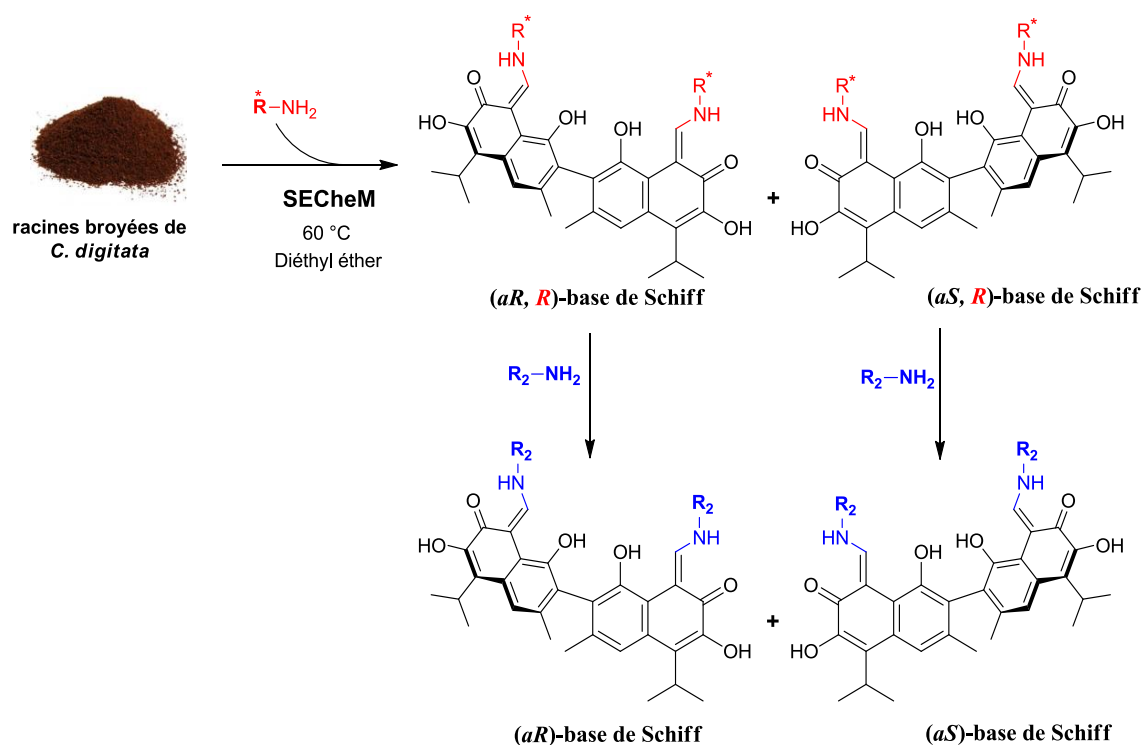
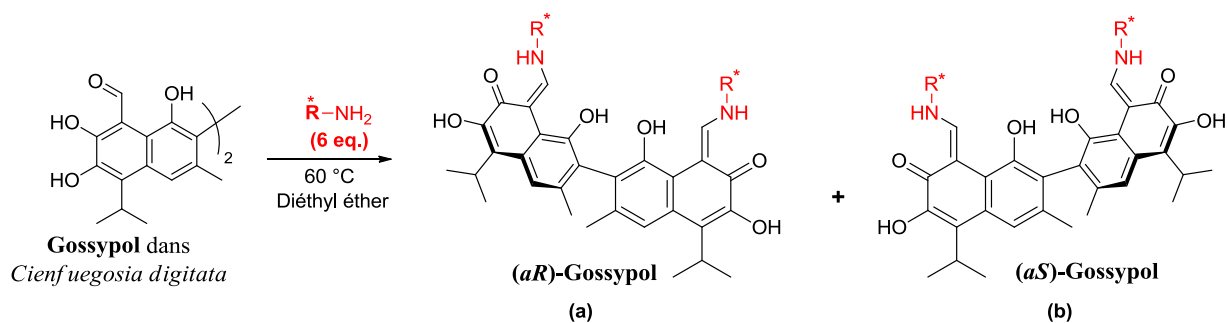


Schéma 52. La synthèse de bases de Schiff énantiomériquement pures.

#### IV. 2. 1. Application du concept SEChem dans la séparation de deux bases de Schiff dérivées de deux atropoisomères du gossypol

En vue d'étudier la synthèse des bases de Schiff diastéréoisomères dérivées du gossypol qui devraient se séparer facilement, nous avons utilisé une série d'amines chirales dans le piégeage du gossypol dans la méthodologie SEChem. Dans cette perspective, nous avons utilisé les mêmes conditions optimales de temps et de solvant obtenues lors du développement du procédé SEChem précédemment décrit.<sup>[251]</sup> Pour les différentes amines chirales utilisées, une séparation chromatographique est nécessaire pour accéder aux deux bases de Schiff diastéréoisomères, résultantes de la réaction entre le gossypol racémique et l'amine chirale.



Entrée	Amine	Séparation sur SiO <sub>2</sub>	$\Delta R_f$	1 <sup>er</sup> élué (%)	2 <sup>ème</sup> élué (%)	Rendement global isolé %	Pdt
1		⊗	≈ 0	Mélange racémique non séparé		93	<b>83</b>
2		⊙	0,25	37	23	60	<b>84(a/b)</b>
3		⊙	0,33	32	21	53	<b>85(a/b)</b>
4		⊗	= 0	Mélange racémique non séparé		74	<b>86</b>
5		⊙	0,15	39	31	70	<b>87(a/b)</b>
6		⊗	= 0	Mélange racémique non séparé		43	<b>88</b>
7		⊙	0,32	43	35	79	<b>89(a/b)</b>
8		⊙	0,32	43	36	78	<b>90(a/b)</b>

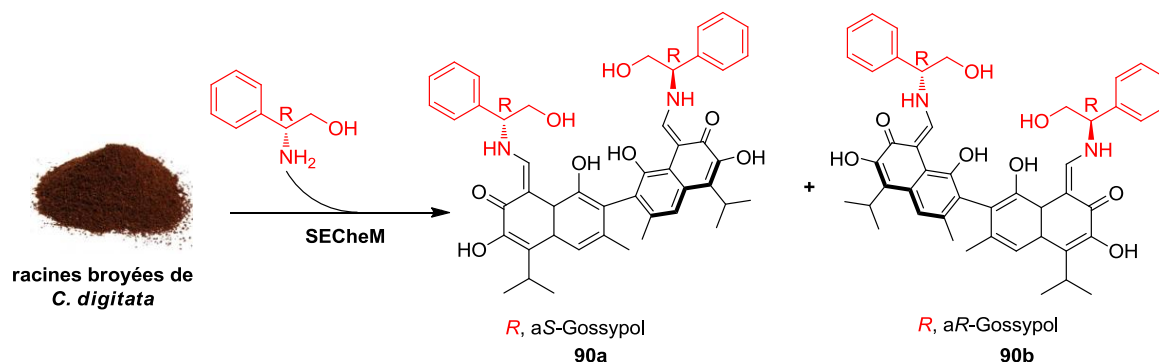
Tableau 10. La séparation de deux atropoisomères du gossypol par SEChEM

Comme le montre les résultats regroupés dans le Tableau 10, on peut noter globalement une efficacité de la séparation de deux diastéréoisomères en chromatographie sur colonne de silice ( $\text{SiO}_2$ ) dans le cas de l'utilisation des aminoalcools chiraux (Entrées 2, 3, 7 et 8). Cette efficacité se traduit par une grande différence entre les rapports frontaux des deux diastéréoisomères ( $\Delta R_f > 0,25$ ). L'utilisation de la (S)-1-phényléthylamine (Entrée 1) a fourni deux adduits diastéréoisomères **a** et **b** avec un rendement global de 93%, non séparables par chromatographie sur silice ( $\Delta R_f \approx 0$ ). De manière satisfaisante, l'emploi d' aminoalcool chiral comme le (S)-1-amino-3-méthylbutan-1-ol a permis une bonne séparation des deux adduits sur le même système chromatographique (Entrée 2). En effet, cette réaction a abouti à un rendement global de 60% avec 37% de rendement isolé pour le premier élué et 23% pour le second élué. Par la suite, chaque adduit séparé a été injecté en HPLC chiral dans le but d'apprécier leur pureté et de quantifier les excès diastéréomériques (*ed*). Pour les deux adduits **a** et **b** obtenus en Entrée 2, les excès diastéréomériques sont pratiquement les mêmes avec 98% d'*ed* pour le premier composé élué et 97% pour le second. Avec le (1S, 3S)-3-amino-1-phénylbutane-1,4-diol, aminoalcool avec un OH supplémentaire (Entrée 3), les adduits **a** et **b** sont logiquement plus polaires rendant la séparation beaucoup plus longue et relativement compliquée. En conséquence, les rendements isolés des adduits ont légèrement chuté et sont respectivement de 32% (pour le premier élué) et de 21% (pour le deuxième élué). Cette chute du rendement est due à la forte polarité des bases de Schiff obtenues, se traduisant par une trainée du premier élué polluant ainsi la séparation du deuxième adduit élué. Malheureusement l'augmentation de la polarité de la phase mobile n'a pas permis d'améliorer ce résultat.

Il en ressort de cette étude qu'une séparation efficace des deux adduits diastéréoisomères nécessite l'utilisation d'un aminoalcool chiral possédant au moins un groupement OH libre en position  $\beta$  par rapport au groupement  $\text{NH}_2$ . Cette hypothèse a été confirmée par l'emploi d' aminoalcools chiraux protégés dans le processus SEChEM qui n'ont pas abouti à la séparation des deux adduits diastéréoisomères malgré de bons rendements globaux (Entrée 4, 74% ; Entrée 5, 70%). Cependant dans le cas de l'Entrée 5, le changement de la phase mobile du système chromatographique passant d'un mélange relativement polaire cyclohexane/acétate d'éthyle (5 : 5) à un mélange moins polaire, cyclohexane/acétate d'éthyle (9 : 1), permet une séparation des adduits avec 39% de rendement (pour le premier élué) et de 31% (pour le deuxième élué). L'utilisation d'un

aminoalcool secondaire portant une fonction OH asymétrique en  $\beta$  du  $\text{NH}_2$  (Entrée 6), génère les composés attendus avec un rendement global de 43% mais la séparation reste difficile à réaliser. Ceci peut s'expliquer par l'éloignement du centre stéréogène de l'atome d'azote. Enfin, l'utilisation du (*R*) ou (*S*)-2-phénylglycinol a permis une bonne séparation avec des rendements globaux de (78 et 79%) (Entrée 7 et Entrée 8). Il est important de signaler que les rendements en adduits isolés sont pratiquement les mêmes avec 43% pour le premier élué dans les deux cas et 36% pour le deuxième élué (Entrée 7) voire 35% (Entrée 8).

Le (*R*)-phénylglycinol (Entrée 8) qui a donné les meilleurs résultats en termes de séparation et de rendement isolé a donc été choisi pour piéger le gossypol suivant l'approche SEChEM<sup>[251]</sup> en vue d'accéder aux adduits diastéréoisomères séparables facilement sur une colonne classique (Schéma 53).



**Schéma 53. La séparation de deux atropoisomères du gossypol**

Lors de la séparation de deux adduits bases de Schiff atropoisomères issues de la réaction entre le gossypol et (*R*)-phénylglycinol sur une colonne de  $\text{SiO}_2$ , nous avons constaté que le premier atropoisomère élué sur cette colonne possède un  $\text{ed} > 99\%$ . Par contre, le deuxième atropoisomère est toujours accompagné d'une petite quantité du premier atropoisomère qui varie entre 1 et 13%. Les différentes variations de la polarité de la phase mobile voire de la phase stationnaire (colonne diol) n'ont pas permis d'améliorer la séparation des deux adduits diastéréoisomères. Ce même résultat a été observé par Matlin et ses collaborateurs.<sup>[196]</sup> Cependant, à notre grande satisfaction le changement de configuration de l'aminoalcool chiral dans le processus SEChEM permet d'inverser l'ordre d'élué de deux adduits diastéréoisomères. En effet, en utilisant (*S*)-phénylglycinol (Entrée 7), cette fois-ci le premier élué est diastéréomériquement plus pur ( $\text{ed} > 99\%$ ) que le

deuxième difficile à purifier. Ce dernier semble être issu du même énantiomère de gossypol que le deuxième adduit élué dans le cas précédent (Entrée 8).

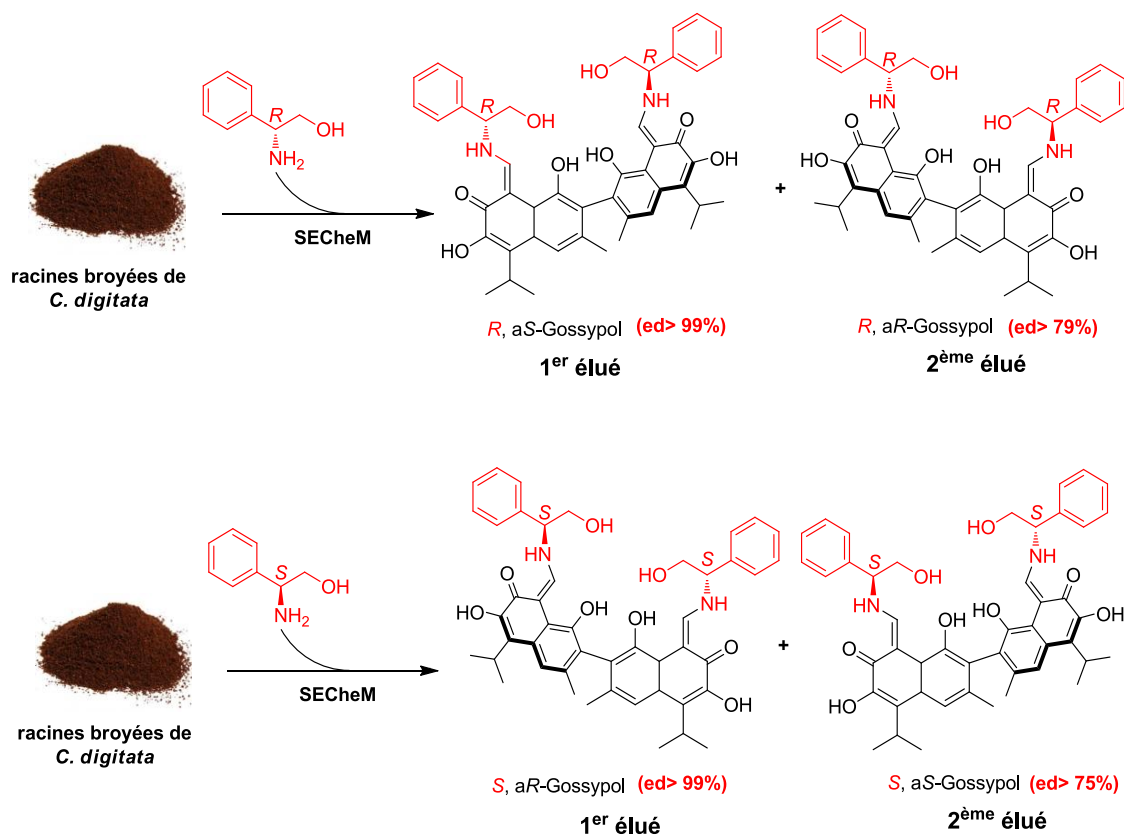


Schéma 54. Le changement de l'ordre d'élué des deux diastéréoisomères du gossypol

Ce résultat a été confirmé par la mesure de  $[\alpha]_D$  des quatre atropoisomères du gossypol obtenus après l'hydrolyse des 4 bases de Schiff diastéréoisomères dérivées du (*R*) et (*S*) phénylglycinol (Schéma 55 et Schéma 56). Dans ce contexte, le même  $[\alpha]_D$  positif (+72,5) a été obtenu pour le gossypol issu du premier élué dans le cas du (*R*) phénylglycinol et le gossypol issu du deuxième élué dans le cas du (*S*) phénylglycinol. De la même manière, le même  $[\alpha]_D$  négatif (-74) a été obtenu pour le gossypol issu du premier élué dans le cas du (*S*) phénylglycinol et le gossypol issu du deuxième élué dans le cas du (*R*) phénylglycinol.

Cette méthode permet d'obtenir les bases de Schiff des deux atropoisomères du gossypol avec un excès énantiomérique (*ee*) supérieur à 99% tout en évitant leur séparation sur une colonne chirale très coûteuse. De la même manière, l'hydrolyse du premier élué dans les deux cas ((*R*) et (*S*) phénylglycinol) permet d'accéder à du gossypol énantiomériquement pur (Schéma 55 et Schéma 56).

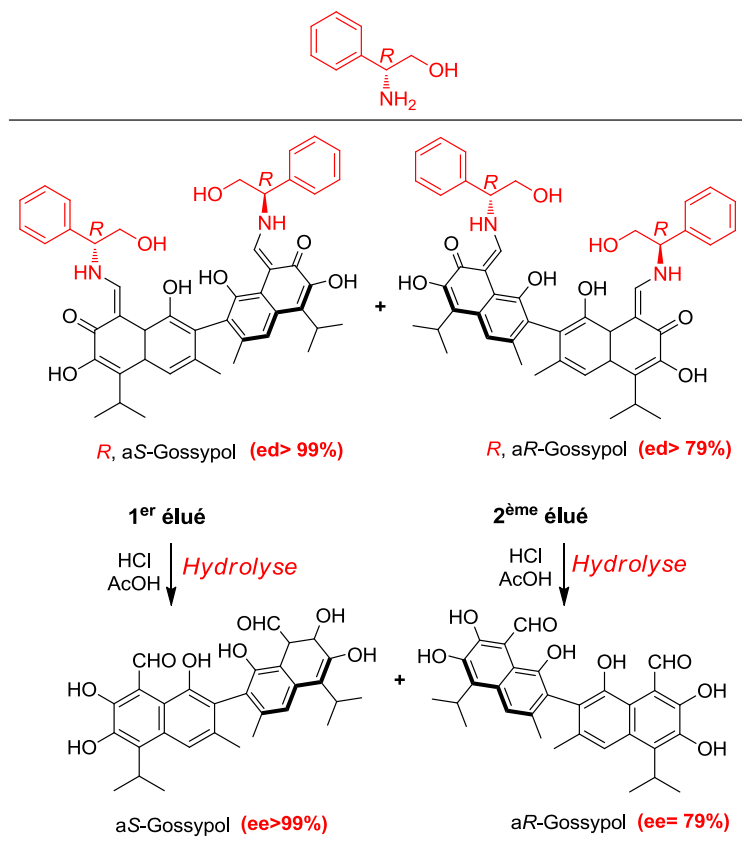


Schéma 55. L'hydrolyse des adduit bases de Schiff issus du (R)-phénylgycolinol.

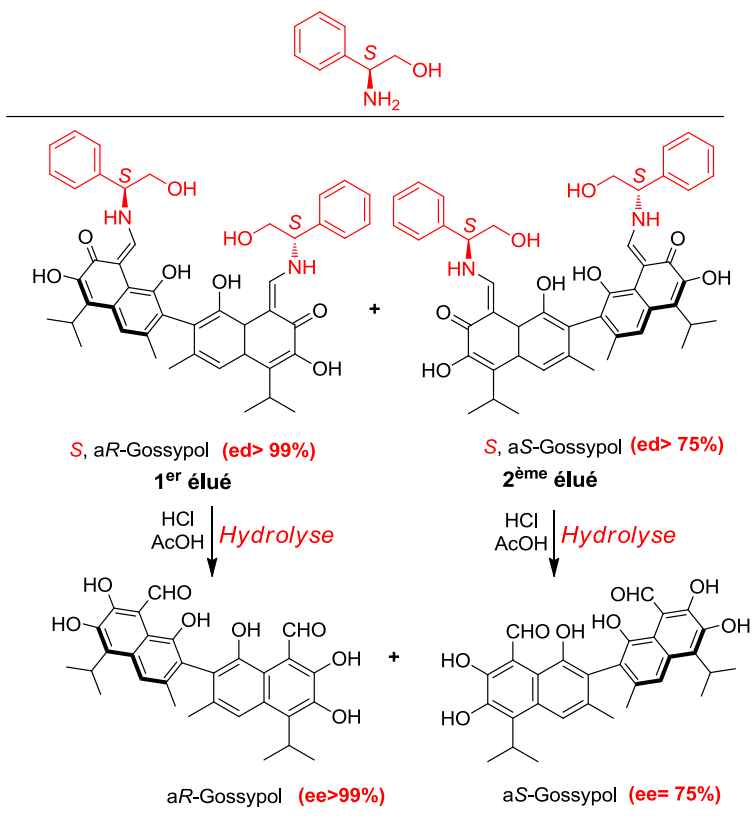


Schéma 56. L'hydrolyse des adduit bases de Schiff issus du (S)-phénylgycolinol.

Après purification sur colonne, les deux bases de Schiff diastéréoisomères sont précipitées dans du cyclohexane afin de solubiliser la graisse d'habitude mélangée avec les composés extraits de la plante.

Ces résultats intéressants mettent en avant la nécessité d'utiliser une amine possédant un centre chiral en  $\beta$  de l'azote et une fonction alcool, afin de séparer aisément les deux atropoisomères sur un système chromatographique simple et peu coûteux.

Il est à noter que les paramètres suivant : taille de la partie amine, la nature de l'amino alcool (diol ou un aminoalcool simple), l'établissement des liaisons hydrogènes inter-intramoléculaires influence directement la qualité de la séparation des deux atropoisomères du gossypol et leur rendement.

#### IV. 3. Synthèse de bases de Schiff de gossypol énantiomériquement pures

Encouragé par l'activité anticancéreuse très importante des dérivés bases de Schiff énantiomériquement pures (chapitre 3) et dans la perspective des tests biologiques que nous envisageons sur ces molécules, nous avons procédé à leur synthèse. En effet les composés synthétisés peuvent nous éclaircir sur l'importance de l'atropoisométrie pour l'activité biologique.

Comme décrit un peu plus haut, les bases de Schiff dérivées du gossypol peuvent subir une réaction d'échange d'amine sous l'influence d'une deuxième amine (Schéma 57).

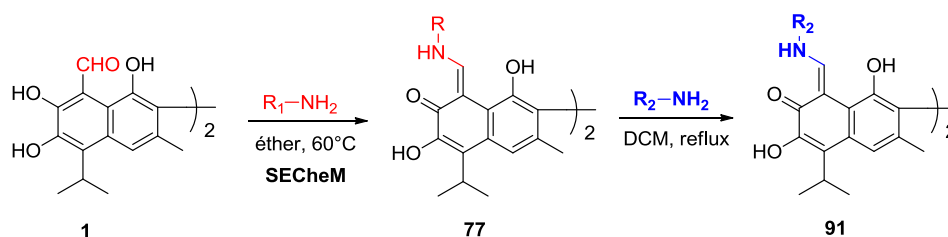


Schéma 57. La réaction d'échange d'amine

Cette réaction est très importante car une des applications serait de l'utiliser pour séparer et /ou synthétiser d'autres bases de Schiff énantiomériquement pures. En effet nous pouvons utiliser une première amine chirale dans le procédé SEChEM (1 étape) pour séparer les deux bases de Schiff diastéréoisomères résultantes comme nous venons de le montrer, puis par la suite, substituer l'amine chirale par une autre amine (2<sup>ème</sup> étape) afin d'accéder à une librairie des bases de Schiff énantiomériquement pures. C'est donc cette méthodologie

que nous avons choisi d'appliquer dans cette partie pour diversifier les bases de Schiff énantiomériquement pures.

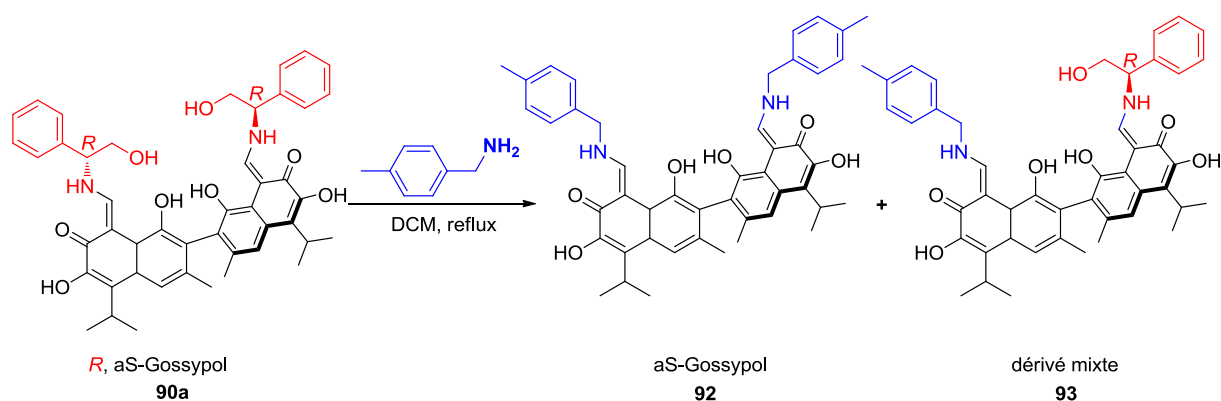
Avant d'appliquer la réaction d'échange d'amine sur les deux diastéréoisomères du gossypol, un suivi par HPLC chirale a été effectué, afin de s'assurer que ces deux diastéréoisomères dérivés de l'aminoalcool chiral ((*R*)-phénylglycinol) ne se racémisent pas au cours de la réaction. Le premier test que nous avons effectué consiste à exposer au soleil et ceci pendant une semaine, une petite quantité ( $m = 10$  mg) du composé **90a** (Schéma 53). L'analyse par HPLC chirale a montré que ce composé résiste à la racémisation sous l'effet des rayons du soleil, ce qui n'est pas le cas pour les bases de Schiff dérivées des aminoesters chiraux.

Ce résultat montre que nos bases de Schiff dérivées de l'aminoalcool chiral possèdent une barrière énergétique de racémisation beaucoup plus élevée que celle observée pour quelques bases des Schiff dérivées des aminoesters chiraux. Ces dernières donnent un mélange racémique après 9 h d'exposition aux rayons du soleil.<sup>[224]</sup> Cette résistance à la racémisation peut s'expliquer par l'établissement des liaisons hydrogènes inter et/ou intramoléculaires.

Le deuxième test que nous avons effectué a été de préparer une solution du même composé **90a** dans un petit volume du dichlorométhane puis la chauffer à reflux pendant 2 h. Ensuite une analyse par HPLC chirale a été effectuée. Le chromatogramme obtenu a confirmé la non racémisation du composé **90a**.

Après avoir confirmé que notre produit de départ (**90a**) pour la synthèse des bases de Schiff dérivées du ( $\alpha$ S)-gossypol, ne se racémise pas, nous avons commencé l'étude de la réaction d'échange d'amine en utilisant le dichlorométhane comme solvant. Le choix du solvant est justifié par son pouvoir de solubilisation du produit de départ ainsi que sa température d'ébullition relativement faible (44 °C) qui limite la racémisation du dit produit. Le *para*-méthylbenzylamine a été choisie comme amine modèle pour évaluer cette réaction. Le suivi de cette réaction par CCM a montré la formation de deux produits : le produit attendu **92** et un autre dérivé mixte, résultant de l'échange d'amine sur uniquement une de deux unités binaphtyles du gossypol (composé **93**).

Pour mieux comprendre la formation du produit mixte **93**, nous avons avancé deux hypothèses :



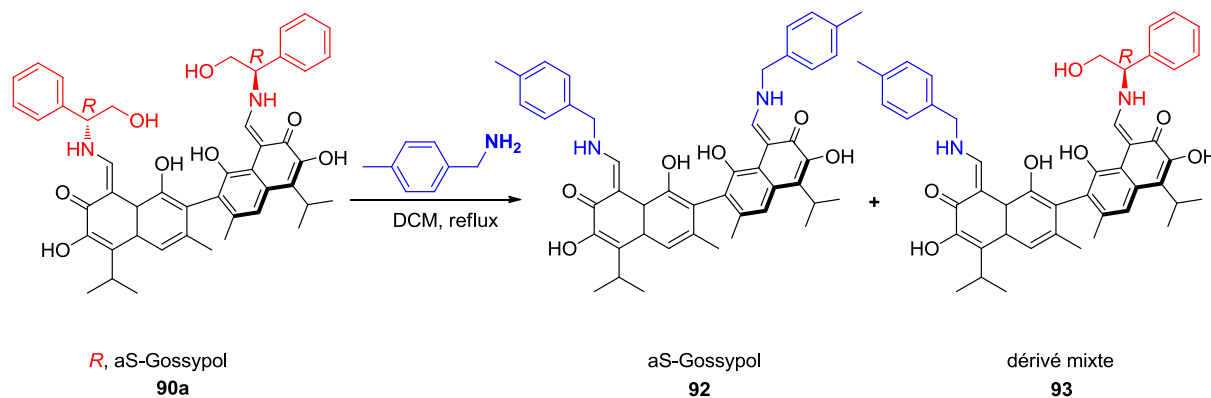
**Schéma 58. La réaction modèle d'échange d'amine**

Dans la première hypothèse nous avons suggéré que la formation du produit secondaire se fait après une réaction de transamination (échange d'amine) entre le composé **92** et l'aminoalcool chiral libéré lors de la formation de ce composé désiré **92**, cette hypothèse est renforcée par le fait que les réactions d'échange d'amine sont d'habitude connues comme des réactions réversibles.<sup>[252]</sup>

Pour la deuxième hypothèse, il est très probable que la formation du composé **93** soit influencée par l'angle d'attaque de l'amine introduite, du fait que l'une des deux unités binaphtyles du composé **90a** reste beaucoup plus accessible.

Une analyse par CCM a montré la formation du composé **93** après seulement 5 min de réaction, nous déduisons donc que la deuxième hypothèse dans ce cas serait plus favorable. Pour empêcher ou diminuer la formation du composé **93** et orienter la réaction d'échange d'amine vers l'obtention du produit **92** majoritairement, nous avons cherché à optimiser cette réaction, en jouant sur le nombre d'équivalent, le temps de réaction, la température et la présence ou non d'un catalyseur acide. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 11. Avec 2 équivalents d'amine le composé mixte indésirable **93** a été isolé avec 25% de rendement alors que le composé attendu n'est obtenu qu'avec 38% de rendement isolé (Entrée 1, Tableau 11). L'ajout de 4 équivalents d'amine nous a permis d'augmenter le rendement du produit désiré **92** de 8% (passant de 38 à 46%) alors que le rendement du produit secondaire diminue (de 25 à 14%). Ce résultat prouve que le nombre d'équivalents de l'amine d'échange influence fortement la formation des deux produits **92** et **93** (Entrée 2, Tableau 11). L'augmentation progressive du nombre d'équivalent d'amine, entraîne également une augmentation du rendement du produit désiré **92**. L'utilisation de 8 équivalents d'amine permet d'augmenter considérablement le rendement du produit

désiré, mais 8% du produit mixte a été récupéré (Entrée 4, Tableau 11). Finalement, un meilleur rendement de 69% a été obtenu en utilisant 10 équivalents d'amine. Ce nombre d'équivalent permet de diminuer sensiblement le rendement du produit non désiré (Entrée 4).



Entrée	Solvant	Nombre éq.	Rendement % (92)	Rendement % (93)
1	DCM	2	38	25
2	DCM	4	46	14
3	DCM	6	57	11
4	DCM	8	64	8
5	DCM	10	69	traces
6 <sup>a</sup>	DCM	10	77	traces
7 <sup>b</sup>	DCM	10	72	traces
8 <sup>a</sup>	EtOH	10	72	traces
9 <sup>c</sup>	EtOH	10	67	traces
10	EtOH (t.a)	10	65	traces

<sup>a</sup>: 0,5 éq. of TFA, t = 30 min; <sup>b</sup>: 0,5 éq. de APTS, t = 30 min; <sup>c</sup>: 0,5 éq. of TFA, t = 2H

**Tableau 11. L'évaluation de la réaction d'échange d'amine**

Nous avons donc gardé 10 équivalents d'amine pour la suite de l'optimisation de la réaction d'échange d'amine. Afin d'améliorer le rendement du produit désiré, nous avons envisagé un catalyseur qui pourrait faciliter le départ de l'aminoalcool chiral. Pour cela nous avons rajouté une quantité catalytique d'acide de Brønsted dans le but de former l'acide conjugué de nos bases de Schiff afin de faciliter la réaction d'échange d'amine. Ainsi l'ajout de 0,5 équivalent d'acide trifluoroacétique (TFA) dans la réaction avec 10 équivalents de *para*-méthylbenzylamine à reflux pendant 2 h dans le DCM a permis de faire évoluer le rendement du produit désiré de 69% à 77% (Entrée 6, Tableau 11). L'emploi de 0,5 équivalent d'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) comme acide de Brønsted a donné lieu à un rendement quasi-semblable de 72% (Entrée 7, Tableau 11). Dans l'optique de proposer une méthode « éco-compatible » de synthèse de bases de Schiff dérivées du (*aR*)/(*aS*)-gossypol, nous avons décidé de remplacer le dichlorométhane par l'éthanol, un solvant plus écologique. L'utilisation de 0,5 équivalent de TFA dans l'EtOH pendant 30 min a abouti à 72% de rendement en composé désiré (Entrée 8, Tableau 11).

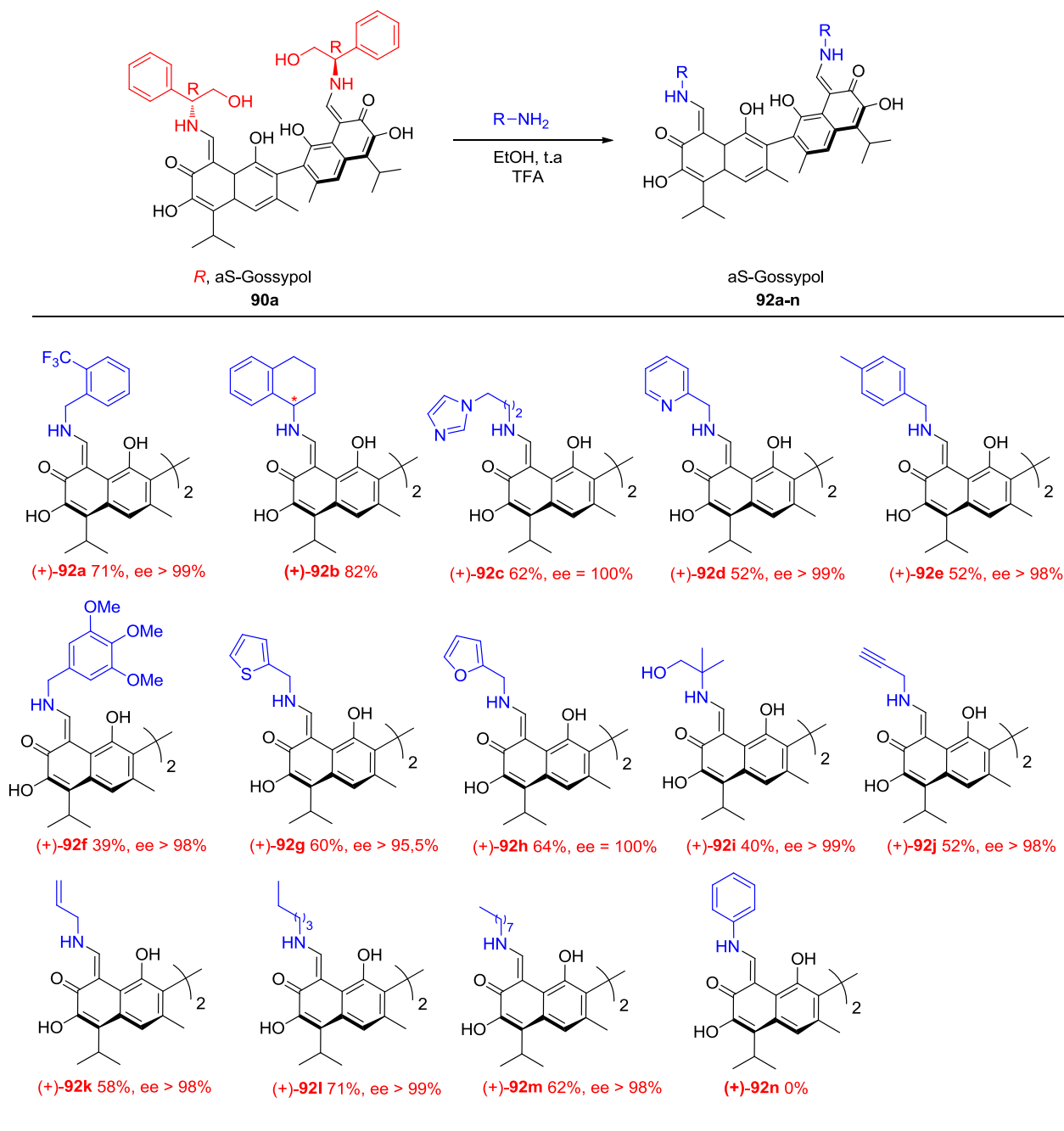
Afin de s'assurer que la base de Schiff dérivée du gossypol obtenue par la réaction d'échange avec la méthylbenzylamine est énantiomériquement pure comme espérée (Tableau 11), elle a été injectée en HPLC chirale. Les résultats de cette injection montrent une racémisation dans les conditions utilisant EtOH. Nous avons ensuite vérifié la base de Schiff synthétisée lors de l'optimisation dans le dichlorométhane à reflux. Les résultats ont montré également une racémisation, laissant penser que cette dernière serait due à l'effet de la température. Afin d'éviter cette racémisation, la réaction de transamination a été effectuée à température ambiante en utilisant l'EtOH comme solvant. Nous avons donc réessayé la réaction de transamination dans l'EtOH avec une quantité catalytique (0,5 équivalent) de TFA. Dans ces conditions la conversion totale est beaucoup plus lente nécessitant 2 h de temps de réaction. Toutefois, une faible diminution du rendement (de 72 à 67%) a été observée par rapport à la même réaction conduite au reflux de l'EtOH (Entré 8 vs. Entré 9, Tableau 11). A notre grande satisfaction, la vérification par HPLC n'a montré aucune racémisation. Ce bon résultat conforte l'idée que la racémisation est due à la température. Il est important de noter que la suppression du catalyseur acide n'a entraîné qu'une diminution légère du rendement passant de 67 à 65% (Entrée 9, Tableau 11).

Les conditions de l'entrée 9 (meilleures conditions) ont donc été choisies pour élargir le scope de la réaction afin d'aboutir à une librairie de bases de Schiff énantiomériquement

pures dérivées du (*αS*) et (*αR*)-gossypol. Finalement, 13 exemples ont été synthétisés à partir de l'(*αS*)-gossypol et 4 exemples ont été obtenus en utilisant l'(*αR*)-gossypol comme produit de départ. Le Tableau 12 ci-après montre les résultats de la généralisation de cette réaction.

La plupart des rendements obtenus sont acceptables, excepté les composés **92f** et **92i** qui sont obtenus avec des rendements de 39% et 40% respectivement. Ce faible rendement montre que la réaction d'échange d'amine est sensible à l'encombrement de l'amine utilisée lors de la transamination. Il faut signaler dans les deux cas que le produit mixte est obtenu respectivement avec 32% et 25% de rendement. Ce dernier résultat a été exploité afin d'orienter la réaction d'échange d'amine vers la synthèse de cette nouvelle classe de bases de Schiff mixtes dérivées de l'(*αR*)-gossypol et de l'(*αS*)-gossypol en utilisant des amines encombrées. Au cours de nos différents essais, nous avons constaté que les bases de Schiff mixtes ne sont pas très stables et qu'il serait intéressant d'étudier d'avantage cette réaction afin d'améliorer la stabilité de ces composés qui pourraient être très intéressants d'un point de vue biologique à l'instar des bases de Schiff énantiomériquement pures.

Lors de la synthèse des bases de Schiff énantiomériquement pures dérivées de l'(*αR*)-gossypol **90b**, nous avons constaté que pour le même type d'amine nous obtenons deux rendements différents à partir de **90a** ou **90b**. En effet, les rendements obtenus au départ de **90a** en utilisant les mêmes amines restent beaucoup plus élevés que ceux obtenus au départ de **90b** (Tableau 12 vs Tableau 13). Ainsi, on passe de 52% à 38% de rendement avec le *para*-méthylbenzylamine, de 58% à 25% avec le vinylamine et enfin de 71% à 31% avec la pentylamine. Cette différence de réactivité entre les deux atropoisomères met en évidence l'importance de l'angle d'attaque de l'amine de substitution. En effet la nature géométrique de deux atropoisomères fait que l'(*αS*)-gossypol est plus exposé que son homologue, ce qui facilite la réaction de transamination de cet atropoisomère. Pour cette raison, très peu d'exemples ont été synthétisés à partir de la base de Schiff diastéréoisomère **90b** (Tableau 13). Toutefois, nous avons pu observer, une augmentation du rendement de la réaction d'échange d'amine au départ de **90b** avec un temps de réaction beaucoup plus long. Cependant, pour des raisons d'homogénéité de paramètres, nous avons gardé les 2 h comme temps de réaction. Il est important de signaler également que nous avons essayé de faire la réaction de transamination sur le composé **90a**, plus réactif comparativement à son homologue **90b**, en utilisant une amine aromatique comme l'aniline.

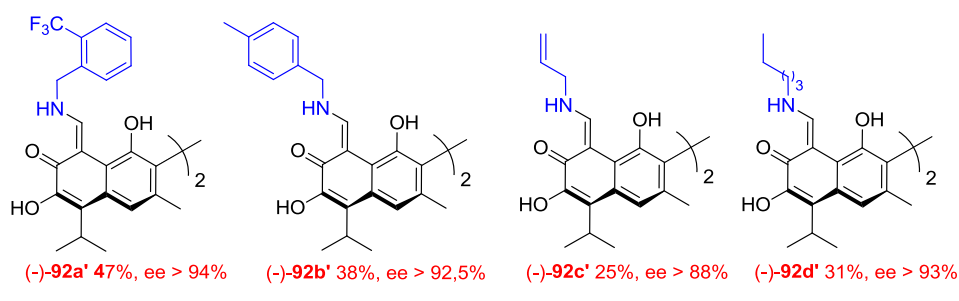
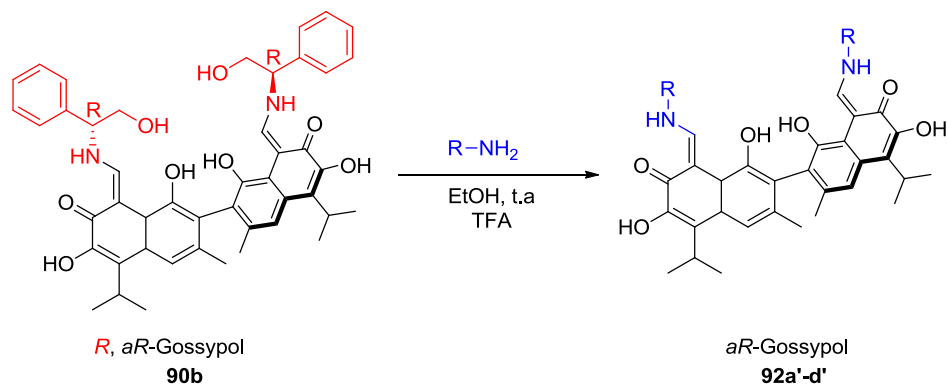


**Tableau 12: La synthèse des bases de Schiff énantiomériquement pures dérivées du (aS)-gossypol**

Nous avons constaté que dans les conditions optimisées, cette réaction n'évolue pas, même après un temps relativement long de 72 h (Tableau 12).

Ce résultat met en évidence l'importance du caractère nucléophile de l'amine substituable dans cette réaction. En effet le doublet de l'aniline étant engagé dans la délocalisation du noyau aromatique par effet mésomère donneur, ceci diminue

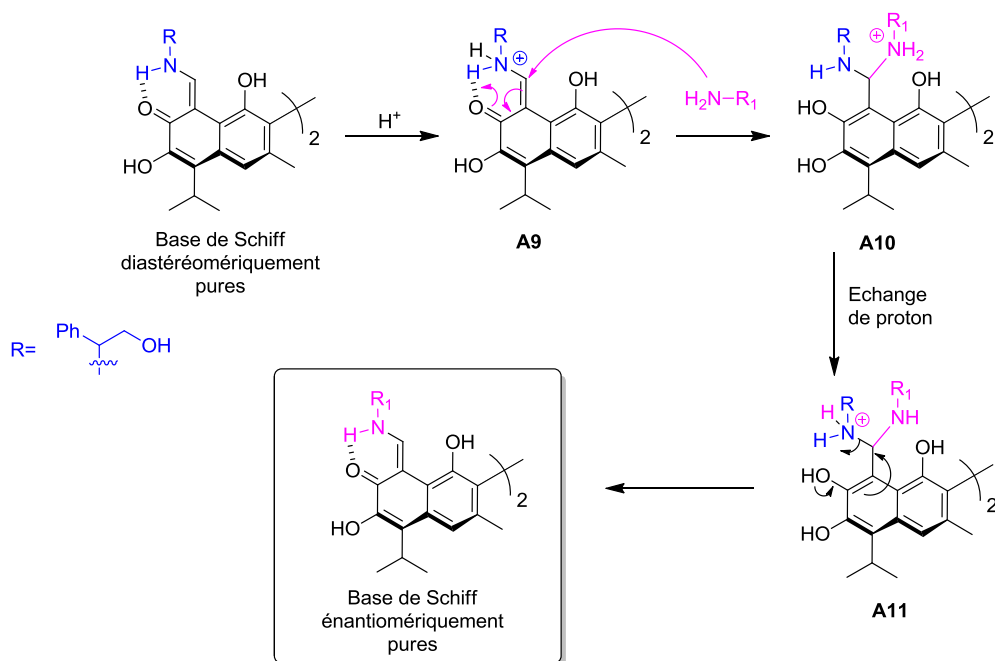
considérablement sa nucléophilie et par conséquent empêche la formation du produit souhaité.



**Tableau 13. La synthèse des bases de Schiff énantiomériquement pures dérivées du (aR)-gossypol**

La réaction d'échange d'amine est donc limitée par les paramètres tels que l'encombrement et la nucléophilie de cette amine. Pour la formation des bases de Schiff énantiomériquement pures dérivées des deux atropoisomères du gossypol, le mécanisme suivant peut être proposé (Schéma 59).

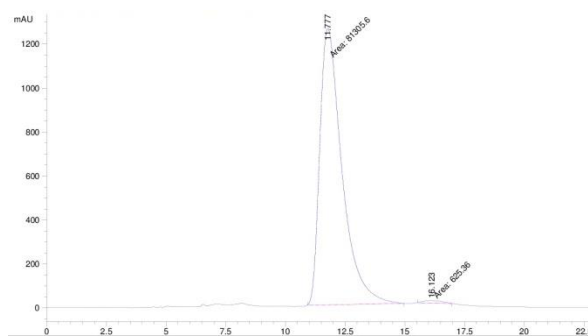
La base de Schiff diastéréomériquement pure est activée sous l'action de l'acide trifluoroacétique (TFA). Cette activation facilite ainsi l'addition nucléophile sur l'accepteur de Michäel énamine. Ainsi l'atome d'azote de l'énamine se protonne entraînant une plus forte liaison hydrogène avec l'oxygène du carbonyle. La position 4 de l'énamine étant activée, subit une addition 1,4-aza-Michäel de l'amine substituant pour générer l'intermédiaire **A10**. Cet intermédiaire évolue vers un autre intermédiaire **A11** à travers un échange de proton. Finalement, une retro-addition 1,4-aza-Michäel régénère l'énamine avec l'expulsion de l'aminoalcool. On accède ainsi aux bases de Schiff énantiomériquement pures du (aR)/(aS)-gossypol.



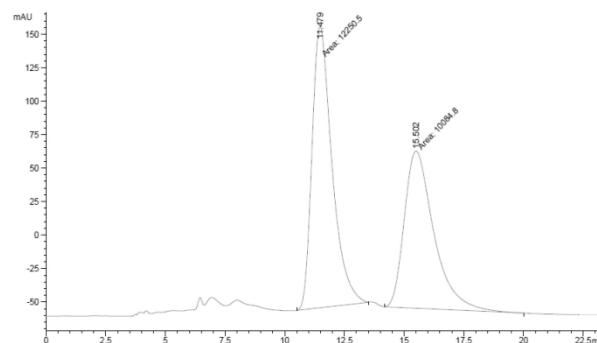
**Schéma 59: Le mécanisme proposé pour la formation des bases énantiomériquement pures**

Ce mécanisme est très proche de celui proposé par Yang et ses collaborateurs pour expliquer la réaction d'amination sur un accepteur de Michäel.<sup>[253]</sup>

La stabilité des bases de Schiff dérivées du (*aR*)/(*aS*)-gossypol, synthétisées via une réaction d'échange d'amine a été évaluée. Pour se faire le composé **92e** a été laissé à température ambiante au contact avec l'air pendant un mois. Il a ensuite été analysé en HPLC chirale pour apprécier l'effet de la lumière sur ce dernier. Les résultats de cette analyse ont montré une racémisation quasi-total entre le composé **92e** et son énantiomère **92b'** (Schéma 60). Ainsi, l'excès énantiomérique de **92e** passe de plus de 99% à 9% ee (**92e** : 54,8 ; **92b'** : 45,15) (Schéma 60). Il est à noter que les bases de Schiff énantiomériquement pures sont généralement très sensibles à la racémisation. Cependant, nous pouvons éviter ce phénomène en les stockant à l'abri de la lumière et à une température qui ne dépasse pas 4°C. Un test a été réalisé sur le même composé **92e** avec une analyse HPLC après stockage au frigo et à l'abri de la lumière. Le Schéma 61 montre que ce dernier ne se racémise pas après avoir été stocké pendant un mois dans ces conditions.

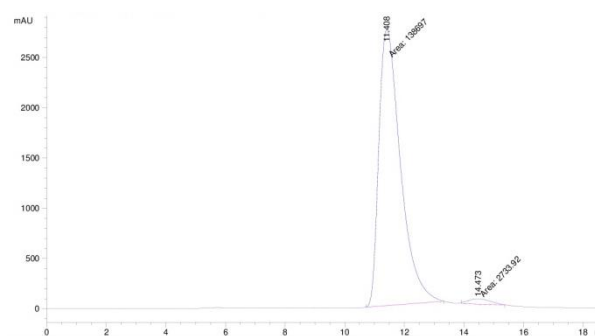


a : Le chromatogramme du produit **92e** avant l'exposition à la lumière



b : Le chromatogramme du produit **92e** après son exposition à la lumière pendant 1 mois

**Schéma 60: La racémisation des bases des Schiff dérivées du (*αR*)-gossypol sous l'effet de la lumière**



**Schéma 61: Le chromatogramme du composé **92e** après son stockage à l'abri de la lumière**

**IV. 3. 1. Conclusion partielle**

Le principal avantage de cette méthodologie est le gain d'une étape très critique (étape d'hydrolyse du gossypol) par rapport à la méthode classique connue pour la synthèse des bases de Schiff énantiomériquement pures qui se fait elle, en 5 étapes dont 2 étapes très difficiles à réaliser celles de la séparation et de la purification (Figure 37).<sup>[3]</sup> Par ailleurs, nous évitons grâce au procédé SEChEM des séparations sur colonnes chirales très couteuses (Schéma 62).

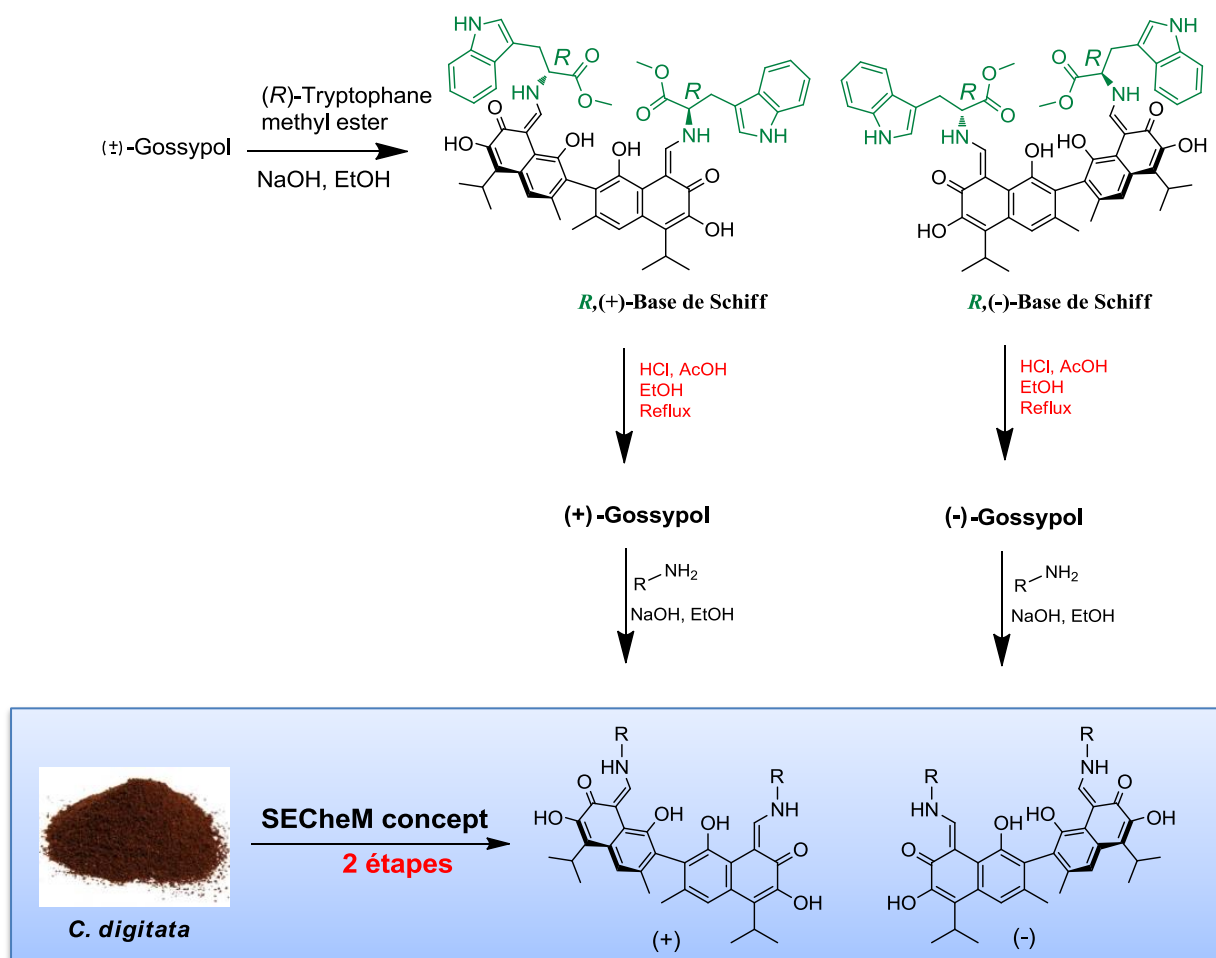
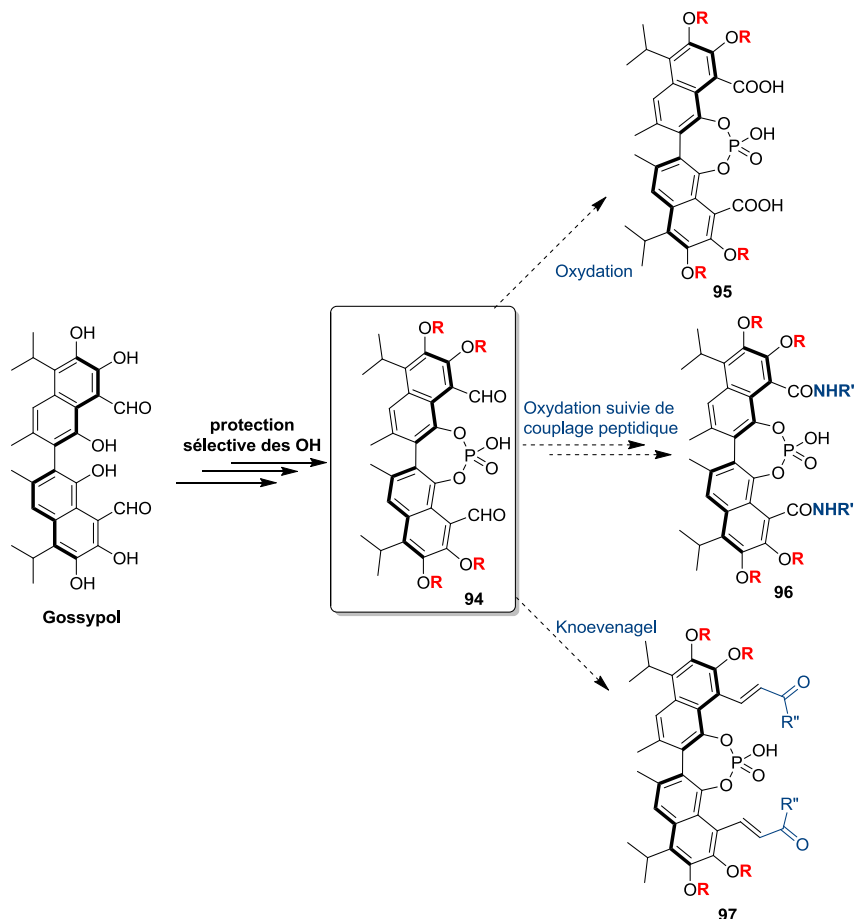


Schéma 62: La synthèse des bases de Schiff énantiomériquement pures par SEChemM concept vs. méthode classique

#### IV.4. Vers les catalyseurs dérivés du gossypol

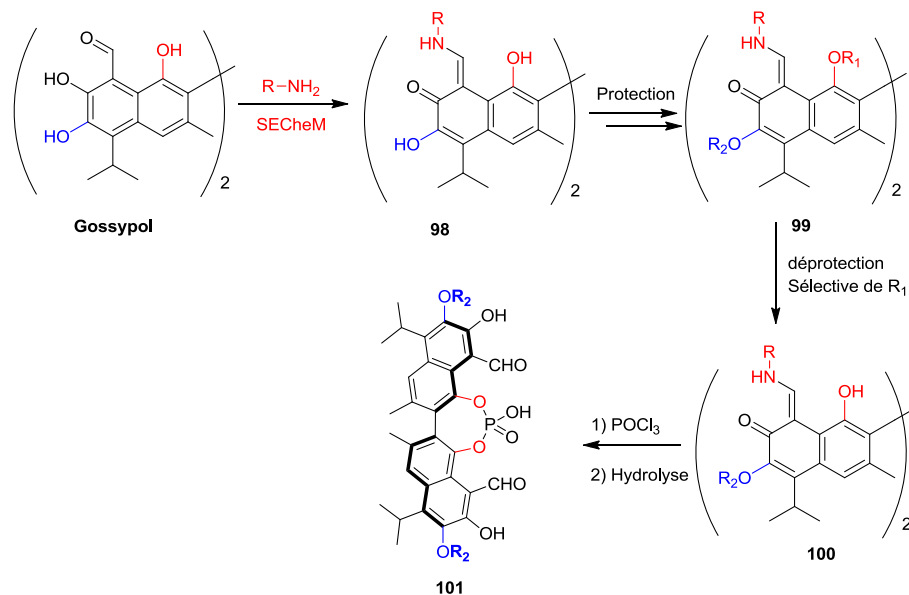
Comme précédemment évoqué dans la partie Extraction (Figure 34) le gossypol grâce à son atropoisométrie, peut être utilisé comme catalyseur pour induire des réactions énantiosélectives à l'instar du BINOL, VANOL, VAPOL et du SPINOL.<sup>[254–256]</sup> Curieusement, aucun catalyseur dérivé du gossypol n'a été développé jusqu'ici. Ceci peut s'expliquer par la présence de plusieurs fonctions (aldéhyde et 3 groupements phénoliques) au niveau du gossypol les rendant beaucoup plus difficile à appréhender d'un point de vue fonctionnalisation contrairement aux composés préalablement cités. C'est donc un gros défi pour nous, de s'aventurer sur ce terrain qui indéniablement présenterait un intérêt énorme en synthèse asymétrique en cas de succès.

Le premier objectif a été d'accéder aux analogues acides phosphoriques dérivés du gossypol. Pour ce faire des réactions de protection des OH phénoliques et/ou de l'aldéhyde sont incontournables en vue de libérer *in fine* les deux OH en position *peri* devant être impliqués dans la réaction de phosphorylation (Schéma 63).



**Schéma 63. L'accès hypothétique à une plateforme diversifiable de dérivé acide phosphorique de gossypol**

Cette réaction devrait générer le composé **94** qui pourra servir de plateforme de diversification. Ainsi, il serait possible d'accéder par oxydation du **94** au composé **95** qui lui-même devrait générer **96** par couplage peptidique. Une diversification par le biais d'une réaction de Knoevenagel au départ de **94** reste également possible pour aboutir au composé **97**. Cependant, pour des raisons de stabilité du gossypol précédemment évoquées, nous avons choisi, concernant les travaux de cette partie, d'utiliser la base de Schiff obtenue par SEChem comme matière première. L'avantage ici est qu'on pourra garder l'unité énamine du composé jusqu'à la fin de la synthèse et régénérer l'aldéhyde et le phénol que lors de l'ultime étape d'hydrolyse en acide phosphorique **101** (Schéma 64).

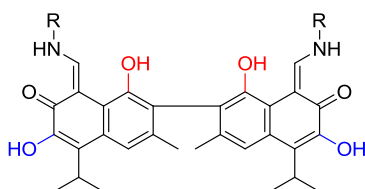


**Schéma 64. La voie alternative d'accès au dérivé acide phosphorique du gossypol**

Nous avons donc commencé par étudier la protection sélective des différents groupements phénoliques en partant du composé **77k**.

#### IV.4. La protection sélective des bases de Schiff dérivées du gossypol

Les bases de Schiff portent deux oxygènes phénoliques qui restent indispensables à protéger en vue d'évoluer vers les acides phosphoriques (Figure 40).



**Figure 40. Les groupements phénols présentés sur les bases de Schiff dérivées du gossypol.**

Kenar avait rapporté que les deux fonctions phénols en position *peri* dans la structure du gossypol sont plus réactives que leurs homologues en position 6,6' et 7,7' à cause de leur proximité de la fonction aldéhyde. Après la transformation de la fonction aldéhyde en enamine (Schéma 64) nous avons voulu vérifier l'impact de ce changement sur la réactivité de ces groupements.

#### IV.4. 1. Protection des phénols présent sur les bases de Schiff (forme *enamine*)

Afin de former les éthers des bases de Schiff du gossypol nous avons appliqué les mêmes conditions utilisées par Adams et Morris pour la méthylation des phénols du gossypol.<sup>[117]</sup> Nous avons donc mis en réaction la base de Schiff dérivée du gossypol (composé **77k**, Tableau 9) dans une solution de méthanol en présence d'un large excès du diméthyle sulfate (DMS) et du KOH concentrée (4 M). Après 24 h de réaction, la protection sélective des groupements phénols en position *peri* a été obtenue conduisant à **102** avec un rendement de 65% (Schéma 65).

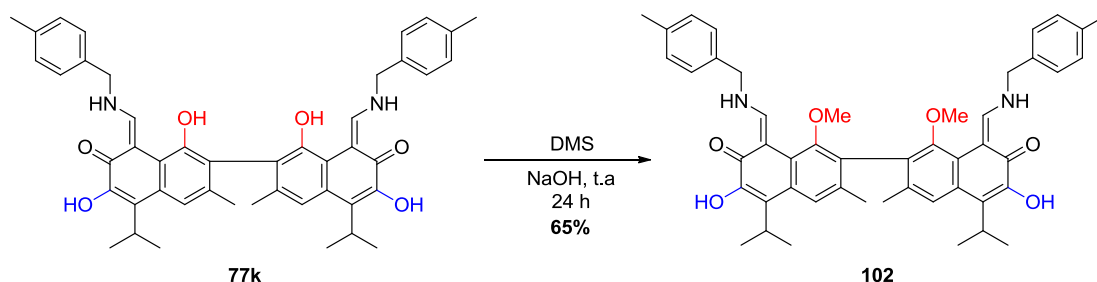


Schéma 65. La modification sélective des groupements phénol des bases de Schiff.

Ce résultat montre que les phénols en position *peri* sur les bases de Schiff ont une réactivité similaire à ceux portés par le gossypol comme mise en évidence par les travaux de Kenar.<sup>[56]</sup> Ces groupements phénols peuvent être complètement protégés comme le montre le Schéma 66. En effet, toujours dans les conditions basique avec un excès de diméthyle sulfate, on accède au composé **103** perméthylé, si le temps de réaction entre la base de Schiff et le diméthyle sulfate est prolongée au-delà de 24 h (Schéma 66).

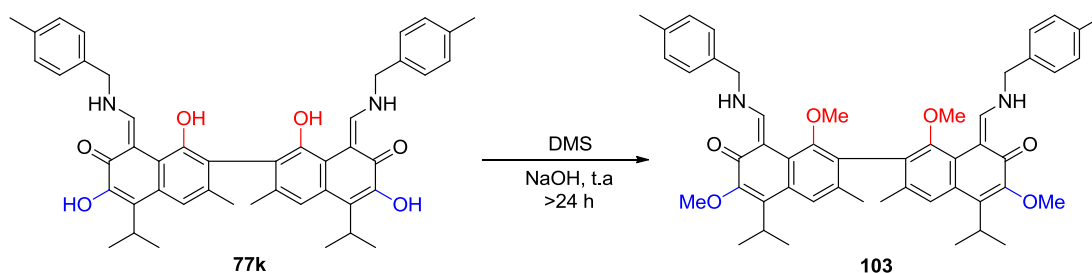
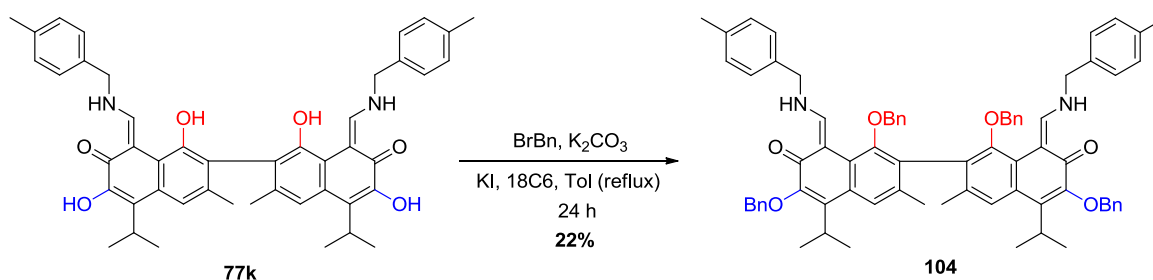


Schéma 66. La protection des groupements phénoliques par TMSCl.

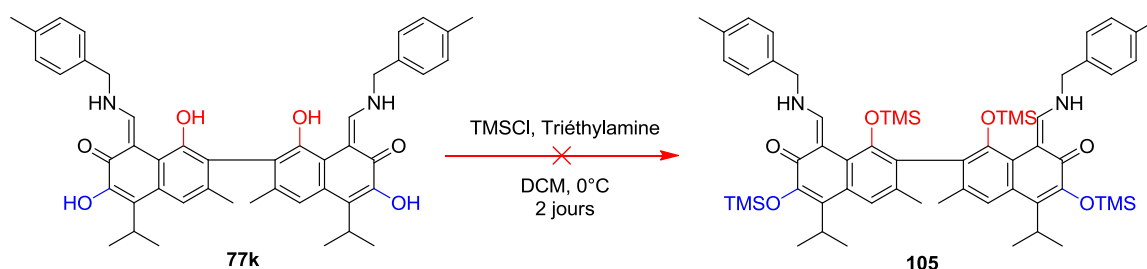
La protection sélective de groupements phénols en position *peri* sur le même composé **77k** a été également testée en utilisant le benzyle comme groupement protecteur. Cependant, l'emploi du bromobenzyle en présence d'une base carbonatée ( $K_2CO_3$ ) n'a pas permis la protection sélective des phénols en position *peri*. Une protection totale des quatre

groupements phénols en positions *peri* et 6, 6' a été constatée, ce qui aboutit à **104** avec un rendement de 22% seulement (Schéma 67).



**Schéma 67. La protection totale des phénols par le groupement Bn.**

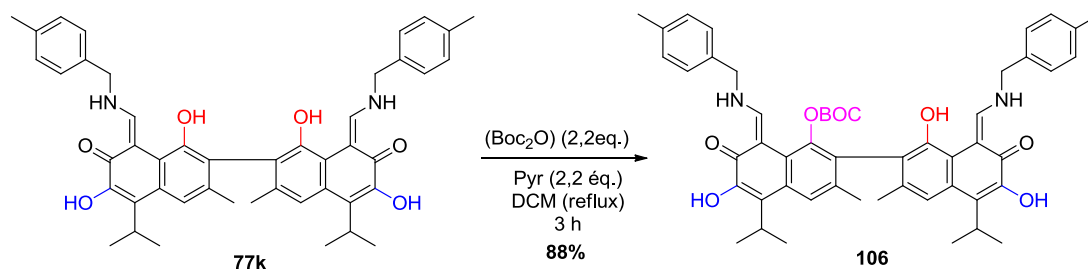
Ce résultat montre l'incapacité du bromobenzyle à protéger sélectivement un des deux groupements phénols. La protection du composé **77k** par le TMS en utilisant le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl), n'a pas donné le composé **105** escompté. Après 2 jours de réaction, nous n'avons récupéré que le produit de départ (Schéma 68).



**Schéma 68. La protection des groupements phénoliques par TMSCl.**

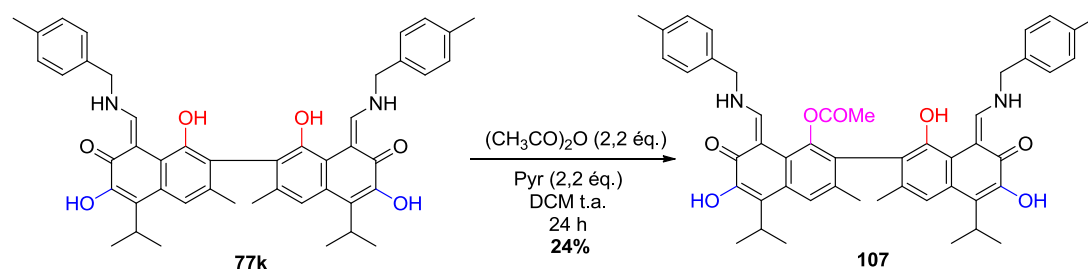
Vu le succès de la protection des groupements phénols sous forme d'éther, nous avons voulu par la suite changé la nature du groupement protecteur en utilisant les anhydrides (Boc<sub>2</sub>O, Ac<sub>2</sub>O). Nous avons commencé les essais avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc<sub>2</sub>O). Cependant, les 2,2 équivalents de Boc<sub>2</sub>O et de pyridine dans le DCM à reflux en présence du composé **77k**, n'ont abouti qu'au dérivé **106** avec un rendement de 88%. L'analyse RMN du composé obtenu a montré que la protection s'effectue seulement sur l'un des groupements phénols en position *peri* (protection dissymétrique) aboutissant à un composé monosubstitué et dissymétrique **106**. Il est important de noter que les groupements phénols en position 6,6' sont préservés lors de la réaction (Schéma 69).

Dans le but de forcer la protection des deux phénols en position *peri* afin d'aboutir à une protection symétrique, nous avons joué sur l'augmentation du nombre d'équivalents du



**Schéma 69. La protection des phénols par le groupement BOC.**

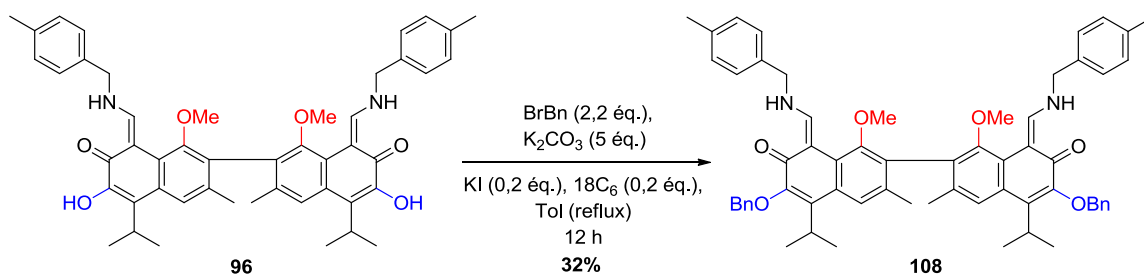
( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) et l'allongement du temps de la réaction. Malheureusement, ni l'augmentation du nombre d'équivalents, ni l'allongement du temps de la réaction n'ont permis de protéger le deuxième phénol en position *peri* de **77k**. L'impossibilité d'une protection symétrique peut s'expliquer par une conformation particulière de la base de Schiff monosubstituée **106** associée à l'encombrement stérique du groupement Boc. Ce résultat nous a incité à tenter la réaction avec un groupement protecteur moins volumineux que le Boc comme l'acétyle à travers l'utilisation de l'anhydride acétique en présence de la pyridine. Malheureusement, le même résultat a été obtenu car le remplacement du Boc par l'acétyle génère également le dérivé monosubstitué **107** cette fois-ci avec un rendement de seulement 24% au départ de **77k** (Schéma 70). Ici aussi, il n'y a pas eu d'évolution avec un nombre d'équivalent et un temps de réaction beaucoup plus importants.



**Schéma 70. La protection du composé 77K par l'anhydride acétique.**

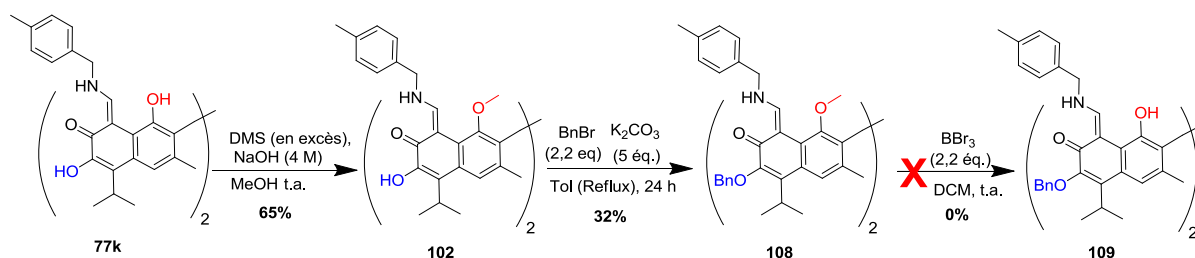
Après la protection sélective des phénols en position *peri* de manière symétrique (composé **102**) ou asymétrique (composés **106** et **107**), nous nous sommes orientés vers la protection des groupements hydroxyles en position 6,6'. L'utilisation du bromobenzyle en

présence d'une base, nous a permis de manière satisfaisante de protéger les groupements en question avec un rendement de 32% (Schéma 71).



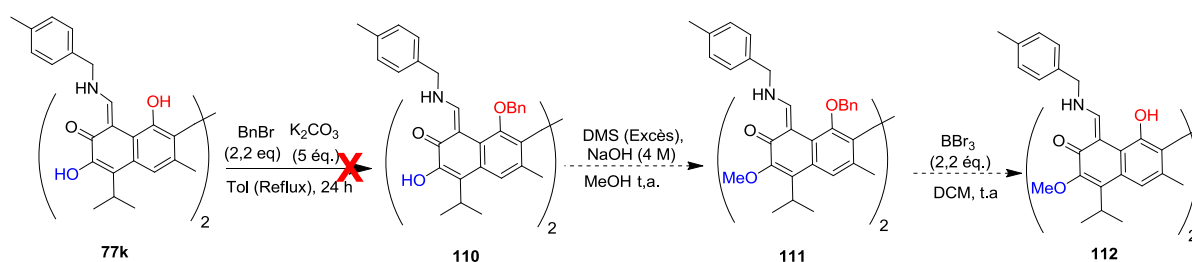
**Schéma 71. La protection des groupements phénols en position 6,6' par le benzyle.**

Après avoir développé cette séquence réactionnelle aboutissant à **108** à travers des réactions de protection sélective des groupements phénoliques avec **77k** comme produit de départ, nous avons essayé de déprotéger sélectivement le méthoxyle en position *peri* afin de l'engager dans une réaction de phosphorylation (Schéma 72). Malheureusement, l'emploi de  $\text{BBr}_3$  (tribromure de bore) à basse température dans le DCM n'a pas permis d'accéder au composé **109** escompté mais à un produit de dégradation que nous n'avons pas pu identifier.



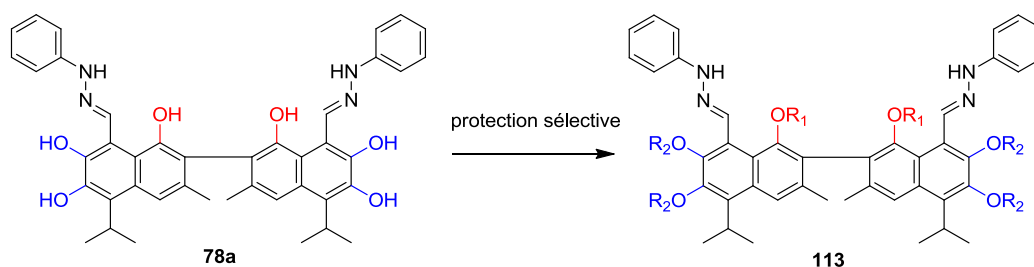
**Schéma 72. La séquence réactionnelle au départ de 77K pour aboutir à 109.**

Cet échec nous a obligé à revoir notre séquence réactionnelle cette fois-ci en inversant les groupements protecteurs avec le benzyle pour les positions 1,1' et le méthoxyle pour les positions 6,6'. Comme vous pouvez le voir sur le Schéma 73. La première étape de protection sélective des positions 1,1' par le benzyle ne marche pas et nous a condamné à abandonner définitivement cette piste.



**Schéma 73. La séquence réactionnelle alternative au départ de 77K pour aboutir à 111.**

Nous avons donc cherché à contourner le problème en travaillant sur l'hydrazone **78a** obtenu en utilisant les dérivés d'hydrazine dans la procédure SEChEM (Tableau 9). L'avantage ici est qu'au lieu de deux OH phénoliques, on a trois OH à protéger dont deux OH adjacents (*ortho*) qui peuvent être protégé simultanément.



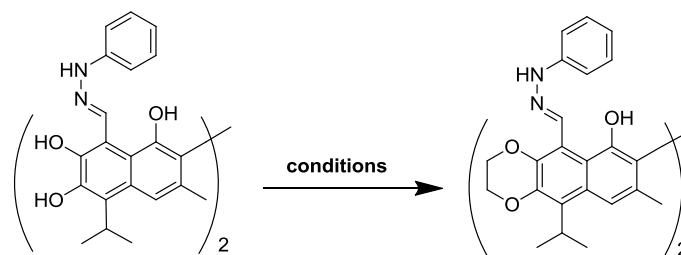
**Schéma 74. La protection des phénols de l'hydrazone 78a**

#### IV.4. 2 Protection des phénols présent sur les hydrazones (forme *imine*)

L'utilisation de **78a** comme produit de départ, offre une possibilité de protection simultanée de deux groupements phénoliques en utilisant des réactifs classiques tels que le dibromoéthane, l'éthanediol ou encore l'acétone.

Les différents essais réalisés sont regroupés dans le Tableau 14. L'utilisation du dibromoéthane<sup>[257,258]</sup> associée à une variété de solvant (DCM, Acétone, DMF) à reflux et un nombre variable d'équivalent de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a fourni un mélange de produits complexes et inséparable (Tableau 14). Le passage au diol dans le toluène à reflux en présence d'APTS abouti au même résultat sans possibilité de purification efficace du mélange.

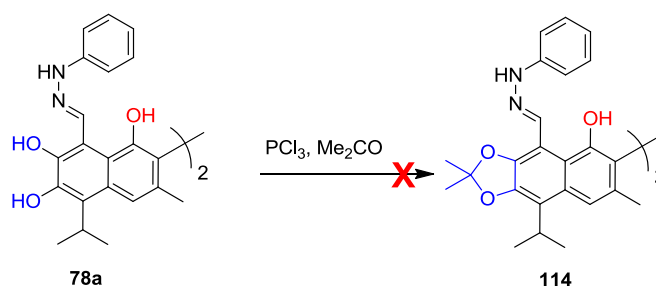
Après ces tentatives, nous nous sommes orientés vers une protection sous forme de propylidènedioxy très employé également dans la protection des OH adjacents (Schéma 75). Pour ce faire, l'acétone a été utilisé en présence de PCl<sub>3</sub> selon la procédure d'Ivanov.<sup>[259]</sup> Un mélange inexploitable a également été observé dans ce cas.



Réactifs	Solvant	Bases	additifs	Produit final
	Acétone (reflux)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (6 éq.)	-	Un mélange de produits
	DCM (reflux)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,2 éq.)	-	Un mélange de produits
	DCM (reflux)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5 éq.)	-	Un mélange de produits
	DMF (60°C)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,2 éq.)	-	Un mélange de produits
	Toluène (reflux)		APTS	Un mélange de produits

**Tableau 14. Protection des OH adjacents du noyau aromatique.**

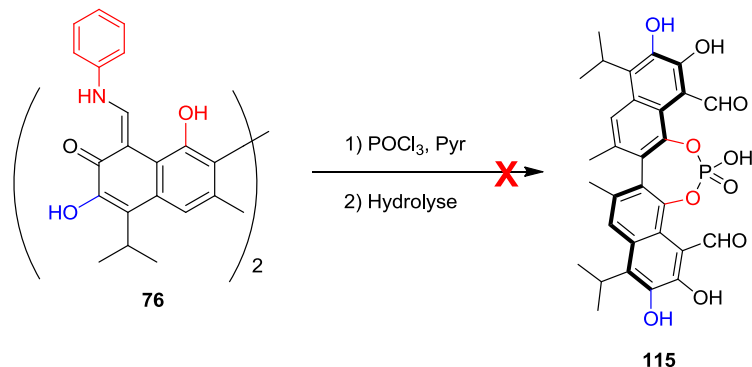
Face à ces difficultés de protection, nous avons émis l'hypothèse que les énamines et surtout les hydrazones étaient trop fonctionnalisés pour entraîner efficacement la protection des OH phénoliques.



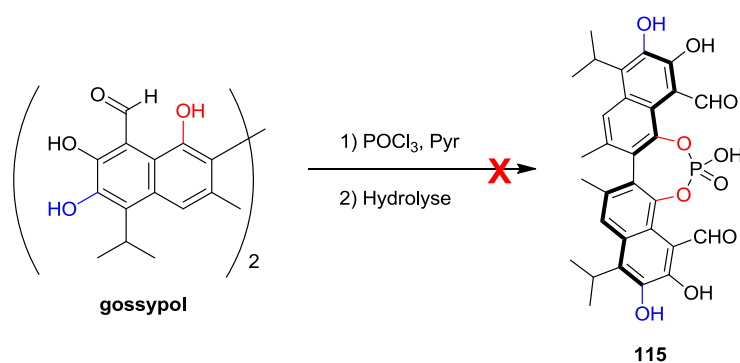
**Schéma 75. La protection non aboutie des groupements phénols en position 6,6' et 7,7'.**

Dans cette situation, nous avons décidé de tenter la réaction de phosphorylation suivie d'hydrolyse pour générer l'acide phosphorique directement sur la base de Schiff **77k** ou sur le gossypol lui-même. Ces deux essais devraient aboutir au même dérivé acide phosphorique puisque que la réaction de phosphorylation avec **77k** devrait générer l'acide qui hydrolyserait

l'énamine en aldéhyde (Schéma 76 et Schéma 77). Malheureusement ces essais n'ont pas abouti non plus au dérivé acide phosphorique **115** attendu.



**Schéma 76.** La tentative de phosphorylation des groupements phénols en position *peri* au départ de l'énamine **76**.



**Schéma 77.** La tentative de phosphorylation des groupements phénols en position *peri* au départ du gossypol.

Face à l'échec des essais successifs pour l'accès aux dérivés d'acides phosphoriques, nous avons mis de côté ces réactions et réfléchi à une voie alternative pour accéder aux catalyseurs chiraux. Ainsi, nous avons eu l'idée d'exploiter plutôt les complexes métalliques. En effet, les bases de Schiff optiquement pures obtenues à partir de l'aminoalcool chiral qui sont d'ailleurs très stables, devraient permettre la formation des complexes métalliques valorisables dans les réactions de couplage. Ces complexes peuvent entraîner des réactions de couplages type «Suzuki-Miyaura» d'un acide boronique sur un carbone  $sp^2$  générant par exemple, un centre stéréogène contrôlé.<sup>[260–263]</sup>

## V. Complexation des bases de Schiff énantiomériquement pures

Comme nous l'avons signalé dans le chapitre 2, les bases de Schiff peuvent former des complexes avec des cations métalliques mono, bivalents ect. La plupart du temps, cette complexation se produit entre un mélange racémique de base de Schiff et un cation (monovalent ou bivalent).

Dans l'objectif de valoriser les bases de Schiff énantiomériquement pures en synthèse asymétrique à travers leur incorporation dans des réactions de couplage, nous avons préparé des complexes en partant du composé **90a**. En effet, ce dernier mis en présence de cation métallique ( $M^{2+}$ ) devrait permettre la formation de complexes en fonction de la stœchiométrie du cation (Schéma 78).

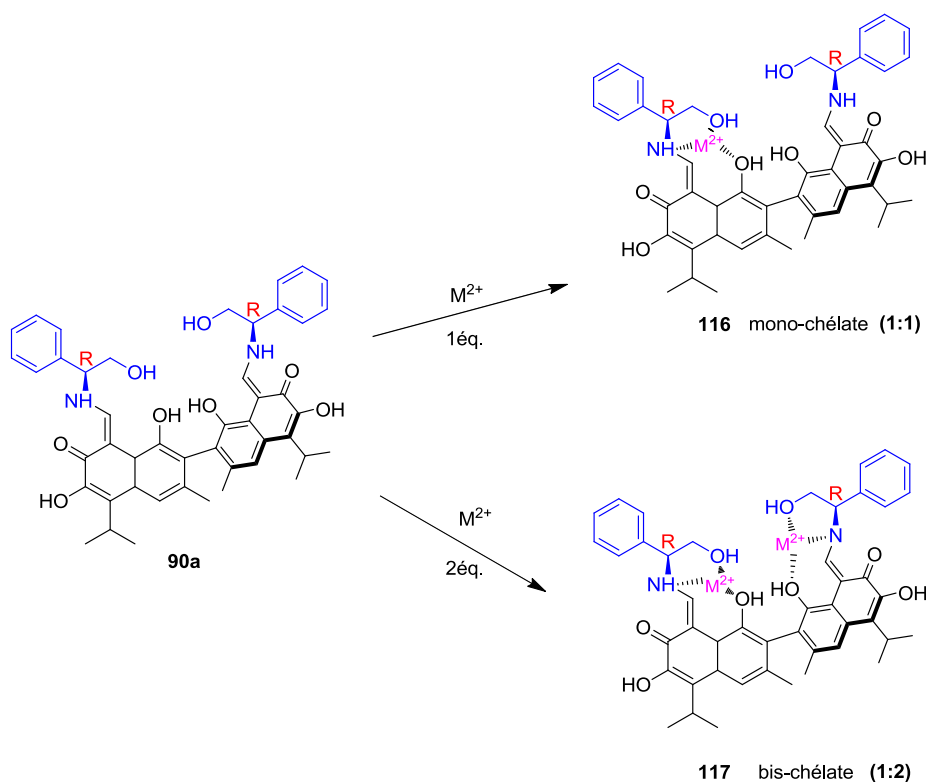


Schéma 78. La formation des complexes métalliques.

Deux types de cations ont été sélectionnés pour tester cette réaction de complexation. Il s'agit du cuivre ( $Cu^{2+}$ ) et du palladium ( $Pd^{2+}$ ). Le composé **90a** est donc solubilisé dans l'éthanol et mis en présence des deux cations ( $Cu^{2+}$  et  $Pd^{2+}$ ) avec des rapports stœchiométriques variant entre 1 et 2.

De manière satisfaisante, la complexation avec le cuivre ( $Cu^{2+}$ ) a lieu, après quelques minutes seulement. Le complexe formé se précipite dans le milieu réactionnel; ce qui

constitue un bon indicateur pour le suivi de la réaction. Les analyses RMN ont montré par rapport aux pics de **90a** de légers changements au niveau des déplacements chimiques. A notre grande satisfaction, l'application du même protocole avec le palladium ( $\text{Pd}^{2+}$ ), conduit aux complexes souhaités **118** et **119** avec des rendements quantitatifs. Comme attendu, des différences au niveau des spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été observées selon le nombre équivalents de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  utilisés. Dans le cas où le rapport stœchiométrique entre la base de Schiff et le cation est de (1 : 1), le complexe formé semble être différent de celui attendu à savoir le mono-chélate **a**. En effet, les déplacements chimiques observés et les 4 méthyles visibles autour de 2 ppm et qui représentent les méthyles en C-15 semblent indiquer plutôt la formation complexe **118** ( Figure 42 **a**). En revanche, si le rapport entre la base de Schiff et le cation est de (1 : 2), le complexe obtenu montre 6 méthyles en C-15 dans la même zone de déplacement chimique. Ceci ne correspond pas non plus au bis-chélate **b** attendu.

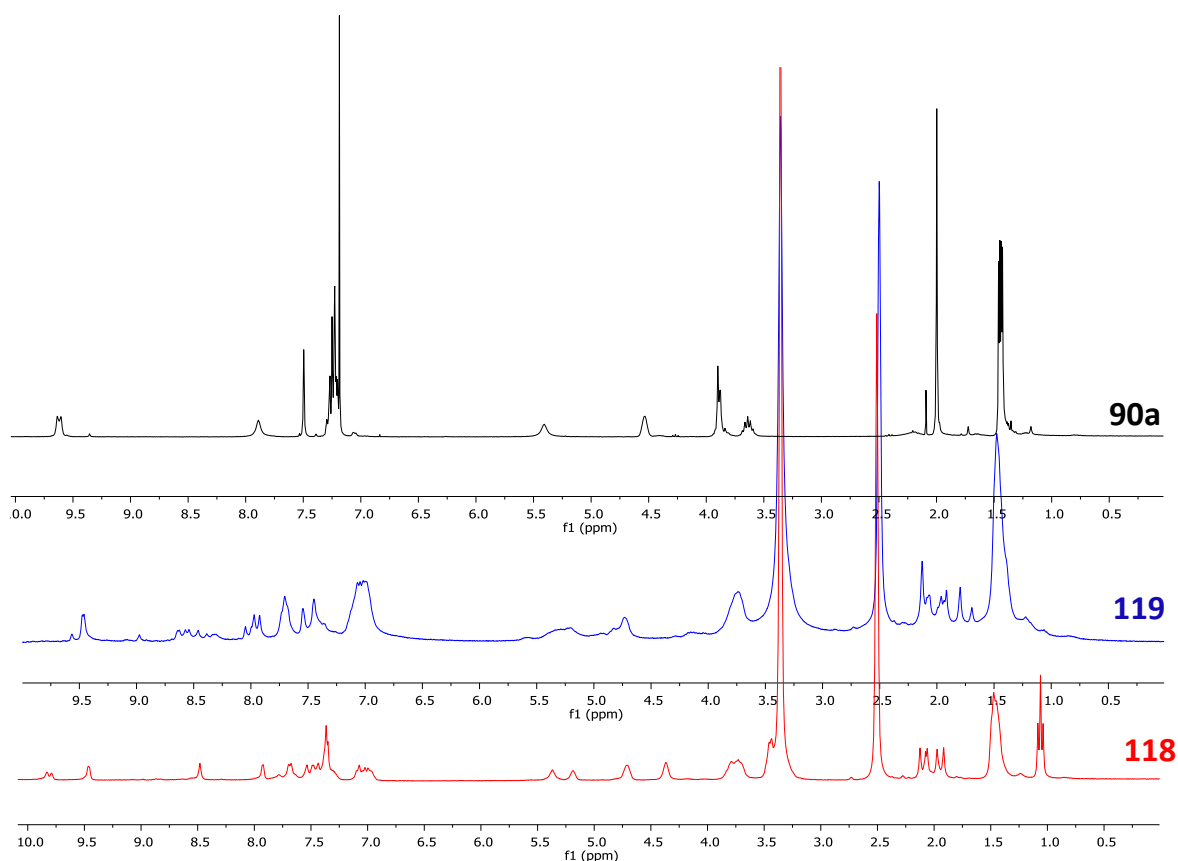
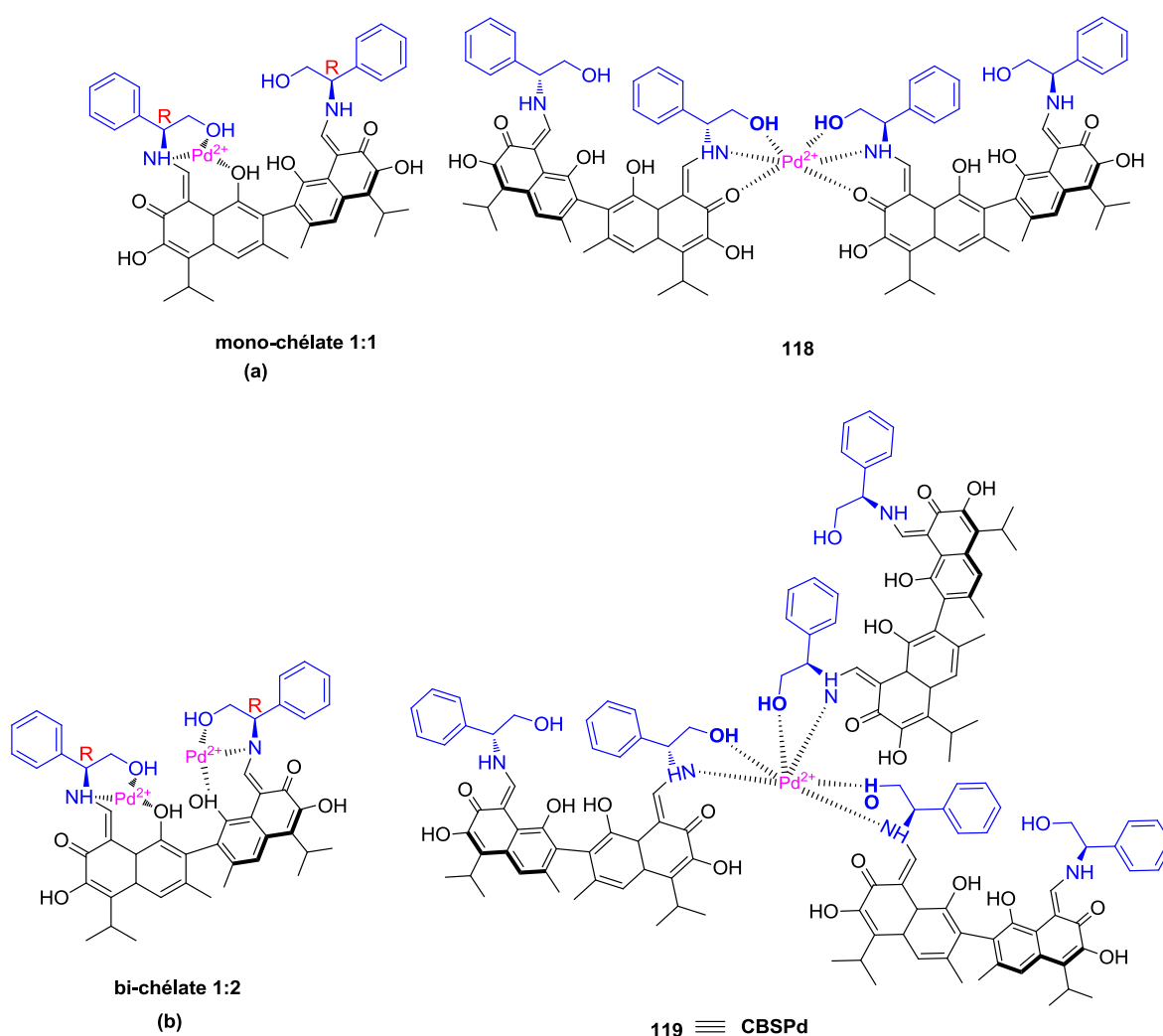


Figure 41. Les spectres RMN des composés **118** (rouge), **119** (bleu) et **90a** (noir).

En attendant des analyses complémentaires pour élucider la structure complète des complexes formés dans le deux cas, nous proposons en se basant sur ces remarques, les structures **118** et **119** respectivement pour une stoechiométrie de 1 : 1 et 1 : 2 entre la base de Schiff et le cation métallique (Figure 42a et Figure 42b).

Il est important de préciser que la structure de ces complexes a été proposée en se basant seulement sur les analyses RMN  $^1\text{H}$ . Nous envisageons de faire une analyse RMN totale et de préparer également des mono cristaux de ces complexes afin d'effectuer leur analyse par diffraction de RX et confirmer ainsi leur structure.



**Figure 42. La complexation du composé 90a avec le palladium**

Après cette fructueuse formation du complexe bimétallique avec le palladium, nous avons voulu tester ce dernier sur une réaction bien étudiée au laboratoire. Il s'agit d'une

réaction de couplage avec le palladium permettant la formation des pyridones fusionnées. Le Schéma 79 montre les conditions de Pd(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) utilisées pour former les 2-pyridones 5,6-O-fusionnées (travaux non publiés). Le but en testant cette réaction avec notre complexe, est juste de confirmer que le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  s'est bien complexé à la base de Schiff correspondante. Habituellement, dans les conditions de Pd(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) le composé **121** est obtenu avec un rendement très faible de 24% au départ de **120** (Schéma 79).

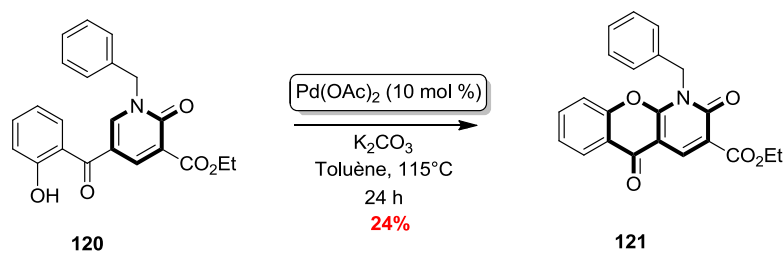


Schéma 79. La formation de 2-pyridones 5,6-O-fusionnée catalysée par le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .

De manière satisfaisante, la même réaction avec le complexe **CBSPd** synthétisé à la place du  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  permet également d'accéder au composé **121** mais avec un rendement de 40% dans le toluène à 115°C. Ce test montre l'efficacité de notre complexe dans les réactions de couplage métallique et confirme la bonne complexation du  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  à la base de Schiff. La même réaction effectuée à 125°C permet d'augmenter de 15% le rendement isolé qui passe de 40 à 55%. Comme montré dans le Schéma 80, le complexe formé permet d'améliorer le rendement du produit escompté **121** et le rendement de ce produit augmente avec la température.

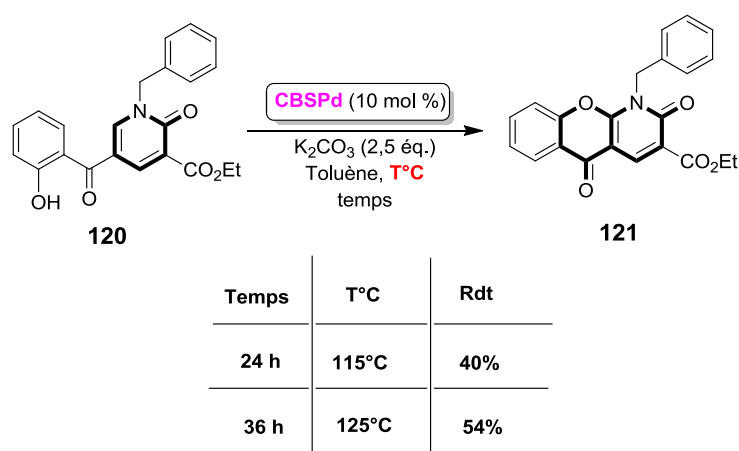
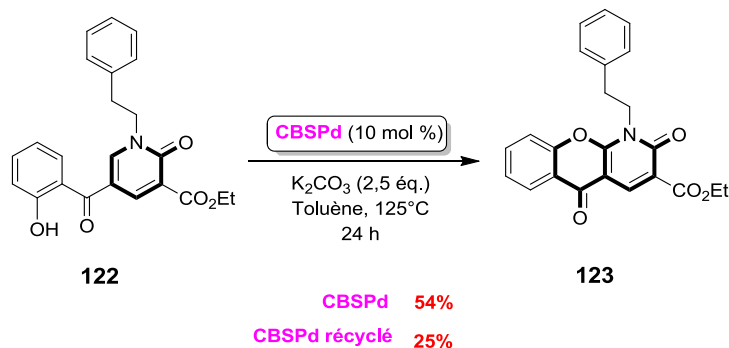


Schéma 80. Les essais du complexe métallique **CBSPd** sur la réaction de formation de 2-pyridones 5,6-O-fusionnée.

Ces conditions de couplage ont été également appliquées en utilisant le composé **122** comme substrat de départ. Là encore le composé *O*-fusionné correspondant **123** a été obtenu avec un rendement de 54% (Schéma 81).



**Schéma 81. La formation de 2-pyridones 5,6-O-fusionnée catalysée par le CBSPd.**

Nous avons constaté que le temps de la réaction n'influence pas trop le rendement du produit **123**, contrairement à ce que nous avons remarqué pour la formation du composé **121**. Pour cette raison, le temps de réaction a été fixé à 24 h. Cependant, les rendements obtenus restent modérés. Ceci peut être expliqué par la solubilité très faible du complexe base de Schiff-palladium dans le solvant utilisé en l'occurrence le toluène. Cette solubilité du complexe **CBSPd** n'est améliorée ni en cas de changement du toluène par le xylène, ni par chauffage à 150°C. D'ailleurs dans ces cas une baisse du rendement a été constatée.

Un avantage qui peut être tiré de la solubilité faible de **CBSPd** dans le milieu réactionnel est sa recyclabilité. En effet, **CBSPd** peut être récupéré par filtration et réutiliser une deuxième fois. Cependant, l'emploi du complexe recyclé dans la formation du composé **123**, entraîne une baisse ostensible du rendement de la réaction passant de 54% à 25% (Schéma 81).

Pour conclure cette partie, nous avons, après des tentatives infructueuses d'obtention des dérivés acides phosphoriques de gossypol, réorienté avec succès nos recherches vers l'accès aux complexes métalliques de bases de Schiff. En effet, nous avons pu synthétiser des complexes de bases de Schiff diastéréoisomères dérivées du (*R*)-phénylglycinol avec le palladium. La nature de ce complexe est logiquement en fonction du nombre d'équivalent du palladium utilisé. L'utilisation d'un seul équivalent du palladium semble donner lieu à une complexation asymétrique (mono-chélate), tandis que l'emploi de deux équivalents du palladium permet une complexation complètement symétrique (bi-

chélate). Le complexe préparé avec deux équivalents de palladium a été testé sur une réaction de couplage, les résultats obtenus sont très encourageants. Il reste à tester également la réaction de couplage avec le complexe bi-chélate de cuivre. Comme on peut le remarquer, l'étude de ces réactions reste à approfondir et constitue une belle perspective pour ce travail.





## ***Conclusion générale et perspectives***



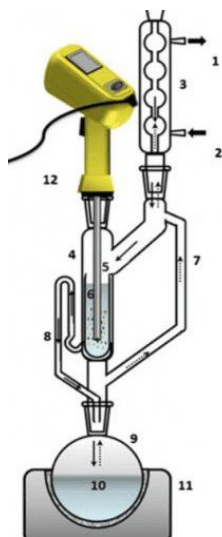
## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Comme on a pu le voir tout au long de ce travail, la synthèse totale du gossypol est très complexe et se fait en plusieurs étapes. La seule méthode pour l'obtenir reste son extraction à partir d'une source naturelle comme une matrice végétale par exemple. Jusqu'à ce jour, le gossypol commercial est essentiellement obtenu à partir du *Gossypium* (« le cotonnier »). Cependant, l'extraction et la purification du gossypol sont très délicates à cause de son instabilité thermique, photochimique, chromatographique etc. Au cours de ce travail de thèse qui a porté sur le *Cienfuegosia digitata*, une plante originaire de la Mauritanie, nous avons dans un premier temps identifié et caractérisé le gossypol comme étant le phytoconstituant majoritaire de cette plante. Par la suite, et en raison des difficultés souvent rencontrées lors l'extraction et la purification du gossypol, nous avons développé dans cette thèse, une méthodologie « one-pot » inédite d'extraction et de synthèse de bases de Schiff du gossypol. Ceci nous a permis d'éviter les étapes critiques d'extraction et de purification sur les systèmes chromatographiques. Cette méthodologie que nous avons dénommée SEChem, a consisté à piéger le gossypol fraîchement extrait de *Cienfuegosia digitata* du site d'extraction du Soxhlet par une amine primaire. Il faut signaler ici que cette méthodologie SEChem est une première dans la littérature car jamais une réaction chimique n'a été effectuée sur un broyat de plante en l'utilisant comme substrat de départ. Par ce concept, le gossypol extrait est transformé instantanément en ses dérivés bases de Schiff qui sont le plus souvent thermiquement beaucoup plus stables et qui sont facilement récupérées soit par filtration ou par une purification rapide sur colonne chromatographique. Ce procédé reste une alternative efficace par rapport aux méthodes de synthèse classique de bases de Schiff dérivées du gossypol, car on peut noter un gain énorme en termes de temps et d'opérations unitaires. Une librairie de bases de Schiff dérivées du *rac*-gossypol a été synthétisée via ce procédé innovant d'extraction et de synthèse simultanée. Deux types de composés peuvent être obtenus : l'imine ou l'énamine. Alors que l'utilisation des amines primaires génère des énamines, l'emploi des dérivées d'hydrazine ou d'alkoxyamines aboutit aux hydrazones (imines).

Dans la deuxième partie de cette étude, l'utilisation d'une amine chirale dans l'exploitation de ce même concept SEChem a permis la synthèse et la séparation des deux atropoisomères bases de Schiff du gossypol énantiomériquement pures ou enrichies. Outre

les avantages du concept SEChEM précédemment énumérés, ici la réaction de transamination permet d'éviter le passage par l'hydrolyse en gossypol (instable) comme décrit de manière classique dans la littérature. Dans une troisième partie de cette étude, nous avons voulu tirer profit de la symétrie axiale des dérivés du gossypol en synthétisant leurs homologues acides phosphoriques et/ou des complexes métalliques chiraux. S'il reste difficile de travailler directement sur le gossypol à cause de son instabilité, les différents essais de réaction de protection des fonctions réalisées au départ des bases de Schiff ne nous ont pas permis d'accéder aux acides phosphoriques. Cependant, les bases de Schiff diastéréomériquement pures obtenues à partir des aminoalcools chiraux ont été utilisées efficacement dans l'élaboration des complexes métalliques. Quelques essais réalisés pour tester l'efficacité de ces complexes dans les réactions de couplage métallique ont été concluants et nous avons également montré qu'il était possible de recycler le catalyseur. Il nous reste maintenant à essayer ces complexes vis-à-vis des réactions de couplage générant un centre asymétrique pour évaluer l'énantiosélectivité de la réaction. Cette dernière partie de notre travail ouvre la porte sur un domaine très intéressant avec des applications énormes en catalyse asymétrique.

En guise de perspective, le procédé SEChEM peut être encore optimisé par l'utilisation des techniques Soxhlet améliorées comme le sono-Soxhlet par exemple. En effet, cette



technique combine les effets des ultrasons et les avantages du Soxhlet. Par conséquent, cette dernière devrait conduire à un rendement d'extraction de gossypol beaucoup plus élevé en un temps relativement plus court. Il serait d'un grand intérêt de tester également d'autres réactions pour l'accès aux dérivés acides phosphoriques chiraux, de poursuivre, d'approfondir et d'élargir à d'autres métaux la préparation de complexes métalliques à partir des bases de Schiff énantiomériquement pures. Une caractérisation complète de ces complexes afin de mieux comprendre les interactions avec le métal serait primordiale pour la suite des

travaux.

Enfin, l'implication de ces complexes dans des réactions énantiosélectives constituerait de manière intéressante une nouvelle application d'un point de vue chimique pour les bases de Schiff dérivées du gossypol.

Trois exemples de réactions qui pourraient être testées en utilisant le ligand **CBSPd** sont listés ci-dessus.

- Le premier exemple développé par Yu et ses collaborateurs est une de C-H activation induite par le palladium ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) en présence de ligand de type acide aminé protégé et chiral **L1**.<sup>[264]</sup> Cette réaction permet la désymétrisation du composé **124** en **125** avec un bon rendement de 91% et un excellent ee (87%).

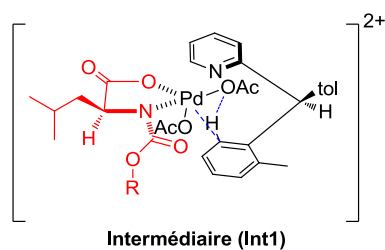
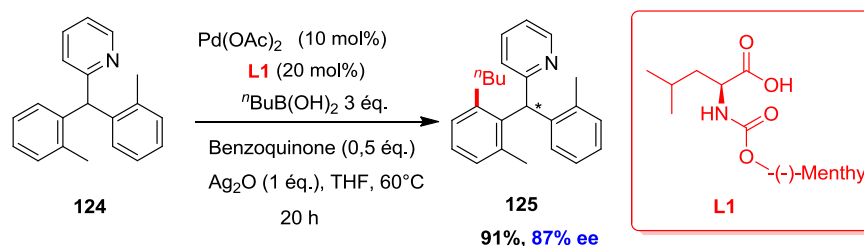


Schéma 82. La désymétrisation du diphenyl(2-pyridyl)méthane par C-H activation.

- Le deuxième exemple est un couplage Suzuki-Miyaura générant un composé à chiralité axiale, développé en 2000 par Cammidge et Crépy<sup>[265]</sup> et plus tard par Lassaletta<sup>[266]</sup> et d'autres chimistes.<sup>[267-269]</sup> Cette réaction exploite l'activité catalytique des complexes de palladium chiraux issus de bis-hydrazones dans le dioxane en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  comme base.

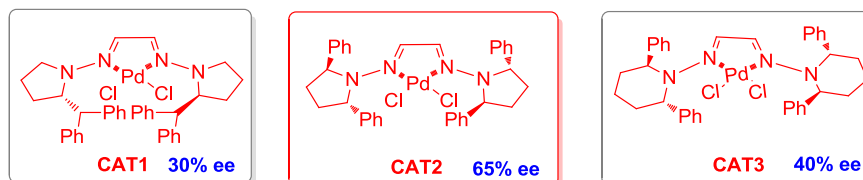
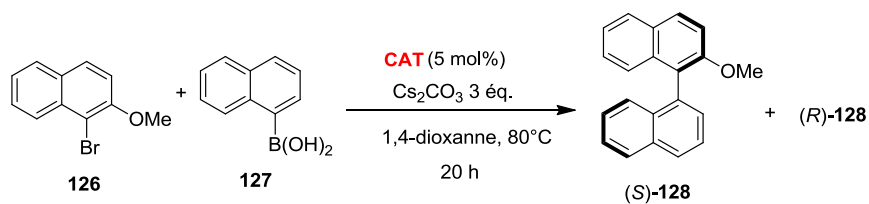


Schéma 83. La réaction de Suzuki-Miyaura générant une symétrie axiale.

- Le troisième exemple concerne la synthèse des cétones  $\beta$ -substituées à travers une addition asymétrique des acides arylboroniques en position 4 des énones cycliques. Cette réaction a été développée par Stoltz et ses collaborateurs et a abouti à de bons rendements et de bon ee (>78%) via l'utilisation de ligands chiraux de type pyridinooxazoline.<sup>[270–272]</sup>

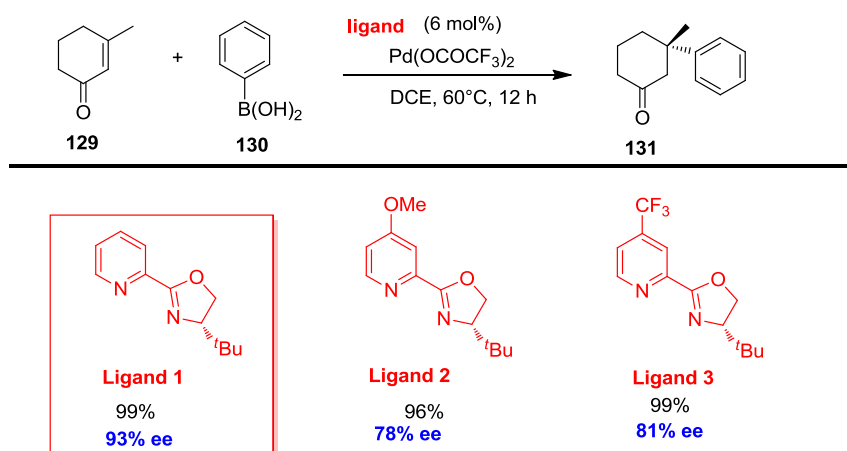
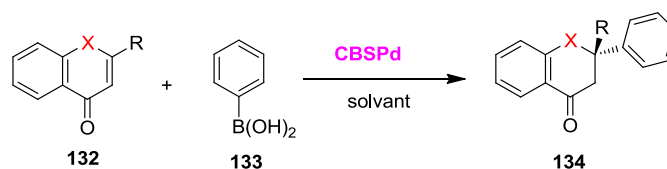


Schéma 84. L'utilisation de pyridinooxazolines comme ligands chiraux dans l'accès aux cétones asymétriques.

Dans le cas de ce dernier exemple, la réaction pourrait être élargie en cas de succès à la génération des dérivés de la chromanone **134** au départ de chromones diversement substituées afin de coller au plus près des thématiques du laboratoire.



**Schéma 85. L'accès aux chromanones énantiomériquement pures.**

Enfin pour revenir à la problématique qui nous a incitée au départ à s'orienter vers cette plante, je dirai que nos travaux ont permis d'éclaircir les zones d'ombres autour de la toxicité de *Cienfuegosia digitata* pour le bétail. En effet, on peut considérer que l'origine de la toxicité de cette plante est sa production importante de gossypol comme phytoalexine permettant à la plante de se défendre contre les pathogènes. Le gossypol malgré son effet néfaste sur le bétail, possède des activités biologiques très intéressantes comme les activités anticancéreuses. D'ailleurs, il est actuellement en essai clinique de phase IIb pour la lutte contre le cancer de la prostate.



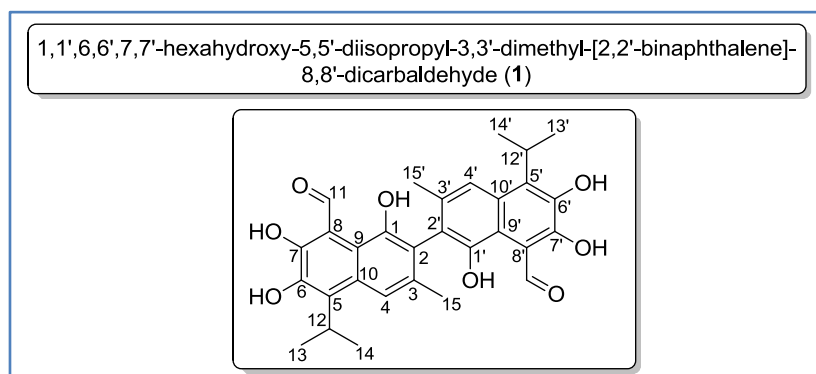
## ***EXPERIMENTAL SECTION***



## Extraction and isolation of gossypol

The plant material (20 g of ground roots) was extracted using Soxhlet apparatus with 200 mL of petroleum ether under reflux. After 7 h of extraction time, approximately four-fifths of the obtained extract was evaporated under vacuum. The remaining petroleum ether extract was cooled down in the fridge, leading to the precipitation of 10 mg of gossypol.

### Compound 1



Yellow solid

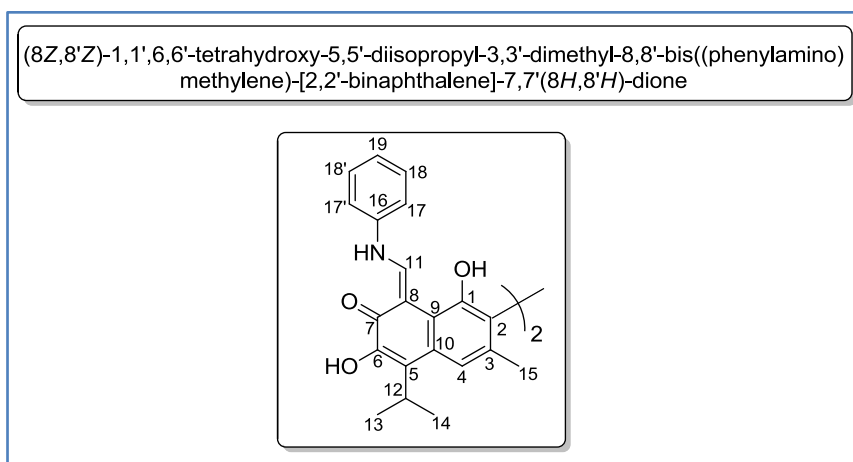
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  15.18 (s, 2H, 7-OH), 11.13 (s, 2H, =CH-11), 7.79 (s, 2H, CH-4), 6.43 (s, 2H, 6-OH), 5.83 (s, 2H, 1-OH), 3.90 (m, 2H, CH-12), 2.16 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 1.55 (d,  $J = 7$  Hz, 6H, CH-14), 1.55 (d,  $J = 7$  Hz, 6H, CH-13).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  199.3 (C<sub>11</sub>), 156.1 (C<sub>7</sub>), 150.4 (C<sub>1</sub>), 143.5 (C<sub>6</sub>), 134.1 (C<sub>5</sub>), 133.7 (C<sub>3</sub>), 129.7 (C<sub>10</sub>), 118.2 (C<sub>4</sub>), 115.7 (C<sub>2</sub>), 114.6 (C<sub>9</sub>), 111.8 (C<sub>8</sub>), 27.9 (C<sub>12</sub>), 20.3 (C<sub>14</sub>), 20.3 (C<sub>13</sub>), 20.2 (C<sub>15</sub>).

## Dianilinogossypol semi-synthesis

To 200 mL of ether was added the corresponding aniline (10 eq.). After assembling the Soxhlet system with 20 g of ground roots in the cartridge, the device was heated at reflux for 7 h. Compound (**76**) was obtained by filtration after cooling down the system successively first to room temperature and then to 10°C.

### Compound 76



Yellow solid

**Yield:** 100%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 14.94 (d, *J* = 10.5 Hz, **2NH**), 10.20 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H, =**CH**-11), 7.91 (s, 2H, 6-**OH**), 7.66 (s, 2H, **CH**-4), 7.47 – 7.28 (m, 8H, **CH**<sub>Ar</sub>-17, 17' & **CH**<sub>Ar</sub>-18, 18'), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-19), 5.81 (s, 2H, 1-**OH**), 3.76 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH**-12), 2.18 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 174.4 (**C**<sub>7</sub>), 154.2 (**C**<sub>11</sub>), 149.4 (**C**<sub>1</sub>), 147.0 (**C**<sub>6</sub>), 139.5 (**C**<sub>16</sub>), 132.8 (**C**<sub>3</sub>), 129.9 (**C**<sub>18</sub> & **C**<sub>18'</sub>), 129.8 (**C**<sub>10</sub>), 128.8 (**C**<sub>5</sub>), 125.9 (**C**<sub>19</sub>), 118.7 (**C**<sub>4</sub>), 118.2 (**C**<sub>17</sub> & **C**<sub>17'</sub>), 116.3 (**C**<sub>2</sub>), 114.5 (**C**<sub>9</sub>), 105.1 (**C**<sub>8</sub>), 27.6 (**C**<sub>12</sub>), 20.3 (**C**<sub>13</sub>), 20.2 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.28, eluent (ethyl acetate/cyclohexane 1:9)

**MP** = 259-260°C

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2920, 1614, 1585, 1519, 1486, 1322, 1271.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 669.2965, found 669.2978

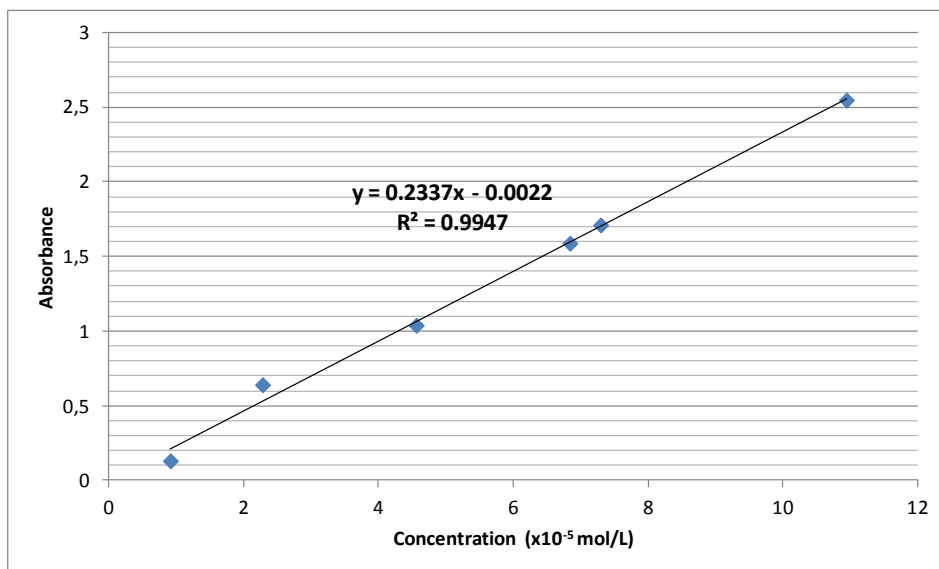
**Quantification of gossypol extracted in 7h of extraction and reaction time**

UV spectrophotometry was used for quantitative analysis of dianilinogossypol (**76**) in the dry residue after the SEChEM methodology and consequently the determination of the amount of gossypol extracted during 7 h of extraction and reaction time. For this purpose, six different concentrations of pure dianilinogossypol solution were used as standard in order to plot the calibration curve (Tableau 15).

The absorbance value was plotted versus concentration for prepared standard dianilinogossypol solutions leading to the calibration graph (Equation of the line:  $y=0.2337x-0.0022$ ). Therefore, unknown concentration for dianilinogossypol obtained by SEChEM methodology can be found through its absorbance and the line equation. Taking into account the dilution we can deduce mother liquor concentration and the weight of the dianilinogossypol versus amount of taken solution. Finally, from dianilinogossypol weight, gossypol mass can be easily calculated as quantitative chemical transformation was observed.

Concentration ( $\times 10^{-5}$ ) mol/L	Absorbance at 451.5 nm
0.912	0.131
2.280	0.641
4.560	1.039
6.840	1.589
7.296	1.711
<b>10.944</b>	<b>2.548</b>

**Tableau 15. Absorbance (at 451.5 nm) values of calibrating solutions at different concentrations.**



**Graph 2. Calibration graph**

The SEChem applied to aniline led to 416.4 mg of dried ether extract. The sample was prepared by dissolving 22 mg of this dried extract in 1 mL of dichloromethane. This mother liquor was diluted 200 times in ethanol. Finally, the absorbance of the latter diluted solution was recorded at 451.5 nm. Absorbance measured for diluted solution = 1.016.

#### **Calculation of gossypol mass extracted for 7 h of extraction and reaction time**

With the line equation (graph 2), concentration of the diluted solution can be calculated

$$y = 0.2337x - 0.0022 = 1.016$$

$$x = 1.016 + 0.0022/0.2337 = 4.356867 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$$

From this value we deduced concentration in the mother liquor by taking into consideration the dilution factor ( $200 \times 4.356867 \times 10^{-5} \text{ mol/L} = 8.713 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ )

We therefore calculated the weight of dianilinogossypol in 1 ml of mother liquor

$$m = CVM = 8.713 \cdot 10^{-3} \times 10^{-3} \times 668.5 = 0.585606 \times 10^{-3} = 5.8246 \text{ mg}$$

Therefore, 5.8246 mg of dianilinogossypol was present in the mother liquor (= 22 mg of ether extract). From this, we calculated that 110.24 mg of pure dianilinogossypol is contained in 416.4 mg of dried ether extract. Finally, we accessed gossypol mass extracted for 7 h as quantitative transformation was obtained with aniline (gossypol MW=518.5 g/mol; dianilinogossypol MW=668.5 g/mol).

Mass of gossypol extracted in 7 h = **85.50 mg**

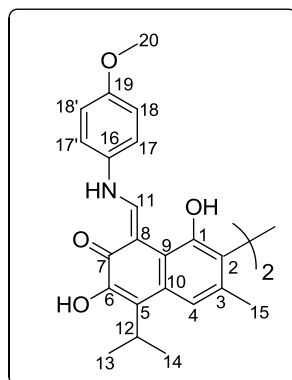
Extracted yield of gossypol =  $0.855/20 = 0.43\%$

### **Gossypol derivatives semi-synthesis**

To 200 mL of ether was added the corresponding amine (3.5 to 10 eq.). After assembling the Soxhlet system with 20 g of ground roots in the cartridge (34 x 37 x 130 mm), the device was heated at reflux for 7 h. Compound (**76**) was obtained by filtration after cooling down the system successively first to room temperature and then to 10°C. For other compounds (**77a-w** & **78a-b**), a pre-filtration process over column chromatography was performed before crystallization and filtration of desired semi-synthetic products.

## Compound 77a

(8*Z*,8'*Z*)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-8,8'-bis(((4-methoxyphenyl)amino)methylene)-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 93%

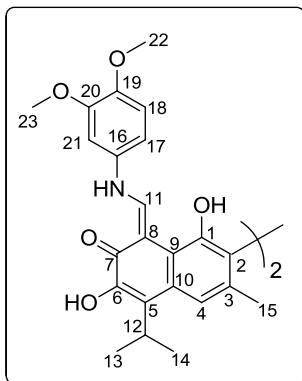
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 15.01 (d, *J* = 12.0 Hz, **2NH**), 10.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, =**CH-11**), 7.93 (s, 2H, **6-OH**), 7.65 (s, 2H, **CH-4**), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-17, 17' & CH<sub>Ar</sub>-18, 18'**), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-17, 17' & CH<sub>Ar</sub>-18, 18'**), 5.80 (s, 2H, **1-OH**), 3.81 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-20**), 3.76 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH-12**), 2.17 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.4 (**C<sub>7</sub>**), 157.9 (**C<sub>19</sub>**), 154.4 (**C<sub>11</sub>**), 149.3 (**C<sub>1</sub>**), 147.0 (**C<sub>6</sub>**), 132.8, 132.5 (**C<sub>3</sub>**), 129.5 (**C<sub>10</sub>**), 128.3 (**C<sub>5</sub>**), 119.6\* (**C<sub>17</sub> & C<sub>18</sub>**), 118.6 (**C<sub>4</sub>**), 116.1 (**C<sub>2</sub>**), 115.1\* (**C<sub>17'</sub> & C<sub>18'</sub>**), 114.5 (**C<sub>9</sub>**), 104.7 (**C<sub>8</sub>**), 55.6 (**C<sub>20</sub>**), 27.5 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.5, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 7:3)

**Compound 77b**

(8*Z*,8'*Z*)-8,8'-bis(((3,4-dimethoxyphenyl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 86%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 15.09 (d, *J* = 12.2 Hz, **2NH**), 10.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, =**CH-11**), 7.91 (s, 2H, **6-OH**), 7.65 (s, 2H, **CH-4**), 6.91-6.80 (m, 6H, **CH<sub>Ar</sub>-17**, **CH<sub>Ar</sub>-18**, **CH<sub>Ar</sub>-21**), 5.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **1-OH**), 3.89 (s, 6H, **OCH<sub>3</sub>-22**), 3.87 (s, 6H, **OCH<sub>3</sub>-23**), 3.73 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH-12**), 2.18 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.4 (**C<sub>7</sub>**), 154.2 (**C<sub>11</sub>**), 150.0 (**C<sub>20</sub>**), 149.4 (**C<sub>1</sub>**), 147.6 (**C<sub>19</sub>**), 147.0 (**C<sub>6</sub>**), 133.0 (**C<sub>16</sub>**), 132.6 (**C<sub>3</sub>**), 129.5 (**C<sub>10</sub>**), 128.4 (**C<sub>5</sub>**), 118.5 (**C<sub>4</sub>**), 116.3 (**C<sub>2</sub>**), 114.5 (**C<sub>9</sub>**), 111.9 (**C<sub>18</sub>**), 110.0 (**C<sub>17</sub>**), 104.8 (**C<sub>8</sub>**), 102.7 (**C<sub>21</sub>**), 56.2 (**C<sub>22</sub>** & **C<sub>23</sub>**), 27.6 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.2 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.26, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

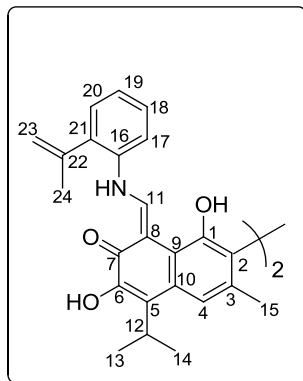
**MP** = 258-260°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1613, 1594, 1512, 1318, 1265.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>46</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup> 789.3387, found 789.3406.

## Compound 77c

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((2-(prop-1-en-2-yl)phenyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 90%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 14.81 (d, *J* = 12.3 Hz, **2NH**), 10.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H, =**CH-11**), 7.93 (s, 2H, **6-OH**), 7.64 (s, 2H, **CH-4**), 7.38 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-20**), 7.30 – 7.12 (m, 8H, (**CH<sub>Ar</sub>-17**, **CH<sub>Ar</sub>-18**, **CH<sub>Ar</sub>-19**), 5.76 (s, 2H, **1-OH**), 5.57 (m, 2H, =**CH<sub>α</sub>-23**), 5.23 (s, 2H, =**CH<sub>β</sub>-23**), 3.75 (hept, *J* = 6.9, 2H, **CH-12**), 2.18 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-24**), 2.17 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 174.4 (**C<sub>7</sub>**), 154.0 (**C<sub>11</sub>**), 149.3 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 141.8 (**C<sub>22</sub>**), 136.7 (**C<sub>16</sub>**), 135.8 (**C<sub>21</sub>**), 132.6 (**C<sub>3</sub>**), 129.8 (**C<sub>10</sub>**), 129.2 (**C<sub>18</sub>**), 128.4 (**C<sub>20</sub>**), 128.3 (**C<sub>5</sub>**), 125.6 (**C<sub>19</sub>**), 118.7 (**C<sub>4</sub>**), 118.2 (**C<sub>23</sub>**), 116.6 (**C<sub>17</sub>**), 116.2 (**C<sub>2</sub>**), 114.5 (**C<sub>9</sub>**), 105.3 (**C<sub>8</sub>**), 27.5 (**C<sub>12</sub>**), 24.0 (**C<sub>24</sub>**), 20.3 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.32, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 9.5:0.5).

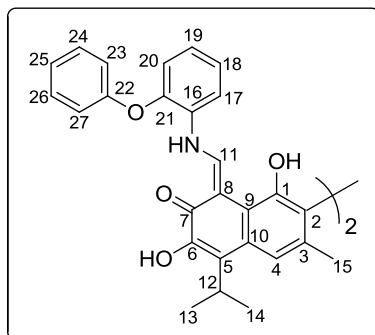
**MP** = 219-221°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2922, 1610, 1594, 1336, 1236.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>48</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 749.3591, found 749.3588.

## Compound 77d

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((2-phenoxyphenyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 73%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 14.93 (d, *J* = 12.3 Hz, **2NH**), 10.23 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H, =**CH-11**), 7.89 (s, 2H, **6-OH**), 7.63 (s, 2H, **CH-4**), 7.46 (m, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.41 – 7.34 (m, 4H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.18 – 7.12 (m, 6H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.08 (m, 4H, **CH<sub>Ar</sub>**), 6.95 (m, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 5.90 (s, 2H, **1-OH**), 3.73 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH-12**), 2.18 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 174.7 (**C<sub>7</sub>**), 156.3 (**C<sub>Ar</sub>**), 152.5 (**C<sub>11</sub>**), 149.5 (**C<sub>1</sub>**), 147.5 (**C<sub>Ar</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 132.8 (**C<sub>3</sub>**), 131.1 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.9 (×2 **CH<sub>Ar</sub>**), 129.8 (**C<sub>10</sub>**), 128.4 (**C<sub>5</sub>**), 125.8 (**CH<sub>Ar</sub>**), 124.1 (**CH<sub>Ar</sub>**), 124.0 (**CH<sub>Ar</sub>**), 119.2 (×2 **CH<sub>Ar</sub>**), 118.9 (**CH<sub>Ar</sub>**), 118.6 (**C<sub>4</sub>**), 116.4 (**CH<sub>Ar</sub>**), 116.3 (**C<sub>2</sub>**), 114.4 (**C<sub>9</sub>**), 105.6 (**C<sub>8</sub>**), 27.5 (**C<sub>12</sub>**), 20.3 (**C<sub>13</sub>**), 20.2 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.36, eluent (cyclohexane / ethyl acetate 9:1).

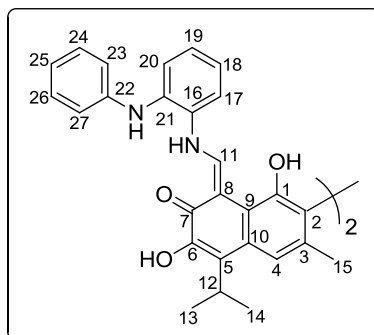
**MP** = 198-199°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2924, 1599, 1582, 1487, 1336, 1240.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>54</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 853.3483, found 853.3489.

## Compound 77e

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((2-(phenylamino)phenyl) amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 72%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  15.09 (d,  $J = 11.8$  Hz,  $2\text{NH}-\text{CH}=\text{}$ ), 10.17 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H,  $=\text{CH}-11$ ), 7.87 (s, 2H,  $6-\text{OH}$ ), 7.64 (s, 2H,  $\text{CH}-4$ ), 7.41 – 7.33 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.26 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.14 – 6.92 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 5.85 (s, 2H,  $1-\text{OH}$ ), 5.59 (s,  $2\text{NH}$ ), 3.74 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}-12$ ), 2.18 (s, 6H,  $\text{CH}_3-15$ ), 1.56 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3-13$ ), 1.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3-14$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.0 ( $\text{C}_7$ ), 154.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 149.4 ( $\text{C}_1$ ), 147.0 ( $\text{C}_6$ ), 143.5 ( $\text{C}_{21}$ ), 134.4 ( $\text{C}_{22}$ ), 132.8 ( $\text{C}_3$ ), 132.6 ( $\text{C}_{16}$ ), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2 x 129.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_5$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{18}$ ), 121.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_4$ ), 2 x 117.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 117.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.3 ( $\text{C}_2$ ), 114.4 ( $\text{C}_9$ ), 105.7 ( $\text{C}_8$ ), 27.6 ( $\text{C}_{12}$ ), 20.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 20.2 ( $\text{C}_{14}$ ), 20.1 ( $\text{C}_{15}$ ).

$R_f = 0.5$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

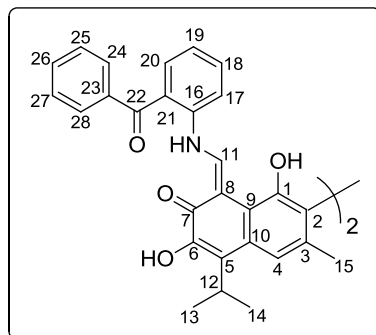
**MP** = 227-229°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 1613, 1586, 1494, 1352, 1238.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated for  $\text{C}_{54}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  851.3809, found 851.3803.

**Compound 77f**

(8*Z*,8'*Z*)-8,8'-bis(((2-benzoylphenyl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 70%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 14.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, **2NH**), 10.18 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, =**CH**-11), 7.98 (s, 2H, **6-OH**), 7.85 (s, 2H, **CH**-4), 7.83 (m, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>), 7.63 – 7.45 (m, 14H, **CH**<sub>Ar</sub>), 7.19 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>), 5.82 (m, 2H, **1-OH**), 3.70 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH**-12), 2.17 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H **CH**<sub>3</sub>-13), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H **CH**<sub>3</sub>-14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 196.5 (**C**<sub>22</sub>), 175.6 (**C**<sub>7</sub>), 152.5 (**C**<sub>11</sub>), 149.5 (**C**<sub>1</sub>), 147.2 (**C**<sub>6</sub>), 141.1 (**C**<sub>Ar</sub>), 137.9 (**C**<sub>Ar</sub>), 133.5 (**CH**<sub>Ar</sub>), 133.2 (**C**<sub>3</sub>), 133.0 (**CH**<sub>Ar</sub>), 132.9 (**CH**<sub>Ar</sub>), 2 x 130.4 (**CH**<sub>Ar</sub>), 128.7 (**C**<sub>5</sub>), 2 x 128.3 (**CH**<sub>Ar</sub>), 126.7 (**C**<sub>Ar</sub>), 123.7 (**CH**<sub>Ar</sub>), 118.9 (**C**<sub>4</sub>), 117.7 (**CH**<sub>Ar</sub>), 2 x 116.5 (**C**<sub>23</sub> & **C**<sub>21</sub>), 114.4 (**C**<sub>9</sub>), 106.6 (**C**<sub>8</sub>), 27.5 (**C**<sub>12</sub>), 20.3 (**C**<sub>13</sub>), 20.2 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.23, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

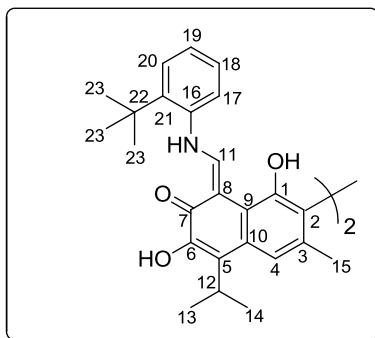
**MP** = 172-174°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2923, 1606, 1588, 1336, 1477, 1244.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>56</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 877.3489, found 877.3481.

## Compound 77g

(8*Z*,8'*Z*)-8,8'-bis(((2-*tert*-butyl)phenyl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 59%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 15.13 (d, *J* = 11.8 Hz, **2NH**), 10.02 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, =**CH-11**), 7.97 (s, 2H, **6-OH**), 7.64 (s, 2H, **CH-4**), 7.50 – 7.44 (m, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-17**), 7.23 (m, 6H, **CH<sub>Ar</sub>-18**, **CH<sub>Ar</sub>-19**, **CH<sub>Ar</sub>-20**), 5.70 (s, 2H, **1-OH**), 3.77 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH-12**), 2.17 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.56 (s, 18H, 3 × (**CH<sub>3</sub>-23**)).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.7 (**C<sub>7</sub>**), 157.2 (**C<sub>11</sub>**), 149.3 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 142.0 (**C<sub>21</sub>**), 139.2 (**C<sub>16</sub>**), 132.5 (**C<sub>3</sub>**), 129.6 (**C<sub>10</sub>**), 128.4 (**C<sub>5</sub>**), 127.6 (**C<sub>18</sub>**), 127.0 (**C<sub>20</sub>**), 126.7 (**C<sub>19</sub>**), 122.1 (**C<sub>17</sub>**), 118.5 (**C<sub>4</sub>**), 116.1 (**C<sub>2</sub>**), 114.6 (**C<sub>9</sub>**), 105.3 (**C<sub>8</sub>**), 34.8 (**C<sub>22</sub>**), 3 × 30.4 (**CH<sub>3</sub>-23**), 27.5 (**C<sub>12</sub>**), 20.3 (**C<sub>13</sub>**), 20.2 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.60, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

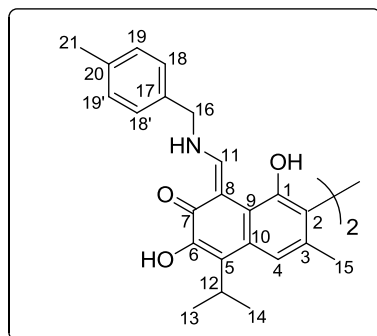
**MP** = 172-174°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2924, 1609, 1594, 1483, 1335, 1243.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>50</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 781.4217, found 781.4203.

## Compound 77k

(8*Z*,8'*Z*)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((4-methylbenzyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 94%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.59 (m, **2NH**), 9.75 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2H, =**CH**-11), 7.99 (s, 2H, 6-**OH**), 7.62 (s, 2H, **CH**-4), 7.20 – 7.17 (m, 8H, **CH**<sub>Ar</sub>-19, 19' & **CH**<sub>Ar</sub>-18, 18'), 5.60 (s, 2H, 1-**OH**), 4.65 (d,  $J = 5.4$  Hz, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.73 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-12), 2.35 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-21), 2.14 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.55 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13)

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.9 (**C**<sub>7</sub>), 162.8 (**C**<sub>11</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 138.0 (**C**<sub>17</sub>), 133.2 (**C**<sub>20</sub>), 131.9 (**C**<sub>3</sub>), 2 x 129.7 (**C**<sub>19</sub> & **C**<sub>19'</sub>), 129.0 (**C**<sub>10</sub>), 127.4 (**C**<sub>5</sub>), 2 x 127.3 (**C**<sub>18</sub> & **C**<sub>18'</sub>), 118.2 (**C**<sub>4</sub>), 115.7 (**C**<sub>2</sub>), 114.7 (**C**<sub>9</sub>), 103.4 (**C**<sub>8</sub>), 54.3 (**C**<sub>16</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 21.1 (**C**<sub>21</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.35, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

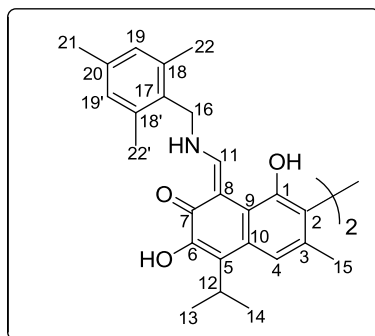
**MP** = 233-235°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 1610, 1488, 1363, 1336, 1220.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated for  $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 725.3591, found 725.3590.

## Compound 77I

(8*Z*,8'*Z*)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((2,4,6-trimethylbenzyl) amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 41%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.54 (m, **2NH**), 9.66 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H, =**CH-11**), 7.96 (s, 2H, 6-**OH**), 7.60 (s, 2H, **CH-4**), 6.90 (s, 4H, **CH<sub>A</sub>-19 & 19'**), 5.56 (s, 2H, 1-**OH**), 4.70 (d,  $J = 4.4$  Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.72 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 2.39 (s, 12H, **CH<sub>3</sub>-22 & 22'**), 2.26 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-21**), 2.10 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.55 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.4 (**C<sub>7</sub>**), 162.1 (**C<sub>11</sub>**), 149.0 (**C<sub>1</sub>**), 147.2 (**C<sub>6</sub>**), 138.3 (**C<sub>20</sub>**), 137.1 (**C<sub>17</sub>**), 131.7 (**C<sub>3</sub>**), 3 x 129.6 (**C<sub>19</sub>, C<sub>19'</sub> & C<sub>10</sub>**), 128.9 (**C<sub>18</sub>**), 128.8 (**C<sub>18'</sub>**), 127.1 (**C<sub>5</sub>**), 118.1 (**C<sub>4</sub>**), 115.7 (**C<sub>2</sub>**), 114.7 (**C<sub>9</sub>**), 103.2 (**C<sub>8</sub>**), 48.0 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.9 (**C<sub>21</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.0 (**C<sub>15</sub>**), 2 x 19.8 (**C<sub>22</sub> & C<sub>22'</sub>**).

$R_f = 0.5$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2)

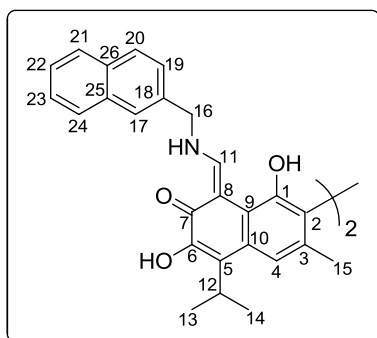
**MP** = 202-204°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1613, 1487, 1364, 1212.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated for  $\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  781.4217, found 781.4205.

## Compound 77m

(8*Z*,8'*Z*)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((naphthalen-1-ylmethyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 48%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.77 (m, **2NH**), 9.81 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H, =**CH-11**), 8.00 – 7.83 (m, 8H, **6-OH** & **CH<sub>Ar</sub>**), 7.62 – 7.43 (m, 10H, **CH-4** & (**CH<sub>Ar</sub>**), 5.58 (s, 2H, **1-OH**), 5.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.72 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 2.11 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**)

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.1 (**C<sub>7</sub>**), 163.0 (**C<sub>11</sub>**), 149.0 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 133.8 (**C<sub>Ar</sub>**), 132.0 (**C<sub>Ar</sub>**), 131.8 (**C<sub>3</sub>**), 130.7 (**C<sub>Ar</sub>**), 2 x 129.1 (**CH<sub>Ar</sub>**), 129.0 (**C<sub>10</sub>**), 127.6 (**C<sub>5</sub>**), 127.0 (**CH<sub>Ar</sub>**), 126.2 (**CH<sub>Ar</sub>**), 125.8 (**CH<sub>Ar</sub>**), 125.5 (**CH<sub>Ar</sub>**), 122.4 (**CH<sub>Ar</sub>**), 118.2 (**C<sub>4</sub>**), 115.8 (**C<sub>2</sub>**), 114.6 (**C<sub>9</sub>**), 103.6 (**C<sub>8</sub>**), 52.1 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.33, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

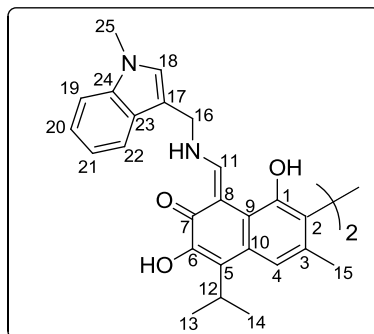
**MP** = 248-250°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2922, 1610, 1490, 1313, 1243.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>52</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 797.3591, found 797.3585.

## Compound 77n

(8*Z*,8'*Z*)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 66%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.55 (m, **2NH**), 9.86 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, =**CH-11**), 8.00 (s, 2H, **6-OH**), 7.62 (s, 2H, **CH-4**), 7.59 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-22**), 7.36 – 7.30 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-19**), 7.27 – 7.21 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-20**), 7.13 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-21**), 7.08 (s, 2H, =**CH-18**), 5.63 (s, 2H, **1-OH**), 4.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.77 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-25**), 3.76 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 2.13 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**)

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.6 (**C<sub>7</sub>**), 162.4 (**C<sub>11</sub>**), 149.0 (**C<sub>1</sub>**), 147.2 (**C<sub>6</sub>**), 137.3 (**C<sub>24</sub>**), 131.7 (**C<sub>3</sub>**), 128.9 (**C<sub>10</sub>**), 127.8 (**C<sub>18</sub>**), 127.1 (**C<sub>5</sub>**), 126.6 (**C<sub>23</sub>**), 122.3 (**C<sub>20</sub>**), 119.8 (**C<sub>21</sub>**), 118.5 (**C<sub>22</sub>**), 118.1(**C<sub>4</sub>**), 115.7 (**C<sub>2</sub>**), 114.8 (**C<sub>9</sub>**), 109.6 (**C<sub>19</sub>**), 109.4 (**C<sub>17</sub>**), 103.2 (**C<sub>8</sub>**), 46.1 (**C<sub>16</sub>**), 32.9 (**C<sub>25</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.4(**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**MP** = 252-254°C.

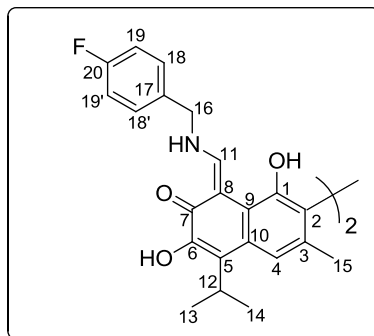
**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2926, 1608, 1487, 1329, 1241.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>50</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 803.3809, found 803.3807.



## Compound 77p

(8*Z*,8'*Z*)-8,8'-bis(((4-fluorobenzyl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 67%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.60 (m, **2NH**), 9.73 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H, =**CH-11**), 7.95 (s, 2H, **6-OH**), 7.62 (s, 2H, **CH-4**), 7.33 – 7.27 (m, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-18 & CH<sub>Ar</sub>-18'**), 7.10 – 7.04 (m, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-19 & CH<sub>Ar</sub>-19'**), 5.59 (s, 2H, **1-OH**), 4.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.75 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 2.14 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.2 (**C<sub>7</sub>**), 164.2 (**C<sub>20</sub>**), 162.8 (**C<sub>11</sub>**), 160.9 (**C<sub>17</sub>**), 149.0 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 132.0 (**C<sub>3</sub>**), 129.2 (**C<sub>18</sub>**), 129.1 (**C<sub>18'</sub>**), 129.0 (**C<sub>10</sub>**), 127.7 (**C<sub>5</sub>**), 118.3 (**C<sub>4</sub>**), 116.2 (**C<sub>19</sub>**), 115.9 (**C<sub>19'</sub>**), 115.8 (**C<sub>2</sub>**), 114.5 (**C<sub>9</sub>**), 103.5 (**C<sub>8</sub>**), 53.7 (**C<sub>16</sub>**), 27.5 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.20, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

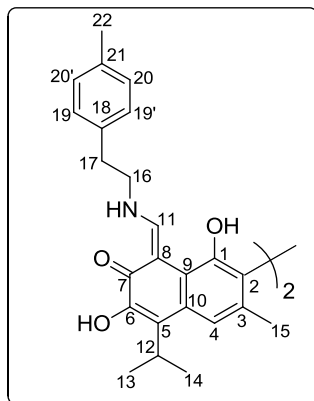
**MP** = 259-261°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2944, 1610, 1508, 1486, 1310, 1240.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 733.3089, found 733.3088.

## Compound 77q

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((4-methylphenethyl) amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 79%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.40 (m, **2NH**), 9.54 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H, =**CH-11**), 8.02 (s, 2H, 6-**OH**), 7.60 (s, 2H, **CH-4**), 7.13 – 7.06 (m, 8H, **CH<sub>Ar</sub>-19, 19'** & **CH<sub>Ar</sub>-20, 20'**), 5.48 (s, 2H, 1-**OH**), 3.81 – 3.64 (m, 6H, **CH<sub>3</sub>-12** & **CH<sub>2</sub>-16**), 2.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-17**), 2.30 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-22**), 2.11 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.56 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.7 (**C<sub>7</sub>**), 162.8 (**C<sub>11</sub>**), 148.9 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 136.5 (**C<sub>21</sub>**), 134.3 (**C<sub>18</sub>**), 131.7 (**C<sub>3</sub>**), 2 x 129.5 (**C<sub>20</sub>** & **C<sub>20'</sub>**), 128.9 (**C<sub>10</sub>**), 2 x 128.6 (**C<sub>19</sub>** & **C<sub>19'</sub>**), 127.2 (**C<sub>5</sub>**), 118.1 (**C<sub>4</sub>**), 115.6 (**C<sub>2</sub>**), 114.6 (**C<sub>9</sub>**), 103.1 (**C<sub>8</sub>**), 52.3 (**C<sub>16</sub>**), 36.9 (**C<sub>17</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 21.0 (**C<sub>22</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.0 (**C<sub>15</sub>**).

$R_f = 0.5$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

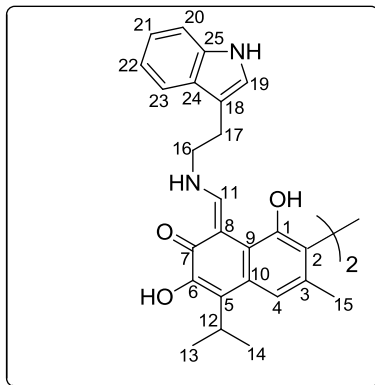
**MP** = 243-245°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1610, 1488, 1335, 1241.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  753.3904, found 753.3903.

**Compound 77r**

(8Z,8'Z)-8,8'-bis(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 87%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.30 (br, **2NH=CH-11**), 9.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, =**CH-11**), 8.06 (br, 2H, **2NH**), 7.98 (s, 2H, **6-OH**), 7.59 (s, 2H, **CH-4**), 7.58 – 7.54 (m, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-23**), 7.19 (m, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-20**), 6.90 - 7.03 (m, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-21** & **CH<sub>Ar</sub>-22**), 7.00 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-19**), 5.19 (s, 2H, **1-OH**), 3.84 - 3.70 (m, 6H, **CH-12** & **CH<sub>2</sub>-16**), 3.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-17**), 2.09 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.5 (**C<sub>7</sub>**), 163.1 (**C<sub>11</sub>**), 148.7 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 136.4 (**C<sub>25</sub>**), 131.6 (**C<sub>3</sub>**), 128.8 (**C<sub>10</sub>**), 127.2 (**C<sub>5</sub>**), 126.9 (**C<sub>24</sub>**), 123.0 (**C<sub>19</sub>**), 122.2 (**C<sub>21</sub>**), 119.6 (**C<sub>22</sub>**), 118.4 (**C<sub>23</sub>**), 118.0 (**C<sub>4</sub>**), 115.6 (**C<sub>2</sub>**), 114.7 (**C<sub>9</sub>**), 111.3 (**C<sub>18</sub>**), 111.2 (**C<sub>20</sub>**), 103.0 (**C<sub>8</sub>**), 50.7 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 27.0 (**C<sub>17</sub>**), 20.5 (**C<sub>13</sub>**), 20.4 (**C<sub>14</sub>**), 20.0 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.36, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

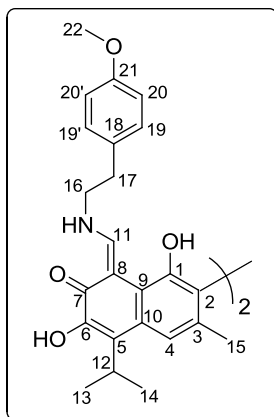
**MP** = 128-130°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 2925, 1615, 1490, 1314, 1228.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>50</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 803.3809, found 803.3799.

## Compound 77s

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-8,8'-bis((4-methoxybenzyl)amino)methylene)-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 77%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.38 (m, 2NH), 9.54 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2H, =CH-11), 8.02 (s, 2H, 6-OH), 7.60 (s, 2H, CH-4), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}-20$  &  $\text{CH}_{\text{Ar}}-20'$ ), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}-19$  &  $\text{CH}_{\text{Ar}}-19'$ ), 5.50 (s, 2H, 1-OH), 3.85 – 3.62 (m, 6H,  $\text{CH}_3-12$  &  $\text{CH}_2-16$ ), 3.75 (s, 6H,  $\text{OCH}_3-22$ ), 2.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2-17$ ), 2.11 (s, 6H,  $\text{CH}_3-15$ ), 1.56 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3-13$ ), 1.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3-14$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.7 ( $\text{C}_7$ ), 162.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 158.5 ( $\text{C}_{21}$ ), 148.9 ( $\text{C}_1$ ), 147.1 ( $\text{C}_6$ ), 131.7 ( $\text{C}_3$ ), 2 x 129.8 ( $\text{C}_{19}$  &  $\text{C}_{19}'$ ), 129.3 ( $\text{C}_{18}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 127.2 ( $\text{C}_5$ ), 118.1 ( $\text{C}_4$ ), 115.6 ( $\text{C}_2$ ), 114.6 ( $\text{C}_9$ ), 2 x 114.2 ( $\text{C}_{20}$  &  $\text{C}_{20}'$ ), 103.1 ( $\text{C}_8$ ), 55.2 ( $\text{C}_{22}$ ), 52.5 ( $\text{C}_{16}$ ), 36.4 ( $\text{C}_{17}$ ), 27.4 ( $\text{C}_{12}$ ), 20.4 ( $\text{C}_{13}$ ), 20.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 20.0 ( $\text{C}_{15}$ ).

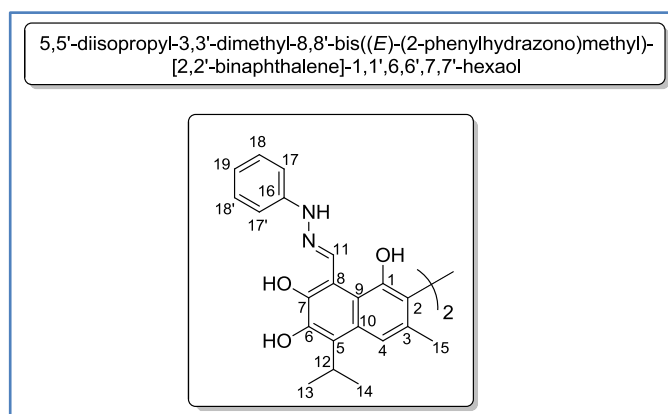
$R_f = 0.46$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

**MP** = 158-160°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927, 1610, 1488, 1340, 1230.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_8$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  785.3802, found 785.3801.

## Compound 78a



Yellow orange obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 87%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δH 13.85 (s, 2H, 7-OH), 9.64 (s, 2H, =CH-11), 7.75 (s, 2H, CH-4), 7.30 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>-18 & CH<sub>Ar</sub>-18'), 6.94 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>-17, CH<sub>Ar</sub>-17' & CH<sub>Ar</sub>-19), 6.61 (s, 2H, 6-OH), 5.64 (s, 2H, 1-OH), 3.92 (hept, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH-12), 2.16 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-14), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-13).

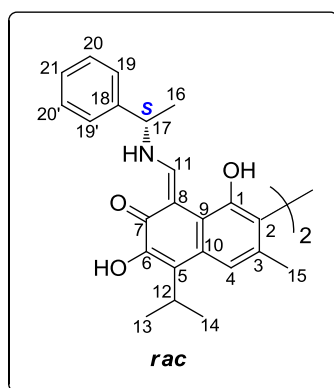
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 150.5 (C<sub>1</sub>), 148.2 (C<sub>7</sub>), 145.6 (C<sub>11</sub>), 144.2 (C<sub>6</sub>), 143.7 (C<sub>16</sub>), 132.6 (C<sub>3</sub>), 2 x 130.2 (C<sub>18</sub> & C<sub>18'</sub>), 129.6 (C<sub>10</sub>), 126.7 (C<sub>5</sub>), 120.7 Ar(C<sub>19</sub>), 117.7 (C<sub>4</sub>), 114.3 (C<sub>9</sub>), 113.9 (C<sub>2</sub>), 2 x 112.5 (C<sub>17</sub> & C<sub>17'</sub>), 108.0 (C<sub>8</sub>), 27.0 (C<sub>12</sub>), 20.7 (C<sub>13</sub>), 20.6 (C<sub>14</sub>), 20.4 (C<sub>15</sub>).

## Separation of two gossypol's atropisomers

For the separation of two gossypol's atropisomers, we used the best conditions of SEChem methodology (6 eq. of chiral amine and 7 h of reaction and extraction time). After 7 hours of extraction and reaction solvent was evaporated and the two diastereoisomeric Schiff base derivatives are separated by column and they precipitated in cyclohexane.

### Compound 83

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((S)-1-phenylethyl amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 93%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.75 (br s., 4NH), 9.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, =CH-11), 7.99 (br s., 4H, 6-OH), 7.55 (s, 2H, CH-4), 7.55 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>-4), 7.37 – 7.16 (m, 20H, CH<sub>Ar</sub>-19, 19'; CH<sub>Ar</sub>-20, 20' & CH<sub>Ar</sub>-21), 5.54 (br s, 4H, 1-OH), 4.67 (m, 4H, CH-17), 3.70 (m, 4H, CH-12), 2.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 2.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 1.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-16), 1.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-16), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>-14), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>-13).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.8 (C<sub>7</sub>), 161.3 (C<sub>11</sub>), 149.0 (C<sub>1</sub>), 147.2 (C<sub>6</sub>), 141.8 (C<sub>18</sub>), 131.8 (C<sub>3</sub>), 2 x 129.1 (C<sub>20</sub> & C<sub>20'</sub>), 129.0 (C<sub>10</sub>), 128.0 (C<sub>21</sub>), 127.5 (C<sub>5</sub>), 2 x 126.0 (C<sub>19</sub> & C<sub>19'</sub>), 118.2 (C<sub>4</sub>), 115.8 (C<sub>2</sub>), 114.7 (C<sub>9</sub>), 103.4 (C<sub>8</sub>), 59.8 (C<sub>17</sub>), 27.5 (C<sub>12</sub>), 23.2 (C<sub>16</sub>), 20.4 (C<sub>13</sub>), 20.4 (C<sub>14</sub>), 20.1 (C<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.5, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

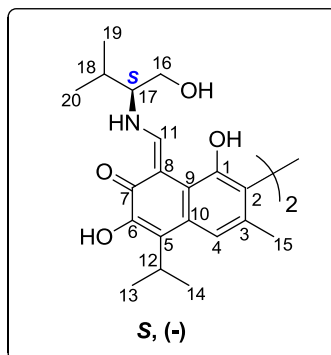
**MP** = 97-98°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1606, 1492, 1238, 1170.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 725.3585, found 725.3585.

## Compound 84a

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-8,8'-bis(((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)amino)methylene)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 6:4) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 37%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.42 (br s., **2NH**), 9.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, =**CH**-11), 7.97 (br. s., 2H, **6-OH**), 7.59 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 5.59 (br. s., 2H, **1-OH**), 3.86 – 3.68 (m, 6H, **CH**<sub>2</sub>-16 & **CH**-12), 3.21 – 3.15 (m, 2H, **CH**-17), 2.10 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 2.00 (hept, *J* = 6.6 Hz, 2H, **CH**-18), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-19), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-20).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.5 (**C**<sub>7</sub>), 163.4 (**C**<sub>11</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 131.9 (**C**<sub>3</sub>), 128.9 (**C**<sub>10</sub>), 127.6 (**C**<sub>5</sub>), 118.1 (**C**<sub>4</sub>), 115.8 (**C**<sub>2</sub>), 114.7 (**C**<sub>9</sub>), 103.3 (**C**<sub>8</sub>), 69.5 (**C**<sub>17</sub>), 63.6 (**C**<sub>16</sub>), 29.6 (**C**<sub>18</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>), 19.7 (**C**<sub>19</sub>), 18.3 (**C**<sub>20</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.40, éluent (cyclohexane/ethyl acetate 6:4).

**MP** = 150-151°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1616, 1493, 1237, 1178.

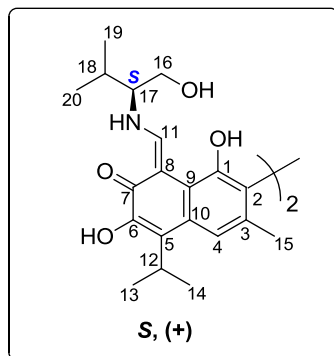
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 689.3796, found 689.3816.

**Chiral HPLC:** *R<sub>t</sub>* = 04, 96 min (*de* > 98%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

**[α]<sub>D</sub>** = -251 (c 0.0002 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Compound 84b**

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-8,8'-bis(((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)amino)methylene)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 5:5) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 23%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.35 (br s., **2NH**), 9.65 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H, =**CH**-11), 7.94 (br s., 2H, **6-OH**), 7.58 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**-4), 5.72 (br s., 2H, **1-OH**), 3.82 – 3.63 (m, 6H, **CH<sub>2</sub>**-16 & **CH**-12), 3.15 (br s., 2H, **CH**-17), 2.11 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>**-15), 1.98 – 1.91 (m, 2H, **CH**-18), 1.52 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-13), 1.50 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-14), 0.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-19), 0.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-20).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.4 (**C<sub>7</sub>**), 163.5 (**C<sub>11</sub>**), 149.0 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 131.9 (**C<sub>3</sub>**), 128.8 (**C<sub>10</sub>**), 127.6 (**C<sub>5</sub>**), 118.1 (**C<sub>4</sub>**), 116.0 (**C<sub>2</sub>**), 114.8 (**C<sub>9</sub>**), 103.3 (**C<sub>8</sub>**), 69.6 (**C<sub>17</sub>**), 63.6 (**C<sub>16</sub>**), 29.5 (**C<sub>18</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**), 19.6 (**C<sub>19</sub>**), 18.2 (**C<sub>20</sub>**).

$R_f = 0.30$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 6:4).

**MP** = 154-155°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1616, 1493, 1234, 1179.

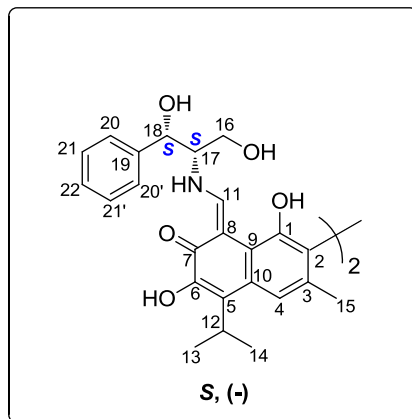
**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_8$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  689.3796, found 689.3812.

**Chiral HPLC**:  $R_t = 06, 04$  min ( $de > 97\%$ ,  $i\text{-PrOH}/n\text{-Heptane} = 50:50$ ).

$[\alpha]_{\text{D}} = +139$  (c 0.0002  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

## Compound 85a

(8Z,8'Z)-8,8'-bis(((1S,2S)-1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 6:4) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 32%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.48 (br s., **2NH**), 9.54 (br s., 2H, =**CH-11**), 7.97 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.56 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-4**), 7.23 (m, 6H, **CH<sub>Ar</sub>-21**, **CH<sub>Ar</sub>-21'** & **CH<sub>Ar</sub>-22**), 7.18 – 7.13 (m, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-20** & **CH<sub>Ar</sub>-20'**), 5.43 (br s., 2H, **1-OH**), 3.92 – 3.41 (m, 6H, **CH<sub>a</sub>-16**, **CH-12** & **CH-17**), 3.06 – 2.84 (m, 4H, **CH<sub>b</sub>-16** & **CH-18**), 2.07 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**), 1.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.8 (**C<sub>7</sub>**), 162.4 (**C<sub>11</sub>**), 148.9 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 136.9 (**C<sub>19</sub>**), 131.9 (**C<sub>3</sub>**), 2 x 129.2 (**C<sub>20</sub>** & **C<sub>20'</sub>**), 129.0 (**C<sub>10</sub>**), 2 x 128.8 (**C<sub>21</sub>** & **C<sub>21'</sub>**), 127.6 (**C<sub>5</sub>**), 126.9 (**C<sub>22</sub>**), 118.1 (**C<sub>4</sub>**), 115.7 (**C<sub>2</sub>**), 114.6 (**C<sub>9</sub>**), 103.8 (**C<sub>8</sub>**), 66.3 (**C<sub>17</sub>**), 64.5 (**C<sub>16</sub>**), 38.3 (**C<sub>18</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.0 (**C<sub>15</sub>**).

$R_f = 0.40$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 6:4).

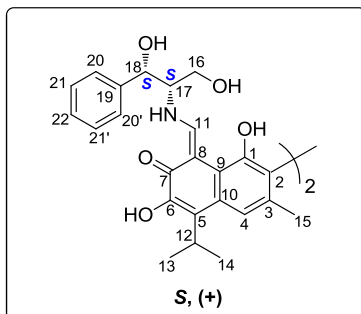
**MP** = 146-147°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1609, 1492, 1235, 1171.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{10}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  817.3695, found 817.3650.

## Compound 85b

(8Z,8'Z)-8,8'-bis((((1S,2S)-1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 6:4) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 21%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.32 (br s., 2NH), 9.43 (br s., 2H, =CH-11), 7.55 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>-4), 7.18 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>-21, CH<sub>Ar</sub>-21' & CH<sub>Ar</sub>-22), 7.10 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>-20, CH<sub>Ar</sub>-20'), 3.75 – 3.55 (m, 6H, CH<sub>α</sub>-16 & CH-12 & CH-17), 2.98 – 2.84 (m, 4H, CH<sub>β</sub>-16 & CH-18), 2.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 1.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-13), 1.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.5 (C<sub>7</sub>), 162.7 (C<sub>11</sub>), 148.9 (C<sub>1</sub>), 147.1 (C<sub>6</sub>), 136.5 (C<sub>18</sub>), 131.8 (C<sub>3</sub>), 2 x 129.3 (C<sub>20</sub> & C<sub>20'</sub>), 128.9 (C<sub>10</sub>), 2 x 128.8 (C<sub>21</sub> & C<sub>21'</sub>), 127.7 (C<sub>5</sub>), 126.9 (C<sub>22</sub>), 118.0 (C<sub>4</sub>), 115.9 (C<sub>2</sub>), 114.7 (C<sub>9</sub>), 103.3 (C<sub>8</sub>), 64.7 (C<sub>17</sub>), 66.4 (C<sub>16</sub>), 38.3 (C<sub>18</sub>), 27.4 (C<sub>12</sub>), 20.4 (C<sub>13</sub>), 20.3 (C<sub>14</sub>), 20.0 (C<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 4:6).

**MP** = 142-143°C.

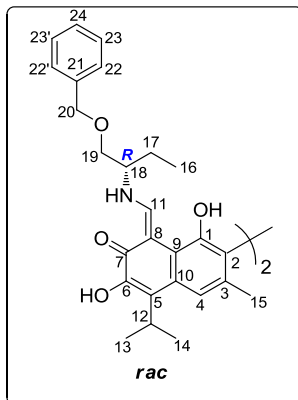
**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1611, 1494, 1236, 1177.

**HRMS** (ESI<sup>-</sup>): calculated for C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> [M-H]<sup>-</sup> 815.3549, found 815.3536.

**[α]<sub>D</sub>** = + 134 (c 0.0002 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## Compound 86

(8*Z*,8'*Z*)-8,8'-bis(((*R*)-1-(benzyloxy)butan-2-yl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 6:4) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 74%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.42 (br s., 4NH), 9.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H, =CH-11), 8.05 (br s., 4H, 6-OH), 7.60 (s, 4H, CH<sub>Ar</sub>-4), 7.29 – 7.11 (m, 20H, CH<sub>Ar</sub>-22, 22'; CH<sub>Ar</sub>-23, 23' & CH<sub>Ar</sub>-24), 5.47 (s, 2H, 1-OH), 5.46 (s, 2H, 1-OH), 4.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H, CH<sub>α</sub>-20), 4.51 (br s., 4H, CH<sub>β</sub>-20), 3.76 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH-12), 3.66 – 3.52 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-19), 3.48 (br s., 4H, CH-18), 2.11 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 2.10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 1.82 – 1.67 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-17), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>-13), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>-14), 1.00 – 0.95 (m, 12H, CH<sub>3</sub>-16).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.5 (C<sub>7</sub>), 162.7 (C<sub>11</sub>), 149.0 (C<sub>1</sub>), 147.2 (C<sub>6</sub>), 137.6 (C<sub>21</sub>), 131.7 (C<sub>3</sub>), 128.9 (C<sub>10</sub>), 2 x 128.3 (C<sub>23</sub> & C<sub>23'</sub>), 127.7 (C<sub>24</sub>), 2 x 127.6 (C<sub>22</sub> & C<sub>22'</sub>), 127.2 (C<sub>5</sub>), 118.1 (C<sub>4</sub>), 115.7 (C<sub>2</sub>), 114.9 (C<sub>9</sub>), 103.1 (C<sub>8</sub>), 73.4 (C<sub>20</sub>), 72.2 (C<sub>19</sub>), 62.6 (C<sub>18</sub>), 27.4 (C<sub>12</sub>), 25.0 (C<sub>17</sub>), 20.4 (C<sub>13</sub>), 20.3 (C<sub>14</sub>), 20.0 (C<sub>15</sub>), 10.4 (C<sub>16</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2)

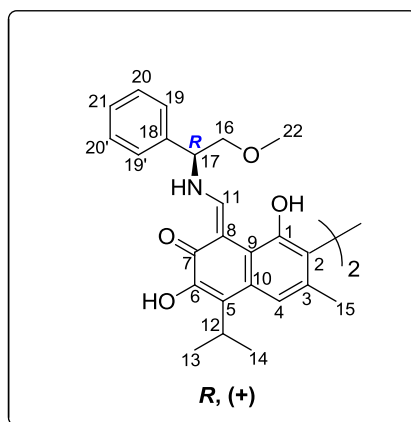
MP = 179-180°C

IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1605, 1304, 1232, 1181.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>52</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 841.4422, found 841.4451.

**Compound 87a**

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-8,8'-bis(((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 40%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.93 (br s., **2NH**), 9.67 (br s., 2H, =**CH**-11), 8.05 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.58 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 7.39 – 7.27 (m, 10H, **CH**<sub>Ar</sub>-19, 19', **CH**<sub>Ar</sub>-20, 20' & **CH**<sub>Ar</sub>-21), 5.45 (br s., 2H, 1-**OH**), 4.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, **CH**-17), 3.80–3.68 (m, 6H, **CH**<sub>2</sub>-16 & **CH**-12), 3.40 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-22), 2.09 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.0 (**C**<sub>7</sub>), 162.5 (**C**<sub>11</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 137.5 (**C**<sub>18</sub>), 131.9 (**C**<sub>3</sub>), 129.1 (**C**<sub>10</sub>), 2 x 129.0 (**C**<sub>20</sub> & **C**<sub>20'</sub>), 128.4 (**C**<sub>21</sub>), 127.5 (**C**<sub>5</sub>), 2 x 126.8 (**C**<sub>19</sub> & **C**<sub>19'</sub>), 118.1 (**C**<sub>4</sub>), 115.7 (**C**<sub>2</sub>), 114.7 (**C**<sub>9</sub>), 103.6 (**C**<sub>8</sub>), 76.0 (**C**<sub>16</sub>), 64.4 (**CH**-17), 59.4 (**C**<sub>22</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**MP** = 99-100°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1606, 1493, 1236, 1182.

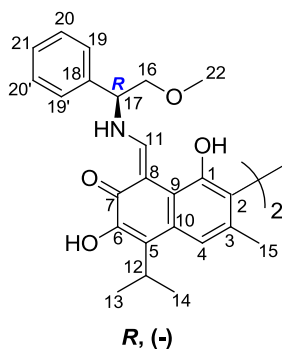
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 785.3796, found 785.3790.

**Chiral HPLC:** *R<sub>t</sub>* = 06.867 min (*de* > 99%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

**[α]<sub>D</sub>** = + 377 (*c* 0.0002 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Compound 87b**

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-8,8'-bis(((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 31%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.96 (br s., 2NH), 9.69 (br s., 2H, =CH-11), 7.56 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>-4), 7.42 – 7.29 (m, 10H, CH<sub>Ar</sub>-19, 19', CH<sub>Ar</sub>-20, 20' & CH<sub>Ar</sub>-21), 5.48 (br s., 2H, 1-OH), 4.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH-17), 3.76–3.65 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-16 & CH-12), 3.41 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-22), 2.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-13), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.9 (C<sub>7</sub>), 162.5 (C<sub>11</sub>), 149.0 (C<sub>1</sub>), 147.2 (C<sub>6</sub>), 137.4 (C<sub>18</sub>), 131.9 (C<sub>3</sub>), 2 x 129.1 (C<sub>20</sub> & C<sub>20'</sub>), 129.0 (C<sub>10</sub>), 128.5 (C<sub>21</sub>), 127.5 (C<sub>5</sub>), 2 x 126.9 (C<sub>19</sub> & C<sub>19'</sub>), 118.1 (C<sub>4</sub>), 115.7 (C<sub>2</sub>), 114.7 (C<sub>9</sub>), 103.6 (C<sub>8</sub>), 76.1 (C<sub>16</sub>), 64.4 (C<sub>17</sub>), 59.4 (C<sub>22</sub>), 27.4 (C<sub>12</sub>), 20.4 (C<sub>13</sub>), 20.3 (C<sub>14</sub>), 20.0 (C<sub>15</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

Pf = 100-101°C.

IR (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1607, 1493, 1236, 1182.

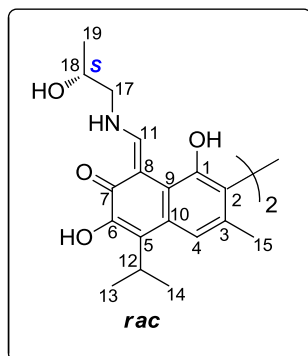
HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 785.3796, found 785.3784.

Chiral HPLC: R<sub>t</sub> = 08.099 min (de>97%, i-PrOH/n-Heptane = 50:50).

[α]<sub>D</sub> = - 302 (c 0.0002 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## Compound 88

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-8,8'-bis(((R)-2-hydroxypropyl)amino)methylene)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 4:6) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 43%

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.27 (br s., **4NH**), 9.63 (br s., 4H, =**CH**-11), 7.93 (br s., 4H, 6-**OH**), 7.57 (s, 4H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 5.70 (br s., 4H, 1-**OH**), 4.03 – 3.97 (m, 4H, **CH**-18), 3.71 (hept, *J* = 7.1 Hz, 4H, **CH**-12), 3.52 (dd, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 4H, **CH**<sub>a</sub>-17), 3.33 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 4H, **CH**<sub>b</sub>-17), 2.10 (s, 12H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 12H, **CH**<sub>3</sub>-13), 1.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 12H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.25 – 1.20 (m, 12H, **CH**<sub>3</sub>-19).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.7 (**C**<sub>7</sub>), 163.8 (**C**<sub>11</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 132.0 (**C**<sub>3</sub>), 128.9 (**C**<sub>10</sub>), 127.7 (**C**<sub>5</sub>), 118.1 (**C**<sub>4</sub>), 115.9 (**C**<sub>2</sub>), 114.7 (**C**<sub>9</sub>), 103.4 (**C**<sub>8</sub>), 67.0 (**C**<sub>18</sub>), 57.7 (**C**<sub>17</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 20.6 (**C**<sub>19</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>),

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 3:7).

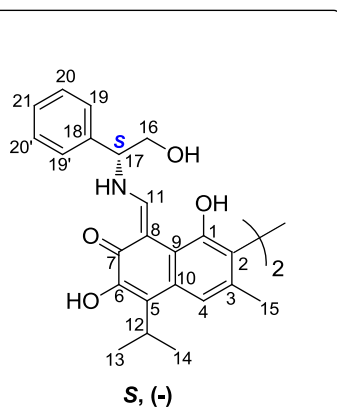
**Pf** = 145-146°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1616, 1490, 1229, 1129.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 633.3170, found 633.3165.

## Compound 89a

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-8,8'-bis(((S)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 6:4) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 43%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.94 (br s., **2NH**), 9.69 (br s., 2H, =**CH**-11), 7.96 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.57 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 7.36 – 7.27 (m, 10H, **CH**<sub>Ar</sub>-19, 19', **CH**<sub>Ar</sub>-20, 20' & **CH**<sub>Ar</sub>-21), 5.50 (br s., 2H, 6-**OH**), 4.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **CH**-17), 3.96 – 3.94 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.70 (Hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH**-12), 2.07 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.9 (**C**<sub>7</sub>), 162.7 (**C**<sub>11</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 137.1 (**C**<sub>18</sub>), 132.1 (**C**<sub>3</sub>), 2 x 129.1 (**C**<sub>20</sub> & **C**<sub>20'</sub>), 129.1 (**C**<sub>10</sub>), 128.5 (**C**<sub>21</sub>), 128.0 (**C**<sub>5</sub>), 2 x 126.7 (**C**<sub>19</sub> & **C**<sub>19'</sub>), 118.2 (**C**<sub>4</sub>), 115.8 (**C**<sub>2</sub>), 114.6 (**C**<sub>9</sub>), 103.8 (**C**<sub>8</sub>), 66.5 (**C**<sub>17</sub>), 66.4 (**C**<sub>16</sub>), 27.5 (**C**<sub>12</sub>), 20.3 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.40, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 6:4)

**MP** = 170-171°C

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1616, 1492, 1238, 1182.

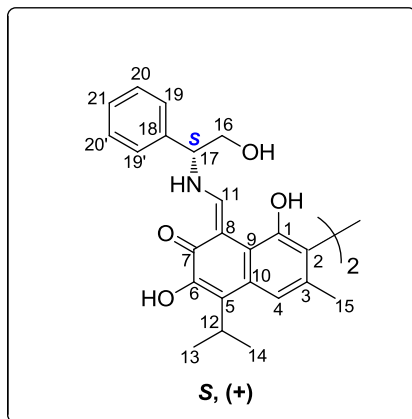
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 757,3483, found 757,3480.

**Chiral HPLC:** R<sub>t</sub> = 06.38 min (*de* > 99%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

[α]<sub>D</sub> = - 401 (*c* 0.0002 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

## Compound 89b

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-8,8'-bis(((S)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 5:5) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 36%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.86 (br s., **2NH**), 9.73 (br s., 2H, =**CH-11**), 7.86 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.53 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-4**), 7.38 – 7.24 (m, 8H, **CH<sub>Ar</sub>-19, 19'** & **CH<sub>Ar</sub>-20, 20'** & **CH<sub>Ar</sub>-21**), 4.54 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, **CH-17**), 3.81 – 3.79 (m, 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.67 (Hept,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **CH-12**), 2.04 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.48 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**), 1.45 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.8 (**C<sub>7</sub>**), 162.7 (**C<sub>11</sub>**), 149.1 (**C<sub>1</sub>**), 147.0 (**C<sub>6</sub>**), 136.9 (**C<sub>18</sub>**), 132.1 (**C<sub>3</sub>**), 2 x 129.1 (**C<sub>20</sub>** & **C<sub>20'</sub>**), 129.0 (**C<sub>10</sub>**), 128.5 (**C<sub>21</sub>**), 128.1 (**C<sub>5</sub>**), 2 x 126.6 (**C<sub>19</sub>** & **C<sub>19'</sub>**), 118.1 (**C<sub>4</sub>**), 116.2 (**C<sub>2</sub>**), 114.6 (**C<sub>9</sub>**), 103.8 (**C<sub>8</sub>**), 66.8 (**C<sub>17</sub>**), 66.3 (**C<sub>16</sub>**), 27.5 (**C<sub>12</sub>**), 20.3 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

$R_f = 0,30$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 5:5).

**MP** = 146-147°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1616, 1493, 1238, 1179.

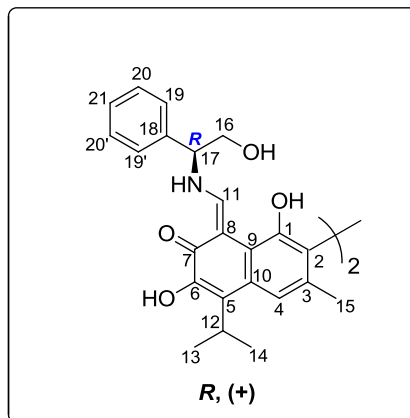
**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated for  $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  757.3483, found 757.3492.

**Chiral HPLC**:  $R_t = 06.11$  min ( $de > 80\%$ , *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

$[\alpha]_{\text{D}} = + 259$  (c 0.0002  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

## Compound 90a

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-8,8'-bis(((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 5:5) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 43%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.94 (br s., **2NH**), 9.70 (br s., 2H, =**CH**-11), 7.95 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.57 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 7.37 – 7.28 (m, 10H, **CH**<sub>Ar</sub>-19, 19'; **CH**<sub>Ar</sub>-20, 20' & **CH**<sub>Ar</sub>-21), 5.49 (br s., 2H, 1-**OH**), 4.61 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, **CH**-17), 3.97 – 3.95 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.72 (Hept, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH**-12), 2.07 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.52 (d, *J* = 7.1, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13), 1.51 (d, *J* = 7.1, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.0 (**C**<sub>7</sub>), 162.6 (**C**<sub>11</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 137.1 (**C**<sub>18</sub>), 132.0 (**C**<sub>3</sub>), 2 x 129.1 (**C**<sub>20</sub> & **C**<sub>20'</sub>), 129.1 (**C**<sub>10</sub>), 128.5 (**C**<sub>21</sub>), 127.9 (**C**<sub>5</sub>), 2 x 126.7 (**C**<sub>19</sub> & **C**<sub>19'</sub>), 118.2 (**C**<sub>4</sub>), 115.8 (**C**<sub>2</sub>), 114.6 (**C**<sub>9</sub>), 103.8 (**C**<sub>8</sub>), 66.5 (**C**<sub>17</sub>), 66.5 (**C**<sub>16</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 20.3 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.0 (**C**<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.40, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 6:4).

**MP** = 176-177°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1616, 1494, 1240, 1185.

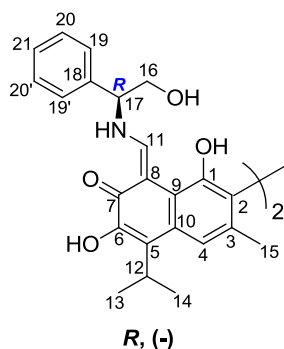
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 757.3483, found 757.3464.

**Chiral HPLC:** *R<sub>t</sub>* = 06,724 min (*de* > 99%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

[α]<sub>D</sub> = + 617 (c 0.0002 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## Compound 90b

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-8,8'-bis(((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)methylene)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 5:5) followed by selective precipitation in cyclohexane.

**Yield:** 35%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.86 (br s., **2NH**), 9.72 (br s., 2H, =**CH**-11), 7.53 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**-4), 7.36 – 7.29 (m, 10H, **CH<sub>Ar</sub>**-19, 19', **CH<sub>Ar</sub>**-20, 20' & **CH<sub>Ar</sub>**-21), 4.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, **CH**-17), 3.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>**-16), 3.68 (hept, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH**-12), 2.04 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>**-15), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-14), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-13).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.7 (**C<sub>7</sub>**), 162.8 (**C<sub>11</sub>**), 149.1 (**C<sub>1</sub>**), 147.0 (**C<sub>6</sub>**), 136.9 (**C<sub>18</sub>**), 132.1 (**C<sub>3</sub>**), 2 x 129.1 (**C<sub>20</sub>** & **C<sub>20'</sub>**), 128.9 (**C<sub>10</sub>**), 128.5 (**C<sub>21</sub>**), 128.1 (**C<sub>5</sub>**), 2 x 126.6 (**C<sub>19</sub>** & **C<sub>19'</sub>**), 118.1 (**C<sub>4</sub>**), 116.2 (**C<sub>2</sub>**), 114.7 (**C<sub>9</sub>**), 103.8 (**C<sub>8</sub>**), 66.8 (**C<sub>17</sub>**), 66.3 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.3 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 5:5).

**MP** = 149-150°C.

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1616, 1494, 1238, 1179.

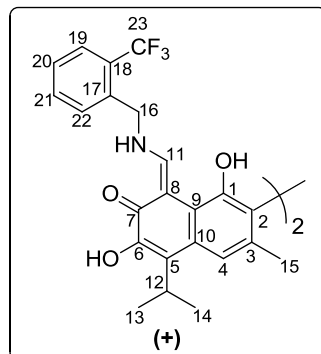
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 757.3483, found 757.3471.

**Chiral HPLC:** *R<sub>t</sub>* = 11.266 min (*de* > 78%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

[α]<sub>D</sub> = - 242 (c 0.0002 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## Compound 92a

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((2-(trifluoromethyl)benzyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 71%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.66 (br s., **2NH**), 9.73 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H, =**CH-11**), 7.93 (br s., 2H, **6-OH**), 7.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.60 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-4**), 7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.52 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.43 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 5.60 (br s., 2H, **1-OH**), 4.86 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.73 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 2.12 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  173.4 (**C<sub>7</sub>**), 163.1 (**C<sub>11</sub>**), 149.1 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 134.9 (**C<sub>17</sub>**), 132.7 (**CH<sub>Ar</sub>**), 132.1 (**C<sub>3</sub>**), 129.6 (**C<sub>10</sub>**), 129.2 (**CH<sub>Ar</sub>**), 128.3 (**CH<sub>Ar</sub>**), 127.9 (**C<sub>5</sub>**), 126.5 (**CH<sub>Ar</sub>**), 126.0 (**C<sub>Ar</sub>**), 122.4 (**C<sub>23</sub>**), 118.2 (**C<sub>4</sub>**), 115.9 (**C<sub>2</sub>**), 114.5 (**C<sub>9</sub>**), 103.7 (**C<sub>8</sub>**), 51.1 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

$R_f = 0.40$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**MP** = 150-151°C.

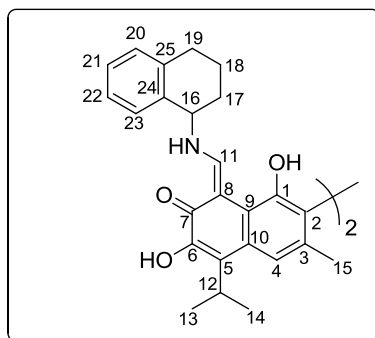
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1606, 1491, 1311, 1161.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 833.3020, found 833.3003.

**Chiral HPLC**:  $R_t = 06.609$  min ( $ee > 99\%$ ,  $i\text{-PrOH}/n\text{-Heptane} = 50:50$ ).

## Compound 92b

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((1,2,3,4-tetrahydro naphthalen-1-yl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9:1).

**Yield:** 82%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.66 (br s., **2NH**), 9.81 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H, =**CH-11**), 7.96 (br s., **6-OH**), 7.61 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-4**), 7.27 – 7.13 (m, 8H, **CH<sub>Ar</sub>-20**, **CH<sub>Ar</sub>-21**, **CH<sub>Ar</sub>-22**, **CH<sub>Ar</sub>-23**), 5.59 (br s., 2H, **1-OH**), 4.66 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, **CH-16**), 3.73 (hept, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 3.10-2.70 (m, 4H, **CH<sub>2</sub>-19**), 2.30-1.80 (m, 8H, **CH<sub>2</sub>-17**, **CH<sub>2</sub>-18**), 2.14 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.7 (**C<sub>7</sub>**), 161.4 (**C<sub>11</sub>**), 149.0 (**C<sub>1</sub>**), 147.2 (**C<sub>6</sub>**), 137.2 (**C<sub>24</sub>**), 134.2 (**C<sub>25</sub>**), 131.8 (**C<sub>3</sub>**), 129.5 (**C<sub>23</sub>**), 129.0 (**C<sub>10</sub>**), 128.5 (**C<sub>22</sub>**), 128.1 (**C<sub>21</sub>**), 127.3 (**C<sub>5</sub>**), 126.6 (**C<sub>20</sub>**), 118.2 (**C<sub>4</sub>**), 115.7 (**C<sub>2</sub>**), 114.8 (**C<sub>9</sub>**), 103.2 (**C<sub>8</sub>**), 59.4 (**C<sub>16</sub>**), 31.7 (**C<sub>17</sub>**), 28.9 (**C<sub>19</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**), 19.7 (**C<sub>18</sub>**),

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 9:1)

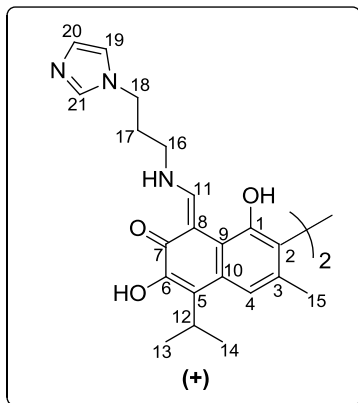
**MP** = 141-142°C

**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1616, 1490, 1241, 1170.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>50</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 777.3898, found 777.3906.

## Compound 92c

(8Z,8'Z)-8,8'-bis(((3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

**Yield:** 62%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.22 (br s., 2NH) 9.71 (br s., 2H, =CH-11), 8.40 (br s., 2H, 6-OH), 7.63 (s, 2H, CH-21), 7.44 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>-4), 7.18 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>-19), 6.87 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>-20), 4.04 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 4H, Ar(CH<sub>2</sub>-18), 3.70 (hept,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-12), 3.45 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>-16), 2.13–2.08 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-17), 1.93 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-15), 1.44 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-14), 1.42 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-13),

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.3 (C<sub>7</sub>), 162.8 (C<sub>11</sub>), 150.2 (C<sub>1</sub>), 146.7 (C<sub>6</sub>), 137.7 (C<sub>21</sub>), 131.7 (C<sub>3</sub>), 129.0 (C<sub>20</sub>), 127.3 (C<sub>10</sub>), 127.0 (C<sub>5</sub>), 120.8 (C<sub>2</sub>), 119.7 (C<sub>19</sub>), 117.0 (C<sub>4</sub>), 116.4 (C<sub>9</sub>), 103.7 (C<sub>8</sub>), 47.6 (C<sub>16</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>-18) 31.9 (C<sub>17</sub>), 27.0 (C<sub>12</sub>), 20.8 (C<sub>13</sub>), 20.8 (C<sub>14</sub>), 20.7 (C<sub>15</sub>).

$R_f$  = 0.50, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 2:8).

**MP** = 214–215°C.

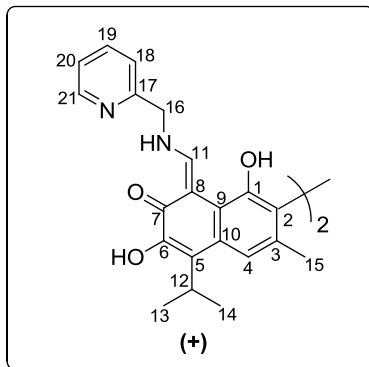
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1606, 1399, 1311, 1180.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 733.3708, found 733.3747.

**Chiral HPLC:**  $R_t$  = 05.798 min ( $ee > 98\%$ ,  $i$ -PrOH/ $n$ -Heptane = 50:50).

**Compound 92d**

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((pyridin-2-ylmethyl) amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 4:6).

**Yield:** 52%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.56 (br s., **2NH**), 9.74 (br s., 2H, =**CH**-11), 8.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-21), 7.93 (br s., 2H, **6-OH**), 7.64 (dd, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-19), 7.55 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-18), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-20), 5.85 (br s., 2H, **1-OH**), 4.74 (s, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.69 (hept, *J* = 7.2 Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-12), 2.09 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.2 (**C**<sub>7</sub>), 163.2 (**C**<sub>11</sub>), 155.8 (**C**<sub>17</sub>), 149.8 (**C**<sub>21</sub>), 149.1 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 137.1 (**C**<sub>19</sub>), 132.0 (**C**<sub>3</sub>), 129.0 (**C**<sub>10</sub>), 127.7 (**C**<sub>5</sub>), 122.9 (**C**<sub>20</sub>), 121.3 (**C**<sub>18</sub>), 118.2 (**C**<sub>4</sub>), 116.2 (**C**<sub>2</sub>), 114.7 (**C**<sub>9</sub>), 103.7 (**C**<sub>8</sub>), 55.7 (**C**<sub>16</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 3:7).

**MP** = 239-240°C.

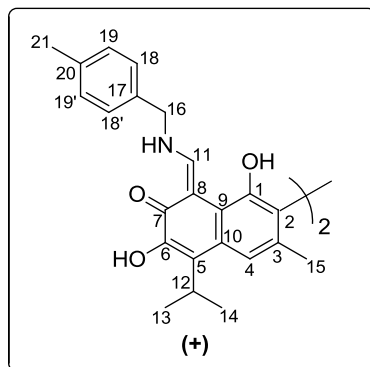
**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1608, 1593, 1226, 1134.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 699.3177, found 699.3172.

**Chiral HPLC:** *R<sub>t</sub>* = 05.681 min (*ee* > 99%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92e

(8*Z*,8'*Z*)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((4-methylbenzyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8*H*,8'*H*)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 65%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.56 (br s., **2NH**), 9.72 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H, =**CH**-11), 7.96 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.59 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H, **CH**<sub>Ar</sub>-19 & 19'), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H, **CH**<sub>Ar</sub>-18 & 18'), 5.57 (br s., 2H, 1-**OH**), 4.62 (d,  $J = 5.1$  Hz, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.72 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-12), 2.33 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-21), 2.11 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.52 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.9 (**C**<sub>7</sub>), 162.8 (**C**<sub>11</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 138.0 (**C**<sub>20</sub>), 133.2 (**C**<sub>17</sub>), 131.9 (**C**<sub>3</sub>), 2 x 129.7 (**C**<sub>19</sub> & **C**<sub>19'</sub>), 129.0 (**C**<sub>10</sub>), 127.4 (**C**<sub>5</sub>), 2 x 127.4 (**C**<sub>18</sub> & **C**<sub>18'</sub>), 118.2 (**C**<sub>4</sub>), 115.8 (**C**<sub>2</sub>), 114.7 (**C**<sub>9</sub>), 103.4 (**C**<sub>8</sub>), 54.3 (**C**<sub>16</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 21.1 (**C**<sub>21</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

$R_f = 0.40$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**MP** = 144-145°C.

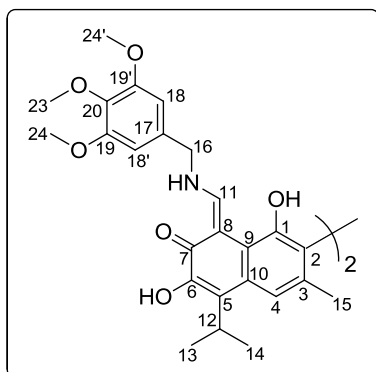
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1606, 1398, 1310, 1336, 1226.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_6$  [M+H]<sup>+</sup> 725.3585, found 725.3579.

**Chiral HPLC**:  $R_t = 08.620$  min ( $ee > 99\%$ , *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92f

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((3,4,5-trimethoxybenzyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

**Yield:** 39%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.57 (br s., **2NH**), 9.71 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H, =**CH-11**), 7.95 (br s., 2H, **6-OH**), 7.60 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-4**), 6.50 (s, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-18** & **CH<sub>Ar</sub>-18'**), 5.57 (br s., 2H, **1-OH**), 4.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.83 (s, 12H, **OCH<sub>3</sub>-24** & **OCH<sub>3</sub>-24'**), 3.81 (s, 6H, **OCH<sub>3</sub>-23**), 3.72 (hept,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 2.12 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.51 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  173.1 (**C<sub>7</sub>**), 162.6 (**C<sub>11</sub>**), 153.7 (**C<sub>20</sub>**), 148.9 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 2 x 137.7 (**C<sub>19</sub>** & **C<sub>19'</sub>**), 131.9 (**C<sub>3</sub>**), 131.7 (**C<sub>17</sub>**), 129.1 (**C<sub>10</sub>**), 127.6 (**C<sub>5</sub>**), 118.3 (**C<sub>4</sub>**), 115.8 (**C<sub>2</sub>**), 114.6 (**C<sub>9</sub>**), 2 x 104.7 (**C<sub>18</sub>** & **C<sub>18'</sub>**), 103.4 (**C<sub>8</sub>**), 60.8 (**C<sub>23</sub>**), 2 x 56.3 (**C<sub>24</sub>** & **C<sub>24'</sub>**), 54.7 (**C<sub>16</sub>**), 27.5 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.0 (**C<sub>15</sub>**).

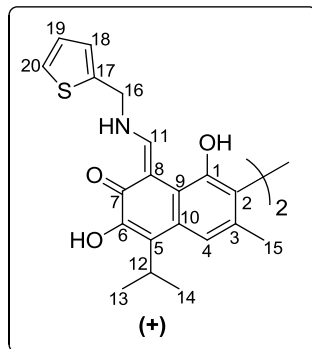
$R_f = 0.50$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 7:3)

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1610, 1456, 1327, 1232.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated for  $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{12}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  877.3906, found 877.3919.

## Compound 92g

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((thiophen-2-ylmethyl) amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

**Yield:** 60%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.58 (br s., **2NH**) 9.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, =**CH**-11), 7.92 (br s., 2H, **6-OH**), 7.59 (s, 2H, **CH<sub>A</sub>**-4), 7.29 – 7.27 (m, 2H, **CH**-19), 7.04 – 7.02 (m, 2H, **CH**-20), 7.00 – 6.90 (m, 2H, **CH**-18), 5.57 (br s., 2H, **1-OH**), 4.82 (d, *J* = 4.3 Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>**-16), 3.71 (hept, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>**-12), 2.11 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>**-15), 1.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-14), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-13),

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.3 (**C<sub>7</sub>**), 162.3 (**C<sub>11</sub>**), 149.0 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 138.5 (**C<sub>17</sub>**), 132.1 (**C<sub>3</sub>**), 129.1 (**C<sub>10</sub>**), 127.7 (**C<sub>5</sub>**), 127.3 (**C<sub>19</sub>**), 126.7 (**C<sub>18</sub>**), 126.2 (**C<sub>20</sub>**), 118.3 (**C<sub>4</sub>**), 115.8 (**C<sub>2</sub>**), 114.6 (**C<sub>9</sub>**), 103.5 (**C<sub>8</sub>**), 48.9 (**C<sub>16</sub>**), 27.5 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/acétate d'éthyle 8:2).

**MP** = 186-187°C.

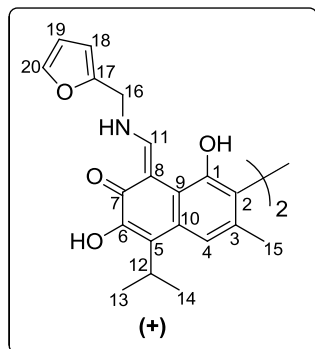
**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1610, 1489, 1209, 1150.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 709.2401, found 709.2401.

**Chiral HPLC:** *R<sub>t</sub>* = 10.380 min (*ee* > 97%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92h

(8Z,8'Z)-8,8'-bis(((furan-2-ylmethyl)amino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

**Yield:** 64%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.47 (br s., **2NH**) 9.70 (br s, 2H, =**CH**-11), 7.92 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.59 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 7.38 (br s., 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-19), 6.34 – 6.31 (m, 4H, **CH**<sub>Ar</sub>-18 & **CH**<sub>Ar</sub>-20), 5.57 (br s., 2H, 1-**OH**), 4.62 (d,  $J = 4.5$  Hz, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.72 (hept,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-12), 2.11 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.53 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.51 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  173.2 (**C**<sub>7</sub>), 162.8 (**C**<sub>11</sub>), 149.1 (**C**<sub>17</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 143.3 (**C**<sub>19</sub>), 132.0 (**C**<sub>3</sub>), 129.1 (**C**<sub>10</sub>), 127.7 (**C**<sub>5</sub>), 118.3 (**C**<sub>4</sub>), 115.8 (**C**<sub>2</sub>), 114.6 (**C**<sub>9</sub>), 110.6 (**C**<sub>18</sub>), 108.8 (**C**<sub>20</sub>), 103.6 (**C**<sub>8</sub>), 46.9 (**C**<sub>16</sub>), 27.5 (**C**<sub>12</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

$R_f = 0.40$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 7:3).

**Pf** = 191-192°C.

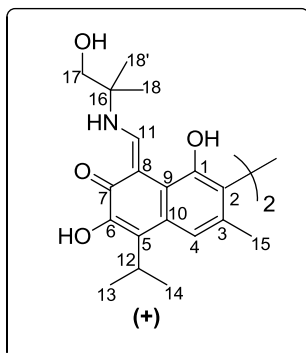
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1614, 1496, 1341, 1147.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  677.2857, found 677.2871.

**Chiral HPLC:**  $R_t = 08.962$  min ( $ee > 99\%$ ,  $i\text{-PrOH}/n\text{-Heptane} = 50:50$ ).

**Compound 92i**

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-8,8'-bis(((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino)methylene)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 5:5).

**Yield:** 40%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.58 (br d,  $J = 13.2$  Hz, **2NH**), 9.81 (d,  $J = 12.1$  Hz, 2H, =**CH-11**), 7.98 (br s., 2H, **6-OH**), 7.60 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-4**), 5.63 (br s., 2H, **1-OH**), 3.71 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **CH-12**), 3.58 (s, 4H, **CH<sub>2</sub>-17**), 2.11 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.52 (d,  $J = 7.2$ , 6H, **CH<sub>3</sub>-13**), 1.51 (d,  $J = 7.2$ , 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.38 (s, 12H, **CH<sub>3</sub>-18 & CH<sub>3</sub>-18'**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.1 (**C<sub>7</sub>**), 159.6 (**C<sub>11</sub>**), 148.9 (**C<sub>1</sub>**), 147.2 (**C<sub>6</sub>**), 131.7 (**C<sub>3</sub>**), 129.0 (**C<sub>10</sub>**), 127.4 (**C<sub>5</sub>**), 118.2 (**C<sub>4</sub>**), 115.8 (**C<sub>2</sub>**), 114.9 (**C<sub>9</sub>**), 103.3 (**C<sub>8</sub>**), 70.4 (**C<sub>17</sub>**), 57.9 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 24.0 (**C<sub>18</sub>**), 23.9 (**C<sub>18'</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 4:6).

**MP** = 145-146°C.

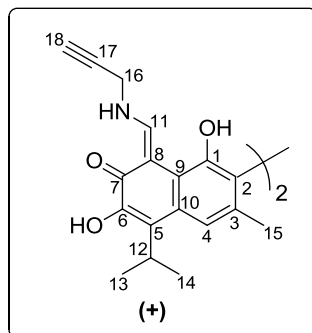
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1614, 1496, 1341, 1147.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  661.3483, found 661.3479.

**Chiral HPLC:**  $R_t = 05.123$  min ( $ee > 99\%$ ,  $i\text{-PrOH}/n\text{-Heptane} = 50:50$ ).

## Compound 92j

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis((prop-2-yn-1-ylamino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 52%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.53 (br s., **2NH**) 9.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H, =**CH**-11), 7.90 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.60 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 5.62 (br s., 2H, 1-**OH**), 4.30 (br d, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.72 (hept, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-12), 2.48 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H, **CH**-18), 2.11 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.2 (**C**<sub>7</sub>), 162.2 (**C**<sub>11</sub>), 149.1 (**C**<sub>1</sub>), 147.0 (**C**<sub>6</sub>), 132.2 (**C**<sub>3</sub>), 129.2 (**C**<sub>10</sub>), 128.0 (**C**<sub>5</sub>), 118.3 (**C**<sub>4</sub>), 115.9 (**C**<sub>2</sub>), 114.5 (**C**<sub>9</sub>), 103.8 (**C**<sub>8</sub>), 76.5 (**C**<sub>18</sub>), 75.8 (**C**<sub>17</sub>), 38.9 (**C**<sub>16</sub>), 27.5 (**C**<sub>12</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.40, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 7:3)

**MP** = 130-131°C.

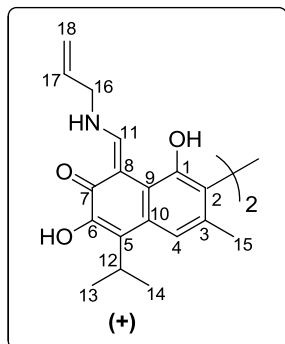
**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1608, 1491, 1226, 1154.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 593.2646, found 593.265.

**Chiral HPLC:** *R<sub>t</sub>* = 08.957 min (*ee* > 99%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92k

(8Z,8'Z)-8,8'-bis((allylamino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9:1).

**Yield:** 58%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.34 (br s., **2NH**) 9.62 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H, =**CH**-11), 7.99 (br s., 2H, **6-OH**), 7.59 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**-4), 5.92 (ddt,  $J = 15.8, 10.5, 5.4$  Hz, 2H, **CH**-17), 5.57 (s, 2H, **1-OH**), 5.30 (d,  $J = 15.0$  Hz, 2H, **CH<sub>a</sub>**-18), 5.27 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2H, **CH<sub>b</sub>**-18), 4.10 (br s., 4H, **CH<sub>2</sub>**-16), 3.72 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>**-12), 2.11 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>**-15), 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-14), 1.52 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-13)

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.9 (**C<sub>7</sub>**), 163.0 (**C<sub>11</sub>**), 148.9 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 132.7 (**C<sub>17</sub>**), 131.9 (**C<sub>3</sub>**), 129.0 (**C<sub>10</sub>**), 127.4 (**C<sub>5</sub>**), 118.4 (**C<sub>18</sub>**), 118.2 (**C<sub>4</sub>**), 115.7 (**C<sub>2</sub>**), 114.6 (**C<sub>9</sub>**), 103.4 (**C<sub>8</sub>**), 52.5 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.0 (**C<sub>15</sub>**).

$R_f = 0.30$ , eluent (cyclohexane/acétate d'éthyle 8:2).

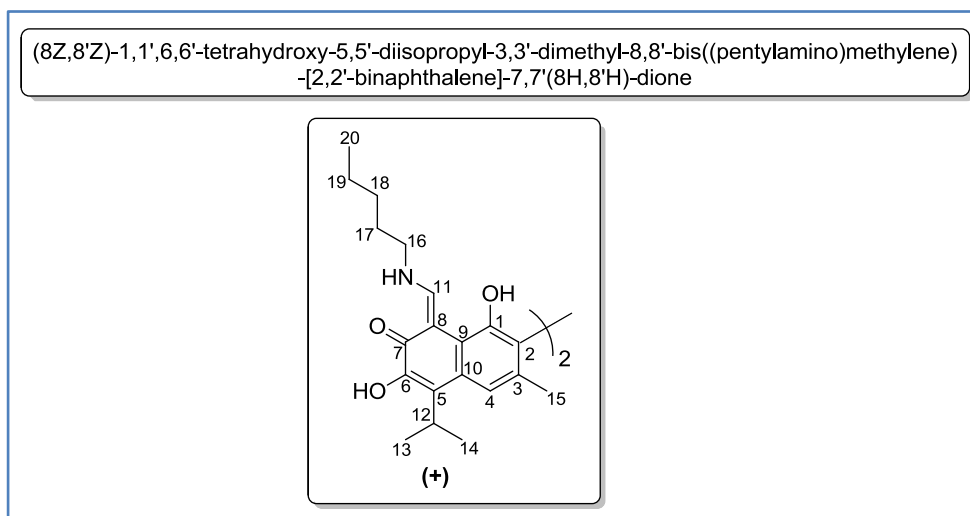
**MP** = 244-245°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1616, 1491, 1227, 1155.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 597.2959, found 597.2943

**Chiral HPLC**:  $R_t = 06.405$  min ( $ee > 99\%$ , *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92I



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 71%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.36 (br s., **2NH**) 9.64 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H, =**CH**-11), 8.02 (br s., 2H, **6-OH**), 7.60 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**-4), 5.59 (br s., 2H, **1-OH**), 3.74 (hept,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>**-12), 3.48 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>**-16), 2.12 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>**-15), 1.73 – 1.69 (m, 4H, **CH<sub>2</sub>**-17), 1.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-14), 1.53 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-13), 1.41 – 1.31 (m, 8H, **CH<sub>2</sub>**-18 & **CH<sub>2</sub>**-19), 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-20).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.4 (**C<sub>7</sub>**), 162.9 (**C<sub>11</sub>**), 148.9 (**C<sub>1</sub>**), 147.2 (**C<sub>6</sub>**), 131.7 (**C<sub>3</sub>**), 128.9 (**C<sub>10</sub>**), 127.1 (**C<sub>5</sub>**), 118.2 (**C<sub>4</sub>**), 115.6 (**C<sub>2</sub>**), 114.7 (**C<sub>9</sub>**), 103.0 (**C<sub>8</sub>**), 50.9 (**C<sub>16</sub>**), 30.3 (**C<sub>17</sub>**), 28.7 (**C<sub>18</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 22.2 (**C<sub>19</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**), 13.9 (**C<sub>20</sub>**).

$R_f = 0.50$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**MP** = 140-141°C.

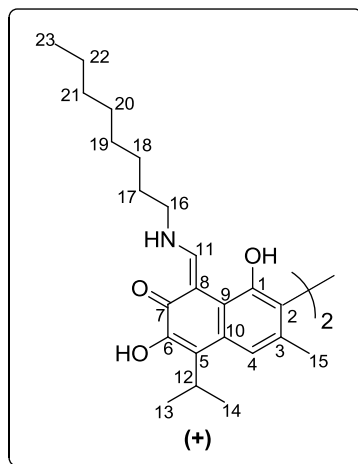
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1616, 1490, 1239, 1169.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  657.3898, found 657.3918.

**Chiral HPLC:**  $R_t = 07.650$  min ( $ee > 97\%$ , *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92m

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis((octylamino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'-(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 62%

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.35 (br s., **2NH**) 9.64 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H, =**CH**-11), 8.03 (br s., 2H, **6-OH**), 7.60 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 5.58 (br s., 2H, **1-OH**), 3.73 (hept, *J* = 7.2 Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-12), 3.47 (q, *J* = 6.7 Hz, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 2.12 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.75 – 1.65 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>-17), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13), 1.41 – 1.25 (m, 20H, **CH**<sub>2</sub>-18, **CH**<sub>2</sub>-19, **CH**<sub>2</sub>-20, **CH**<sub>2</sub>-21, **CH**<sub>2</sub>-22), 0.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-23).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 172.4 (**C**<sub>7</sub>), 162.9 (**C**<sub>11</sub>), 148.9 (**C**<sub>1</sub>), 147.2 (**C**<sub>6</sub>), 131.7 (**C**<sub>3</sub>), 128.9 (**C**<sub>10</sub>), 127.1 (**C**<sub>5</sub>), 118.3 (**C**<sub>4</sub>), 115.6 (**C**<sub>2</sub>), 114.7 (**C**<sub>9</sub>), 103.0 (**C**<sub>8</sub>), 50.9 (**C**<sub>16</sub>), 31.7 (**C**<sub>17</sub>), 30.6 (**C**<sub>18</sub>), 29.1 (**C**<sub>19</sub> & **C**<sub>20</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 26.6 (**C**<sub>21</sub>), 22.6 (**C**<sub>22</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>), 14.1 (**C**<sub>20</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.30, eluent (cyclohexane/ethyl acetate 9:1).

**MP** = 110-111°C.

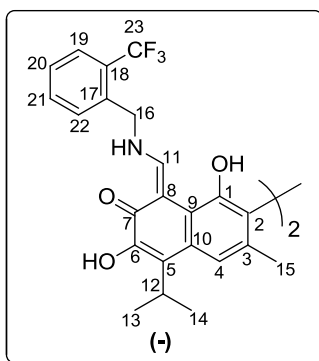
**IR** (ν<sub>max</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1616, 1490, 1239, 1169.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>46</sub>H<sub>64</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 741.4837, found 741.4844.

**Chiral HPLC:** *R<sub>t</sub>* = 07.337 min (*ee* > 98%, *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92a'

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((2-(trifluoromethyl)benzyl)amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 47%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.66 (br s., **2NH**), 9.73 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H, =**CH-11**), 7.93 (br s., 2H, **6-OH**), 7.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.60 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>-4**), 7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.52 (dd,  $J = 7.4, 7.2$  Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 7.43 (dd,  $J = 7.6, 7.5$  Hz, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**), 5.60 (br s., 2H, **1-OH**), 4.86 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.72 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 2.11 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  173.4 (**C<sub>7</sub>**), 163.1 (**C<sub>11</sub>**), 149.1 (**C<sub>1</sub>**), 147.1 (**C<sub>6</sub>**), 134.9 (**C<sub>17</sub>**), 132.7 (**CH<sub>Ar</sub>**), 132.1 (**C<sub>3</sub>**), 129.6 (**C<sub>10</sub>**), 129.2 (**CH<sub>Ar</sub>**), 128.3 (**CH<sub>Ar</sub>**), 127.9 (**C<sub>5</sub>**), 126.5 (**CH<sub>Ar</sub>**), 126.0 (**C<sub>Ar</sub>**), 122.4 (**C<sub>23</sub>**), 118.2 (**C<sub>4</sub>**), 115.9 (**C<sub>2</sub>**), 114.5 (**C<sub>9</sub>**), 103.7 (**C<sub>8</sub>**), 51.1 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

$R_f = 0.40$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**MP** = 150-151°C.

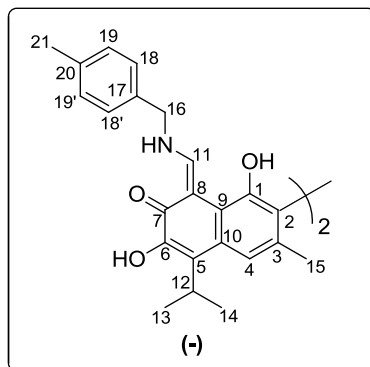
**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1606, 1491, 1311, 1161.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  833.3020, found 833.3032.

**Chiral HPLC:**  $R_t = 09.178$  min ( $ee > 94\%$ ,  $i\text{-PrOH}/n\text{-Heptane} = 50:50$ ).

## Compound 92b'

(8Z,8'Z)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-8,8'-bis(((4-methylbenzyl) amino)methylene)-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 38%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.57 (br s., **2NH**), 9.73 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H, =**CH**-11), 7.97 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.60 (s, 2H, **CH**<sub>Ar</sub>-4), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 4H, **CH**<sub>Ar</sub>-19 & **CH**<sub>Ar</sub>-19'), 7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 4H, **CH**<sub>Ar</sub>-18 & **CH**<sub>Ar</sub>-18'), 5.59 (br s., 2H, 1-**OH**), 4.62 (br d, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.73 (hept,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-12), 2.33 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-21), 2.12 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.9 (**C**<sub>7</sub>), 162.8 (**C**<sub>11</sub>), 149.0 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 138.0 (**C**<sub>20</sub>), 133.2 (**C**<sub>17</sub>), 131.9 (**C**<sub>3</sub>), 2 x 129.7 (**C**<sub>19</sub> & **C**<sub>19'</sub>), 129.0 (**C**<sub>10</sub>), 127.4 (**C**<sub>5</sub>), 2 x 127.4 (**C**<sub>18</sub> & **C**<sub>18'</sub>), 118.2 (**C**<sub>4</sub>), 115.8 (**C**<sub>2</sub>), 114.7 (**C**<sub>9</sub>), 103.4 (**C**<sub>8</sub>), 54.3 (**C**<sub>16</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 21.1 (**C**<sub>21</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.1 (**C**<sub>15</sub>).

$R_f = 0.40$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**MP** = 129-130°C.

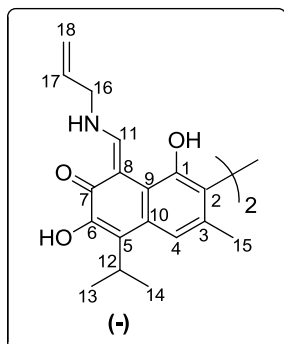
**IR** ( $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ): 1609, 1490, 1223, 1168.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 725.3585, found 725.35612.

**Chiral HPLC**:  $R_t = 15.034$  min ( $ee > 92\%$ , *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92c'

(8Z,8'Z)-8,8'-bis((allylamino)methylene)-1,1',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthalene]-7,7'(8H,8'H)-dione



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 25%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.34 (br s., **2NH**) 9.62 (d,  $J = 12.1$  Hz, 2H, =**CH**-11), 7.98 (br s., 2H, 6-**OH**), 7.59 (s, 2H, **CH**<sub>A</sub>-4), 5.93 (ddt,  $J = 15.7, 10.5, 5.4$  Hz, 2H, **CH**-17), 5.57 (br s., 2H, 1-**OH**), 5.32 (d,  $J = 15.1$  Hz, 2H, **CH**<sub>a</sub>-18), 5.27 (d,  $J = 10.5$  Hz, 2H, **CH**<sub>b</sub>-18), 4.10 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H, **CH**<sub>2</sub>-16), 3.72 (hept,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-12), 2.11 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>-15), 1.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.53 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH**<sub>3</sub>-13).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  173.0 (**C**<sub>7</sub>), 163.0 (**C**<sub>11</sub>), 148.9 (**C**<sub>1</sub>), 147.1 (**C**<sub>6</sub>), 132.7 (**C**<sub>17</sub>), 131.9 (**C**<sub>3</sub>), 129.0 (**C**<sub>10</sub>), 127.4 (**C**<sub>5</sub>), 118.4 (**C**<sub>18</sub>), 118.2 (**C**<sub>4</sub>), 115.7 (**C**<sub>2</sub>), 114.6 (**C**<sub>9</sub>), 103.4 (**C**<sub>8</sub>), 52.5 (**C**<sub>16</sub>), 27.4 (**C**<sub>12</sub>), 20.4 (**C**<sub>13</sub>), 20.3 (**C**<sub>14</sub>), 20.0 (**C**<sub>15</sub>).

$R_f = 0.30$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

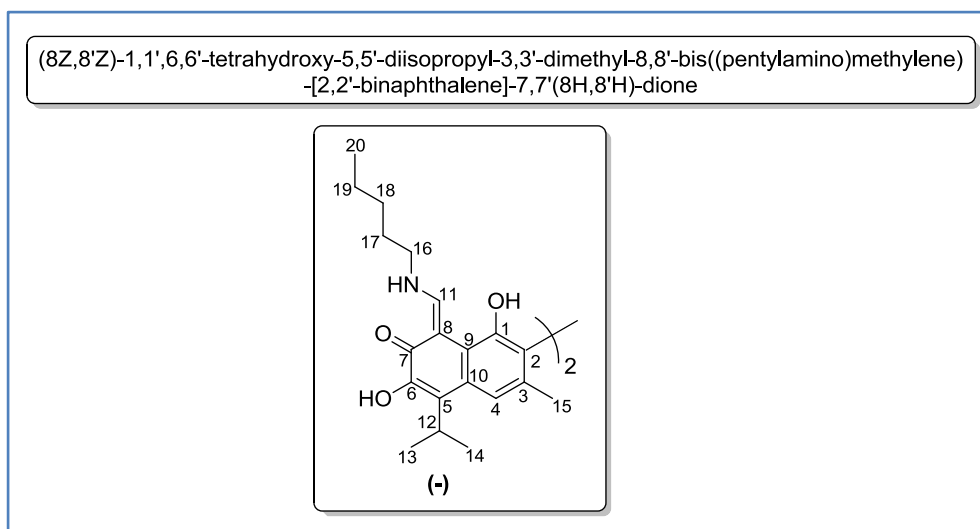
**MP** = 201-202°C.

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1606, 1490, 1227, 1156.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  597.2959, found 597.2969.

**Chiral HPLC**:  $R_t = 07.533$  min ( $ee > 88\%$ , *i*-PrOH/*n*-Heptane = 50:50).

## Compound 92d'



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 31%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.36 (br s., **2NH**) 9.63 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H, =**CH**-11), 8.02 (br s., 2H, **6-OH**), 7.60 (s, 2H, **CH<sub>Ar</sub>**-4), 5.57 (br s., 2H, **1-OH**), 3.73 (hept,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>**-12), 3.48 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4H, **CH<sub>2</sub>**-16), 2.12 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>**-15), 1.73 – 1.63 (m, 4H, **CH<sub>2</sub>**-17), 1.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-14), 1.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-13), 1.40 – 1.30 (m, 8H, **CH<sub>2</sub>**-18 & **CH<sub>2</sub>**-19), 0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>**-20).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  172.4 (**C<sub>7</sub>**), 162.9 (**C<sub>11</sub>**), 148.9 (**C<sub>1</sub>**), 147.2 (**C<sub>6</sub>**), 131.7 (**C<sub>3</sub>**), 128.9 (**C<sub>10</sub>**), 127.1 (**C<sub>5</sub>**), 118.2 (**C<sub>4</sub>**), 115.6 (**C<sub>2</sub>**), 114.7 (**C<sub>9</sub>**), 103.0 (**C<sub>8</sub>**), 50.9 (**C<sub>16</sub>**), 30.3 (**C<sub>17</sub>**), 28.7 (**C<sub>18</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 22.2 (**C<sub>19</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**), 13.9 (**C<sub>20</sub>**).

$R_f = 0.50$ , eluent (cyclohexane/ethyl acetate 8:2)

**MP** = 103-104°C

**IR** ( $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 1614, 1491, 1239, 1170.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  657.3898, found 657.3912.

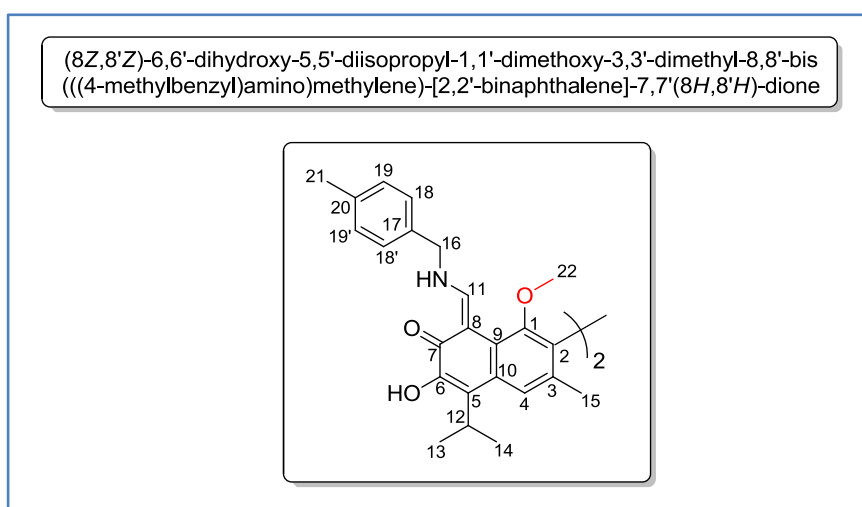
**Chiral HPLC:**  $R_t = 09,178$  min ( $ee > 93\%$ ,  $i\text{-PrOH}/n\text{-Heptane} = 50:50$ ).

### Selective protection of phenol groups on 1,1' position by dimethyl sulfate

Compound (**77k** Tableau 9) was solubilized in small volume of absolute methanol. Then 20 equivalents of dimethyl sulfate were added drop by drop. This mixture was stirred at room temperature. After 30 min a solution of KOH (4 M) was added (Ph = 8-9).

The mixture was stirred for 24 h. Water was added and the mixture was washed with chloroform 3 times. The combined organic layers were dried over  $MgSO_4$ , and the solvent was evaporated in vacuo. The crude residue was purified by chromatography on silica gel.

#### Compound 97



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 65%

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H$  13.50 (br s., **2NH**), 9.54 (s, 2H, =**CH-11**), 7.87 (br s., 2H, **6-OH**), 7.67 (s, 2H, **CH-4**), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-19 & CH<sub>Ar</sub>-19'**), 7.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H, **CH<sub>Ar</sub>-18 & CH<sub>Ar</sub>-18'**), 4.65 (br s., 4H, **CH<sub>2</sub>-16**), 3.71 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12**), 3.59 (s, 2H, **OCH<sub>3</sub>-22**), 2.32 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-21**), 2.12 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>-15**), 1.53 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14**), 1.51 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-13**).

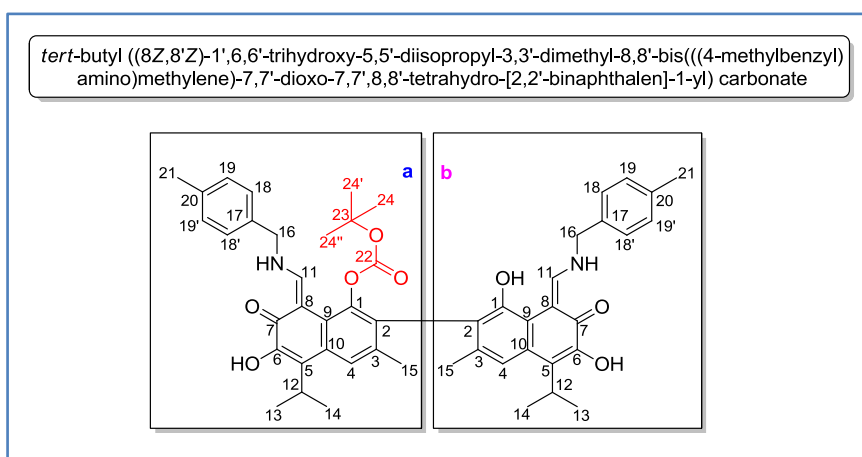
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_C$  173.2 (**C<sub>7</sub>**), 162.6 (**C<sub>11</sub>**), 152.5 (**C<sub>1</sub>**), 146.3 (**C<sub>6</sub>**), 138.1 (**C<sub>20</sub>**), 133.3 *Ar*(**C<sub>17</sub>**), 131.7 (**C<sub>3</sub>**), 2 x 129.7 (**C<sub>19</sub> & C<sub>19'</sub>**), 129.3 (**C<sub>10</sub>**), 128.0 (**C<sub>5</sub>**), 2 x 127.5 (**C<sub>18</sub> & C<sub>18'</sub>**), 121.1 (**C<sub>4</sub>**), 119.8 (**C<sub>2</sub>**), 116.5 (**C<sub>9</sub>**), 102.8 (**C<sub>8</sub>**), 58.2 (**C<sub>22</sub>**), 53.9 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub>**), 21.1 (**C<sub>21</sub>**), 20.4 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.1 (**C<sub>15</sub>**).

$R_f = 0.35$ , eluent (cyclohexane /ethyl acetate 8:2)

### Protection of 1-phenol group by Boc

To a solution of compound (**77k** Tableau 9) and pyridine (2.2 eq.) in DCM was added (2.2 eq.) of (Boc)<sub>2</sub>O. The mixture was stirred at reflux for 4 h. Purification by column chromatography on silica gel yielded the desired compound.

#### Compound 100



Yellow orange solid obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 79%

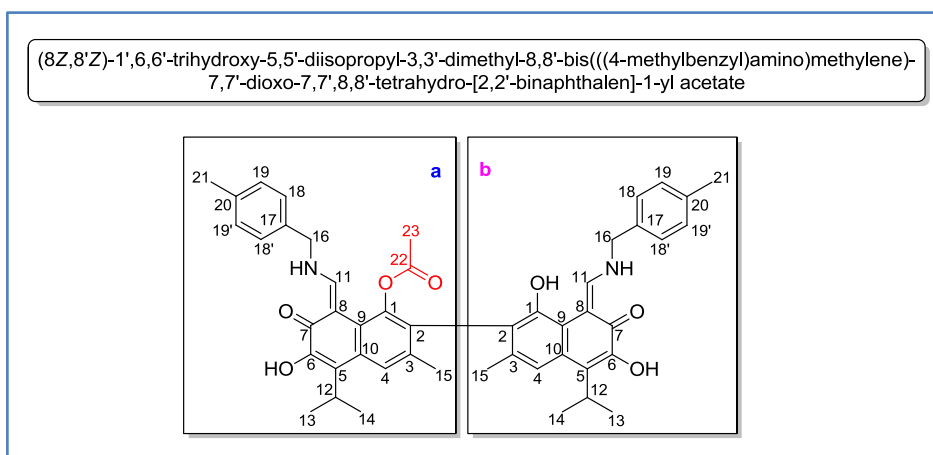
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 13.49 (br s., 1H, **2NH<sup>b</sup>**), 13.41 (s, 1H, **2NH<sup>a</sup>**), 9.81 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, **=CH-11<sup>b</sup>**), 9.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, **=CH-11<sup>a</sup>**), 7.92 (br s., 1H, **6-OH<sup>a</sup>**), 7.86 (s, 1H, **6-OH<sup>b</sup>**), 7.85 (s, 1H, **CH<sub>Ar</sub>-4<sup>a</sup>**), 7.54 (s, 1H, **CH<sub>Ar</sub>-4<sup>b</sup>**), 7.22 – 7.12 (m, 8H, **CH<sub>Ar</sub>-18, 18'<sup>a+b</sup> & CH<sub>Ar</sub>-19, CH<sub>Ar</sub>-19'<sup>a+b</sup>**), 5.67 (br s., 1H, **1-OH<sup>b</sup>**), 4.64 (s, 4H, **CH<sub>2</sub>-16<sup>a+b</sup>**), 3.73 (Hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>-12<sup>a+b</sup>**), 2.34 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>-21<sup>a</sup>**), 2.33 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>-21<sup>b</sup>**), 2.16 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>-15<sup>a</sup>**), 2.11 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>-15<sup>b</sup>**), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14<sup>a+b</sup>**), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-14<sup>a+b</sup>**), 1.06 (s, 9H, **CH<sub>3</sub>-24 & 24' & 24''<sup>b</sup>**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 173.7 (**C<sub>7</sub>**), 172.9 (**C<sub>7</sub>**), 162.9 (**C<sub>11</sub>**), 160.2 (**C<sub>11</sub>**), 151.9 (**C<sub>22</sub>**), 148.0 (**C<sub>1</sub>**), 146.9 (**C<sub>6</sub>**), 146.4 (**C<sub>6</sub>**), 144.1 (**C<sub>1</sub>**), 138.2 (**C<sub>20</sub>**), 137.9 (**C<sub>20</sub>**), 133.5 (**C<sub>17</sub>**), 133.2 (**C<sub>17</sub>**), 133.0 (**C<sub>3</sub>**), 131.2 (**C<sub>3</sub>**), 2 x 129.8 (**C<sub>19</sub> & C<sub>19'</sub>**), 2 x 129.6 (**C<sub>19</sub> & C<sub>19'</sub>**), 128.9 (**C<sub>10</sub>**), 127.9 (**C<sub>10</sub>**), 127.7 (**C<sub>5</sub>**), 127.5 (**C<sub>5</sub>**), 2 x 127.4 (**C<sub>18</sub> & C<sub>18'</sub>**), 2 x 127.3 (**C<sub>18</sub> & C<sub>18'</sub>**), 126.7 (**C<sub>9</sub>**), 123.4 (**C<sub>4</sub>**), 120.6 (**C<sub>2</sub>**), 120.2 (**C<sub>2</sub>**), 117.8 (**C<sub>4</sub>**), 115.8 (**C<sub>9</sub>**), 103.6 (**C<sub>8</sub>**), 102.0 (**C<sub>8</sub>**), 84.2 (**C<sub>23</sub>**), 54.5 (**C<sub>16</sub>**), 54.2 (**C<sub>16</sub>**), 27.4 (**C<sub>12</sub><sup>a+b</sup>**), 27.2 (x3 **C<sub>24</sub>, C<sub>24'</sub> & C<sub>24''</sub>**), 21.1 (**C<sub>21</sub><sup>a+b</sup>**), 20.6 (**C<sub>13</sub>**), 20.5 (**C<sub>14</sub>**), 20.4 (**C<sub>15</sub>**), 20.3 (**C<sub>13</sub>**), 20.3 (**C<sub>14</sub>**), 20.0 (**C<sub>15</sub>**).

### Protection of 1-phenol group by OAc

To a solution of compound (**77k** Tableau 9) and pyridine (2.2 eq.) in DCM was added (2.2 eq.) of acetic anhydride. The mixture was stirred at room temperature for 24 h. Purification by column chromatography on silica gel yielded the desired compound.

#### Compound 101



Yellow orange obtained by column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

**Yield:** 24%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  13.49 (br s., 1H,  $2\text{NH}^b$ ), 13.35 br s., 1H,  $2\text{NH}^a$ ), 9.77 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $=\text{CH}-11^b$ ), 8,90 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $=\text{CH}-11^a$ ), 7,92 (br s., 1H,  $6-\text{OH}^b$ ), 7.82 (s, 2H,  $6-\text{OH}^a$  &  $\text{CH}-4^a$ ), 7.49 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}-4^b$ ), 7.23 – 7.11 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}-18$ ,  $18'^{a+b}$  &  $\text{CH}_{\text{Ar}}-19$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}-19'^{a+b}$ ), 5.48 (br s., 1H,  $1-\text{OH}^b$ ), 4.63 (d,  $J = 3.6$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2-16^{a+b}$ ), 3.70 (Hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3-12^{a+b}$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3-21^b$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3-21^a$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3-15^a$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3-15^b$ ), 1.56 – 1.48 (m, 15H, x2  $\text{CH}_3-14^{a+b}$  &  $\text{CH}_3-23$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  173.6 ( $\text{C}_7$ ), 172.8 ( $\text{C}_7$ ), 169.7 ( $\text{C}_{22}$ ), 163.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 159.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 147.9 ( $\text{C}_1$ ), 146.8 ( $\text{C}_6$ ), 146.6 ( $\text{C}_6$ ), 144.4 ( $\text{C}_1$ ), 138.4 ( $\text{C}_{20}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{20}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{17}$ ), 132.7 ( $\text{C}_3$ ), 130.8 ( $\text{C}_3$ ), 2 x 129.9 ( $\text{C}_{19}$  &  $\text{C}_{19'}$ ), 2 x 129.6 ( $\text{C}_{19}$  &  $\text{C}_{19'}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 127.5 ( $\text{C}_5$ ), 127.4 ( $\text{C}_5$ ), 2 x 127.6 ( $\text{C}_{18}$  &  $\text{C}_{18'}$ ), 2 x 127.3 ( $\text{C}_{18}$  &  $\text{C}_{18'}$ ), 126.1 ( $\text{C}_9$ ), 123.4 ( $\text{C}_4$ ), 120.3 ( $\text{C}_2$ ), 120.6 ( $\text{C}_2$ ), 117.3 ( $\text{C}_4$ ), 115.4 ( $\text{C}_9$ ), 103.6 ( $\text{C}_8$ ), 102.0 ( $\text{C}_8$ ), 54.3 ( $\text{C}_{16}$ ), 53.6 ( $\text{C}_{16}$ ), 2 x 27.4 ( $\text{C}_{12}^{a+b}$ ), 2 x 21.1 ( $\text{C}_{21}^{a+b}$ ), 20.4 ( $\text{C}_{15}$  &  $\text{C}_{23}$ ), 20.3 ( $\text{C}_{13}^{a+b}$ ), 20.2 ( $\text{C}_{14}^{a+b}$ ), 20.0 ( $\text{C}_{15}$ ).



## Référence bibliographique

- [1] P. A. Fryxell, *Ann. Mo. Bot. Gard.* **1969**, *56*, 179–250.
- [2] M. Botineau, J.-M. Pelt, *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*, Éd. Tec & Doc, Paris, **2010**.
- [3] F. (1950-) Couplan, Y. Doux, Y. Doux, *L'album des plantes et des fleurs / François Couplan*, Delachaux Et Niestlé. Lausanne, Paris, **2001**.
- [4] A. Cronquist, *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*, New York : Columbia University Press, **1981**.
- [5] A. Cronquist, *The Evolution and Classification of Flowering Plants*, New York Botanical Garden, **1988**.
- [6] R. Dahlgren, *Nord. J. Bot.* **1983**, *3*, 119–149.
- [7] A. L. Takhtadzhian, A. Takhtajan, *Diversity and Classification of Flowering Plants*, New York, N.Y. : Columbia University Press, **1997**.
- [8] R. F. Thorne, *Bot. Rev.* **1992**, *58*, 225–327.
- [9] T. A. P. Group, *Ann. Mo. Bot. Gard.* **1998**, *85*, 531–553.
- [10] *Bot. J. Linn. Soc.* **2003**, *141*, 399–436.
- [11] *Bot. J. Linn. Soc.* **2009**, *161*, 105–121.
- [12] M. W. Chase, M. J. M. Christenhusz, M. F. Fay, J. W. Byng, W. S. Judd, D. E. Soltis, D. J. Mabberley, A. N. Sennikov, P. S. Soltis, P. F. Stevens, *Bot. J. Linn. Soc.* **2016**, *181*, 1–20.
- [13] W. S. Alverson, B. A. Whitlock, R. Nyffeler, C. Bayer, D. A. Baum, *Am. J. Bot.* **1999**, *86*, 1474–1486.
- [14] C. Bayer, M. F. Fay, A. Y. D. Bruijn, V. Savolainen, C. M. Morton, K. Kubitzki, W. S. Alverson, M. W. Chase, *Bot. J. Linn. Soc.* **1999**, *129*, 267–303.
- [15] D. A. Baum, S. Dewitt Smith, A. Yen, W. S. Alverson, R. Nyffeler, B. A. Whitlock, R. L. Oldham, *Am. J. Bot.* **2004**, *91*, 1863–1871.
- [16] J. A. Tate, J. Fuertes Aguilar, S. J. Wagstaff, J. C. La Duke, T. A. Bodo Slotta, B. B. Simpson, *Am. J. Bot.* **2005**, *92*, 584–602.
- [17] K. Kubitzki, M. W. Chase, in *Flower. Plants · Dicotyledons Malvales Capparales Non-Betalain Caryophyllales* (Eds.: K. Kubitzki, C. Bayer), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2003**, pp. 12–16.
- [18] W. M. Said, T. R. Mohamed, A. A. Elhalwagi, Z. M. Ahmed, **n.d.**, 12.
- [19] P. A. Fryxell, *Bot. Gaz.* **1968**, *129*, 296–308.
- [20] M. M. Koopman, D. A. Baum, *Syst. Bot.* **2008**, *33*, 364–374.
- [21] B. E. Pfeil, C. L. Brubaker, L. A. Craven, M. D. Crisp, *Syst. Bot.* **2002**, *27*, 333–350.
- [22] H. L. Edlin, *New Phytol.* **1935**, *34*, 122–143.
- [23] A. Krapovickas, **2003**, 43.
- [24] F. Areces-Berazain, J. D. Ackerman, *Bot. J. Linn. Soc.* **2016**, *181*, 171–198.
- [25] “Bonplandia (1860) - Bayerische Staatsbibliothek,” can be found under <https://opacplus.bsb-muenchen.de/Vta2/bsb10229448/bsb:10341671?lang=de&view=default&c=default&queries=M ax+Ernst>, **n.d.**
- [26] A. J. Cavanilles, *Monadelphiae Classis Dissertationes Decem*, TheClassics.Us, **2013**.
- [27] A. L. de Jussieu, *Antonii Laurentii de Jussieu Genera Plantarum :Secundum Ordines Naturales Disposita, Juxta Methodum in Horto Regio Parisiensi Exaratam, Anno M.DCC.LXXIV.*, Apud Viduam Herissant Et Theophilum Barrois, Parisiis :, **1789**.
- [28] C. von (1707-1778) A. Linné, *Caroli a Linne. Praelectiones in Ordines Naturales Plantarum. E Proprio et Jo. Chr. Fabricii ... Msto. Edidit Paulus Diet. Giseke. Accessit Uberior Palmarum et Scitaminum Expositio Praeter Plurium Novorum Generum Reductiones Cum Mappa Geographico-Genealogica Affinitatum Ordinum, et Aliquot Fructuum Palmarum Figurae*, Impensis B.G. Hoffmanni. Hamburgi, **1792**.

- [29] C. von Linné, K. L. Willdenow, *Species Plantarum : Exhibentes Plantas Rite Cognitas Ad Genera Relatas, Cum Differentiis Specificis, Nominibus Trivialibus, Synonymis Selectis, Locis Natalibus, Secundum Systema Sexuale Digestas /*, Impensis G.C. Nauk, Berolini :, **1797**.
- [30] A. P. de Candolle, A. de Candolle, *Prodromus Systematis Naturalis Regni Vegetabilis, Sive, Enumeratio Contracta Ordinum Generum Specierumque Plantarum Huc Usque Cognitarium, Juxta Methodi Naturalis, Normas Digesta*, Sumptibus Sociorum Treuttel Et Würtz, Parisii :, **1824**.
- [31] J. B. Hutchinson, *New Phytol.* **1947**, *46*, 123–141.
- [32] P. A. Fryxell, *Taxon* **1967**, *16*, 316–324.
- [33] J.-P. Lebrun, *Introduction à la flore d’Afrique*, Quae, **2001**.
- [34] “MUNIER Pierre - L’Assaba. Essai monographique,” can be found under <http://soumbala.com/l-assaba-essai-monographique.html>, **n.d.**
- [35] A. O. Khalifa, *La région du Tagant en Mauritanie: L’oasis de Tijigja entre 1660 et 1960*, KARTHALA Editions, **1998**.
- [36] K. Konaté, A. Souza, A. Y. Coulibaly, N. T. R. Meda, M. Kiendrebeogo, A. Lamien-Meda, J. Millogo-Rasolodimby, M. Lamidi, O. G. Nacoulma, *Pak. J. Biol. Sci. PJS* **2010**, *13*, 1092–1098.
- [37] M. J. Lukefahr, P. A. Fryxell, *Econ. Bot.* **1967**, *21*, 128–131.
- [38] R. Adams, T. A. Geissman, J. D. Edwards, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 555–574.
- [39] S. P. Koltun, K. M. Decossas, J. Pominski, W. A. Pons, E. L. Patton, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1959**, *36*, 349–352.
- [40] “FAOSTAT,” can be found under <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QD>, **n.d.**
- [41] S. Boonsri, C. Karalai, C. Ponglimanont, S. Chantrapomma, A. Kanjana-opas, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1173–1177.
- [42] M. J. Lukefahr, P. A. Fryxell, *Econ. Bot.* **1967**, *21*, 128–131.
- [43] A. A. Bell, R. D. Stipanovic, C. R. Howell, P. A. Fryxell, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 225–231.
- [44] A. A. Bell, R. D. Stipanovic, C. R. Howell, P. A. Fryxell, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 225–231.
- [45] J. Liu, C. R. Benedict, R. D. Stipanovic, A. A. Bell, *Plant Physiol.* **1999**, *121*, 1017–1024.
- [46] C. F. Kuhlmann, *Compt Rendus* **1861**, *53*, 444–452.
- [47] J. Longmore, *J Soc Chem Ind* **1886**, *5*, 200.
- [48] L. Marchlewski, *J. Für Prakt. Chem.* **1899**, *60*, 84–90.
- [49] E. P. Clark, *J. Biol. Chem.* **1927**, *75*, 725–739.
- [50] J. D. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3798–3799.
- [51] N. I. Baram, A. I. Ismailov, F. G. Kamaev, V. B. Leont’ev, *Chem. Nat. Compd.* **1976**, *12*, 221–224.
- [52] B. Brzezinski, J. Olejnik, S. Paszyc, T. F. Aripov, *J. Mol. Struct.* **1990**, *220*, 261–268.
- [53] B. Brycki, B. Brzezinski, B. Marciniak, S. Paszyc, *Spectrosc. Lett.* **1991**, *24*, 509–518.
- [54] M. K. Dowd, *Chirality* **2003**, *15*, 486–493.
- [55] B. Brzezinski, J. Olejnik, S. Paszyc, *J. Mol. Struct.* **1990**, *239*, 23–31.
- [56] Kenar James A., *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 269–302.
- [57] J. W. Jaroszewski, K. Schaumburg, H. Kofod, *NMR Spectroscopy in Drug Research: Proceedings of the Alfred Benzon Symposium 26 Held at the Premises of the Royal Danish Academy of Sciences and Letters, Copenhagen 16-20 August 1987*, Wiley-Blackwell, **1988**.
- [58] A. B. Wood, F. V. Robinson, R. C. Lago, *Chem. Ind.* **1969**, *48*, 1738–1739.
- [59] R. Bishop, D. D. MacNicol, F. Toda, *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 6*, Elsevier, Oxford, **1996**.
- [60] N. D. Abdullaev, A. A. Tyshchenko, I. P. Nazarova, N. T. Ul’chenko, M. R. Yagudaev, A. I. Glushenkova, *Chem. Nat. Compd.* **1990**, *26*, 129–138.
- [61] D. L. V. Jagt, L. M. D. and R. E. Royer, “Gossypol Prototype of Inhibitors Targeted to Dinucleotide Folds,” can be found under <http://www.eurekaselect.com/65603/article>, **2000**.
- [62] R. E. Royer, R. G. Mills, L. M. Deck, G. J. Mertz, D. L. Vander Jagt, *Pharmacol. Res.* **1991**, *24*, 407–412.
- [63] L. Tai-Shun, R. F. Schinazi, J. Zhu, E. Birks, R. Carbone, S. Yikang, W. Kemei, H. Liang, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *46*, 251–255.
- [64] P. F. HEINSTEIN, D. L. HERMAN, S. B. TOVE, F. H. SMITH, **2018**, *245*, 9.

- [65] Y.-H. Wang, G. Davila-Huerta, M. Essenberg, *Phytochemistry* **2003**, *64*, 219–225.
- [66] G. S. Martin, J. Liu, C. R. Benedict, R. D. Stipanovic, C. W. Magill, *Phytochemistry* **2003**, *62*, 31–38.
- [67] C. R. Benedict, J. Liu, R. D. Stipanovic, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 356–361.
- [68] D. H. R. Barton, P. D. Mayo, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1957**, *11*, 189–211.
- [69] X. Tian, J.-X. Ruan, J.-Q. Huang, C.-Q. Yang, X. Fang, Z.-W. Chen, H. Hong, L.-J. Wang, Y.-B. Mao, S. Lu, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2018**, 201805085.
- [70] P. Luo, Y.-H. Wang, G.-D. Wang, M. Essenberg, X.-Y. Chen, *Plant J.* **2001**, *28*, 95–104.
- [71] Y. Cai, Y. Xie, J. Liu, *Agron. Sustain. Dev.* **2010**, *30*, 181–190.
- [72] T. A. Wagner, J. Liu, L. S. Puckhaber, A. A. Bell, H. Williams, R. D. Stipanovic, *Phytochemistry* **2015**, *115*, 59–69.
- [73] K. M. Herrmann, L. M. Weaver, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1999**, *50*, 473–503.
- [74] J. D. Edwards, J. L. Cashaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2283–2285.
- [75] M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3124–3127.
- [76] L. B. Davin, H.-B. Wang, A. L. Crowell, D. L. Bedgar, D. M. Martin, S. Sarkanen, N. G. Lewis, *Science* **1997**, *275*, 362–367.
- [77] D. Liao, H. Li, X. Lei, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 18–21.
- [78] L. Li, Y. Liu, Q. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 8014–8021.
- [79] J. Wei, D. L. Vander Jagt, R. E. Royer, L. M. Deck, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5757–5760.
- [80] G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1980**, *0*, 1862–1865.
- [81] H. Stobbe, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2312–2319.
- [82] A. I. Zaki, *Phytopathology* **1972**, *62*, 1398.
- [83] F. E. Carruth, *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, *40*, 647–663.
- [84] K. N. Campbell, R. C. Morris, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1723–1728.
- [85] S. T. Rajendra, C. Kailash, *Removal of Gossypol from Cotton Seed Products*, **1962**, US3043856A.
- [86] R. H. Zhou, X. D. Lin, *Contraception* **1988**, *37*, 239–245.
- [87] W. A. Pons, P. H. Eaves, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1967**, *44*, 460–465.
- [88] P. A. Anderson, S. M. Sneed, G. R. Skurray, K. J. Carpenter, *J. Agric. Food Chem.* **1984**, *32*, 1048–1053.
- [89] N. S. Ilkevych, G. Schroeder, V. I. Rybachenko, K. Y. Chotiy, R. A. Makarova, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2012**, *86*, 328–335.
- [90] V.-T. Dao, C. Gaspard, M. Mayer, G. H. Werner, S. N. Nguyen, R. J. Michelot, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 805–813.
- [91] K. L. Ziyaev, F. G. Kamaev, N. I. Baram, L. Biktimirov, A. I. Ismailov, *Chem. Nat. Compd.* **1997**, *33*, 545–547.
- [92] N. I. Baram, F. G. Kamaev, *Struct. Gossypol Arylimines Ibid* **1988**, *24*, 550–553.
- [93] S. A. Matlin, S. Roshdy, Q. B. Cass, L. C. Freitas, R. L. Longo, I. Malvestiti, *J. Braz. Chem Soc* **1990**, *1*, 128–133.
- [94] P. Przybylski, K. Pyta, J. Stefańska, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, A. Huczyński, B. Brzezinski, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4393–4403.
- [95] X. Wang, C. P. Howell, F. Chen, J. Yin, Y. Jiang, in *Adv. Food Nutr. Res.*, Academic Press, **2009**, pp. 215–263.
- [96] K. Dodou, R. J. Anderson, W. J. Lough, D. A. P. Small, M. D. Shelley, P. W. Groundwater, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4228–4237.
- [97] Y. Lu, J. Li, C.-E. Dong, J. Huang, H.-B. Zhou, W. Wang, *Future Med. Chem.* **2017**, *9*, 1243–1275.
- [98] V.-T. Dao, M. K. Dowd, C. Gaspard, M.-T. Martin, J. Hémez, O. Laprévote, M. Mayer, R. J. Michelot, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2001–2006.
- [99] N. Kunesch, M. P. Barbier, A. Dalkafouki, J. E. Poisson, *Ann. Pharm. Fr.* **1990**, *48*, 1–6.
- [100] B. Brzezinski, J. Rozwadowski, B. Marciniak, S. Paszyc, *J. Mol. Struct.* **1997**, *435*, 275–279.
- [101] P. Przybylski, G. Wojciechowski, B. Brzezinski, H. Kozubek, B. Marciniak, S. Paszyc, *J. Mol. Struct.* **2001**, *569*, 147–155.
- [102] B. Brzezinski, B. Marciniak, S. Paszyc, G. Zundel, *J. Mol. Struct.* **1992**, *268*, 61–66.

- [103] B. Brzezinski, S. Paszyc, G. Zundel, *J. Mol. Struct.* **1991**, *246*, 45–51.
- [104] P. J. E. Quintana, A. de Peyster, S. Klitzke, H. J. Park, *Toxicol. Lett.* **2000**, *117*, 85–94.
- [105] P. Przybylski, G. Schroeder, B. Brzezinski, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 6137–6143.
- [106] P. Przybylski, G. Schroeder, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 289–297.
- [107] P. Przybylski, J. Kira, G. Schroeder, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 8061–8069.
- [108] P. Przybylski, G. Schroeder, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2003**, *658*, 115–124.
- [109] P. Przybylski, G. Schroeder, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2004**, *699*, 65–77.
- [110] P. Przybylski, W. Schilf, W. Lewandowska, B. Brzezinski, *Biopolymers* **2006**, *83*, 213–225.
- [111] G. A. Melson, in *Coord. Chem. Macrocycl. Compd.* (Ed.: G.A. Melson), Springer US, Boston, MA, **1979**, pp. 17–144.
- [112] S. D. Lepore, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6437–6439.
- [113] N. G. Lukyanenko, V. N. Pastushok, A. V. Bordunov, V. I. Vetrogon, N. I. Vetrogon, J. S. Bradshaw, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1994**, *0*, 1489–1493.
- [114] H. Zhang, I. H. Chu, S. Leming, D. V. Dearden, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7415–7417.
- [115] I.-H. Chu, H. Zhang, D. V. Dearden, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5736–5744.
- [116] R. F. Miller, D. J. Butterbaugh, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1729–1731.
- [117] R. C. Morris, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1731–1735.
- [118] M. S. Abdugabbarov, N. I. Baram, A. I. Ismailov, R. Razakov, *Chem. Nat. Compd.* **1980**, *16*, 30–33.
- [119] B. T. Ibragimov, K. M. Beketov, S. A. Talipov, R. G. Mardanov, *Chem. Nat. Compd.* **1995**, *31*, 575–578.
- [120] R. E. Royer, L. M. Deck, T. J. Vander Jagt, F. J. Martinez, R. G. Mills, S. A. Young, D. L. Vander Jagt, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2427–2432.
- [121] J. Yin, L. Jin, F. Chen, X. Wang, A. Kitaygorodskiy, Y. Jiang, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2070–2074.
- [122] R. F. Miller, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1736–1738.
- [123] E. P. Clark, *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 159–166.
- [124] J. Wei, S. Kitada, M. F. Rega, J. L. Stebbins, D. Zhai, J. Cellitti, H. Yuan, A. Emdadi, R. Dahl, Z. Zhang, et al., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4511–4523.
- [125] J. E. Mellon, C. A. Zelaya, M. K. Dowd, S. B. Beltz, M. A. Klich, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 2740–2745.
- [126] Y. Zhan, G. Jia, D. Wu, Y. Xu, L. Xu, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2009**, *342*, 223–229.
- [127] J. Wei, S. Kitada, J. L. Stebbins, W. Placzek, D. Zhai, B. Wu, M. F. Rega, Z. Zhang, J. Cellitti, L. Yang, et al., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8000–8011.
- [128] Y. Z. and G. Jia, “A Novel Synthesis Method of Apogossypolone and its Antitumor Activity,” can be found under <http://www.eurekaselect.com/84071/article>, **2009**.
- [129] G. Zhu, D. Chen, J. Huang, C. Chi, F. Liu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2316–2320.
- [130] A. I. Ismailov, Z. Shukurov, S. A. Talipov, F. G. Kamaev, R. G. Mardanov, B. T. Ibragimov, *Chem. Nat. Compd.* **1994**, *30*, 42–48.
- [131] S. A. Talipov, B. T. Ibragimov, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1999**, *33*, 27–38.
- [132] E. P. Clark, *J. Biol. Chem.* **1928**, *77*, 81–87.
- [133] R. H. Haas, D. A. Shirley, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4111–4113.
- [134] V.-T. Dao, M. K. Dowd, C. Gaspard, M.-T. Martin, J. Hémez, O. Laprèvote, M. Mayer, R. J. Michelot, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2001–2006.
- [135] E. W. Scheiffele, D. A. Shirley, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3617–3620.
- [136] L. Zhang, X. X. Cao, H. X. Jiang, B. Jiang, Y. X. Cui, *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 716–719.
- [137] V.-T. Dao, M. K. Dowd, M.-T. Martin, C. Gaspard, M. Mayer, R. J. Michelot, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 619–624.
- [138] E. W. Scheiffele, D. A. Shirley, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3617–3620.
- [139] B. Krishnaswamy, K. S. Murty, T. R. Seshadri, *Proc Indian Acad Sci Chem Sci 19A* **1944**, 370–376.

- [140] N. I. Baram, A. I. Ismailov, *Chem. Nat. Compd.* **1993**, *29*, 275–287.
- [141] T. T. Le, N. T. T. Chau, T. T. Nguyen, J. Brien, T. T. Thai, A. Nourry, A.-S. Castanet, K. P. P. Nguyen, J. Mortier, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 601–608.
- [142] V. I. Ognyanov, O. S. Petrov, E. P. Tiholov, N. M. Mollov, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 353–360.
- [143] E. L. Hove, Z. Hove, *J. Biol. Chem.* **1944**, *156*, 311–621.
- [144] E. L. Hove, *J Biol Chem* **1944**, *156*, 633–42.
- [145] X. Fan, X. Wang, F. Chen, D. Geller, P. Wan, *Open Fuels Energy Sci. J.* **2008**, *1*.
- [146] W. G. Bickford, F. C. Pack, L. E. Castillon, C. H. Mack, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1954**, *31*, 91–93.
- [147] D. N. Dalimov, E. N. Mukhamedzhanova, V. B. Shneivais, L. Biktimirov, A. I. Ismailov, F. G. Kamaev, *Chem. Nat. Compd.* **1989**, *25*, 603–607.
- [148] X. Wang, T. H. Beckham, J. C. Morris, F. Chen, J. D. Gangemi, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 4393–4398.
- [149] A. S.-H. Li, B. Bandy, S.-S. Tsang, A. J. Davison, *Free Radic. Res.* **2000**, *33*, 551–566.
- [150] M. A. Hadley, Y. C. Lin, M. Dym, *J. Androl.* **1981**, *2*, 190–199.
- [151] Y. C. Lin, T. Fukaya, Y. Rikihisa, A. Walton, *Life Sci.* **1985**, *37*, 39–47.
- [152] P. B. Coulson, R. L. Snell, C. Parise, *Int. J. Androl.* **1980**, *3*, 507–518.
- [153] D. P. Waller, H. H. S. Fong, G. A. Cordell, D. D. Soejarto, *Contraception* **1981**, *23*, 653–660.
- [154] M. C. Chang, Z. Gu (Chi-ping Ku), S. K. Saksena, *Contraception* **1980**, *21*, 461–469.
- [155] J. Arshami, J. L. Ruttle, *Theriogenology* **1988**, *30*, 507–516.
- [156] S. Chongthammakun, C. Ekavipat, B. Sanitwongse, K. Pavasuthipaisit, *Contraception* **1986**, *34*, 323–331.
- [157] Z. H. Yu, H. C. Chan, *Adv. Contracept. Deliv. Syst. CDS* **1994**, *10*, 23–33.
- [158] Z.-H. Yu, H. C. Chan, *Int. J. Androl.* **1998**, *21*, 2–7.
- [159] B. Zhang, Y. Liu, Z. Wang, Y. Li, Q. Wang, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 10266–10277.
- [160] R. J. Radloff, L. M. Deck, R. E. Royer, D. L. Vander Jagt, *Pharmacol. Res. Commun.* **1986**, *18*, 1063–1073.
- [161] P. H. Dorsett, E. E. Kerstine, L. J. Powers, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1073–1075.
- [162] B. Polsky, S. J. Segal, P. A. Baron, J. W. M. Gold, H. Ueno, D. Armstrong, *Contraception* **1989**, *39*, 579–587.
- [163] V. Razakantoanina, N. K. P. Phung, G. Jaureguiberry, *Parasitol. Res.* **2000**, *86*, 665–668.
- [164] A. A. Bell, *Phytopathology* **1967**, *57*, 759.
- [165] E. C. Jensen, C. Ogg, K. W. Nickerson, *Appl Env. Microbiol* **1992**, *58*, 2505–2508.
- [166] D. V. Vadehra, N. R. Kalla, M. Saxena, R. Hashia, P. Kaur, L. K. Gupta, *IRCS Med. Sci.-Biochem.* **1985**, *13*, 10–11.
- [167] W.-W. Tso, *Cancer Lett.* **1984**, *24*, 257–261.
- [168] C. C. Benz, M. A. Keniry, J. M. Ford, A. J. Townsend, F. W. Cox, S. Palayoor, S. A. Matlin, W. N. Hait, K. H. Cowan, *Mol. Pharmacol.* **1990**, *37*, 840–847.
- [169] M. Zhang, H. Liu, R. Guo, Y. Ling, X. Wu, B. Li, P. P. Roller, S. Wang, D. Yang, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 93–103.
- [170] Y.-W. HUANG, L.-S. WANG, H.-L. CHANG, W. YE, M. K. DOWD, P. J. WAN, Y. C. LIN, *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 1925–1933.
- [171] A. Balci, F. I. Sahin, A. Ekmekci, *Tohoku J. Exp. Med.* **1999**, *189*, 51–57.
- [172] R. C. Stein, A. E. A. Joseph, S. A. Matlin, D. C. Cunningham, H. T. Ford, R. C. Coombes, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1992**, *30*, 480–482.
- [173] M. R. Flack, R. G. Pyle, N. M. Mullen, B. Lorenzo, Y. W. Wu, R. A. Knazek, B. C. Nisula, M. M. Reidenberg, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1993**, *76*, 1019–1024.
- [174] G. P. Tuszyński, G. Cossu, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 768–771.
- [175] C. Benz, M. Keniry, H. Goldberg, *Contraception* **1988**, *37*, 221–228.
- [176] T. Coyle, S. Levante, M. Shetler, J. Winfield, *J. Neurooncol.* **1994**, *19*, 25–35.
- [177] L. J. Rosenberg, R. C. Adlakha, D. M. Desai, P. N. Rao, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gene Struct. Expr.* **1986**, *866*, 258–267.
- [178] Y. Wang, P. N. Rao, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 35–38.

- [179] R. Zaidi, S. M. Hadi, *J. Biochem. Toxicol.* **1992**, *7*, 213–217.
- [180] P. Juin, O. Geneste, E. Raimbaud, J. A. Hickman, *Biochim. Biophys. Acta BBA-Mol. Cell Res.* **2004**, *1644*, 251–260.
- [181] X. Wang, J. Wang, S. C. H. Wong, L. S. N. Chow, J. M. Nicholls, Y. C. Wong, Y. Liu, D. L. W. Kwong, J. S. T. Sham, S. W. Tsao, *Life Sci.* **2000**, *67*, 2663–2671.
- [182] S. Shangary, D. E. Johnson, *Leukemia* **2003**, *17*, 1470.
- [183] **N.d.**, 3.
- [184] M. Ōki, *Top. Stereochem.* **1983**, 1–81.
- [185] K. R. Wilson, R. E. Pincock, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1474–1478.
- [186] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc. Trans.* **1922**, *121*, 614–620.
- [187] K. Mislow, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 683–689.
- [188] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385–415.
- [189] L. Huang, Y.-K. Si, G. Snatzke, D.-K. Zheng, J. Zhou, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 2664–2666.
- [190] T. B. Freedman, X. Cao, R. V. Oliveira, Q. B. Cass, L. A. Nafie, *Chirality* **2003**, *15*, 196–200.
- [191] Q. B. Cass, E. Tiritan, S. A. Matlin, E. C. Freire, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2655–2657.
- [192] S. C. Datta, V. V. S. Murti, T. R. Seshadri, *Indian J. Chem.* **1972**.
- [193] T. J. King, L. B. De Silva, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 261–263.
- [194] I. Effenberger, B. Zhang, L. Li, Q. Wang, Y. Liu, I. Klaiber, J. Pfannstiel, Q. Wang, A. Schaller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14660–14663.
- [195] Y. Yu-Wen, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *20*, 65–78.
- [196] S. A. Matlin, A. Belenguer, R. G. Tyson, A. N. Brookes, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1987**, *10*, 86–91.
- [197] T. S. Lin, R. Schinazi, B. P. Griffith, E. M. August, B. F. Eriksson, D. K. Zheng, L. A. Huang, W. H. Prusoff, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 2149–2151.
- [198] M. T. González-Garza, S. A. Matlin, B. D. Mata-Cárdenas, S. Said-Fernández, *J. Pharm. Pharmacol.* **1993**, *45*, 144–145.
- [199] V. Band, A. P. Hoffer, H. Band, A. E. Rhinehardt, R. C. Knapp, S. A. Matlin, D. J. Anderson, *Gynecol. Oncol.* **1989**, *32*, 273–277.
- [200] L. Zhang, H. Jiang, X. Cao, H. Zhao, F. Wang, Y. Cui, B. Jiang, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3961–3972.
- [201] M. D. Shelley, L. Hartley, R. G. Fish, P. Groundwater, J. J. G. Morgan, D. Mort, M. Mason, A. Evans, *Cancer Lett.* **1999**, *135*, 171–180.
- [202] Y. Yu-Wen, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *20*, 65–78.
- [203] M. C. Lindberg, R. H. Naqvi, S. A. Matlin, R. H. Zhou, G. Bialy, R. P. Blye, *Int. J. Androl.* **1987**, *10*, 619–623.
- [204] A. P. Hoffer, A. Agarwal, P. Meltzer, R. Naqvi, S. A. Matlin, *Contraception* **1988**, *37*, 301–331.
- [205] N. Tanphaichitr, L. M. Fitzgerald, S. A. Matlin, *J. Androl.* **1988**, *9*, 270–277.
- [206] J. M. Ford, W. N. Hait, S. A. Matlin, C. C. Benz, *Cancer Lett.* **1991**, *56*, 85–94.
- [207] X. S. Liang, A. J. Rogers, C. L. Webber, T. J. Ormsby, M. E. Tiritan, S. A. Matlin, C. C. Benz, *Invest. New Drugs* **1995**, *13*, 181–186.
- [208] M. T. González-Garza, S. A. Matlin, B. D. Mata-Cárdenas, S. Said-Fernández, *Arch. Med. Res.* **1993**, *24*, 183–187.
- [209] J. W. Jaroszewski, T. Strøm-Hansen, L. L. Hansen, *Chirality* **1992**, *4*, 216–221.
- [210] A. I. Meyers, J. J. Willemsen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493–10511.
- [211] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3061–3062.
- [212] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
- [213] A. I. Meyers, M. J. McKennon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5869–5872.
- [214] E. Baumann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218–3222.
- [215] C. Schotten, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544–2547.
- [216] W. S. Johnson, G. H. Daub, in *Org. React.*, American Cancer Society, **2011**, pp. 1–73.
- [217] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.

- [218] S. A. Matlin, R. Zhou, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1984**, *7*, 629–631.
- [219] Q. B. Cass, A. L. Bassi, S. A. Matlin, *Chirality* **1999**, *11*, 46–49.
- [220] H.-X. Jiang, X.-X. Cao, H. Huang, B. Jiang, *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2437–2441.
- [221] V. V. Vu, T. T. Nhung, N. T. Thanh, L. V. Chinh, V. D. Tien, V. T. Thuy, D. Thi Thao, N. H. Nam, A. Koeckritz, T. K. Vu, “Synthesis and Biological Evaluation of New (–)-Gossypol-Derived Schiff Bases and Hydrazones,” DOI 10.1155/2017/3687182 can be found under <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2017/3687182/abs/>, **2017**.
- [222] T. An, W. Ouyang, W. Pan, D. Guo, J. Li, L. Li, G. Chen, J. Yang, S. Wu, P. Tien, *Antiviral Res.* **2012**, *94*, 276–287.
- [223] Y. Si, D. Zheng, L. Huang, *Yao Xue Xue Bao* **1990**, *25*, 423–429.
- [224] R. G. Fish, P. W. Groundwater, J. J. G. Morgan, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 873–876.
- [225] J. Wei, M. F. Rega, S. Kitada, H. Yuan, D. Zhai, P. Risbood, H. H. Seltzman, C. E. Twine, J. C. Reed, M. Pellecchia, *Cancer Lett.* **2009**, *273*, 107–113.
- [226] J. Wei, J. L. Stebbins, S. Kitada, R. Dash, W. Placzek, M. F. Rega, B. Wu, J. Cellitti, D. Zhai, L. Yang, et al., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4166–4176.
- [227] S. A. Matlin, R. Zhou, G. Bialy, R. P. Blye, R. H. Naqvi, M. C. Lindberg, *Contraception* **1985**, *31*, 141–149.
- [228] W. Nai-Gong, Z. Lan-Fang, G. Muz-Hen, L. Hai-Peng, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *20*, 21–24.
- [229] M. D. Shelley, L. Hartley, P. W. Groundwater, R. G. Fish, *Anticancer. Drugs* **2000**, *11*, 209.
- [230] C. L. Oliver, J. A. Bauer, K. G. Wolter, M. L. Ubell, A. Narayan, K. M. O’Connell, S. G. Fisher, S. Wang, X. Wu, M. Ji, et al., *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 7757–7763.
- [231] L. Lan, C. Appelman, A. R. Smith, J. Yu, S. Larsen, R. T. Marquez, H. Liu, X. Wu, P. Gao, A. Roy, et al., *Mol. Oncol.* **2015**, *9*, 1406–1420.
- [232] F. Soxhlet, *Polytech. J* **1879**, *232*, 461–465.
- [233] F. P. Capote, M. D. L. de Castro, *Analytical Applications of Ultrasound*, Elsevier, **2007**.
- [234] J. P. and J. C. C. Barry, *Flore de Mauritanie, Tome 2, Regroupe Lui, Les Pteridophytes, Les Chlamydospermes, et Les Angiospermes Monocotyledones*, n.d.
- [235] “MUNIER Pierre - L’Assaba. Essai monographique,” can be found under <http://soumbala.com/l-assaba-essai-monographique.html>, n.d.
- [236] *Anim. Feed Sci. Technol.* **2014**, *195*, 120–128.
- [237] L. Lacombe, A. Dalkafouki, N. Kunesch, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 277–280.
- [238] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- [239] J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4233–4233.
- [240] Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155–3212.
- [241] L. Huang, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892–8895.
- [242] A. A. Desai, H. Ren, M. Mukherjee, W. D. Wulff, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1108–1115.
- [243] D. P. Heller, D. R. Goldberg, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10551–10552.
- [244] E. B. Rowland, G. B. Rowland, E. Rivera-Otero, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12084–12085.
- [245] D. Huang, X. Li, F. Xu, L. Li, X. Lin, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2244–2247.
- [246] C.-H. Xing, Y.-X. Liao, J. Ng, Q.-S. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4125–4131.
- [247] F. Xu, D. Huang, C. Han, W. Shen, X. Lin, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677–8680.
- [248] K. Endo, D. Hamada, S. Yakeishi, M. Ogawa, T. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2342–2345.
- [249] C. Pintiala, A. M. Lawson, S. Comesse, A. Daïch, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2853–2857.
- [250] T. Lepitre, C. Denhez, M. Sanselme, M. Othman, A. M. Lawson, A. Daïch, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8837–8849.
- [251] M. V. S. Boune, B. O. Elemine, T. Lepitre, A. O. Hadou, A. Aliyenne, A. I. Boumediana, A. Daïch, M. Othman, A. M. Lawson, *Phytochem. Anal.* **2017**, *28*, 410–415.
- [252] M. R. Rao, Y. Fang, S. De Feyter, D. F. Perepichka, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2421–2427.
- [253] S. Yang, D. Lu, Y. Zhu, M. Shi, F. Luo, Y. Gong, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6681–6689.
- [254] D. Zhang, Q. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *286*, 1–16.
- [255] C. Li, J. Xing, J. Zhao, P. Huynh, W. Zhang, P. Jiang, Y. J. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 390–393.

- [256] L. Chausset-Boissarie, K. Ghazati, E. LaBine, J. L.-Y. Chen, V. K. Aggarwal, C. M. Crudden, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 17698–17701.
- [257] P. Preedasuriyachai, P. Charoonniyomporn, O. Karoonnirun, T. Thongpanchang, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1343–1346.
- [258] S. Clavier, M. Khouili, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1533–1540.
- [259] A. V. Ivanov, P. A. Svinareva, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 919–920.
- [260] H. Pellissier, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14868–14917.
- [261] A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823.
- [262] I. Maluenda, O. Navarro, *Molecules* **2015**, *20*, 7528–7557.
- [263] A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587–9652.
- [264] B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886.
- [265] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, *0*, 1723–1724.
- [266] A. Bermejo, A. Ros, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798–15799.
- [267] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- [268] M. C. Willis, L. H. W. Powell, C. K. Claverie, S. J. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1249–1251.
- [269] A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897–4905.
- [270] J. C. Holder, E. D. Goodman, K. Kikushima, M. Gatti, A. N. Marziale, B. M. Stoltz, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5781–5792.
- [271] J. C. Holder, L. Zou, A. N. Marziale, P. Liu, Y. Lan, M. Gatti, K. Kikushima, K. N. Houk, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14996–15007.
- [272] J. C. Holder, A. N. Marziale, M. Gatti, B. Mao, B. M. Stoltz, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 74–77.



## Résumé

Cette thèse décrit une méthodologie innovante d'extraction et d'hémisynthèse simultanée, dénommée **SEChem** (**S**imultaneous **E**xtraction and **C**hemical **M**odification) sur une plante mauritanienne le *Cienfuegosia digitata* Cav. Cette méthodologie présente plusieurs avantages : (a) elle permet d'éviter les étapes critiques au niveau de la séparation et de la purification du gossypol, un polyphénol instable isolé de la plante ciblée (b) elle permet de stabiliser le gossypol thermiquement en le transformant en base de Schiff beaucoup plus stable. (c) elle présente un avantage en termes de réduction du nombre d'étapes et de temps. La même méthodologie a été utilisée pour accéder à des analogues bases de Schiff énantiomériquement purs du gossypol seulement en 2 étapes. Ces dernières transformées efficacement en complexes métalliques énantiomériquement purs se sont montrés être intéressants d'un point de vue catalytique.

## Abstract

This PhD work describes an innovative methodology for simultaneous extraction and semisynthesis, named **SEChem** (**S**imultaneous **E**xtraction and **C**hemical **M**odification) on a Mauritanian plant: *Cienfuegosia digitata* Cav. This methodology offers many advantages: (a) It is a perfect solution to circumvent critical steps in the extraction, separation and purification processes of gossypol that is unstable polyphenol isolated from the targeted plant (b) It allows an *in-situ* preparation of more stable gossypol Schiff base derivatives (c) It shows an important reduction of step number and also the time needed for the process. The same SEChem methodology was used to access enantiomerically pure Schiff base derivatives of gossypol in only two steps. The latter were efficiently transformed into enantiomerically pure metallic complexes that appear to be very interesting in a catalytic reaction.